

〈6〉生活習慣の改善は性周期・排卵回帰の正常化に有効か？ 一時計遺伝子群による性周期・排卵の制御ー

近畿大学生物理工学部遺伝子工学科応用遺伝子工学研究室 天野 朋子

性周期や排卵の回帰を正常に保つには、規則正しく睡眠や食事をとるなど、生活習慣改善の効果が疫学的調査などから示される。しかし、性周期・排卵の制御機構と生活習慣をつなぐ分子的機構についての知見は少ない。本研究では、環境の明暗の繰り返しや食事のタイミングに依存して概日周期的に発現し、転写制御因子として生体の生理を制御する時計遺伝子群の一員である *Per1* と *Per2* に着目し、これらを欠損したマウスの性周期の進行、排卵のプロファイル、及び雌雄同居時の出産の間隔などの繁殖成績について調べ、さらに卵巣にて *Per1* と *Per2* に依存する分子機構の同定を試みた。

Per1/Per2 欠損マウスの性周期の進行は正常であったが、その出産の間隔は野生型マウスに比べて有意に延長し(35.8 ± 1.8 日 vs 32.0 ± 1.0 日, $P < 0.05$)、さらに発情期に排卵の見られる個体の割合が低下していた(93% vs 50% , $P < 0.05$)。そのため、*Per1/Per2* 欠損マウスでは、排卵が起こらないか、そのタイミングが乱れるために、出産の間隔が延長する可能性が示された。排卵は下垂体由来する LH サージが卵巣に働いて誘起される。野生型マウスと *Per1/Per2* 欠損マウスにおける LH サージの有無を検討した結果、*Per1/Per2* 欠損マウスには野生型マウスとほぼ同等の LH サージが観察された。そのため *Per1/Per2* 欠損マウスに観察された排卵のプロファイルの乱れは、その卵巣の機能に依存する可能性が考えられた。卵巣にて *Per1* と *Per2* に制御される機能を特定する手がかりを得るために、我々は野生型マウスと *Per1/Per2* 欠損マウスの卵巣の間で発現量が異なる遺伝子を網羅的に解析した。その結果、野生型マウスの卵巣と比べ、*Per1/Per2* 欠損マウスの卵巣にて発現量が有意に異なる遺伝子が 252 得られた。またこれらの中には、過去の知見より、ヒトやマウスにて欠損した場合、卵胞の発育や排卵に影響し、妊孕性の低下が報告される 16 の遺伝子が含まれていた。本研究の結果は、時計遺伝子群の雌性の繁殖生理への関与と、規則正しい生活習慣が妊孕性の改善を促す可能性を分子的な見地から示すものである。