

令和8年8月28日

世界初！ 黒毛和種子牛から下垂体前駆細胞株の樹立に成功

—繁殖能力向上に資するモデル細胞として期待—

【概要】

鳥取大学農学部共同獣医学科/染色体工学研究センターの樋口雅司准教授らの研究グループは、下垂体前葉^{*1}に存在する性腺刺激ホルモン^{*2}分泌細胞（以下、ゴナドトロフ^{*3}）へ分化^{*4}する「下垂体前駆細胞^{*5}」に該当する細胞株^{*6}を黒毛和種牛において世界で初めて樹立しました。この成果により、これまで産業動物では出来なかった細胞レベルでのゴナドトロフ供給メカニズムの解析が可能になるため、将来的に黒毛和種牛の繁殖能力向上への貢献が期待されます。なお、本研究の成果は、2026年7月31日に生殖生物学分野をリードする国際的な学術誌であるBiology of Reproduction誌で公開されました。

【背景】

哺乳類の生殖機能はHPG軸^{*7}によって厳密に調節されており、特に下垂体前葉のゴナドトロフから分泌される性腺刺激ホルモンが重要な役割を担っています。つまり、ゴナドトロフ数と1細胞から分泌されるホルモン量が繁殖能力と深く関連します。一方、ゴナドトロフは既に運命が決まった細胞でほとんど分裂しないため、まだ運命が決まっていない下垂体幹細胞^{*8}や前駆細胞が分化してゴナドトロフ数を調整していると考えられています。しかしながら、過去の知見は下垂体の摘出や遺伝子組換え実験が容易なマウスなどのモデル動物に限られており、非モデル動物での研究は全く進んでいませんでした。

私たちは以前の研究において、黒毛和種牛から下垂体幹・前駆細胞を分離する方法を確立しましたが、その集団の中からゴナドトロフへ分化する能力をもった前駆細胞を選抜するには至っていませんでした。また、下垂体幹細胞とホルモン分泌細胞の中間に位置する前駆細胞は、幹細胞のような活発な増殖能力が無く、元の組織に近い性質のまま体外培養で維持する手段も確立されていません。

【研究内容】

私たちは、下垂体前駆細胞の維持とゴナドトロフへの分化の切り替えが可能な細胞株の構築を目的に研究を行いました。まず、黒毛和種子牛の下垂体前葉細胞に温度感受性SV40T抗原（SV40T）^{*9}を導入し、複数の非ホルモン産生細胞株を樹立しました。これらの細胞株は、SV40Tが発現する温度（33℃）で培養すると同じ性質を維持したまま細胞増殖が進みました。temperature-sensitive Calf Anterior Pituitary（tsCAP）細胞と名付けたこれら細胞株のうち、tsCAP4細胞は下垂体特異的転写因子PROP1^{*10}を発現していることから下垂体前駆細胞の性質をもつことも証明されました。次に、牛胎仔血清入りの培地に懸濁

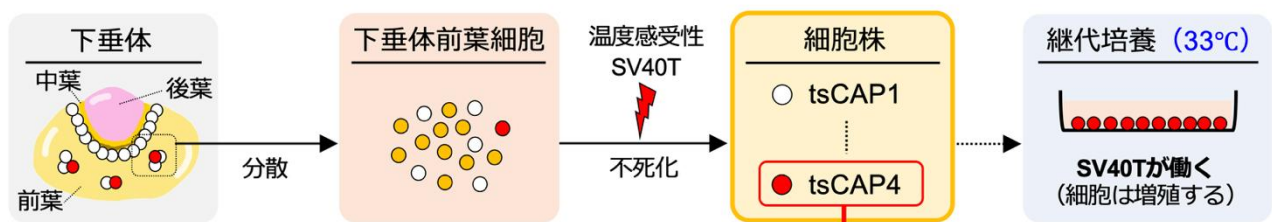
した tsCAP4 細胞を SV40T が抑制される温度（37℃）で三次元培養したところ、細胞増殖が停止し、一部の細胞が性腺刺激ホルモン陽性になりました。以上の結果から、tsCAP4 細胞はゴナドトロフへの分化能力をもつ下垂体前駆細胞株であることが明らかになりました。

【今後の展開】

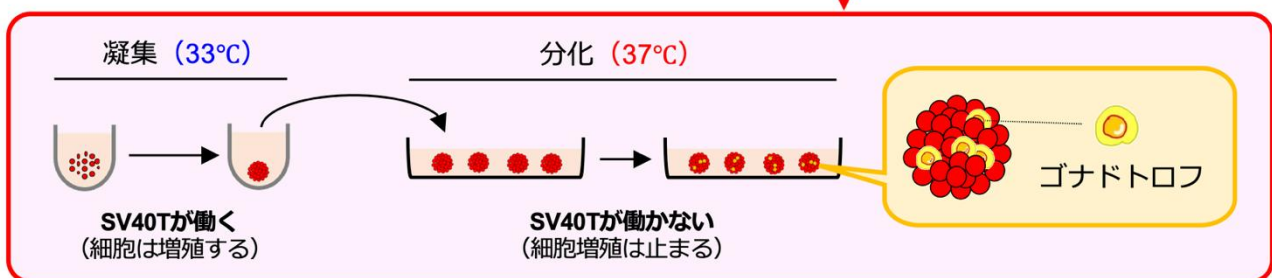
本研究では、条件的に細胞増殖と分化の切り替えが可能な子牛下垂体前駆細胞株の構築に成功しました。これは下垂体前駆細胞を実験室レベルで安定的に利用できるようにした点で大変重要な成果です。また、ホルモン分泌細胞への分化メカニズムを調べるツールとしても有用です。今後は、tsCAP4 細胞の分化誘導系を用いてゴナドトロフ供給メカニズムの解明とその数を調節する因子の同定を目指して研究を進め、黒毛和種牛をはじめとした産業動物の繁殖能力向上に貢献していきたいと考えています。

【図説】

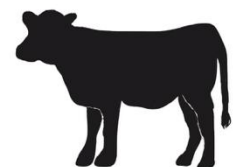
細胞株の樹立



分化能力の評価



- 下垂体幹細胞 (PROP1陰性)
- 下垂体前駆細胞 (PROP1陽性)
- ホルモン分泌細胞



【用語解説】

- *¹下垂体前葉：ストレス応答、代謝、成長、生殖および泌乳などの生体機能の調節に寄与する、6種類ホルモンを分泌する内分泌器官のこと。下垂体の主部とも呼ばれる。
- *²性腺刺激ホルモン：下垂体前葉から分泌される、性腺（卵巣や精巣）を刺激して性ホルモンの分泌と卵子や精子の形成を促すホルモンのこと。ゴナドトロピンとも呼ばれる。
- *³ゴナドトロフ：性腺刺激ホルモン（ゴナドトロピン）を分泌する内分泌細胞のこと。
- *⁴分化：まだ役割が決まっていない細胞が特定の機能や形を持つ細胞に変化すること。
- *⁵下垂体前駆細胞：幹細胞から生まれる、ホルモン分泌細胞へと分化が進む途中にある細胞のこと。
- *⁶細胞株：生体から単離した細胞や遺伝子に何らかの手を加えた細胞が、一定の性質を保ったまま長期間にわたって安定的に増殖・培養できる状態になったもの。
- *⁷HPG 軸：視床下部、下垂体および性腺の3つの臓器が連携してホルモンの分泌を調節し、生殖機能を制御する重要な仕組みのこと。Hypothalamic-Pituitary-Gonadal の頭文字をとって HPG 軸と呼ばれる。
- *⁸下垂体幹細胞：下垂体を構成する様々な種類の細胞への分化能力をもつ細胞のこと。
- *⁹温度感受性 SV40T 抗原 (SV40T)：温度によって細胞増殖のオンとオフを切り替えられる条件的不死化遺伝子のこと。33℃では SV40T が発現して無限に細胞増殖が進行するが、37℃では SV40T が失活して細胞増殖が停止する。
- *¹⁰PRO1：下垂体の発生や細胞分化に関わる下垂体特異的転写因子のこと。

【研究支援】

本研究は、JSPS 科研費 (JP20K21371)、一般財団法人旗影会 (2022C047; 2024C034) および公益財団法人鳥取バイオサイエンス振興会の支援により実施されました。また、検体の採材等にあたり鳥取県鳥取家畜保健衛生所および倉吉家畜保健衛生所に御協力頂きました。

【論文情報】

題目 : Production of calf anterior pituitary progenitor cell line for conditional regulation of gonadotroph differentiation

著者 : Chihiro Iwamoto, Ai Oguchi, Suzuka Yoshimoto, Masashi Higuchi (責任著者)

掲載誌 : Biology of Reproduction

DOI : <https://doi.org/10.1093/biolre/ioag162>

【本件に関する問い合わせ先】

鳥取大学農学部共同獣医学科
獣医生化学教育研究分野 樋口 雅司
電話 0857-31-5507
Mail mhiguchi@tottori-u.ac.jp

【本件の取材申込について】

鳥取大学広報・基金室
(ブランディング推進室 広報企画係)
電話 0857-31-5006 FAX 0857-31-5018
Mail toridai-kouhou@ml.adm.tottori-u.ac.jp