

哺乳類の生殖内分泌学に関する研究

○田谷一善

東京農工大学名誉教授

哺乳類を中心にして生殖内分泌学の研究を進めました。本講演では、2つの研究成果の概要を紹介します。

1. 泌乳動物の卵巢機能抑制機構とストレスによる性腺機能抑制機構に関する研究

乳牛は、年々改良されて搾乳量が増加した半面卵巢機能が低下して受胎率が下がるのが問題となりました。泌乳中の母親は、排卵が停止することが昔から知られており、自然の摂理とも考えられていました。しかし、泌乳中の母親で、卵巢機能が抑制され排卵が停止する生理学的メカニズムについては不明でした。そこで、ラットをモデル動物として、「泌乳動物における視床下部・下垂体・卵巢機能調節機構に関する研究」を進め、乳子による吸乳刺激が母親の視床下部からの性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 分泌を抑制して、結果として下垂体前葉から黄体形成ホルモン (LH) と卵胞刺激ホルモン (FSH) の2種類の性腺刺激ホルモンの分泌量が低下して卵巢で卵胞発育が抑制される事実を明らかにしました。母親の GnRH 分泌抑制には、乳子による吸乳刺激が母親の視床下部から副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) と β エンドルフィンの分泌を促進し、この CRH と β エンドルフィンが GnRH 分泌を強く抑制するメカニズムが関与する事実を明らかにしました。また、泌乳動物における性腺刺激ホルモンの抑制は、ストレス負荷時に認められる性腺機能抑制現象と類似した内分泌学的メカニズムであることを明らかにしました。このような性腺機能抑制は、外因性に LH を投与することにより速やかに回復することから、泌乳動物の卵巢機能不全やストレスによる性腺機能不全を治療する上での基本的知見となりました。

2. 性腺ホルモン「インヒビン」による哺乳類の排卵数調節機構に関する研究

<インヒビンの生理作用の解明>

哺乳類の雌は、多排卵動物と単排卵動物に分かれます。1回の排卵でラット、マウスやハムスターは12~16個の卵を、モルモット、ヒツジやヤギは2~4個の卵を、霊長類、ウシ、ウマやゾウは1個の卵をそれぞれ排卵します。いずれの動物でも片側の卵巢を摘出しても、排卵数が半減することはなく、残された卵巢からその種に固有の数の卵が排卵されます。このような動物種に固有の排卵数は、どのようにして決定されるのか？この問題は生殖生理学上極めて重要な問題ですが、メカニズムは不明でした。そこで、「哺乳類の排卵数調節機構」の解明を目指して一連の研究を進め、卵巢から分泌される糖蛋白ホルモン「インヒビン」が排卵数調節ホルモンである事実を明らかにしました。

卵巢での発育卵胞数(排卵数)は、下垂体前葉から分泌される FSH によって調節されています。雌に、FSH 作用の強いホルモンを投与すると、その種に固有の数以上の多数の卵を排卵させることが出来ます。逆に FSH の分泌量を低下させると、排卵数を減少させ

ることが出来ます。つまり、発育卵胞数（排卵数）は、**FSH** の分泌量によって決定されます。すなわち、卵巣に作用して卵胞数を増加させる主要なホルモンは、**FSH** であり、**FSH** の分泌量を調節することにより発育卵胞数が調節されます。従って、**FSH** の分泌量を抑制的に調節するホルモン「インヒビン」が発育卵胞数を調節するホルモンである事実を一連の研究結果から明らかにしました。

< インヒビンを応用した新しい過排卵誘起法の開発 >

インヒビンに関する一連の研究の過程で、インヒビンの抗体を雌に投与して免疫学的に内因性インヒビンを中和すると、抗体の投与量に依存して血中 **FSH** 濃度が上昇して排卵数が増加する事実を明らかにしました。この現象は、ラット、マウス、ハムスター、モルモット、ウシ、ウマ、ヤギでも同様に認められました。この現象は、投与したインヒビンの抗体により内因性インヒビンの生物作用が中和され、下垂体前葉にインヒビンが作用出来ないために、下垂体前葉は大量の **FSH** を分泌し続け、この大量の **FSH** を受けた卵巣に、沢山の卵胞が発育して過排卵が起こる事実を解明しました。この方法を用いるとこれまで外因性ホルモンの投与により過排卵誘起が困難とされていた動物でも有効であることから、胚移植の際に多数の卵を必要とする場合やトランスジェニック動物あるいはノックアウト動物からの卵の採取等には有力な方法として使用できます。

以上の一連の研究から、哺乳類の生殖機能は、単排卵動物でも多排卵動物でも、季節繁殖動物でも周年動物でもステロイドホルモンとインヒビンにより視床下部・下垂体・性腺軸が調節されることを実験的に証明しました。また、生殖機能の調節には、様々なストレスや環境要因等が密接に関与する事実を明らかにしました。これらの研究成果は、動物の性腺機能不全の治療にも重要な基礎知識となりました。