

繁殖制御の応用化に向けた排卵と黄体退行の調節機序の基礎研究：
生理活性脂質群の役割

北里大学獣医学部・准教授 久留主 志朗

■ 目的

ラットの性腺刺激ホルモン誘発性排卵モデルを用いて、progesterone (P4) が排卵に及ぼす影響を顆粒層細胞の機能と形態に特に着目して観察した。また偽妊娠モデルを用いて、黄体局所のアラキドン酸カスケード系が黄体の機能 (P4 分泌) と形態 (黄体細胞のアポトーシスとマクロファージの誘引活性) に及ぼす影響も調べた。

■ 方法

[1] 性腺刺激ホルモン (eCG と hCG) 処理したラットに、P4、P4 受容体作動薬 (MP)、P4 受容体拮抗薬 (RU486)、P4 合成阻害薬 (trilostane) を hCG と同時に投与し、卵胞の経時的 (0 ~ 24 時間後) 変化を検討した。卵胞の P4 合成は血中濃度を RIA で、prostaglandin (PG) E2 合成は EIA キットで測定した。顆粒層の一般組織像、並びに増殖やアポトーシスについては HE 染色、BrdU 取り込み活性、TUNEL 法で検討した。機能発現のマーカースとして StAR/cyclooxygenase (COX)-2 発現を免疫組織化学的に検索した。排卵数は卵管膨大部を観察することで計測した。[2] 偽妊娠ラットの 6 あるいは 9 日目に卵巣嚢内に、Group IVA PLA2 阻害薬 (AACOCF3)、COX-1 阻害薬 (SC560)、COX-2 阻害薬 (NS398) を PGF2 α と同時に偽妊娠 6 日目あるいは 9 日目の卵巣嚢内に投与し、以後血中濃度、黄体のアポトーシス、マクロファージの浸潤度合いを細胞マーカースの免疫染色で検討した。

■ 結果および考察

[1] hCG 刺激後、卵胞の P4 合成が一過性に上昇したが、これを外生的に P4 あるいは MP を投与することで増強すると排卵数は減少した。また RU486 で内因性 P4 作用を阻害した場合や trilostane で P4 合成を阻害した場合にも排卵数は減少した。P4 作用の増強による排卵阻害には、P4 と PGE2 合成の抑制、これに伴う StAR と COX-2 の発現の減少、さらに顆粒層組織が非薄化するとともに、細胞増殖の低下とアポトーシスの亢進が認められた。RU486 及び trilostane での排卵阻害には P4 合成と StAR 発現の低下傾向を示し、COX-2/PGE2 系はそれほど影響を受けないものの、顆粒層の細胞増殖の低下が認められた。以上の結果より、hCG 刺激後の排卵には顆粒層を中心とした P4 の合成と作用が適切に行われることで、さらに顆粒層の分化と機能発現を含むカスケードが適切に進行することで排卵に至ると考えられた。[2] 偽妊娠 6 日目の AACOCF3 と NS398 投与は黄体の P4 分泌低下を抑制したが、9 日目では無効であった。AACOCF3 投与群では特に黄体ステロイド産生細胞のアポトーシスが有意に抑制され、またマクロファージの浸潤も完全に抑えられた。NS398 や SC560 は、アポトーシスを一部抑制するものの、総じてその黄体退行抑制効果は有意ではなかった。

■ 結語

卵巣の周期性を規定する排卵と黄体退行には、ステロイドホルモンである P4 とエイコサノイドの PG が、前者では相互刺激的に、後者では相反的に作用することで卵巣機能を調節することが示唆された。P4 及び PG の合成あるいは受容体拮抗薬は、卵巣直接的に作用して生殖の調節剤として汎用できる可能性を示した。