

視床下部キスペプチン神経系の生理機能に着目した 卵胞嚢腫発生メカニズムの解明

名古屋大学大学院生命農学研究科・准教授 大蔵 聡

■ 目 的

家畜の卵胞嚢腫は、生産性を低下させ、畜産経営に重大な損失をもたらす繁殖障害である。卵胞嚢腫に罹患したウシの卵巢では、成長した卵胞が排卵することなく異常な大きさにまで発育を続けて存在し、罹患牛の多くは無発情となる。この原因のひとつは、排卵を調節する脳機能の異常が原因とみられるが、その発生メカニズムは未だ不明であり、卵胞嚢腫発症メカニズムの解明を通じて、より確実な治療法および予防法の確立が急がれている。

家畜の生殖を調節する視床下部-下垂体-性腺軸では、視床下部からの性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)のパルス状放出に対応して下垂体から黄体形成ホルモン(LH)がパルス状に分泌され、卵巢における卵胞発育を刺激する。卵胞が十分に発育し、排卵可能な成熟卵胞となると、エストロジェンの分泌が著しく増加し、正のフィードバック作用により GnRH および LH のサージ状分泌を誘起し、排卵を誘発する。一部の卵胞嚢腫では、エストロジェンが高濃度に存在するにもかかわらず排卵が起きないことから、排卵を誘起する GnRH/LH サージの欠如が卵胞嚢腫発生の直接的な要因として想定される。本研究では、エストロジェンの正のフィードバック作用を仲介し、サージ状の GnRH/LH 分泌を制御すると想定されている脳内キスペプチン神経系の機能不全が卵胞嚢腫の発生機序であると仮定し、そのメカニズムの解明を行うことを最終的な目的としている。そのためのツールとして、今回は卵巢摘出シバヤギを用いて、エストロジェンの連続注入を行い、LH サージを誘起する実験モデル系を作出することを試みた。

■ 方 法

実験には、卵巢を摘出した雌シバヤギを用いた。あらかじめ両側の頸静脈に、採血およびエストロジェン連続注入のためのカテーテルを留置した。2時間おきの採血を開始(0時とする)後、4時から20時までの16時間にわたり、エストラジオール-17 β (E2)溶液(0.3 μ g/ml)を10ml/h(3 μ g/h)の注入率で連続注入した。2時間おきの採血は24時まで継続し、血漿中 LH および E2 濃度をラジオイムノアッセイにより測定した。

■ 結果および考察

E2の連続注入により、供試した4頭中3頭でサージ様の LH 分泌の上昇が観察された。しかし、LH 濃度は E2 の連続注入の終了後に上昇した。残りの1頭では、E2 の連続注入終了後に若干の LH 濃度上昇が観察されたが、サージ様の血中濃度上昇までには至らなかった。また、E2 の連続注入により、すべての個体において、サージ様の血漿中 E2 濃度の上昇が観察された。本実験の結果から、卵巢摘出シバヤギにおいて、エストロジェンの連続注入により LH サージを誘起することが可能であることが確認された。しかし、LH サージの開始時間は16時間の E2 連続注入が終了した後であり、LH サージが終わって基底レベルの血漿中 LH 濃度に戻るまでを観察することはできなかった。E2 の連続注入により得られた血漿中 E2 濃度の上昇が十分でなかった可能性があり、そのために LH サージが誘起される時間が遅れたと考えられた。

■ 結 語

本実験により、卵巢摘出シバヤギにおいて、エストロジェンの連続注入により LH サージを誘起できる実験モデル系を確立することができた。今後は、GnRH/LH サージ発生メカニズムにおけるキスペプチンの生理的役割の解明をめざすとともに、シバヤギを用いて卵胞嚢腫発症モデルを確立し、その脳内キスペプチン発現や、キスペプチンニューロンのネットワーク形成に異常を示すか否かなどを調べることで、卵胞嚢腫発生メカニズムの解明につなげていきたい。