哺乳類の生殖パターン

鈴木 善祐, 高橋 迪雄

Yoshisuke SUZUKI Michio TAKAHASHI

東京大学農学部家畜生理学教室

生理学の研究は伝統的に、生体の恒常状態をつくりだしている要因をみつけることに研究の中心があった。しかし、哺乳動物の雌にみられる生殖活動の最大の特徴は、恒常状態が存在しないことにあり、常に刻々と変化する機能状態が観察される。したがって、生殖生理学の研究は、好むと好まざるとにかかわらず、現象を動的な立場でとらえることが必要とされてきた。ホルモン環境のわずかな変化の集積は、やがて誰の目にも明らかな生殖周期の発現という結果になって現われてくる。一つの結果は次の現象の原因となり、因果の鎖を形づくる。そこで、機能状態の変化をもたらしただ原因を理解するためには、ある現象では日の単位で追跡すればよいが、別の現象では時間、さらに分の単位で追跡しなければならないことも起こってくる。妊娠という長期にわたる生理現象でも、いくつかの生理指標は刻々と変化しているはずであり、もしそうでなければ受精から分娩に至る妊娠の進行は考えられないことになる。これら周期活動を裏づけている形態的、生化学的過程、また周期をつくりだしている内分泌的機構の解明に関する研究は、常に進歩を続けている。

本稿では、哺乳類の生殖パターンの特徴ということを中心に、これらの研究成果を基に筆者らの研究を交え、生殖生理学に携わってきた者の一人として、現在の考え方、あるいは立場などをとりまとめてみることを試みた。

I. 哺乳類にみられる生殖周期⁽¹⁾

哺乳類を特徴づける生殖パターンは、雌にみられる。雌の完全生殖周期は、ごく特別なものを除けば図1に示したように、卵胞发育、排卵、妊娠、泌乳と連なる一連の現象の繰り返りで、妊娠相と泌乳相が加わっていることが、他の脊椎動物から哺乳類を特徴づけている。この2相のうち、哺乳類の特徴という点では泌乳に重みがかかるが、生殖パターンの特徴という点では、妊娠を第一にあげるのが妥当であろう。

妊娠は、受精によって結果した新たな生命体がある程度外部環境に適応可能となるまで子宮内の保護環境におかれ、その間、多くの種では胎盤依存の栄養補給を受けて、胎内発生を続けている状態と理解される。胎内発生は哺乳類のみにみられる現象ではないが、胎盤の形成とそれを通じての栄養補給、また妊娠維持の内分泌的機構は、特異的な点としてあげられる。妊娠期には、旺盛

図1 哺乳動物の完全生殖周期 (交尾・受精を伴った生殖周期)

な黄体ホルモンの持続的分泌が起こり、これは母体が妊娠を維持するためには必須の条件である。この黄体ホルモンの分泌が持続すること、すなわち黄体相の存在は、哺乳類の生殖パターンの特異点であり、以下にその仕組み、動物種による違いなどについて検討してみたい。

図1に示した完全生殖周期のパターンは、種によっても基本的には異なるところはない。ただ、環境が季節的に変わる地域に棲む動物の多くでは、泌乳相が初生動物にとって最も恵まれた環境におかれるように適応しており、他の相がこれに伴って特定の季節に出現してくようになる。発情は、卵胞の成熟に伴って高まる末梢血中の estrogen (卵胞ホルモン) 濃度が、中枢に作用することが主な誘因となって、排卵の少し前から雌動物に雄の交尾を許容する行動として現われてくる。発情期の限界が明確でない霊長類のいくつかの種、および後述するウサギ型の性周期を示す動物を除いては、発情期以外の雄の交尾行動は、攻撃型行動パターンに類似した反射行動を雌に解発して、交尾は決して成功しない。このように、発情期の出現は外部徴候として最も目立つ現象で、この出現がみられる季節を繁殖季節といい、北半球では泌乳期が春にるように、妊娠期の長短に従ってその出現のタイミングが決まっている。家畜化の過程でこの適応は淘汰されることが多いが、ウマ、ヒツジ、ヤギなどではこの適応性を残している。

さらに、図1の下に示したように、遅延着床、すなわち受精卵がすぐに着床せず見かけ上妊娠期が延長する種がみられるが、これは泌乳相に加えて、発情期も適当な季節に来るように、妊娠期を引き延ばしている現象と理解される。遅延着床に注目すれば、もう一つ別の型が存在する。これは泌乳中に受精が起こった場合に、着床が遅れる現象である。たとえば、ラットでは分娩直後に排卵と発情が起こり、雄と同居させておけば交尾し受精する。通常、受精卵は数日のうちに着床するが、この場合

は分娩後開始した哺乳が続く限り、受精卵は未着床のまま生存を続ける。そして哺乳仔が何らかの理由で失われたとき、この卵はただちに着床し、通常の妊娠相に入る。これもまた子孫を効率よく増やすための一つの適応と考えられる。

II. 黄体ホルモン (progestin) の意義⁽²⁾

黄体ホルモンの分泌相を持つことが哺乳類の特徴であることを述べたが、次に黄体ホルモンの意義について考えてみたい。このホルモンは、その名のごとく主として卵巢の黄体から分泌されるステロイドである。しかし、黄体ホルモンは黄体以外からも分泌されるので、以下 progestin と呼ぶことにする。実際に生体で分泌されている主な progestin は、図2にあげた progesterone と 20-dihydroprogesterone (図の 20-OHP、以下同様に略す) の2つのステロイドで、20-OHP には α と β の立体異性体があって、ヒト、ウシなどでは β 、ラット、ウマなどでは α が分泌されている。ラットで得られた知見から類推すれば、progesterone が黄体相の始めに新生さ

図2 ステロイドホルモンの生合成経路

カッコ内は炭素原子数、枠内は分泌されるホルモン

れた黄体から分泌されるのに対し、20-OHP は以前の黄体相から持ち越された黄体または黄体相末期の黄体から分泌され、生理活性はほとんど認められない。したがって、哺乳類を通じて、progesterone が唯一の progestin と考えてもよい。

生合成経路は図2に示したように、progesterone は他のステロイドホルモンの中間生成物としても位置づけられる。androgen (雄性ホルモン)、estrogen (卵胞ホルモンまたは発情ホルモン)、corticoid (副腎皮質ホルモン) は、哺乳類以下の動物にも存在し、かつ生理作用もみられるので、progesterone は哺乳類に特異的なステロイドでなく、既存のステロイド生成系の中間生成物が生殖にとって特異的地位を獲得し、かつその主たる生産母地としての黄体が導入されたものと考えることができる。

Progesterone の主な生理作用を表1に示した。このものは受精卵の着床、妊娠維持に不可欠な作用を持つほかに、中枢を介して下垂体から分泌される蛋白性のホルモンである性腺刺激ホルモンの分泌に影響を与える。中枢に対する progesterone の作用は、progesterone が末梢血流に乗って中枢に達した後に出現するわけであるが、末梢血中の progesterone 濃度の変化には、副腎由来の progesterone も若干関与している。progesterone の持続分泌がみられるような相では、排卵は決して起こらない。しかし、このようなときにも、性腺刺激ホルモンの一つであり、排卵を誘起する作用のある LH (黄体形成ホルモン) を投与すれば排卵は誘起できるので、progesterone の無排卵状態を維持する作用は、中枢を介して LH の分泌を抑制することによって成立していると考えられる。これらの作用には種による違いは基本的

には存在しない。以上、哺乳類に共通する progesterone の意義を記したが、分泌の機構などをくわしく吟味すると著しい種差が認められるので、以下その点について記述を進めたい。

III. 黄体の機能の支配^(1,3)

黄体の形態と機能を支配する因子を表2にあげた。排卵直前に卵胞から分泌される一過性の progesterone 分泌と、排卵に引き続く黄体の形成とは LH に依存し、種属差は認められない。黄体の維持と progesterone の持続分泌は、刺激因子と退行因子の二重支配を受けているが、いずれがより主要な因子であるかは、種により黄体の新旧により違ってくる。黄体刺激因子 (luteotrophic hormones, 以下 LTH) は、おそらく prolactin (プロラクチン) と LH の両者で、黄体機能の両者に対する依存度も、種により、黄体のステージの違いにより、変化すると考えられる。機能黄体を持つ動物に上述の LTH を補給しても、一般に黄体の退行は防げないので、LTH 作用に打ち勝つ退行因子の介在が推定され、下垂体性および子宮性の因子が指摘されている。とくに、最近では prostaglandins を生理的な退行因子と考える見方も有力で、この場合の作用様式の一つの仮説として、子宮よりオーバーフローした prostaglandin が黄体に局所的に作用して退行をもたらすとの考えもある⁽⁴⁾。しかし、種々の点から、これのみが退行因子であるとは考えられず、別に下垂体を經由する退行のメカニズムがあることは間違いない。黄体の退行は、これらの退行因子が複雑にからみ合って起こると考えられるが、いったん機能低下状態に陥った黄体に対して、前述の LTH はこの状態をさらに促進することが知られており、LH は progesterone

表 1 持続的 progesterone 分泌の主な生理作用

A. 中枢作用 (中枢神経を介する作用)		
1) 性腺刺激ホルモンに対する フィードバック作用	プロラクチン分泌 排卵ホルモン分泌	促進 抑制
2) 運動活性		抑制
3) 交尾許容性		抑制
4) 食欲		促進
5) 熱損失 (体温)		減少(上昇)
B. 末梢作用		
1) 卵着床	子宮内膜増殖反応, 脱落膜腫形成反応	
2) 妊娠維持	子宮運動抑制, estrogen, オキシトシンの対子宮作用抑制	
3) 乳腺発育	乳腺胞形成	
4) その他 estrogen に対する 協同または拮抗作用		

表 2 黄体の形態または黄体ホルモン分泌を支配する因子

黄体形成 (一過性 progesterone 分泌の促進)	黄体刺激因子 (持続的 progesterone 分泌の促進)	黄体退行因子 (progesterone 分泌の抑制)
下垂体性 LH (すべての種)	下垂体性 プロラクチン LH 胎盤性 LH 様(霊長類など) FSH 様(ウマなど) プロラクチン様 (ラット, マウスなど) Estrogen (ウサギなど)	下垂体性 LH FSH (卵胞刺激ホルモン) プロラクチン 子宮性 prostaglandins 他の因子(?)

表 3 妊娠期における progesterone (prog.) 黄体刺激ホルモン (LTH) の分泌母地

類	型	妊娠後半期における必要性		例	
		下垂体	卵巢	(妊娠日数)	
[I]	下垂体 LTH 胎盤 LTH 依存的黄体由来 prog. 胎盤由来 prog. 胎盤由来 prog.	なし	なし	ウマ (335)	ヒト (280)
[II]	下垂体 LTH 依存的黄体由来 prog. 胎盤由来 prog.	なし	なし	ヒツジ (150)	モルモット (68)
[III]	下垂体 LTH 依存的黄体由来 prog. 胎盤由来 prog. 胎盤由来 prog.	なし	あり	ラット (22)	マウス (22)
[IV]	下垂体 LTH 依存的黄体由来 prog.	あり	あり	ウサギ (31)	ヤギ (150)

から生理活性のない 20-OHP への代謝, prolactin は黄体の形態的退行をそれぞれ促進する。

妊娠維持に progesterone はどの種でも必須であるが、このときの分泌を持続させる仕組みには大きな種属差がある。その概要を 4 つの型に分けて表 3 に示した。最も複雑な経過をとるのが [I] のウマやヒトで、妊娠初期の progesterone 分泌は下垂体 LTH に依存しているが、次に胎盤が LTH の分泌を開始して、黄体の progesterone 分泌は補強、延長され、さらに、後期は卵巢に代って胎盤が progesterone までも分泌するようになる、という 3 段階の変化を示す。これと対照的なのは [IV] のウサギ、ヤギなどで、全期間下垂体性の LTH に依存し、かつ産生母地は終始黄体である。[II] と [III] は両者の中間型で、[III] のラット、マウスなどでは [I] の型の初めの 2 つの相で成り立ち、胎盤が progesterone を分泌することはない。[II] のヒツジ、モルモットなどは [I] の真中の相が欠けた型で構成され、progesterone の分泌母地は胎盤に移る。

下垂体から分泌される LH および prolactin は、前者は分子量約 26,000 (ヒト) から 44,500 (ウマ) の糖蛋白、後者は分子量約 24,000 (ヒツジ) の単純蛋白で、種属間でアミノ酸配列には強い類似性はあるが、アミノ酸組成においては明らかに違いがある。これらの下垂体ホルモンの名前は、特定の化学構造に対して命名されたものではなく、それらの生理作用に基づいて命名されたものである^(5,6)。胎盤より分泌され、下垂体の性腺刺激ホルモンに類似する作用を示す蛋白を総称して、胎盤性性腺刺激ホルモンといい、妊婦尿から得られるヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (HCG)、妊馬の血清から得られる妊馬血清性性腺刺激ホルモン (PMSG) は、大量かつ手軽に得られるので、下垂体性の性腺刺激ホルモンに代るホルモ

ン製剤として広く用いられてきた。胎盤性性腺刺激ホルモンは、同種内でも下垂体のそれと化学構造が異なっていることが知られている。したがって、妊娠後半に胎盤由来の LTH に黄体の progesterone 分泌が依存している動物種では、胎盤より LH および prolactin 作用を有する 1 つまたは複数のホルモンが分泌されていることが予想される。

IV. 不完全生殖周期

完全生殖周期の基本的パターンに種属差のないことをすでに記したが、受精が成立しないときに繰り返される周期、すなわち不完全生殖周期のパターンは著しい種属差がみられる。これを図 3 に模式的に分類した。交尾しても受精しないとき、たとえば雄の精管が結紮されていて精子が雌の生殖道に入らない場合とか、雌の卵管が閉鎖している場合などは、図 3 の (A) に示したような共通のパターンが認められ、イヌ、キツネなどの例外を除き、妊娠期より短い progesterone の分泌相が存在し、黄体は賦活化される。この相は、黄体相または種によって偽妊娠と呼ばれる。黄体期が終了すると再び次の排卵が起こるわけであるが、黄体期の終了と排卵との間に、種によって長短はあるが次に排卵の予定される卵胞の発育が起こってくる時期があり、この時期を卵胞期と呼ぶ。霊長類では、排卵と排卵のほぼ中間で、血中 progesterone の低下に伴って子宮内膜の剥離による出血、すなわち月経が観察されるので、これより前を黄体期、月経より排卵までを卵胞期と呼びわけている。排卵より月経まで、progesterone の血中濃度は一峰性のピークを示して推移し、月経以後、すなわち卵胞期にはきわめて低い値に終始する。ウマでも黄体期の終了後、次の排卵が起こるまで約 8 日間 progesterone のレベルは低値を続け、この間卵胞の発育、発情の出現が比較的長期にわたって続く。しかし、他の多くの種で progesterone の低下がみられるのは排卵の 2, 3 日前で、このような観点からすると、卵胞期の長さは、霊長類、ウマなどを除いては一般にかなり短いことになる⁽⁷⁾。

図 3 の (B) に示したのは、交尾またはこれに匹敵する刺激がないときのパターンである。このようなとき、

(A) 不妊交尾のあるとき

哺乳類全般に共通

(B) 雄不在のとき(性周期)

図 3 哺乳動物の不完全生殖周期(受精を伴わない生殖周期)

すなわち交尾がなく、もちろん受精も成立していないようなときに繰り返される周期は、性周期(または発情周期)ともいい、“生殖”周期とは異なったカテゴリーであることに注意されたい)と呼ばれ、多くの哺乳類が示すのは[I]の完全性周期型で、これは(A)とまったく等しい。したがって、[I]の型を示す種の性周期については、不妊交尾(受精の起こらなかった交尾)の有無は言及されないのが普通である。

ところが、[II]のラットなどでは、不妊交尾の有無は大きな影響を持ち、性周期においては排卵後黄体の形態的形成が起こるにもかかわらず、progesteroneの分泌相は存在せず、直ちに卵胞期へ移行する。この型の性周期は不完全性周期と呼ばれることがある。[III]の型に属する動物はとくに交尾排卵動物と呼ばれ、黄体相のみか、排卵の相まで消えてしまい、交尾のない限り排卵は起こらない。なお、交尾排卵動物に対して上述の[I]、[II]の動物は、自然排卵動物と呼ばれる。[III]に属する動物のうちネコでは、卵胞群の消長に周期性がみられ、

したがって発情期の出現にも周期性がみられる。しかし、ウサギでは、成熟卵胞が常時發育してきて常に発情状態にあり、交尾があれば常に排卵可能である。[III]の動物では性周期という言葉は実際にはなじみにくい。

このように眺めてくると、一見画一的で種属差のないようにみえるprogesteroneの持続分泌相も、これを支配する仕組みには多様性のあることがわかる。そして、雄不在のときのパターンにおいてはさらに著しい変異がみられる。

進化過程において新たに導入された形質ないしその関連機構には、大きな差異がみられることはしばしば言及されるところであるが、哺乳類のprogesterone分泌に関してもこのことがよく当てはまる。

V. 異なった性周期パターン間の関連性

生殖生理学の分野では、その当初より実験動物としてラットが多用されてきた。理由はさまざまあるが、経済性の側面が大きかったことは否定できない。しかし、前節で述べたように、性周期の表現には大きく分けて3つの型があり、ラットが属するのは、哺乳類を特徴づける黄体相を欠いた不完全性周期型である。その点ではラットはむしろ特殊な動物とみられるので、ラットで得られた知見がどの程度他の動物に敷衍できるかという、ラットを実験動物として用いることに対する根本的な疑問も起こってくる。ただし、ラットの黄体が交尾刺激がない限り機能化しないということは、言い換えれば黄体の形態的形成と賦活化が分離しているということであり、黄体機能支配の要因を解析するためにはかえって好都合であるともいえる。

さらに、ラットでは明暗の日周性を正確にコントロールした条件下で飼育すれば、排卵およびそれに関連する現象の起こってくる時刻は1時間内外の誤差であらかじめ知ることが可能である。哺乳類の繁殖現象は周期現象

の組み合わせで、どこから記述を始めても結局は出発点に戻ってしまう。言い換えれば、客観的に決定できる出発点が決らない限りデータを相互に比較することは不可能で、この点ラットの排卵時刻が正確に予見できることは、生殖生理学の分野の実験動物として想像以上に有利な点である。

しかし、いずれにせよ、ラットが特殊なパターンの性周期を持っていることは事実であり、ラットで得られた従来の知見を哺乳類一般に敷衍するため、さらに、今後ラットを生殖生理学の分野で基本的な実験動物として使っていくために、ラットの性周期が他の型の性周期といかなる関連にあるかについて、理解を深めることはきわめて重要なことである。そこで、ラットの性周期と他の型がいかなる関連性にあるかを探る一助として、以下にラットの性周期がはたして他のパターンの性周期に実験的に変えうるか、もし変えうるとしたらどのような条件で可能なのかを検討することにする。

VI. ラットの性周期をウサギ型に変える問題⁽⁸⁾

ラットを交尾排卵動物型、すなわちウサギ型に変えるのは比較的容易である。日周期の規則正しい明暗条件下で飼育していたものを、暗期のない条件、すなわち連続照明条件に移せばよい。連続照明に移されて約2週間経過すると、明暗条件下で4または5日の間隔で起こっていた排卵は停止し、動物は連続発情状態となる。このとき卵巢には発育段階を異にした数多くの卵胞が認められるが、黄体は認められなくなる。この状態は一般に light estrus (光による発情) と呼ばれる。ちなみに、この状態のラットを元の明暗条件に戻せば、速やかに周期性が回復する。light estrus を示すラットは、雄と同居するといつても交尾が可能で、交尾に引き続いて排卵が誘起され、さらに妊娠する。少なくとも調べうる現象面からは、light estrus のラットの性周期は完全にウサギ型に変わっているといえる。連続照明下に移されたとき light estrus が誘起されるのは、規則正しい日周期の明暗条件下ではラットの性周期が光の明暗周期に完全に依存していること、言い換えれば周期の回帰を司る中枢神経機構の一部に、光の周期性の情報が組み込まれていることが原因である。前に記したように、ラットの排卵時刻の再現性がきわめて高いこともこのためである。この周期性に関する光の情報は、網膜で受容された後に、神経伝達

物質の濃度変化に読みかえられていると思われるが、筆者らの実験結果は、この神経伝達物質がセロトニンであることを強く示唆している⁽⁹⁾。

ところで、light estrus を誘起するために、あらかじめ明暗条件下で飼育しておくことは大切な条件で、もし出生直後から連続照明下で飼育すると light estrus は容易に成立しなくなる。出生後一度も明暗条件を与えなければ、必ずしも明暗周期に依存しなくても性周期の回帰が可能となる。動物界全般にわたっての数多くの実験から、動物には外部環境の周期性にまったく依存しない、ほぼ24時間を周期とする固有のリズム(概日リズム)があり、このリズムが、さまざまな形をとって表現されていることが知られている。光の明暗周期に依存しない性周期は、おそらくこの概日リズムに乗って成立していると思われる。この固有リズムに乗ったと考えられる性周期は、連続暗黒条件下あるいは盲のラットにも出現してくる。したがって、ラットの性周期を連続照明条件下によってウサギ型に転換するためには、まずラットの性周期を光周期に依存させておくことが必要で、このためには出生後どの時期でも短期間日周性の明暗条件を与えてやればよい。

ここで興味があるのは、ラットに progesterone の持続分泌が起こっているとき、たとえば交尾後完全性周期に入ったようなときは、連続照明による light estrus 誘起の機転が起こってこないことである。このことは、性周期中に progesterone 分泌相を持つ完全性周期型の動物に対して light estrus の誘起が無効であることを考え併せれば、性周期が光周期に依存する機構に対して、progesterone はおそらく中枢神経のレベルでこれを抑制する作用があることを強く示唆する。季節繁殖動物における卵巢賦活は明らかに光周反応の一つで、ウマ、ヤギ、ヒツジでは日長変化を人工的に変えれば季節外に卵巢賦活が得られる。これは完全性周期を示す動物でも、非繁殖季節において卵巢活動が停止し、progesterone レベルが著しく低く経過している場合には、明らかに光周反応を示すものとして興味深い。しかし、いったん性周期回帰が始まると、これらの動物では性周期中に progesterone 分泌相が導入されるので、光周反応を示さなくなるのかもしれない。完全性周期を持った動物をウサギ型に変えることができると、不妊交尾刺激後人工授精すればいつでも妊娠させうるわけで、実用上大きな価値

があるが、上述のような理由で、ラットにおけるように単純に考えることができないことは明らかである。

VII. ラットの性周期を完全性周期型に変える問題

次に、ラットを完全性周期型、すなわち黄体相を持つ性周期に変える問題について考えてみたい。

ラットでは、4 または 5 日間隔で排卵が起こり、その間にできた黄体は progesterone を分泌しないこと、しかし排卵の起こる近辺に不妊交尾刺激を与えると黄体が賦活されることはすでに述べた。実験的に不妊交尾刺激を与えるには、ガラス棒などで子宮頸を数十回軽く圧迫すればよい。このようにして黄体が賦活化された動物では、約 2 週間排卵が起こらない。progesterone は排卵と排卵のほぼ中間にピークを持つ一峰性の変化を示し、このような相をラットではとくに偽妊娠と呼んでいる。この偽妊娠の相が終了すると、ラットは再び黄体相のない不完全性周期を繰り返し、1 回の不妊交尾では偽妊娠周期を繰り返させることはできない。周期を回帰することはないが、偽妊娠は完全性周期の一周期に相当するもので、したがって不妊交尾刺激によってラットに偽妊娠が誘起される機構を知ることは、ラット型性周期と完全性周期の関連を解く大きな鍵になる。すでに LTH (黄体刺激因子) の構成因子の一つとして、下垂体性の prolactin を挙げたが、不妊交尾刺激直後にこの prolactin 分泌に劇的な変化が起こることが最近明らかにされた⁽¹⁰⁾。

性周期中には排卵前後になだらかなピークがただ 1 回出現していたのが、不妊交尾後は、連日朝と夜に規則正しく 2 回、偽妊娠期間中継続して prolactin の血中濃度に高まりが発現してくる。性周期中に賦活されなかった黄体が、不妊交尾刺激により progesterone 分泌を開始する最大の原因は、この prolactin 分泌の変化にある。

この型の prolactin 分泌は去勢した動物にも誘起可能で、卵巢の関与を必要としない神経-内分泌反射である。この点を強調して、この現象を“視床下部の偽妊娠”と呼ぶことがある。この呼称は、下垂体ホルモン分泌の神経支配の終末が間脳の視床下部にあることに基づいている。これに対応して、progesterone の持続分泌を特徴とする卵巢の機能状態は、“卵巢の偽妊娠”と呼べる。

ところで、実験的に性周期の適当な時期に progesterone を投与してやると、不妊交尾により誘起されたのとまったく等しい偽妊娠が誘起できることが知られてい

る。この実験の意味するところは重大で、何かの理由で卵巢に progesterone 分泌が起これば、これが逆に“視床下部の偽妊娠”を誘起しうることを意味する。通常の偽妊娠では当然“視床下部の偽妊娠”に先導されて、“卵巢の偽妊娠”が成立している。そこで、いったん“卵巢の偽妊娠”が成立すれば、この状態は常に“視床下部の偽妊娠”の維持に対してプラスの意義を持つことになると考えられる。

このように、卵巢の progesterone 分泌促進に対して有利となる正のフィードバック回路が、視床下部・下垂体-卵巢間に確立するにもかかわらず、なぜある寿命を以って黄体が退行してしまうかは、生殖生理学の分野で現在最も盛んに論議されている問題の一つである。偽妊娠状態である期間経過した卵巢が、LTH に対して progesterone 分泌の感受性を失ってしまうのは事実であるが、このような変化が起こる原因についてはいまだ定説はなく、本稿では、第Ⅲ節に述べた黄体退行因子という観点で研究が進行していることを述べるに止めたい。

Prolactin の日周性分泌がラットに機能黄体を持たせた原因であるとすれば、実験的にラットの prolactin レベルを高い状態に保てば機能黄体を持った周期、すなわち本節の主題であるラットの性周期を完全性周期に転換することが可能なのではないかとも思われる。高レベルの prolactin 分泌を持続的にひき起こす実験手段としては、下垂体を異所に移植する方法が古くから知られている。

一般に、下垂体ホルモンの分泌は、視床下部神経組織で生産、分泌されている比較的低分子のポリペプチドホルモンに支配されている⁽¹¹⁾。ポリペプチドホルモンは下垂体門脈と呼ばれる視床下部と下垂体を結ぶ特殊な血管系によって、直接下垂体に運ばれているので、下垂体が正規の位置にないときは、下垂体に達する濃度が極端に低下し、下垂体ホルモンの分泌は停止する。ところが、prolactin 分泌に対する視床下部の支配は、他のホルモンに対するのと様相を異にして、もっぱら分泌を抑えるかたちでのみ支配が行なわれている。さらに、この支配因子の本態が、ノルアドレナリンであると推定されている⁽¹²⁾ のも、他がポリペプチドであるのと異なっている。prolactin の分泌は視床下部の支配を必要としないので、異所に移植された下垂体は視床下部の抑制的支配を脱して、自律的に prolactin を分泌し続けるので

ある。そこで、自己の下垂体をそのまま持って、他のラットの下垂体を腎臓の包膜下に移植されたラットの性周期を調べてみると、予想どおり完全性周期型の周期を回帰することが、筆者らの最近の実験で示された⁽¹³⁾。すなわち、排卵間隔は約2週間に延長され、その間に黄体からは偽妊娠に匹敵する旺盛な progesterone 分泌が起こってくる。

ここで興味あるのは、排卵後直ちに移植下垂体を取り去れば賦活は起こらないが、数日間移植下垂体が存在すれば、以後取り去っても黄体は賦活され、偽妊娠型の経過を全うすることである。別の実験から、偽妊娠を全うするには最後まで prolactin の存在が必要であることがわかっているので、移植下垂体を取り除いても偽妊娠型経過が中断されないのは、自己の下垂体から prolactin 分泌が起こっているためと考えられる。自己の下垂体が prolactin 分泌を続ける理由は、移植下垂体の分泌する prolactin により、排卵後の黄体にいわゆる“卵巣の偽妊娠”が成立し、これによって“視床下部の偽妊娠”が継発されたためと解釈される。つまり、移植下垂体を持ったラットに完全性周期が回帰するのは、“卵巣の偽妊娠”に先導されて“視床下部の偽妊娠”が成立するためと思われる。したがって、黄体支配機構は偽妊娠と同様に進行し、やがて黄体の退行、さらに排卵が起こって、排卵後できた黄体が再び同一の経過を繰り返すので、完全性周期が回帰するのである。

以上、Ⅵ、Ⅶ節でみてきたように、一見特殊にみえるラットの性周期も、比較的簡単な実験操作でウサギ型や完全性周期型に転換することが可能なのである。以上の記述を通じて、哺乳類にみられる種々の性周期が、基本的には共通する要素を持ち合わせていることの一端が示されたように思える。さらに、性周期の変異の原因を理解するための目標として、prolactin 分泌の多寡、ないし黄体細胞の prolactin 要求度の違いの問題、あるいはウサギ型への転換にみられたように、中枢神経系の progesterone に対する感受性の問題などが指摘されるであろう。本稿でいくつかの視点を通してその重要性を指摘してきた progesterone が、性周期のメカニズムにおいても大きな鍵をもっていることがうかがわれる。

*

筆者のように永年ラットを使って研究してきたものに

は、他の動物を“自然という未知の実験処置を加えられたラット”としてとらえる視点、言い換えれば、ラットに何らかの実験処置を加えれば、ある特定の動物が再現できるに違いないという、いわば逆立ちした視点にも強い魅力を感じるのである。このような見方が生殖生理学のいっそうの深化、ひいては哺乳類を通じて生殖現象を統一的に理解するという目標に少しでも近づけてだてとなることを期待している。

文献および参考図書(B)、総説(R)

- 1) B: C.R. Austin & R.V. Short (ed.): "Reproduction in Mammals", Vol. 3 and Vol. 4, Cambridge University Press, Cambridge, 1972.
- 2) B: G. Pincus, T. Nakano & J.F. Tait (ed.): "Steroid Dynamics", Academic Press, New York, London, 1966.
- 3) R: B.D. Goldman & M.X. Zarrow: The physiology of progestins, in "Handbook of Physiology", ed. by R.O. Greep and E.B. Astwood, American Physiological Soc., Washington, D.C., 1973, Sect. 7, Vol. II, p. 547~572.
- 4) R: B.B. Pharris, S.A. Tilson & R.R. Erickson: Prostaglandins in luteal function, in "Recent Progress in Hormone Research", ed. by E.B. Astwood, Academic Press, New York, London, 1972, p. 51~89.
- 5) R: C.H. Li: Chemistry of ovine prolactin, in "Handbook of Physiology", (文献3) 参照) Sect. 7, Vol. IV, Part 2, p. 103~110.
- 6) R: M.R. Sairam & H. Papkoff: Chemistry of pituitary gonadotrophins, 同上, p. 111~131.
- 7) R: K. Yoshinaga: Gonadotrophin-induced hormone secretion and structural change in the ovary during the nonpregnant reproductive cycle, in "Handbook of Physiology", (文献3) 参照) Sect. 7, Vol. II, Part I, 1973, p. 363~388.
- 8) R: Y. Suzuki, K. Homma, M. Takahashi, H. Horikoshi & Y.C. Lin: Participation of circadian mechanism on infradian reproductive activities, in "Biological Rhythms in Neuroendocrine Activity", ed. by M. Kawakami, Igaku Shoin Ltd., Tokyo, 1974, p. 151~166.
- 9) M. Takahashi, K. Homma & Y. Suzuki: Resumption of cyclicity in light induced persistent estrus by treatments with serotonin and its precursor, *Endocrinol. Japan.*, 20, 271 (1973).
- 10) R: J.D. Neil & M.S. Smith: Pituitary-ovarian interrelationships in the rat, in "Current Topics in Experimental Endocrinology", Vol. 2, ed. by V.H.T. James and L. Martini, Academic Press, New York, London, 1974, p. 73~106.
- 11) R: G.F. Grant & W. Vale: Hypothalamic control of anterior pituitary hormone secretion—characterized hypophysiotropic peptides, 同上, p. 38~72.
- 12) J. Takahara, A. Arimura & A.V. Shally: Suppression of prolactin release by a purified porcine PIF preparation and catecholamines infused into a rat hypophyseal portal vessel, *Endocrinology*, 95, 462 (1974).
- 13) 内藤博之, 浅野敏彦, 掘越大能, 鈴木善祐: 完全性周期を回帰する条件のラット黄体機能, ホルモンと臨床, 1975年7月号掲載予定.