

## 教育講演

## 視床下部—下垂体—卵巣系の機能調節

群馬大学教授 伊 吹 令 人

## Regulation of Hypothalamo—Hypophyseal—Ovarian Function

Yoshito IBUKI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Gunma University, School of Medicine, Gunma*

視床下部—下垂体—卵巣系は生殖現象における中核であり、人類の繁栄に最も重要な機能である。細胞の生命には必ずから限界があり、生物には寿命があるが、古い細胞に代わる新しい細胞が世代を引き継ぐのが生殖現象である。卵巣機能と月経・妊娠が密接な関係にあり、ホルモンの関与が証明されたのは、人類の歴史上の本当に最近の出来事である。ホルモンは『内分泌腺から分泌され、血流で遠隔臓器に運ばれ、少量で特異的な作用を発揮する化学物質』と定義されていたが、局所ホルモン、すなわち、近接した細胞に作用する傍分泌(paracrine)、分泌した細胞自身に作用する自己分泌(acrine)の概念が加わった。その他神経伝達/調節物質、あるいは免疫担当細胞から分泌されるサイトカイン、細胞増殖因子などもこれらのなかに入る生理活性物質である。

生体はストレスを受けると神経系、内分泌系及び免疫系が反応し、これらの相互作用によって生体のホメオスタシスを維持するように反応する。この三つの系では、情報伝達物質—受容体機構として、共通の生理活性物質が作用していると考えられる<sup>1)</sup>。

ヒトが生命現象を円滑に行う為には、非常に複雑な情報交換システムを必要とすることは想像に難くない。すなわち生体では多くの種類の生理活性物質が産生・分泌され、標的細胞に結合することによって情報を伝える。細胞には受容体があり、生理活性物質が結合すると、その細胞ではあらかじめプログラムされた反応が引き起こされ、生物学的効果を現わす。受容体は細胞内、細胞膜に存在するものの2種類に大別されるが、Estrogenや

甲状腺ホルモンなどは細胞内に存在する受容体に結合する。その他多くの生理活性物質は細胞膜にある受容体に結合して細胞内情報伝達物質を産生し、種々の反応を引き起こし、最終的な生物学的効果を現わすが、GnRH, FSH, LHなどは7回膜貫通型に属する。膜受容体にもいろいろな種類のものがあることが証明されている。しかし同じ生理活性物質の受容体であっても多種類の受容体が存在するもの、2種類の受容体に結合して初めてシグナルが伝達されるものもあり、非常に複雑な機構が存在する。また受容体の分布から標的臓器が同定できるが、受容体の存在が確認された場合でも、標的臓器における生物学的効果が不明のものもある。一方これらのシグナル伝達機構が解明されることによって伝達機構の異常と疾病の関係が明らかにされ、あるいは新しい治療法の開発が可能になることも考えられる。

## 視床下部ホルモン・脳内ペプチド

視床下部からは下垂体ホルモンの放出を調節する視床下部ホルモンが分泌されている。生殖に最も関連の深い性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)はその一つであるが、これらは視床下部から下垂体門脈により下垂体前葉に達し、その効果を発揮する。GnRH細胞はEstrogen, Progesteroneの受容体をもたないといわれており、ステロイドによるLH, FSHのpositive feedback機構は、下垂体に対する直接作用か、他の因子が関与することも考えられる。神経ペプチドY, galanin, PACAP, オピオイド, CRHなどであるが、神経ペプチドYはGnRHのprimingを仲介する可能性があり、LH surgeに関与する

GnRH 細胞は galanin と共存するといわれている。逆にオピオイドは GnRH 分泌に抑制的に作用する。

PACAP=脳下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ポリペプチドはヒツジ視床下部から発見されたアミノ酸38個あるいは27個からなる神経ペプチド<sup>2)</sup>で内分泌臓器に対する種々のホルモン分泌促進作用と血管拡張作用をもつことが明らかにされている。VIP=血管作動性腸由来ペプチドと類似の構造であるが、作用は1,000倍も強力であるといわれている。下垂体前葉には下垂体ホルモン産生細胞のほか、分泌顆粒をもたない濾胞星状細胞(FS)があり、この細胞はホルモン産生細胞を包むように長い細胞突起を伸ばし、濾胞を形成するが、食作用があり、PACAPの標的細胞であり、近傍のホルモン産生細胞の機能調節作用があることが示唆されている。

GnRHは10個のアミノ酸からなるデカペプチドで、現在は合成品及びその一部を置換したアナログが臨床的に使用されており、下垂体からLHとFSHの産生・分泌を促す作用が認められる。GnRHは、生理的には一定のリズムをもって脈動性に分泌され、ヒトにおける分泌動態は、主に末梢血中LHを5~20分間隔で連続的に測定することにより検討されており、月経周期におけるLHパルスの頻度と振幅は、卵胞期には頻度が高く、振幅は小さいが、黄体期では3~5時間に一回の頻度に減少し、振幅はむしろ増大することが知られている。脈動性分泌調節機構の詳細は不明であるが、ノルエピネフリンにより刺激的に、ドーパミン、セロトニンにより抑制的に調節されているほか、性ステロイド、オピオイド、メラトニンとの関連が報告されている。GnRHの脈動性分泌に変化が生じると、LHやFSHの分泌も障害され無排卵や無月経が生じる。第II度視床下部性無月経婦人やKallman症候群、高PRL血症ではLHパルスの振幅・頻度の低下、逆に多嚢胞性卵巣症候群(PCO)などでは、Estrogenのpositive feedbackも関連して高頻度、高振幅の脈動性分泌が認められる。

### 脳下垂体ホルモン

FSHは精製しても、LHが完全に除去できず、純粋なFSH、あるいはLHの作用は必ずしも明確ではなかったが、最近遺伝子組換えヒトFSH(recombinant human FSH:rhFSH)が作られ、臨床治験が行われている。Gonadotropin単独欠損症にrhFSHを投与すると、卵胞はhMG投与時と同様に増大する<sup>3)</sup>こと、猿にLH antagonistを投与した後、rhFSHを投与した実験でも卵胞は発育した<sup>4)</sup>ことから、卵胞発育はFSH単独の作用であることが証明されたほかInhibin, Activinの分泌促進、LH受容体の誘導などの作用も証明されている。

LHはhCGと免疫学的に交差性があり、生物活性も共通点が多いが、糖含量はhCGより少ないため半減期が短いことが知られている。FSHと同様、遺伝子組換えヒトLHが製造され臨床治験が行われるという。LH,FSHは下垂体前葉のGonadotrophから分泌されるが、この細胞の60%はLHおよびFSHを分泌し、23%はFSHのみ、17%はLHのみを分泌するといわれ、この両者にどのような調節機構が存在するかは不明である。

PRLは下垂体前葉のPRL分泌細胞で産生され、成長ホルモンとはかなり類似している。ヒトでは乳汁の産生・分泌を刺激することが知られているが、そのほかにGonadotropin分泌抑制作用、副腎性男性ホルモン分泌刺激作用、IGF産生、免疫能に及ぼす作用が認められる。PRLは分泌抑制因子による調節が主であるが、下垂体前葉と後葉を結ぶshort portal vesselを介しての調節も報告<sup>5)</sup>されている。PRL受容体は肝臓、精巣、卵巣、前立腺等に存在するが、生理的機能は未解決である。女性の血中PRL濃度は男性に比べて高く、妊娠中は直線的に上昇すること、無月経症の約20%に高PRL血症が認められることが明らかにされている。これに対して低PRL血症という用語は用いられていなかったが、最近、血中PRL 0.1ng/ml以下で、TRH 500 $\mu$ g投与試験に全く無反応のhypoprolactinemia婦人に関する論文<sup>6)</sup>が発表されたものの、臨床面での低PRL血症の意義については不明である。

甲状腺機能障害は種々の月経異常や排卵障害を引き起こす原因となる。最近ヒト FSH 受容体を導入した細胞で、遺伝子組換えヒト TSH がその FSH 受容体に作用して、AMP の反応を濃度依存性に変化させることを証明した報告<sup>7)</sup>があり、TSH 高値である若年性重症甲状腺機能低下症に起こる性早熟症の原因は高濃度の TSH と FSH 受容体の相互作用によるのではないかという新説が発表された。今後受容体における相互作用という面から臨床的にも注目される。

Oxytocin は以前より臨床応用され、分娩直前には子宮に受容体が増加することも知られている。ヒトの Oxytocin 受容体は、視床下部・下垂体、延髄や橋などに認められる。最近では活動性黄体の Oxytocin 含量が高く、黄体機能調節作用が認められている。その他射乳、卵管運動、水・電解質代謝、記憶、男女の性行動などとの関係が報告されている。

#### 卵巣ホルモン・生理活性物質等

卵細胞の発生は妊娠 6～8 週に始まり、18 週には卵胞が形成され卵母細胞は 600 万にも達する。卵母細胞は有糸分裂、減数分裂、卵胞形成等の過程で急激に失われ出生時 200 万まで減少するが、卵胞形成後は卵胞発育と閉鎖を繰り返すことで消失する。初経時には 40 万程度まで減少し、前胞状卵胞までの発育はゴナドトロピン非依存性であるといわれているが議論のあるところである。性成熟期の女性では、排卵を中心に規則正しい周期で月経が繰り返され、内分泌学的には月経周期に伴う LH, FSH, Estrogen, Progesterone, Inhibin 分泌の周期的変動が認められる。卵胞が発育を始めて排卵するまでには 3 周期を必要とし<sup>8)</sup>、卵胞の発育と閉鎖の調節には非常に多くの因子が作用している。

Estrogen は卵胞の成熟度に比例して増量し、LH surge の直前にピークを作り、排卵後一時減少して黄体期に第 2 のピークを形成する。卵胞期には、LH が莢膜細胞に作用して Androstenedione, Testosterone が合成され、この Androgen が基底膜を通過して顆粒膜細胞に達し、FSH の作用で増強した Aromatase により芳香化

を受け、 $E_2$  と  $E_1$  に転換される。同時に産生された Inhibin は莢膜細胞に作用して Androgen の産生を刺激するが、Activin は顆粒膜細胞では FSH の作用を増強し、莢膜細胞では Androgen の産生抑制に働く (Two cell-two gonadotropin theory)<sup>9)</sup>。Estrogen は顆粒膜細胞の FSH 受容体を増加させ、顆粒膜細胞の増殖にも関与する。排卵期にはこの Estrogen が視床下部、あるいは下垂体に feedback して LH surge が起こり、この約 24～36 時間後に排卵が起こる。黄体からは Estrogen も分泌されるが、月経前 4～5 日より減少する。一方 FSH の作用による LH 受容体の発現で顆粒膜細胞で産生された少量の Progesterone は Estrogen の feedback 作用を増強し、FSH のピークを誘導する。排卵後形成された黄体からは大量の Progesterone が合成・分泌され、7～8 日目でピークを迎えるが、受精卵が着床した場合は hCG の作用で黄体が存続する。

Inhibin は FSH を特異的に抑制する物質で、 $\beta$  鎖の構造の差により Inhibin A と Inhibin B に分類される。ヒトの性周期中における血中 Inhibin の変動は卵胞期に徐々に上昇して排卵前の LH surge 期にピークを示し、その後減少し、黄体期にはさらに大量に分泌される。ヒト Inhibin は、卵胞期には顆粒膜細胞から、黄体期には黄体細胞から大量に分泌されるので、他の哺乳動物でみられる Gonadotropin surge 後の FSH ピークはヒトではみられない<sup>10)</sup>。黄体期は Inhibin により、FSH 分泌は抑制され、卵胞の発育は停止した状態になるが、黄体が退縮してくると Inhibin による抑制が消失し、FSH 分泌が亢進して卵胞の発育が再開される。

ラットでは発情前期の夕方、Gonadotropin surge があり、翌日の午前 2～4 時に両側の卵巣から 10～16 個の排卵がみられる。片側卵巣を摘出すると、次の排卵期には片側の卵巣から 10 ないし 16 個の排卵がみられ、代償性排卵と呼ばれる。ラットの発情後期ないし休止期に片側卵巣を摘出すると一過性に Inhibin 分泌は減少するが、この時 Inhibin を補充投与すると、FSH の上昇は明らかに抑制され、LH、 $E_2$  値に差はなく、排卵数は半減す

る。すなわち Inhibin は FSH の分泌量を調節し、発育卵胞の数と排卵数が決定されることを示している。ヒトでは、無月経患者の血中 Inhibin 値は健康婦人に比べ低いのにに対し、PCO 患者のそれは高値を示す<sup>11)</sup>。黄体機能不全例では血中 Progesterone 値は低く、血中 Inhibin 値も低値である。IVF-ET 症例の卵胞刺激の際、Inhibin 値と卵胞発育数がよい相関を示し、卵胞モニターの指標となる<sup>12)</sup>。Inhibin と FSH は基本的には逆相関を示すが、互いの分泌を調節する他の因子がより大きく関与する時、例えばヒトの排卵期には LH の刺激により Inhibin 分泌は促進されるが、FSH は GnRH による分泌が促進されるため FSH 高値を示す。現在 Inhibin の受容体は証明されておらず、ヒトの Inhibin 測定に使用されている RIA は  $\alpha$  モノマーも測定している可能性があり、 $\alpha$  と  $\beta$ 、二つの subunit のそれぞれに対する抗体を用いた、Inhibin に特異的な測定法の開発が必要であると考えられるが、確立されていない。

Inhibin の精製過程から、FSH の分泌を促進する物質が発見され、Activin と命名された。Inhibin と Activin は逆の生物活性をもつ<sup>12)</sup>にもかかわらず、その構造には高い類似性がある。また Inhibin とは構造類似性をもたないポリペプチドがブタ卵胞液から分離・精製され、FSH 分泌抑制作用を示す Activin の結合蛋白であることが明らかにされ、Follistatin と命名された。Inhibin は下垂体に達し、Gonadotroph からの FSH の分泌を抑制するが、Activin は下垂体細胞で産生され、Follistatin と共に FSH の分泌が調節していると考えられる。顆粒膜培養細胞では、Activin を FSH と共に投与すると、Inhibin 分泌に対する相乗作用が認められ、下垂体培養細胞では Activin により用量反応的な FSH の産生・分泌増加がみられる<sup>13)</sup>。成熟細胞では Activin と FSH の受容体が共に増加し、Activin は FSH による LH 受容体誘導を促進して LH の作用を増幅する。Activin は Inhibin と反対に受容体はすでに証明されているが、結合蛋白との親和性が高く、血中 Activin の測定法は確立されていない。

Prostaglandin (PG) は生理的なレベルでは卵の

排出、卵管の運動、ステロイド産生、黄体機能調節、子宮筋の弛緩と収縮などに関与している。卵胞発育の過程で PG のレベルは次第に上昇し、排卵前には LH の作用でさらに上昇して卵胞壁の収縮を引き起こし、卵が放出される。PG 合成抑制剤を投与すると卵胞の破裂は妨げられ、これは黄体化非破裂卵胞で観察される状態と同様のものである。黄体の機能調節に PG が重要な役割を演じていることも多くの動物で明らかであるが、ヒトではその働きがやや不明瞭のようである。

Androgen は FSH による芳香化の基質であるが、高濃度になると抑制的に作用すると考えられている。

インスリン様成長因子 (IGF) の主要産生臓器は肝臓であるが、卵巣、子宮などの生殖臓器でも産生されている。IGF には IGF-I と IGF-II の二つの近似したペプチドが存在し、IGF 受容体にも、type I と type II の構造の異なる受容体があり、IGF-I、IGF-II それぞれとの親和性が異なる。IGF-I は主に顆粒膜細胞の増殖を促進するほか、Gonadotropin の卵巣作用と考えられていたもののほとんどに関与している。IGF-II は胞状卵胞の莢膜細胞や首席卵胞の顆粒膜細胞で合成され、傍分泌/自己分泌作用を示すことが、受容体 mRNA の局在などより確認されている。卵巣では IGF 結合蛋白も産生され、顆粒膜細胞に対する IGF-I の作用を抑制し、顆粒膜細胞の機能抑制に働くと考えられる。ヒト卵胞液中の IGF 結合蛋白を調べた報告では、IGFBP-3 は卵胞発育と共に減少し、IGFBP-2 や IGFBP-4 は閉鎖卵胞に多いとされ、IGF・IGFBP 系は卵胞の発育・閉鎖に深く関与している<sup>14)</sup>。

Cytokine はリンパ球やマクロファージといった免疫担当細胞の分泌する物質で、内分泌系の調節にも深く関与している。数多くの Cytokine のうち間脳下垂体卵巣系の機能調節に関係する主なものは、IL-1、IL-6、TNF、TGF- $\beta$ 、Interferon- $\gamma$  などである<sup>15)</sup>。Cytokine に関する報告は培養顆粒膜細胞や下垂体細胞などの *in vitro* の実験結果に基づいており、IL-1 は顆粒膜細胞の LH 受容体の発現と分化を抑制し、視床下部では GnRH 分泌を

抑制して LH surge を阻止する。TGF- $\beta$  は Inhibin や Activin と同様の作用を Gonadotropin 分泌に及ぼし、顆粒膜細胞の LH 受容体の誘導と Progesterone 産生の増強など、顆粒膜細胞の分化に関与している。

Midkine は卵胞液から抽出された heparin 結合性成長因子で、顆粒膜培養細胞に FSH によるメッセージが増加し、hCG 投与により減少するので顆粒膜細胞でも作用する生理活性物質と思われる。

卵胞はその大部分が成長を始めては閉鎖する運命にある。これは病理学的死=壊死ではなく、生理的なプログラムされた細胞死 (アポトーシス) である。この詳細は不明であるが、多くの生理活性物質の関与が明らかになりつつある。

近い将来、さらに新しい生理活性物質が発見され、現在は不明な作用も次第に明らかになり視床下部-下垂体-卵巣系の機能調節の全貌が説明されることが期待される。

#### 文 献

1. 片淵俊彦, 堀 哲郎. 生理活性物質の生理学. 臨床検査 1994; 38: 20-24
2. Miyata A, Arimura A, Dahl RR. Isolation of a novel 38 residue-hypothalamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in pituitary cells. Biochem Biophys Res Comm 1990; 170: 643-648
3. Schoot DC, Herjan JT, Coelingh B, et al. Human recombinant follicle-stimulating hormone induces growth of preovulatory follicles without concomitant increase in androgen and estrogen biosynthesis in a woman with isolated gonadotropin deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 1471-1473
4. Karnitis VJ, Townson DH, Friedman CI, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone stimulates multiple follicular growth, but minimal estrogen production in gonadotropin-releasing hormone antagonist-treated monkeys: examining the role of luteinizing hormone in follicular development and steroidogenesis. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 91-97
5. 村井一郎. プロラクチンの分泌調節機構とその受容体. 産婦人科の実際 1993; 42: 1821-1827
6. Falk RJ, Steril F. Isolated prolactin deficiency: A case report. Fertil Steril 1992; 58: 1060-1062
7. Anasti MR, et al. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 276-279
8. Gougeon A. Dynamics of human follicular growth. A morphologic perspective. In: Adashi EY, Leung PCK, eds. The Ovary. N New York: Raven Press, 1993; 21-39
9. Hillier SG. Nongonadotropic regulation of ovarian function: Role of follicular sex steroids. Filicori M, Framigni C, eds. Ovulation Induction. Elsevier Science, 1994; 47-56
10. Hasegawa Y, Eto Y, Ibuki Y, Sugino H. Activin as autocrine and paracrine factor in the ovary. Horm Res 1994; 41: 55-62
11. Mizunuma H, Andoh K, Obara M, et al. Serum immunoreactive inhibin levels in polycystic ovarian disease (PCOD) and hypogonadotropic amenorrhea. Endocrine J 1994; 41: 409-414
12. Takeuchi T, Seki M, Hasegawa Y, et al. Role of serum inhibin assay in hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. Fertilität 1992; 8: 216-222
13. 石本一也. ラット顆粒膜細胞の Inhibin 分泌に対する Activin A とラット FSH の分泌増強効果. 北関東医学 1993; 43: 553-561
14. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Baltimore USA: Williams & Wilkins, 1994; 199
15. 藤井知行, 武谷雄二. サイトカインとその作用. 産婦人科の実際 1993; 42: 1847-1851