

博 士 論 文 概 要

論 文 題 目

自然環境下における
生殖内分泌調節機構

申 請 者

伊 藤 正 則

Masanori Itoh

物理学及応用物理学専攻
動物生理学研究

平成 2 年 1 2 月

脊椎動物の生殖腺の機能を支配しているのは生殖腺刺激ホルモンである。生殖腺刺激ホルモンの分泌は周期的に変化する。この変動には1年を周期とする繁殖周期に伴うものと、それより短く、繁殖期中、雌のみに存在する排卵周期に伴うものがある。前者は日長、温度、温度の年周期変化によって調節されているとされ、後者は動物種に特有な周期で遺伝的に決定されているという。さらに、後者に属するもので、交尾が刺激となって雌においてホルモン分泌が一時的に上昇し、排卵を起こすという例が何種かの哺乳類で報告されている。生殖腺刺激ホルモンの分泌は視床下部の神経分泌ホルモンによって支配されているので、これらの生殖腺刺激ホルモンの分泌の変化はこの神経分泌ホルモンの分泌の量的変化によると考えられている。しかし、これらの問題の研究の大多数は、1年中が繁殖期である特殊な実験用動物を材料としていることもあって、いまだ十分に解明されていない部分が多い。本研究では脳下垂体の生殖腺刺激ホルモン分泌量の周年変化は、上記の神経分泌ホルモンの分泌量の変化のみならず、他の原因によっても影響されていることを実験的に明らかにした。また、雄にも、繁殖期に、雌の排卵時の生殖腺刺激ホルモンの急速な一時的上昇（サージ）とよく似た現象が存在する例があることを発見し、この雄における生殖腺刺激ホルモンのサージがどんな刺激によって誘起されるかを解明し、その生物学的意義を考えた。これらの研究の内容は下記の7章に分けて記されている。

第1章では、従来の研究を概説し、本論文の目的と意義を述べた。生殖腺刺激ホルモンのLHとFSHの分泌は共に視床下部の神経細胞から分泌される生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）によって刺激される。しかし、LHとFSHの分泌は必ずしも平行して変化しないことなどから、生殖腺刺激ホルモンの周年変化はGnRHの分泌量だけでなく、他のいくつかの要因によっても影響されていると考えられる。従って、そのような要因を明らかにすることは、生殖内分泌学上、重要である。また、繁殖期内の生殖腺刺激ホルモン分泌の変化についての研究は哺乳類の雌にほとんど限られているので、雄、特に非哺乳類の雄についての研究が要求されている。そこで、本研究では春に繁殖期を持つ野生のヒキガエルを材料とし、上記の2つの問題を解明しようとした。

第2章では、ヒキガエルのLHとFSHのラジオイムノアッセイ（RIA）の確立について述べた。この研究の難点の1つは、これまで、ヒキガエルの血中のLHとFSHを定量する方法がなかったことである。そこで、これらのホルモンのRIAを確立し、ヒキガエルの

血中のLHとFSHの定量を可能にした。

第3章では、自然環境下におけるLH、FSH、雄性ホルモン及び精巣重量の周年変化について述べた。血中LH濃度は繁殖期直後から夏まで低く（ $0 \sim 0.2 \text{ ng/ml}$ ）、秋に増加し、繁殖期の3月に最高（ 1.6 ng/ml ）となった。血中FSH濃度は5月に最低（ 2.0 ng/ml ）であり、初夏に増加し、夏から繁殖期まで高いレベル（ $3.1 \sim 4.4 \text{ ng/ml}$ ）が続いた。このように、初夏にはFSHとLHの分泌が平行して起こらないことが明らかになった。この説明として、いくつかの可能性が考えられた。雄性ホルモンの血中濃度は血中LH濃度と、精巣重量は血中FSH濃度と正の相関を持っていた。この結果は他の研究者によるホルモン投与実験から得た結論、つまり、LHは雄性ホルモン分泌を刺激し、FSHは精子形成の初期過程を刺激するということが、自然状態でも成立していることを示す。

第4章では、FSHとLHの分泌の周年変化がGnRHの分泌量だけでなく、GnRHに対する脳下垂体の感受性の変化で説明できるのではないかと考え、それを実験的に調べた。いろいろな季節に採集した雄のヒキガエルに哺乳類のGnRHを注射し、LHとFSHの血中濃度の増加を反応の指標として季節変化を調べた。その結果、GnRHに対するLH分泌反応は繁殖期直後から夏の間は低く、秋に増加を始め、繁殖期に最高となるように、著しい季節変化を示した。FSH分泌反応の季節変化はLHと似ていたが、LH程、顕著ではなかった。このように、LHの分泌が増加する秋から繁殖期の間ではGnRHに対する感受性が高く、LHとFSHが共に減少する繁殖期直後ではその感受性が低いことから、LHとFSHの分泌の周年変化を起こす要因の1つがGnRHに対する脳下垂体の反応性の変化であると結論された。しかし、LHとFSHの分泌の非平行性という問題については十分な結論を得ることはできなかった。

第5章では、繁殖期でのLH、FSHと雄性ホルモンの変化について述べた。ヒキガエルは繁殖期に、特徴的な行動の変化を示すが、それに伴って、ホルモンも大きく変化した。LHとFSHの血中濃度は冬眠中と繁殖池へ向かって移動中は最低（LH: 1.3 ng/ml , FSH: 3.1 ng/ml ）であったが、池に近づくと急激な上昇を示し、池内で最高（LH: 14.8 ng/ml , FSH: 6.6 ng/ml ）となり、池を去るときは減少していた。一方、雄性ホルモンの血中濃度は冬眠中ではやや低い（ 113 ng/ml ）が、移動を始めるとすぐに高くなり（ 192 ng/ml ）、池の中までそのレベルが続いた。また、血中LH濃度は雌に抱接している雄は抱接していない雄より高かったが、雄性ホルモンではこのような関係は観察されな

かった。以上の結果から、1) 雄でもLHのサージが起こること、2) LHは抱接中の個体の方が抱接していない個体より高いこと、3) 繁殖期ではLHの分泌と雄性ホルモンの分泌が平行して起こらないことが明かとなった。また、1)、2)より、雌に抱接することによって、雄のLHサージが起こる可能性が示唆された。

第6章では、雄では雌に抱接することによって、LHサージが起こるという仮説を実験的に検証した。まず、繁殖期に雄と雌を箱に入れて一緒にした。雄は直ちに雌を抱接し、抱接してから12時間以内にLHのサージが生じた。雌と一緒にしなかった雄ではLHサージは起こらなかった。次に、雌のダミーとしてコンニャクを用いた。雄はコンニャクに抱接し、LHサージが生じた。この結果から、雄においては抱接行動そのものがLHサージを引き起こすことが明かとなった。古典的妊娠判定テストで知られているように、LH様物質が無尾両生類で排精を起こさせることは既知の事実である。従って、雄のヒキガエルでは雌に抱接して始めて、LHサージが起こり、次に排精が起こるという機構を持っている。この機構は受精を確実に行うために役立っていると考えられる。

第7章では、本研究の結論を述べている。1) 脳下垂体からの生殖腺刺激ホルモンの分泌を支配している要因の1つは、GnRHに対する脳下垂体の感受性の変化によることを明らかにした。2) ヒキガエルの雄には脊椎動物一般に雌だけでみられるとされるLHサージと同様の現象が存在し、これが雌との抱接によって生じることを明らかにすることができた。3) ヒキガエルの雄のこの機構は受精の機会を確実にするため発達したと考えられる。