

卵巣内の低酸素環境-2

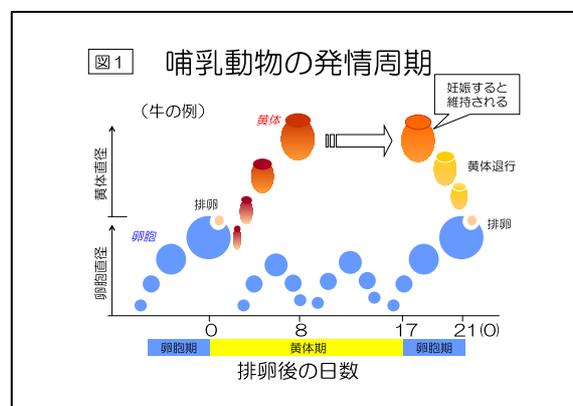
鳥取大学農学部共同獣医学科 獣医繁殖学教室 助教 西村 亮

はじめに：

哺乳動物の卵巣には基本的に一定周期で排卵を繰り返す仕組みが備わっており、受精・妊娠が成立しなければこの周期が繰り返されます。排卵まで卵子を包んでいた卵胞という器官は、排卵の後に黄体という器官に変化し、妊娠の維持に役割を果たします。妊娠が成立しない際には黄体は退行し、次の排卵が起こります。近年、こういった卵巣の動きに酸素濃度の変化、特に低酸素環境の関わる事が明らかになってきました。今回は周期的な卵巣の機能変化、特に妊娠を維持する器官である黄体と低酸素環境の関わりについてご紹介します。

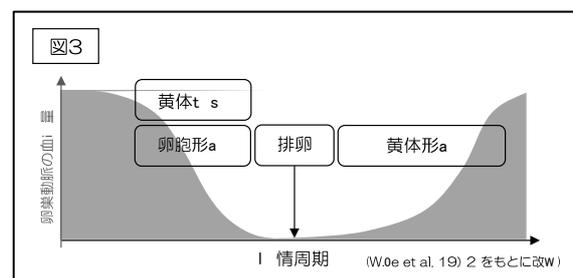
【哺乳動物の生殖周期（発情周期）】

哺乳動物の卵巣では周期的に排卵が繰り返されます。周期の長さは種によって異なり、ともに単胎のヒトやウシの周期はそれぞれ約 28 日、約 21 日と言われており、ウシの発情周期を模式的に示すと図 1 のようになります。卵子を包む器官、卵胞が大きく成長し、排卵した後に黄体が形成されます。黄体は約一週間～10 日間維持された後に退行し、次の排卵が起こります。動物種によって周期の長さには違いはありますが、「排卵→黄体形成→黄体退行→排卵」という卵巣の動きは基本的に同じです。この周期の中で、黄体の存在する時期を「黄体期」、黄体が退行しはじめ卵胞が大きく育ってくる時期を「卵胞期」と言います。黄体期の中頃には黄体は直径約 20 mm にまで成長し（図 2）、妊娠ホルモン（プロジェステロン）を旺盛に分泌します。





このように妊娠が成立しなければ繰り返される発情周期の中で、卵巢に供給される血流量も変化することが知られています。ウシでは、排卵時に低値であった卵巢動脈の血流量が黄体の発育とともに増加し、黄体期には高く維持され、黄体の退行とともに低下することが明らかにされています ([1]; 図 3)。この血流の変化は血液によって卵巢内に供給される酸素の量を変化させていると想像されます。この背景に加え、卵巢内で起こる排卵や黄体の形成といった様々な変化がそれぞれの組織内の酸素濃度を変化させることで様々な生理現象に密接に関係していることが明らかになってきました [2]。



【低酸素環境】

1995 年に Wang と Semenza により低酸素誘導性転写因子-1 (hypoxia-inducible factor-1: HIF1) が見出されて以来 [3]、組織内の酸素濃度の低下 (低酸素環境; hypoxia) が様々な生理現象に関係することが明らかになってきました。中でも、HIF1 が血管を新生させる分子 VEGF の転写を強く刺激することが報告され [5]、「hypoxia-HIF1-VEGF-血管の新生」というシステムが示されたことは、生理学だけでなく腫瘍研究の展開にも大きく影響しました。VEGF の他にも、糖輸送や細胞増殖など、HIF1 により転写制御される遺伝子が数多く見出されています [4]。ウシの黄体においても HIF1 が発現しており、発現量に周期的な変化のあることから黄体における HIF1 の生理的役割が示唆されています [6]。

【黄体の形成と低酸素環境】

黄体の形成において、血管の新生が起こることは 1990 年代前半から示さ

れてきました [7-10]。一方、今日では強力な血管新生因子として知られる VEGF は 1989 年に見出され [11]、その後、黄体形成時の血管新生にも関与することがウシ [12] およびヒト [13] において示されました。さらに、1995 年の HIF1 の発見 [1] に続いて、HIF1 が VEGF の産生を急激に高めることが示されました [5]。これらの背景に加え、排卵直後の黄体は血管系が未熟であり、組織内が低酸素環境であると想像できたことから、黄体の形成に低酸素環境が引き金となる血管新生が機能すると考え、調査しました。その結果、予想したように HIF1, VEGF とも、形成中の黄体に高レベルで発現していることがわかりました [14]。さらに形成期の黄体細胞を低酸素環境において培養すると、HIF1 や VEGF の増加することもわかり、ウシの黄体形成に低酸素環境によって誘導される血管新生の関与することがわかってきました [14]。

最後に：

本号では、先回 (48 号) に続いて、卵巣の機能の中でも黄体の形成と低酸素環境の役割について概説しました。関連する新たな情報については、別の機会にご紹介します。

引用文献

1. Wise et al. (1982) *J Anim Sci* 55, 627-637.
2. Nishimura and Okuda. (2015) *Reprod Fertil Dev*, 28, 1479-1486..
3. Wang and Semenza (1995) *J Biol Chem* 270, 1230-1237.
4. Wenger RH (2002) *FASEB J* 16, 1151-1162.
5. Forsythe et al. (1996) *Mol Cell Biol* 16, 4604-4613.
6. Nishimura et al. (2006) *Endocrinology* 147, 4273-4280.
7. Reynolds et al. (1992) *FASEB J* 6, 886-892.
8. Reynolds et al. (1994) *Prog Growth Factor Res* 5, 159-175.
9. Redmer and Reynolds (1996) *Rev Reprod* 1, 182-192.
10. Reynolds et al. (2000) *Endocrine* 12, 1-9.
11. Ferrara and Henzel (1989) *Biochem Biophys Res Commun* 161, 851-858.
12. Grazul-Bilska et al. (1993) *Biochem Cell Biol* 71, 270-277.
13. Kamat et al. (1995) *Am J Pathol* 146, 157-165.
14. Nishimura and Okuda. (2010) *J Reprod Dev* 56, 110-116.