

## 卵巣内の低酸素環境

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もの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」といいます。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（プロゲステロン）を旺盛に分泌します。

図1 哺乳動物の発情周期

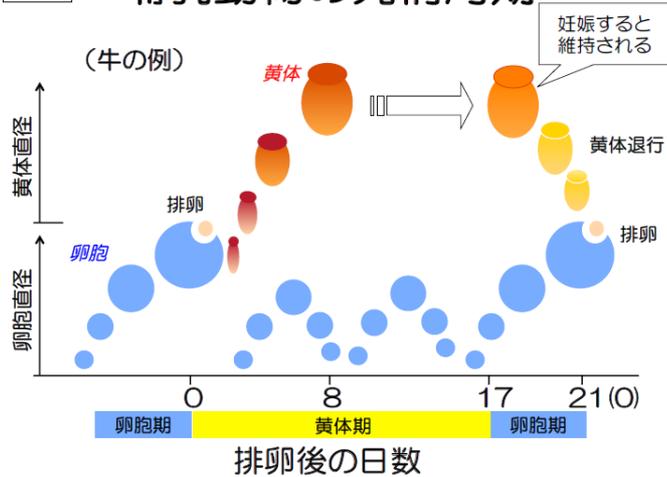
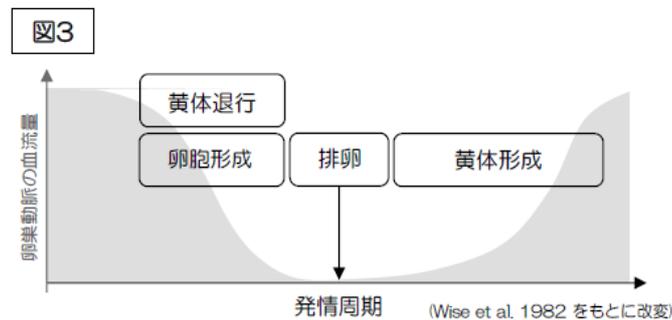


図2

## ウシの卵巢：卵胞と黄体



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における酸素濃度を変化させ、変化した酸素濃度がそれぞれの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: HIF1)が見出されて以来 [3]、低酸素環境 (hypoxia)における細胞の応答に注目が集まり、これに関する研究成果が多数報告されています。HIF1は $\alpha$  subunitと $\beta$  subunitからなる二量体の転写因子であり、低酸素環境において特異的に活性が高まり、低酸素環境特有の遺伝子発現を誘導します [3, 4]。当初、HIF1は赤血球増殖因子 (erythropoietin: EPO)の発現を増加させる因子として見出されました [1]。その後、既に低酸素環境で誘導されることわかっていた血管内皮細胞増殖因子 VEGFの転写をHIF1が強く刺激することが報告され [5]、「hypoxia-HIF1-VEGF-血管新生」というシステムの存在が明らかとなりました。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、周期的に変化していることからその生理的役割が示唆されています [6]。黄体における低酸素環境の役割は別の機会に詳述します。

### 【卵胞の発育・排卵と低酸素環境】

卵胞液中の酸素濃度は、1970年代以降、ウシ [7]、ブタ [8]、ヒト [9]を含む様々動物種で測定されています。卵胞の直径が大きいほど酸素濃度が低くなる点は種を超えて共通し、ヒトでは卵胞の成熟に伴い卵胞液中酸素濃度が低下するという報告もあります [10]。その後、1992年には卵胞発育にVEGFの関与することが初めて示され [11]、さらに最近、卵胞発育におけるHIFの関与がブタ [8, 12] および霊長類 [13]において明らかにされました。ブタの卵胞に関する報告では、卵胞が発育しその大きさを増すにつれ、卵胞液中の酸素濃度が減少し、これにより転写因子HIF1が機能し、VEGFの転写を促進することにより卵胞周囲の血管新生が促されるという仮説が示されています [8]。また、卵胞は排卵後直ち

に黄体へと機能と構造を変化させていきます。この変化は血管新生を伴うことから、黄体の形成においても同様の HIF1 と VEGF を介したシステムが機能している可能性が高いと考えられています [14]。

## 最後に

本号では、卵巢の機能の中でも周期的な変化と卵胞の機能における低酸素環境の役割について概説しましたが、黄体の機能についても低酸素環境との関わりが明らかにされつつあります。こちらについては、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 doi: 10.1071/RD15010.
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. de Castro E Paula et al. (2008) Theriogenology 69, 805-813.
8. Basini et al. (2004) Regul Pept 120, 69-75.
9. Redding et al. (2008) Reprod Fertil Dev 20, 408-417.
10. Fischer et al. (1992) Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 43, 39-43.
11. Ravindranath et al. (1992) Endocrinology 131, 254-260.
12. Boonyaparakob et al. (2005). Can J Vet Res 69, 215-222.
13. Duncan et al. (2008) Endocrinology 149, 3313-3320.
14. Nishimura and Okuda. (2010) J Reprod Dev 56, 110-116.