

### 卵巣内の低酸素環境-3

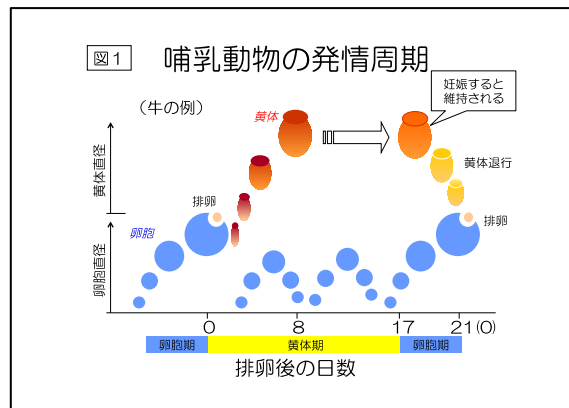
鳥取大学農学部共同獣医学科獣医繁殖学教室 助教 西村 亮

はじめに：

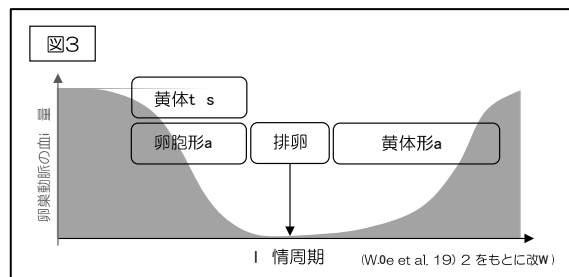
哺乳動物の卵巣には基本的に一定周期で排卵を繰り返す仕組みが備わっており、受精・妊娠が成立しなければこの周期が繰り返されます。排卵まで卵子を包んでいた卵胞という器官は、排卵の後に黄体という器官に変化し、妊娠の維持に役割を果たします。妊娠が成立しない際には黄体は退行し、次の排卵が起こります。近年、こういった卵巣の動きに酸素濃度の変化、特に低酸素環境の関与することが明らかになってきました。今回は 61 号に引き続き、周期的な卵巣の機能変化と低酸素環境の関わり、特に黄体が形成されるときに低酸素環境と糖輸送担体が果たす役割についてご紹介します。

#### 【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平均的な周期はそれぞれ約 28 日、約 21 日であり、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は違いますが、「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。ウシでは、黄体期の中頃には黄体は直径約 20 mm になり（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します。ウシでは、排卵時に低い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します ([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やホルモン、糖を含む栄養素などの量を変化させていると想像できます。これに加え、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。

### 【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]。そして、ウシの黄体において、形成時の低酸素環境がHIF1およびVEGFを介して血管新生を誘導することが示されたのは、先回 (61号)で紹介したとおりです。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、発現量が周期的に変化するため、HIF1の黄体における生理的役割が示唆されています [6]。最近、HIF1黄体における生理的役割の一つとして、糖輸送の制御が示されました。細胞内に糖 (グルコース) を輸送する担体として、glucose transporter (GLUT) がよく知られています。そのうちのひとつ GLUT1 は HIF1 の制御を受けており、低酸素環境下で発現が増加します [4]。このシステムがウシの黄体が形成されるときにもはらっていることが最近判明しました [11]。細胞内に取り入れられた糖はプロジェステロン分泌に寄与することもわかりました [11]。このように、低酸素環境は HIF1 の活性化を介して、多面的に黄体の形成に寄与することが明らかになってきました。

最後に：

本号では、先回 (61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/糖輸送担体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. Nishimura et al. (2017) *J Vet Med Sci* 79, 1878-1883.