

卵巣内の低酸素環境-4

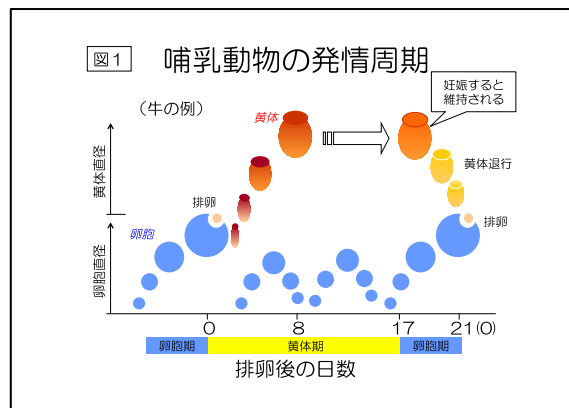
鳥取大学農学部共同獣医学科獣医繁殖学教室 助教 西村 亮

はじめに：

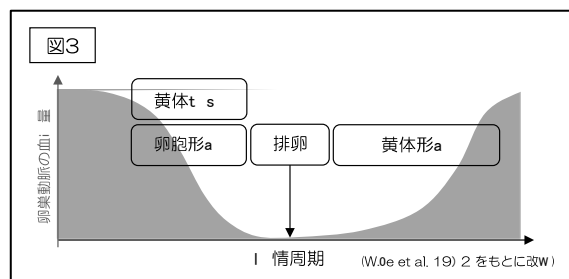
哺乳動物の卵巣には基本的に一定周期で排卵を繰り返す仕組みが備わっており、受精・妊娠が成立しなければこの周期が繰り返されます。排卵まで卵子を包んでいた卵胞という器官は、排卵の後に黄体という器官に変化し、妊娠の維持に役割を果たします。妊娠が成立しない際には黄体は退行し、次の排卵が起こります。近年、こういった卵巣の動きに酸素濃度の変化、特に低酸素環境の関与することが明らかになってきました。今回は75号に引き続き、周期的な卵巣の機能変化と低酸素環境の関わり、特に黄体が形成されるときに低酸素環境と糖輸送担体が果たす役割についてご紹介します。

【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。周期の長さは動物種によって異なり、ともに単胎（一回の産子が1頭（1人）であること）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、卵子が排卵された後、卵胞は数日で黄体へと変わっていきます（黄体形成）。黄体は約10日間維持された後に退縮し（黄体退行）、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20mm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、妊娠した際には子宮環境を妊娠に適するよう整えます。



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、卵巣に供給される血流量も変化します。ウシでは、排卵時に低い卵巣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)。この血流の変化から、血液によって卵巣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が変化すると想像できます。これに加え、卵巣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の変化と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が血管を新たに作らせる (血管新生) 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・退行と低酸素環境】

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 [6-9]。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 [10]、さらには細胞内に糖を輸送する glucose transporter (GLUT) のはたらきを介してプロジェステロン分泌に寄与すること [11] が示されたのは、61号、75号で紹介したとおりです。実際に、黄体が形成される段階の黄体細胞と成熟した黄体の黄体細胞を取り出して培養し、それぞれのプロジェステロン分泌を調べたところ、酸素濃度を低くすると、成熟した黄体細胞のプロジェステロン分泌は低下する一方で、形成段階の黄体細胞は分泌を維持することもわかりました [12]。この結果から、形成段階の黄体細胞で上記の糖の輸送システムなどが働き、プロジェステロンの分泌を維持しているのではないかと考えられました。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。今後は、黄体の形成と低酸素環境の関係についての研究を継続するとともに、糖代謝と黄体機能の関係についても研究を展開して行く予定です。

最後に：

本号では、先回 (75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. Reynolds et al. (1992) *FASEB J* 6, 886-892.
7. Reynolds et al. (1994) *Prog Growth Factor Res* 5, 159-175.
8. Redmer and Reynolds (1996) *Rev Reprod* 1, 182-192.
9. Reynolds et al. (2000) *Endocrine* 12, 1-9.
10. Nishimura and Okuda (2010) *J Reprod Dev* 56, 110-116.
11. Nishimura et al. (2017) *J Vet Med Sci* 79, 1878-1883.
12. Hasegawa et al. (2019) *J Reprod Dev* 65, 67-72.