

卵巣内の低酸素環境-5

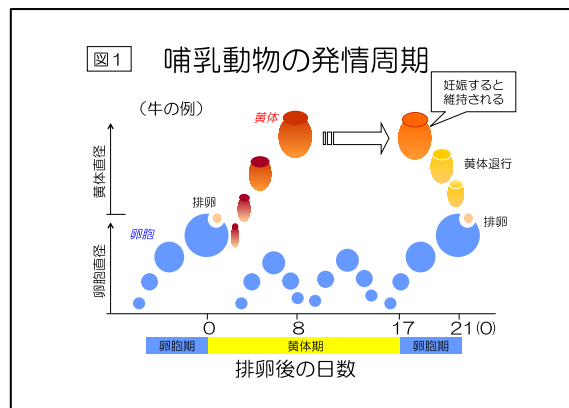
鳥取大学農学部共同獣医学科 獣医繁殖学教室 准教授 西村 亮

はじめに：

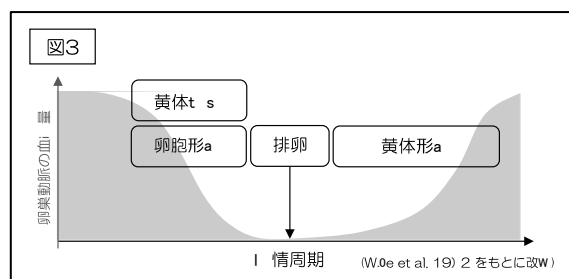
哺乳動物の卵巣には基本的に一定周期で排卵を繰り返す仕組みが備わっており、受精・妊娠が成立しなければこの周期が繰り返されます。排卵まで卵子を包んでいた卵胞という器官は、排卵の後に黄体という器官に変化し、妊娠の維持に役割を果たします。妊娠が成立しない際には黄体は退行し、次の排卵が起こります。近年、こういった卵巣の動きに酸素濃度の変化、特に低酸素環境の関わるということが明らかになってきました。トピックス75号まで、周期的な卵巣の機能変化と低酸素環境の関わりについて紹介してきましたが、今回は低酸素環境の役割を研究する中で見つけた、「卵巣における糖の重要性」についてご紹介します。

【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)。この血流の変化は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を変化させていると想像できます。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]。



【黄体の形成と低酸素環境】

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)が見出されてから [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 (Semenza 博士は HIF1 の発見と関連の研究成果により、2019年にノーベル生理学医学賞を受賞しています)。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 [4]、「低酸素環境-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、がん (腫瘍) 研究の展開にも大きく影響しました。

卵巣では、黄体が形成されるときに血管が新生することは 1990年代前半から示されていて [5-8]、ウシの黄体が形成される時に、低酸素環境が HIF1 と VEGF によって血管が新生されることがわかりました (61号) [9]。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 [10]。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 [11]。HIF1 が調節する遺伝子に細胞内に糖 (グルコース) を輸送する担体である glucose transporter (GLUT) があり、そのうちのひとつ GLUT1 は低酸素環境で HIF1 によって発現が増加します [10]。このシステムがウシの黄体が形成されるときにもはたらいていることがわかってきました (75号) [12]。

【黄体の退行と糖】

黄体の形成において、糖を細胞内に取りこむ GLUT1 がはたらくことを調べるうちに、取りこまれた糖が黄体が妊娠を維持するために分泌するプロジェステロンというホルモンの分泌に寄与することもわかりました [12]。ここで、卵巣の血流変化 (図3) を考慮してみると、黄体がなくなっていく (退行する) ときに血流が減っていくことが、卵巣や黄体に運ばれる糖も減っていくことに繋がると想像できます。黄体は、退行するときにプログラムされた細胞死 (アポトーシス) を起こします。最近、培養実験において、糖 (グルコース) を減らすことで黄体細胞がアポトーシスを起こすことがわかってきました。これは糖が黄体の形成ばかりではなく、機能しているときのプロジェステロン分泌や退行していくときの機構にも関わっていることを示しています。

最後に：

本号では、75号に続いて、卵巣の機能の中でも黄体の機能と糖（グルコース）の関係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. Forsythe et al. (1996) Mol Cell Biol 16, 4604-4613.
5. Reynolds et al. (1992) FASEB J 6, 886-892.
6. Reynolds et al. (1994) Prog Growth Factor Res 5, 159-175.
7. Redmer and Reynolds (1996) Rev Reprod 1, 182-192.
8. Reynolds et al. (2000) Endocrine 12, 1-9.
9. Nishimura and Okuda. (2010) J Reprod Dev, 56, 110-116.
10. Wenger RH (2002) FASEB J 16, 1151-1162.
11. Nishimura and Okuda. (2020) J Reprod Dev, 66, 307-310.
12. Nishimura et al. (2017) J Vet Med Sci 79, 1878-1883.