



# 1 女性内分泌

## A 視床下部-下垂体-卵巣系

妊娠は卵胞発育，排卵，着床といった一連の生理現象が適切に行われ，初めて達成される．それを制御しているのが視床下部-下垂体-卵巣系と呼ばれる内分泌軸であり，その機能は次のように要約される．視床下部はゴナドトロピン放出ホルモン（gonadotropin releasing hormone: GnRH）を律動的に分泌し，それによって下垂体からゴナドトロピン（FSH, LH）が分泌され，これらが卵巣における卵胞発育とエストロゲン分泌を調節する．一方卵巣はインヒビンとエストロゲンを分泌し，上位中枢におけるFSH分泌を抑制的に調節する（ネガティブフィードバック）．主席卵胞の成熟に伴い，大量のエストロゲンと少量のプロゲステロンによるLHの放出的調整（ポジティブ・フィードバック）が働き，LHサージを引き起こす．このLHサージにより卵巣では排卵，引き続いて黄体が形成され，妊娠が成立しなければ黄体退行へと進み，プロゲステロン・エストロゲンの消退により子宮では月経が開始される．

視床下部-下垂体-卵巣系の制御は極めて細緻であり，この系に何らかの障害が生じると，容易に排卵障害となり，不妊症が惹起される．本稿では視床下部-下垂体-卵巣系の制御，不妊症との関連に関して概説する．

### (1) 視床下部

視床下部は視床下部-下垂体-卵巣系の最上位に位置し，GnRHを分泌することで下位の標的臓器の機能を制御している（図1）．GnRHは10個のアミノ酸からなるポリペプチドであり，視床下部のGnRHニューロンから分泌され，下垂体のLHとFSHの分泌を促進する．GnRHの律動的分泌は性成熟期においてのみ観察される現象であり，その維持が正常な月経周期を形成するのに重要と考えられている．卵巣から分泌されるエストロゲンがこの分泌機構を制御していることは以前から知られていたが，GnRHニューロンにはエストロゲン受容体発現が認められず，その上位に未知の制御機構が存在することが予想されていた．

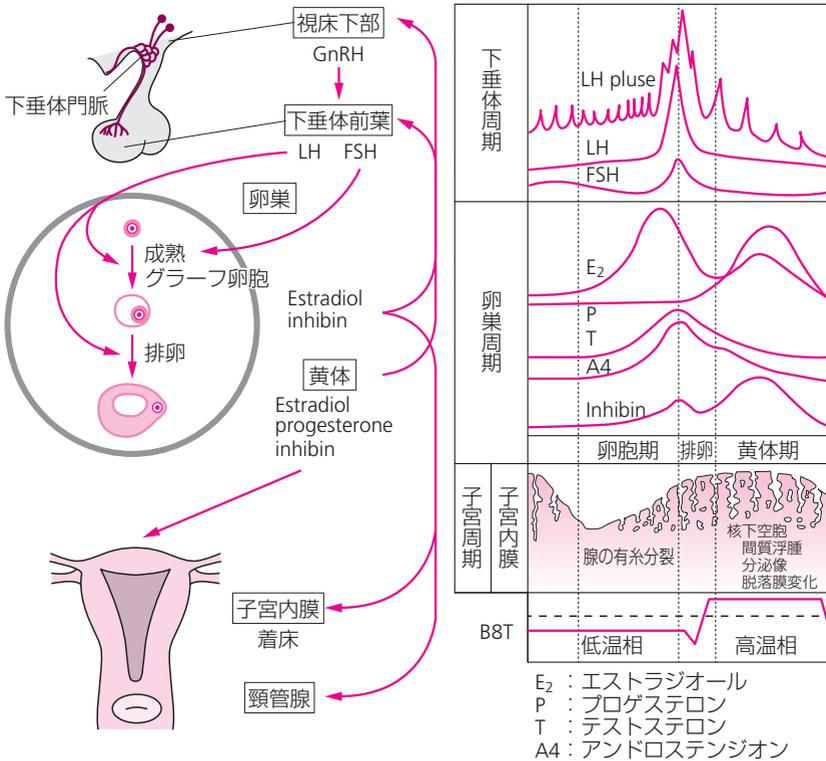


図1 視床下部-下垂体-卵巢系の概略

近年 GnRH ニューロンに発現する G タンパク共役型受容体である GPR54 と、その内因性リガンドであるキスペプチンが発見され、生殖機能を司る最上位の制御機構として GnRH の律動的分泌や LH サージを制御していることが判明した。齧歯目の前腹側室周囲核に存在するキスペプチンニューロンでは、エストロゲンはキスペプチンの発現を増強するが、弓状核のキスペプチンニューロンでは逆に抑制する。そのため前腹側室神経核はエストロゲンによる視床下部-下垂体-卵巢系のポジティブフィードバックの中核で、LH サージを正に制御していると考えられており、弓状核のキスペプチンニューロンは GnRH pulse generator と捉えられている (図 2)。ヒトでの制御が同様であるかは今のところ解明されていないが<sup>1)</sup>、キスペプチン-GPR54 経路の機能解析が進むことにより、思春期発来の機序解明や難治性不妊症の治療に新たな展開がもたらされる可能性がある。

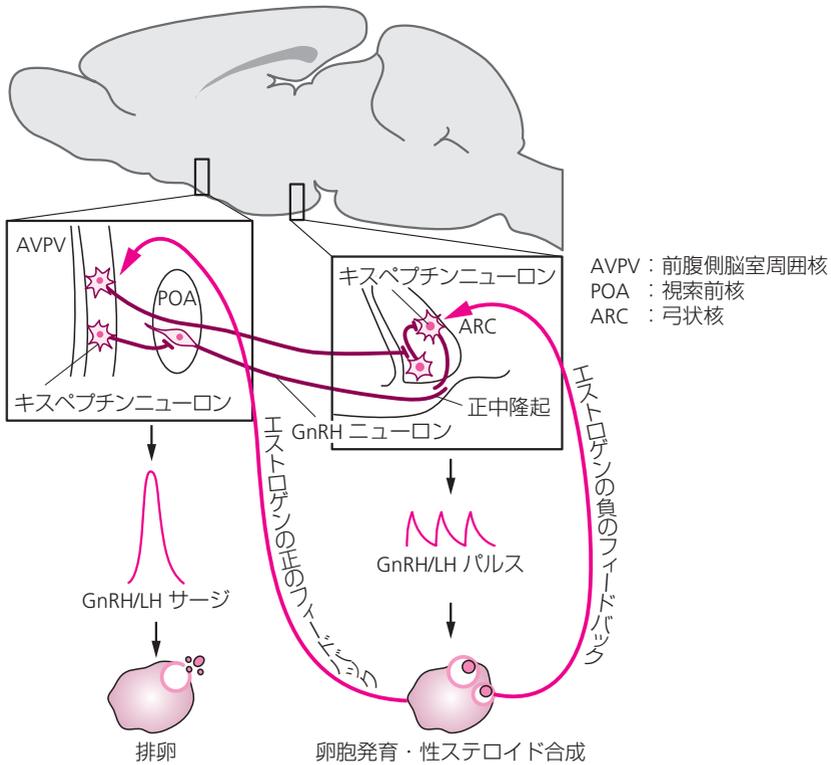


図2 Kisspeptin-GPR54-GnRH ニューロンの概略

最近になり高PRL血症による視床下部障害がキスペプチンと関連することが報告された。GnRHニューロンにはPRL受容体はほとんど発現していないが、キスペプチンニューロンには発現しており、高濃度のPRLが視床下部のキスペプチンの発現を低下させ、GnRH分泌とゴナドトロピン分泌の脈動的分泌が低下することが示された<sup>2)</sup>。動物実験では高PRLによる排卵障害がキスペプチン投与により回復することも明らかにされている<sup>3)</sup>。現在ヒトへの臨床応用の可能性に関して、研究が進められている。

## (2) 下垂体

下垂体前葉のゴナドトロフから分泌されるゴナドトロピンにはFSHとLHがあり、GnRHの律動的分泌に合わせ、FSH/LHも律動的に分泌される。FSHの生理作用は主に卵巣における卵胞発育、エストロゲン産生であり、LHは排卵、プ

プロゲステロン分泌に作用する。ゴナドトロピン分泌は卵巣の性ステロイドやアクチビン、インヒビンといった因子によっても制御されている。月経周期での循環血中濃度変化は図1の通りである。FSHにより増加したエストラジオールはLHおよびFSHの合成を刺激するが、分泌は抑制する。エストラジオールのレベルは通常排卵期が始まるときにピークを迎え、プロゲステロンのレベルも上昇し始める。多量のエストラジオールがポジティブ・フィードバック機構によってゴナドトロピン産生細胞からのLH分泌を惹起し、下垂体に貯蔵されていたLHは通常36~48時間にわたって大量に放出される。これがLHサージであり、排卵が惹起される。

下垂体に作用する薬剤としてはGnRH agonist/antagonistが臨床応用されている。GnRH agonistは下垂体におけるGnRH受容体をdown regulateし、受容体数を減少させる。下垂体のGnRHに対する反応性は完全に抑制され、同時にゴナドトロピン産生分泌は低下し、性ステロイドも放出されなくなる。結果的に低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の状態をつくり出すことになる。GnRH antagonistはGnRH受容体以下のシグナル伝達を遮断するため、flare up現象がなく、強力かつ即時にゴナドトロピン分泌を抑制する。

### (3) 卵巣

卵巣では月経周期毎に卵胞発育、排卵、黄体形成が生じる。これらは下垂体からのゴナドトロピンにより内分泌的に制御される一方、局所因子による制御を受けている。下垂体からのFSHは、顆粒膜細胞に発現するFSH受容体に結合し、顆粒膜細胞を増殖させることで卵胞発育に導く。またアロマトラーゼを誘導することでエストロゲンの分泌を促進すると同時に、LH受容体の発現を誘導する。顆粒膜細胞におけるエストロゲンの増加は局所のLH受容体の発現を増強させ、LHサージによるリガンド情報を細胞内に伝達し排卵を誘導する一方、プロゲステロンを分泌させる。

原始卵胞から胞状卵胞発育までは、TGF- $\beta$ ファミリー、エストロゲン、アンドロゲン、インスリン、IGF-1などがオートクライン/パラクライン作用により非ゴナドトロピン依存性卵胞発育調節を行っている。アクチビンを含むいくつかの成長因子は未熟な卵胞の顆粒膜細胞におけるFSH受容体を誘導し、その結果二次卵胞以降の卵胞発育はゴナドトロピン依存性となる。一方、このFSH受容体にFSHが作用すると、アクチビン産生は低下して、インヒビンの産生が上昇する。インヒビンは下垂体からのFSH合成・分泌を抑制するため、卵巣局所での

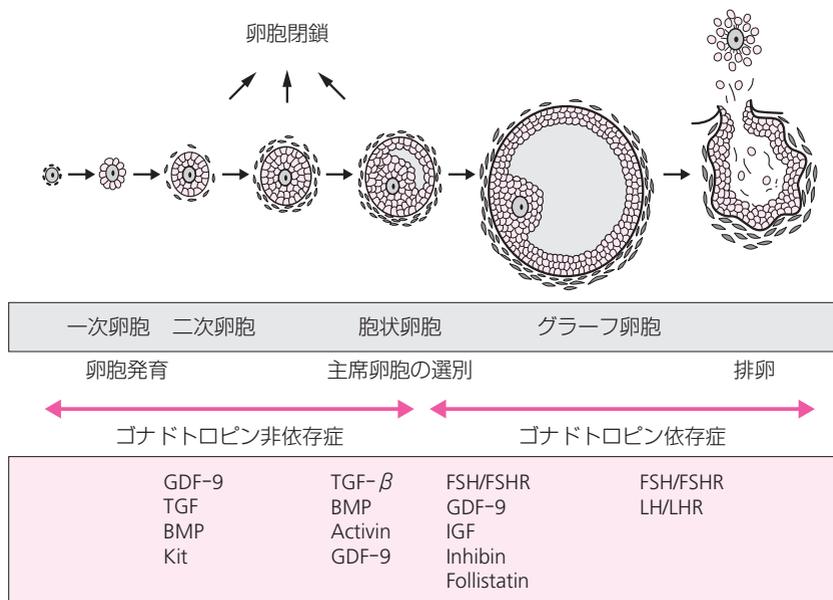


図3 卵胞発育と局所因子

FSH 濃度は低下する。FSH, アクチピンは協同的に卵巣でのフォリスタチン産生を促進するので、アクチピンの局所作用はFSHの作用により急激に抑制されることになる。その他IGF, BMP, GDF, IL-6など多岐にわたる局所因子が卵胞発育、排卵現象に関与することが報告されており、卵巣における生殖内分泌の動態はいっそう複雑なものであることがわかってきた(図3)。

排卵誘発に用いるFSH製剤は顆粒膜細胞に発現するゴナドトロピン受容体に結合し、卵胞発育を誘導する。従来使用されていたヒト閉経期性腺刺激ホルモン(hMG: human menopausal gonadotrophin)製剤は閉経後の女性の尿から製造され、製造コストが安価であるが、感染症・不純物混入のリスク、ロット間の格差、供給不足の問題などがあり、現在はリコンビナント製剤が主流となりつつある。hMG製剤はFSH活性と少ないLH活性を有し、リコンビナント製剤はFSH活性のみを持つ。hMG製剤の排卵誘発作用は強力であるが、リコンビナント製剤と比較し多胎妊娠やOHSSのリスクが高く注意が必要である。

ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG: human chorionic gonadotrophin)はLH受容体に強い親和性をもって結合する。生殖補助医療においてLH活性を持

つ薬剤は、ヒト妊婦の尿から精製できる hCG 製剤が使用されてきた。海外ではリコンビナント LH が製品化されたが、hCG 製剤と比較し臨床的優位性は示されおらず<sup>4)</sup>、今のところ臨床現場には普及していない。

## 文献

- 1) Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, et al. Kisspeptins and Reproduction: Physiological Roles and Regulatory Mechanisms. *Physiol Rev.* 2012; 92: 1235–316.
- 2) Sonigo C, Bouilly J, Carré N, et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest.* 2012; 122: 3791–5.
- 3) Liu X, Brown RS, Herbison AE, et al. Lactational anovulation in mice results from a selective loss of kisspeptin input to GnRH neurons. *Endocrinology.* 2014; 155: 193–203.
- 4) Youssef MA, Al-Inany HG, Aboulghar M, et al. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Apr 13; (4): CD003719.

〈平川隆史 峯岸 敬〉

## B

### 卵成熟の調節機構～卵胞内局所因子に着眼して～

卵巣の卵胞内にある卵（哺乳類の卵は、減数分裂を完了して半数体となることはない）、厳密にいうと配偶子である卵子は存在しない）は、卵胞の発達に合わせてその直径を増大していく。ヒトやブタ、ウシなどの中・大型家畜では、卵の直径が 110  $\mu\text{m}$  以上となると、受精可能な第二減数分裂中期にまで進行する能力を獲得している。しかし、これは体外成熟培養に供した場合であり、直径 15 mm 以上まで発達した卵胞に LH サージが作用してはじめて卵成熟が誘導され、受精および発生能を持つ成熟卵が排卵される。本稿では、FSH により誘導される卵胞発達と LH により誘起される排卵機構について、卵胞内局所の内分泌環境と卵の変化を関連づけて概説する。

#### (1) FSH により誘導される排卵前卵胞への卵胞発達

卵巣は、皮質と髄質からなり、皮質に多数の原始卵胞が存在する。この原始卵胞は、ある一定の割合で卵胞活性化し、卵分泌因子（GDF9 や BMP15）の作用