

氏名(本籍)	田中弓子(北海道)		
学位の種類	博士(獣医)		
学位記番号	獣医博甲第109号		
学位授与年月日	平成14年3月13日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
研究科及び専攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻		
研究指導を受けた大学	東京農工大学		
学位論文題目	ウマ胎子性腺の内分泌学的研究		
審査委員	主査	東京農工大学 教授	田谷一善
	副査	帯広畜産大学 教授	山田純三
	副査	岩手大学 教授	三宅陽一
	副査	東京農工大学 教授	加茂前秀夫
	副査	岐阜大学 教授	坪田敏男

### 論文の内容の要旨

ウマの妊娠期間中には、他の家畜には見られない特徴的な現象が認められる。妊娠100日前後から見られるウマに特異的な現象としては、胎子性腺の肥大と縮小があげられる。胎子性腺は妊娠100日前後から容積と重量が急激に増加し、妊娠200～250日にピークに達する。ピーク時には、母ウマの卵巣よりも大きく肥大する。その後、胎子性腺の容積は、縮小し始め、出生時にはピーク時の10分の1の大きさにまで縮小する。このウマ胎子性腺における肥大縮小のメカニズムや胎子性腺が妊娠に及ぼす影響などについては未解明の点が多い。本研究では、胎子性腺肥大縮小のメカニズムと肥大化する胎子性腺の生理学的意義の解明を目的として、ウマ胎子性腺の機能を内分泌学的に研究した。

第1章では、緒論として、ウマの妊娠期における生殖生理学的特徴、ウマにおけるインヒビン分泌について記述し、本研究の目的を述べた。

第2章では、本研究に共通する実験材料と方法について記述した。

第3章では、正常な妊娠を維持した雌ウマの血中各種ホルモン濃度を測定し、生殖に関するホルモン濃度の変化とその分泌源ならびに胎子性腺の肥大、縮小との関係について

ての知見をまとめた。

血中エストラジオールおよびテストステロン濃度は、胎子性腺の肥大、縮小に同調した血中濃度の変化が観察された。血中インヒビン濃度は、妊娠約 100 日以降は、概ね基底レベルで推移したが、かなりの個体差が認められた。

第 4 章では、性腺の肥大から縮小に伴う組織形態学的変化に関する知見をまとめた。種々の組織学的検索の結果、間質細胞の変性・退行過程で生ずる褐色色素は、セロイド色素であることが確認された。また間質細胞が何らかの提示をすることによって誘導されたマクロファージが、間質細胞を取り込むことによって間質細胞が消失し、結果として性腺が縮小するものと推察された。

第 5 章では、胎子性腺のインヒビン、アクチビン、インシュリン様成長因子 (IGF) -I およびステロイドホルモン分泌能についての知見をまとめた。

胎子性腺は、インヒビン、アクチビン、IGF-I およびステロイドホルモンを活発に分泌し、母体血中に比較して、胎子血中で高濃度に検出されたインヒビンは、胎子性腺が主な分泌源であることが推察された。胎子血中 IGF-I 濃度は、胎齢が進むにつれて増加した。また、胎子血中および胎子性腺中には、高濃度のプロジェステロン、テストステロンおよびエストラジオールが検出され、さらに胎子性腺の器官培養の結果から、胎子性腺はこれらのステロイドホルモンの分泌能を有することが判明した。これらの結果から、胎子性腺は、妊娠期間中のホルモン分泌において重要な役割を担っている事実が判明した。

第 6 章では、周産期における新生馬の血中各種ホルモン濃度の変化および新生馬性腺の形態学的変化について検討した知見をまとめた。

血中プロジェステロン、テストステロンおよびエストラジオール濃度は、出生後 2-3 日で急激に低下した。血中インヒビン濃度は、出生後 20 日まで緩やかに低下し、それに伴い新生馬性腺におけるインヒビン/アクチビンサブユニットの陽性反応は減少した。以上の結果から、胎子と新生子血中に検出されるインヒビンの分泌源は、性腺であり、ステロイドホルモンは、胎子-胎盤系の相互作用によって分泌されている事実が確認された。

第 7 章では、妊娠期のホルモン分泌には母体子宮および胎盤も重要であることから、第 5 章で、胎子性腺において分泌されていると推察されたホルモンの母体子宮および胎盤における分泌についての知見をまとめた。

子宮および胎盤では、胎子性腺に比較して、高濃度のアクチビンおよびステロイドホルモンを分泌していることが明らかとなった。この子宮・胎盤由来のアクチビンは、胎子の発生・分化に関与するものと推察された。

以上の結果から、妊娠後半期における胎子性腺は、ステロイドホルモンに加えて、インヒビン、アクチビンおよびIGF-Iを分泌していることが明らかとなった。胎子性腺から分泌されるこれらのホルモンは胎子自身の発育に関与すると共に、胎盤におけるステロイドホルモンの分泌を促進し、胎子自身の正常な発育環境を維持する働きを担っているものと推察された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

本研究では、ウマ胎子性腺の肥大化の生理学的意義および胎子性腺の肥大と縮小機構の解明を目的として、ウマ胎子性腺を内分泌学的に解析した。

### 1. 妊娠馬の生殖内分泌学

正常な妊娠を維持した152頭の妊娠馬の血中各種ホルモン濃度を測定し、妊娠期間中におけるそれぞれのホルモンの変化を調べた。その結果、血中エストラジオールおよびテストステロン濃度は、妊娠100日頃から上昇し、妊娠210日前後にピークに達した後は、分娩が近づくにつれて低下するパターンを示し、胎子性腺の肥大、縮小のパターンと一致した。以上の結果から、妊娠後半期の母体血中で認められたエストラジオールおよびテストステロンの分泌には、胎子性腺の関与が推察された。

### 2. 胎子性腺の組織学的研究

肥大期にある胎子性腺の9割以上を占める間質細胞では、細胞増殖が盛んであり、この時期における重要なホルモン分泌源であると推察された。間質細胞の変性・退行過程で生じる褐色色素は、間質細胞がマクロファージに貪食された後の代謝産物であるセロイド色素であろうと推察され、これらのマクロファージが胎子性腺縮小機構の一端を担っている可能性が示唆された。

### 3. 胎子性腺の内分泌学

胎子性腺は、インヒビン、アクチビン、IGF-Iおよびステロイドホルモンを活発に分泌することが明らかとなった。母体血中に比較して、胎子血中で高濃度に検出されたインヒビンは、胎子性腺が主な分泌源であり、胎子の性腺機能発達に何らかの生理作用を有するものと推察された。胎子血中IGF-I濃度は、胎齢が進むにつれて増加することから、胎子の発育に関与するものと推察された。また、胎子血中には、母体血中に比較して高濃度のプロジェステロン、テストステロンおよびエストラジオールが検出され、胎子性腺も、高濃度のホルモンを含有していることから、胎子性腺は、胎子-胎盤系のステロイド分泌において重要な役割を担っているものと推察された。

### 4. 新生馬性腺の内分泌学

周産期における新生馬の血中各種ホルモン濃度の変化および新生馬性腺の形態学的変化について研究した。その結果、血中プロジェステロン、テストステロンおよびエストラジオール濃度は、出生後2-3日で急激に低下したが、血中インヒビン濃度は、出生後20日まで緩やかに低下した。以上の結果から、胎子と新生子血中に検出されるインヒビンの分泌源は、性腺であるのに対し、ステロイドホルモンは、胎子-胎盤系の相互作用によって分泌されている事実が確認された。

## 5. 子宮および胎盤の内分泌学

子宮および胎盤中には胎子性腺中に比較して、高濃度のアクチビンが検出されたが、インヒビンは極めて低濃度であった。また子宮腺には、インヒビン/アクチビン $\beta$ A鎖の蛋白質および mRNA が検出された。子宮および胎盤は、高濃度のステロイドホルモンを含有しており、ステロイド合成酵素の局在も認められた。以上の結果から、子宮および胎盤では、ステロイドホルモンに加えて、高濃度のアクチビンを分泌することが明らかとなった。この子宮・胎盤由来のアクチビンは、胎子の発生・分化に關与するものと推察された。

以上の結果から、妊娠後半期における胎子性腺では、インヒビン、アクチビン、IGF-I およびステロイドホルモンを活発に分泌しており、母体子宮および胎盤とともに、妊娠維持および胎子の發育に重要な役割を担っているものと推察された。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分に価値あるものと認めた。

## 基礎となる学術論文

- 1) 題 目 : Ovarian secretion of inhibin in mares  
著 者 名 : Tanaka Yumiko, Nagamine Natsuko, Nambo Yasuo, Nagata Shun-ichi, Nagaoka Kentaro, Tsunoda Nobuo, Taniyama Hiroyuki, Yoshihara Toyohiko, Oikawa Masaaki, Watanabe Gen and Taya Kazuyoshi  
学術雑誌名 : Journal of Reproduction and Fertility Supplement  
巻・号・頁・発行年 : 56 : 239~245, 2000
- 2) 題 目 : The testis as a major source of circulating inhibins in the male equine fetus during the second half of gestation  
著 者 名 : Tanaka Yumiko, Taniyama Hiroyuki, Tsunoda Nobuo, Shinbo Hiromi, Nagamine Natsuko, Nambo Yasuo, Nagata Shun-ichi, Watanabe Gen, Herath Chandana B, Groome Nigel P and Taya Kazuyoshi  
学術雑誌名 : Journal of Andrology  
巻・号・頁・発行年 : 23(2): 2002, in press

## 既発表論文

- 1) 題 目 : Testicular inhibin in the stallion: cellular source and seasonal changes in its secretion  
著 者 名 : Nagata Shun-ichi, Tsunoda Nobuo, Nagamine Natsuko, Tanaka Yumiko, Taniyama Hiroyuki, Nambo Yasuo, Watanabe Gen and Taya Kazuyoshi  
学術雑誌名 : Biology of Reproduction  
巻・号・頁・発行年 : 59(6): 62~68, 1998
- 2) 題 目 : Inhibin secretion in the mare: localization of inhibin  $\alpha$ ,  $\beta$ A, and  $\beta$ B subunits in the ovary  
著 者 名 : Nagamine Natsuko, Nambo Yasuo, Nagata Shun-ichi, Nagaoka Kentaro, Tsunoda Nobuo, Taniyama Hiroyuki, Tanaka Yumiko, Tohei Atsushi, Watanabe Gen and Taya Kazuyoshi

學術雜誌名 : Biology of Reproduction  
卷・号・頁・発行年 : 59(6): 1392~1398, 1998

3) 題 目 : A selective increase in circulating inhibin and inhibin pro- $\alpha$ C at the time of ovulation in the mare

著 者 名 : Nagaoka Kentaro, Nambo Yasuo, Nagamine Natsuko, Nagata Shun-ichi, Tanaka Yumiko, Shinbo Hiromi, Tsunoda Nobuo, Taniyama Hiroyuki, Watanabe Gen, Groome Nigel P and Taya Kazuyoshi

學術雜誌名 : American Journal of Physiology  
卷・号・頁・発行年 : 277(5): E870~875, 1999

4) 題 目 : Inhibin is an important factor in the regulation of FSH secretion in the adult male hamster

著 者 名 : Kishi Hisashi, Itoh Mariko, Wada Sachiko, Yukinari Yoko, Tanaka Yumiko, Nagamine Natsuko, Jin WanZhu, Watanabe Gen and Taya Kazuyoshi

學術雜誌名 : American Journal of Physiology-Endocrinology Metabolism  
卷・号・頁・発行年 : 278(4): E744~751, 2000