

氏名（本（国）籍）	潘 玲 梅（中華人民共和国）
主 指 導 教 員 名	東京農工大学 教授 田 谷 一 善
学 位 の 種 類	博士（獣医）
学 位 記 番 号	獣医博甲第347号
学 位 授 与 年 月 日	平成24年3月13日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第3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	Studies on the Physiological Role of Gonads in Regulation of Adrenal Function in the Rat (ラットの副腎機能調節における性腺の生理的役割に 関する研究)
審 査 委 員	主査 東京農工大学 教授 下 田 実 副査 帯広畜産大学 教授 北 村 延 夫 副査 岩 手 大 学 教 授 橋 爪 一 善 副査 東京農工大学 教授 田 谷 一 善 副査 岐 阜 大 学 教 授 志 水 泰 武

論 文 の 内 容 の 要 旨

本研究では、性腺(卵巣・精巣)の副腎皮質機能調節作用について検討した。

第1章では、緒論として、副腎皮質機能を調節する視床下部・下垂体・副腎皮質軸、性腺ステロイドホルモンと副腎皮質機能の関連性、副腎皮質機能とパントテン酸の関係について概説し、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、雌ラットの発情周期、妊娠期および泌乳期における副腎皮質機能に関する研究結果を記述した。発情周期(発情期)、妊娠期(妊娠5, 10, 15, 20日)および泌乳期(泌乳5, 15日)の雌ラットから副腎細胞初代培養系を作製して検討した。副腎細胞初代培養系には、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH; $10^{-15} \sim 10^{-10} \text{M}$)を作用させて分泌されるコルチコステロンとプロジェステロン分泌量を測定した。発情周期中の副腎細胞からはACTHの用量依存的にコルチコステロンとプロジェステロン分泌量の増加が認められた。一方、妊娠期には、コルチコステロンおよびプロジェステロン共にいずれのステージでもACTH添加に対して培養副腎細胞からの分泌量増加は認められなかった。泌乳5日には、ACTH添加に対して、コルチコステロンおよびプロジェステロン共に分泌量の増加は認められなかったが、泌乳15日には副腎細胞のACTH反応性は回復し、ACTHの用量依存的にコルチコステロンとプロジェステロン分泌量の増加が認められた。

以上の結果から、雌ラットでは、発情周期、妊娠期、泌乳期の完全生殖周期を通して副腎皮質細胞のグルココルチコイド分泌反応が大きく変化する事実が判明した。このような妊娠・泌乳中のグルココルチコイド分泌の低下は、胎子あるいは新生子が大量のグルココルチコイドに曝露されないための生体防御反応であろうと推察された。

第4章では、副腎皮質細胞機能調節における性腺ステロイドホルモンの役割に関する研究結果を記述した。雌雄ラットの性腺(卵巣・精巣)から分泌されるステロイドホルモンが副腎皮質機能調節に及ぼす役割を検討した。雌では卵巣摘出後エストラジオールとプロジェステロンを、雄では精巣摘出後テストステロンとエストラジオールをそれぞれ持続的に補充投与する実験モデルを作製した。雌では、卵巣摘出により血中コルチコステロン濃度が低下し、下垂体中ACTH含有量の増加が認められた。これらの変化は、エストラジオールやプロジェステロン投与により回復した。培養副腎細胞からのコルチコステロンとプロジェステロン基礎分泌量は、卵巣摘出後エストラジオールあるいはプロジェステロン投与により有意な上昇が認められた。また、組織学的検討結果から、エストラジオールに副腎皮質束状層の細胞分裂促進作用があることが明らかとなった。雄では、精巣摘出後培養副腎細胞からコルチコステロンとプロジェステロン分泌量が低下した。テストステロン投与によりプロジェステロン分泌量は回復したが、コルチコステロン分泌量は回復せず、エストラジオール投与によりコルチコステロン分泌量が回復した。

以上の結果から、雌雄ラットにおいてエストラジオールが副腎皮質機能維持に重要な役割を演じている事実が明らかとなった。

第5章では、老化過程における卵巣と副腎機能変化に関する研究結果を記述した。Hatano高回避系(HAA)および低回避系(LAA)ラットを用いて、老化過程における卵巣と副腎機能の変化について検討した。本研究には、8~12ヶ月齢と18ヶ月齢の雌Hatanoラットを用いた。LAAでは9ヶ月齢、HAAでは10ヶ月齢から不規則な発情周期が観察された。卵巣の組織学的検討により、12ヶ月齢のHAAでは、多数の胞状卵胞と嚢腫様卵胞が認められた。LAAでは、多数の小型卵胞が認められた。12ヶ月齢のHAAでは、血中FSHとLH濃度の上昇が認められたが、18ヶ月齢では、両系統共に血中FSH濃度の上昇が認められた。卵巣組織像では、HAAでは多くの嚢腫様卵胞が観察された。血中コルチコステロン濃度は、加齢に伴って増加し、LAAよりもHAAで上昇が顕著であった。初代培養副腎細胞によるコルチコステロンとプロジェステロン分泌能が加齢に伴って増加し、LAAよりもHAAで顕著であった。血中テストステロン濃度は、HAAが常に高値を示した。老齢HAAの卵巣形態と内分泌状態がヒト多嚢胞性卵巣に類似した変化を示した。

以上の結果から、卵巣と副腎の老化現象は連動しており、LAAに比べてHAAが卵巣と副腎の老化が早く認められることが判明した。

第6章では、副腎皮質ステロイド分泌に及ぼすパントテン酸補充効果に関する研究結果を記述した。雌ラットの副腎皮質細胞からのコルチコステロンとプロジェステロン分泌に及ぼすパントテン酸投与の効果を検討した。妊娠第0日から0.03%パントテン酸を飲水投与した。分娩後は母ラットに飲水投与を維持し、離乳後の雌ラットに70日齢まで飲水投与を継続した。副腎細胞の初代培養系は、上記研究1と同様の方法により行った。また、泌乳ラットへの効果を検討する目的で、妊娠0日から0.03%パントテン酸を飲水投与し、泌乳5日と15日に副腎細胞の初代培養系を作製して、ACTHへの反応性を検討した。発情周期中のラットでは、対照群およびパントテン酸投与群共に副腎細胞は、ACTHの用量依存的にコルチコステロンとプロジェステロン分泌量が増加した。対照群とパントテン酸投与群共にACTH 10^{-11} Mで有意な増加を示し、 10^{-10} Mで著しい増加を示した。パントテン酸投与群では、ACTH 10^{-10} M投与により、対照群に比べて有意なコルチコステロンとプロジェステロン分泌量の増加が認められた。

泌乳5日のラットの培養副腎細胞では、対照群ではACTH 10^{-15} から 10^{-10} Mのいずれの投与量に対してもコルチコステロン分泌量の増加は認められなかったが、パントテン酸投与群では、ACTH 10^{-10} M投与によりコルチコステロンの有意な増加が認められた。

以上の結果から、パントテン酸は、副腎皮質細胞からのコルチコステロン分泌に重要な作用を有する事実が明らかとなった。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究では、ラットを用いて雌雄性腺(卵巣・精巣)の副腎皮質機能調節作用について検討した。

1. 発情周期、妊娠期および泌乳期における副腎皮質機能

副腎細胞初代培養系を用いて、コルチコステロンとプロジェステロンの分泌量を測定した。発情周期中は、ACTHの容量依存的に分泌量の増加が認められた。妊娠期と泌乳5日には、ACTHへの反応性が著しく低下したが、泌乳15日には回復した。本研究の結果から、完全生殖周期を通して副腎皮質機能が大きく変化する事実が判明した。妊娠期・泌乳期のACTH反応性の低下は、胎子および新生子が大量のグルココルチコイドに曝露されないための生体防御反応であろうと推察された。

2. 副腎皮質細胞機能調節における性腺ステロイドホルモンの役割

性腺を摘出してステロイドホルモンを補充する実験モデルを用いて検討した。雌雄共に、性腺摘出により副腎皮質からのコルチコステロンとプロジェステロン分泌が低下したが、雌では、エストラジオールとプロジェステロン投与により回復した。雄では、テストステロン投与によりプロジェステロン分泌は回復したが、コルチコステロン分泌は回復せず、エストラジオール投与により回復した。本研究の結果から、雌雄共にエストラジオールが副腎皮質機能維持に重要である事実が判明した。

3. 老化過程における卵巣と副腎機能変化

Hatano 高回避系(HAA)と低回避系(LAA)ラットを用いて検討した。LAAでは9ヶ月齢、HAAでは10ヶ月齢から不規則な発情周期が観察された。12ヶ月齢のHAAでは、多数の胞状卵胞と囊腫様卵胞が認められたが、LAAでは、多数の小型卵胞が認められた。12ヶ月齢では、HAAで、血中FSHとLH濃度が上昇したが、18ヶ月齢では、両系統共に血中FSH濃度が上昇した。加齢に伴う血中コルチコステロン濃度の上昇は、HAAで顕著であった。培養副腎細胞からのコルチコステロンとプロジェステロン分泌は、HAAが常に高値を示した。本研究の結果から、卵巣と副腎の老化は連動しており、HAAで老化が早いことが判明した。

4. 副腎皮質機能に及ぼすパントテン酸補充効果

胎齢0日からパントテン酸を飲水投与した雌ラットと泌乳母ラットの副腎皮質機能を検討した。パントテン酸投与群では、雌ラットと泌乳母ラット共にコルチコステロンとプロジェステロン分泌量の増加が認められた。本研究の結果から、パントテン酸は、副腎皮質機能維持に重要な作用を有することが判明した。

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価値があると認めた。

基礎となる学術論文

1) 題 目: Effects of pantothenic acid supplement on secretion of steroids by the adrenal cortex in female rats

著 者 名: Pan, L., Jaroenporn, S., Yamamoto, T., Nagaoka, K., Azumano, I., Onda, M., Watanabe, G. and Taya, K.

学術雑誌名: Reproductive Medicine and Biology

巻・号・頁・発行年: In press

既発表学術論文

- 1) 題 目: Effects of pantothenic acid on testicular function in male rats
著 者 名 : Yamamoto, T., Jaroenporn, S., Pan, L., Azumano, I., Onda, M.,
Nakamura, K., Watanabe, G. and Taya, K.
学術雑誌名: The Journal of Veterinary Medical Sciences
卷・号・頁・発行年: 71 (11): 1427-1432, 2009
- 2) 題 目 : Effects of acute restraint stress on sperm motility and
secretion of pituitary, adrenocortical and gonadal hormones
in adult male rats
著 者 名 : Ren, L., Li, X., Weng, Q., Trisomboon, H., Yamamoto, T., Pan, L.,
Watanabe, G. and Taya, K.
学術雑誌名: The Journal of Veterinary Medical Sciences
卷・号・頁・発行年: 72 (11): 1501-1506, 2010