

## E. 婦人科疾患の診断・治療・管理

### Diagnosis, Treatment and Management of Gynecologic Disease

## 2. 女性性機能の生理

### Female Reproduction

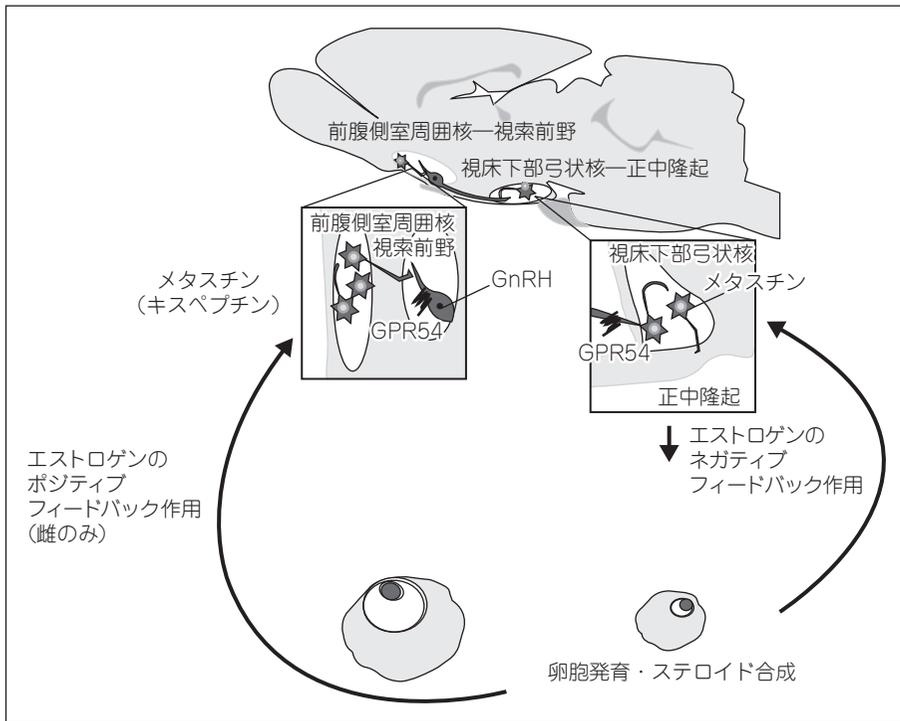
視床下部—下垂体—性腺の制御において、下垂体より分泌されるゴナドトロピンは、卵巣の顆粒膜細胞と莖膜細胞に存在する FSH, LH に特有なレセプターに結合して、ステロイド産生を調節し、結果として卵巣より分泌されるステロイドホルモンとインヒピンが中枢にフィードバックしてゴナドトロピン分泌に影響を与えるサーキットを形成している。

#### 視床下部

視床下部ゴナドトロピン放出ホルモン(Gonadotropin releasing hormone : GnRH)は10個のアミノ酸からなるポリペプチドで視床下部の神経細胞から分泌され、下垂体門脈を経て、下垂体の LH と FSH の分泌を促進する。GnRH の律動的分泌は、FSH, LH の律動的分泌をもたらす。持続的投与はゴナドトロピンの分泌をもたらさず、至適な濃度と律動的投与は生理的ゴナドトロピン分泌をもたらす。これらの現象は、ゴナドトロピン分泌細胞における GnRH レセプターの変化によると考えられており、持続的 GnRH 作用は自己のレセプター数を減少させ、律動的効果はレセプター数を増加し、反応性を上昇させる作用があると考えられている。律動的 GnRH 分泌は、月経周期において頻度と振幅が変化している。例えば、卵胞期前半は低振幅であるが、後半には頻度も振幅も上昇し、排卵に至り、黄体期の頻度は低下し、間隔が長くなるが、振幅はさらに増加し、卵胞期より大きな振幅を示し、2週間で少しずつ減少していく。GnRH は2~4分の半減期をもち、速やかに脳内の酵素で代謝されるため、この律動的分泌が必要であると考えられている。レセプターの構造が解明された後には、卵巣や胎盤にもその局在が示されているが、GnRH の下垂体外の作用については不明な点が多い。

#### エストロゲンのフィードバック

オーファンレセプターであった G 蛋白結合型受容体、GPR54 の遺伝子に変異があると、低ゴナドトロピンによる性腺機能低下症を示し、さらに GPR54 ノックアウトマウスでは、雌雄ともに性腺が萎縮し性成熟が起らないことが示された。この研究により、GPR54 が生殖機能に重要な機能をもつことが示され、このリガンドとして発見されたメタスチン/キスペプチンがエストロゲン(E<sub>2</sub>)の作用を GnRH 細胞に伝達することが判明した。つまり、GnRH 細胞には、GPR54 が発現し、E<sub>2</sub> のポジティブ、ネガティブフィードバック両方の作用をキスペプチンが伝達する。ポジティブフィードバックの場合は、前腹側室周囲核に E<sub>2</sub> が作用するとキスペプチンが上昇し、GnRH 細胞を刺激して分泌増加が起きる。GPR54 の変異によりレセプターが恒常的に刺激されると思春期早発症の原因となることが示され、突発性思春期早発症の病態のひとつとしてレセプター異常が存在することが示された。さらに、サルやヒトの脳の視床下部弓状核でのキスペプチンの上昇が報告され、閉経後にこれら蛋白の増量がみられることから、ネガティブフィードバックにおいても、作用していることが示され、ヒトにおける制御にもキスペプチン系が関与することが強く示唆されている(図 E-2-1)。



(図 E-2-1) Maeda K, et al. : Metastin/Kisspeptin and control of estrous cycle in rats.

Rev Endocr Metab Disord 8 : 21-29, 2007 より引用改変

## 下垂体

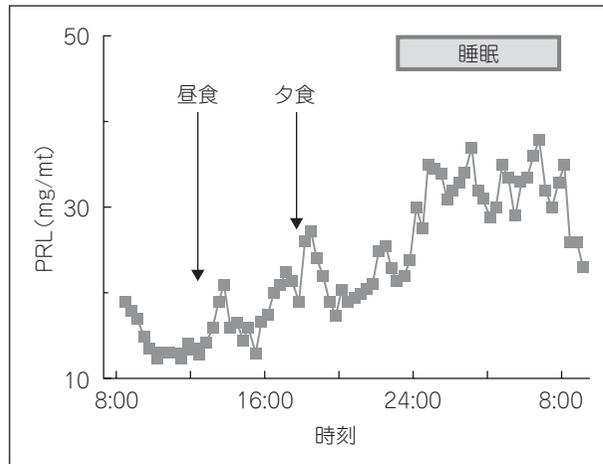
下垂体から分泌されるゴナドトロピンには FSH と LH があり、ともに  $\alpha$ ・ $\beta$  鎖のヘテロダイマーを形成する。TSH の  $\alpha$  鎖とも同様に相関性が高く、 $\beta$  鎖の特異性が高い。

FSH の分泌には卵巢で合成されるインヒピンが抑制的に働き、LH、FSH の分泌には GnRH がコントロールしている。FSH、LH の作用で卵巢の顆粒膜細胞と莢膜細胞の協同で  $E_2$  が産生される。インヒピンは主に顆粒膜細胞および黄体より分泌され、下垂体からの FSH の分泌を特異的に抑制し、FSH により分泌が促進される。LH は卵胞期では内莢膜細胞に働きアンドロゲン合成を促進する。LH サージの開始の約 36~40 時間後、ピークの 10~12 時間後に排卵が起こる。黄体期においては黄体の維持に関与し、プロゲステロン分泌を維持する。

プロラクチンはアミノ酸 198 個よりなる単純ペプチドホルモンであり、下垂体 lactotroph より分泌され、乳汁分泌作用をもつ。プロラクチン合成はエストロゲンや TRH など促進し、放出抑制因子としてドーパミンが主な役割を果たし、ドーパミン減少はプロラクチン上昇の原因になる。PRL の分泌には一定のリズムがあり、睡眠中に上昇し、食事にも一過性に上昇するパターンを示す(図 E-2-2)。

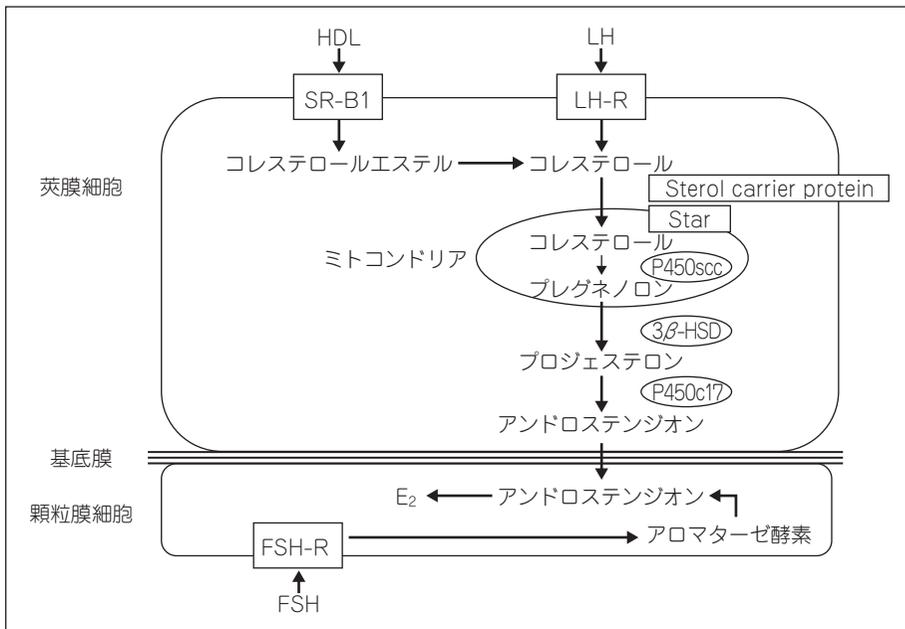
## 卵巢

FSH、LH の作用は two cell theory と呼ばれる莢膜細胞と顆粒膜細胞の相互作用で  $E_2$



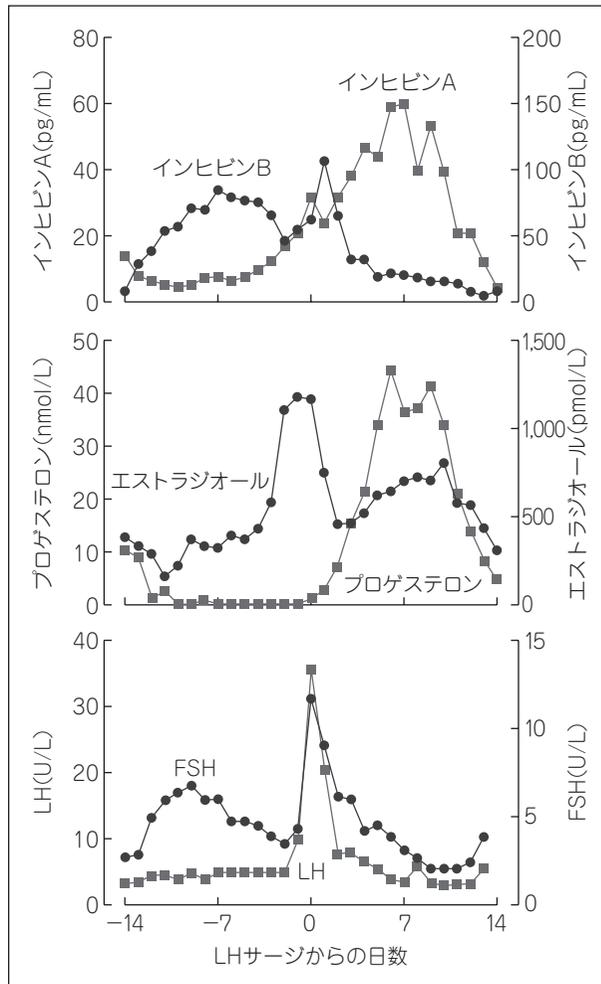
(図 E-2-2) プロラクチンの日内変動

Quigley ME, Ropert JF, Yen SS : Acute prolactin release triggered by feeding. J Cine Endocrinol Metab 52 : 1043-1045, 1981 より引用



(図 E-2-3) 卵巣におけるステロイドホルモン産出機構

を合成すると理解されている。ステロイド合成の初期に莢膜細胞で LH の刺激のひとつとしてコレステロールからアンドロゲン合成が高まり、これが顆粒膜細胞に移送され、FSH の刺激のもとに芳香化を受けてエストロゲンの合成が高まるというものである。ステロイド合成に必要な酵素以外にもコレステロールの移動に必要な蛋白群の合成が誘導され、細胞膜に存在して、コレステロールを細胞内に取り込むことから、ミトコンドリアでの移動



(図 E-2-4) 正常月経周期における血中インヒピン A とインヒピン B の変動

(Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, et al. : J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 1403 より引用)

を含めて、ステロイド合成酵素に基質材料を提供することで合目的に作用していると考えられた(図 E-2-3)。さらにエストロゲンは FSH と共同的に働いて、FSH レセプター、LH/hCG 受容体を強力に誘導するので、FSH、LH の作用がさらに効率よく伝達されることになる。

インヒピン、アクチピン、フォリスタチンは、いずれも FSH 分泌調節因子として1980年代に同定された蛋白性の成長因子である。インヒピンとアクチピンはその構造的特徴から TGF- $\beta$  スーパーファミリーに分類される。インヒピンおよびアクチピン共に卵巢での主な産生部位は顆粒膜細胞で、産生された後卵胞液中に放出され、これらの濃度は血中よりかなり高いことが示されている。アクチピ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-R の誘導をする。これは、ゴナドトロピン非依存的時期の卵胞から依存性に移行することを意味するため、卵胞成熟期における重要な変化を制御してい

ると考えられる。FSH-R 誘導に関しても、FSH とアクチピンは協同的に作用し、FSH に対する感受性を上昇させる効果も存在する。

一方、この FSH-R に FSH が作用すると、アクチピンの産生は低下して、共通の  $\beta$  鎖をもつ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、卵巢局所での FSH 濃度の低下をもたらされる。アクチピンが FSH-R を増加させることは、FSH 作用を強めることになるが、その結果 FSH 濃度の低下をもたらすことになり、FSH に対する卵胞間の競合が盛んになることが予想される。さらに同じ局所では、FSH もアクチピンも協同的に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。

## 子宮

子宮内膜の周期的変化は、主にエストロゲンとプロゲステロンの2つの性ホルモンの作用を受ける。卵胞発育によりエストロゲンの分泌が始まりエストロゲンは子宮内膜の増殖を起こしエストロゲンレセプター(ER)とプロゲステロンレセプター(PR)の発現を促進する。

排卵が起きると黄体からプロゲステロンが分泌されるようになり、内膜は分泌期の構造に変化する。腺組織では着床に必要なグリコゲン含有するようになり核下空胞をもたらす、間質細胞は脱落膜化に向けた変化をする。

黄体の機能は LH により維持される一方、黄体はエストロゲン、プロゲステロンとインヒビン A を分泌し、ゴナドトロピン分泌を抑制している。LH 刺激がない状態では黄体の寿命は12~16日であり、プロゲステロン分泌低下が月経を引き起こす。もし妊娠が成立すると、胎盤から分泌される hCG が黄体からのプロゲステロン産生を維持し着床に適した内膜の状況を整えることが可能となる(図 E-2-4)。

〈峯岸 敬\*〉

---

\*Takashi MINEGISHI

\*Department of Obstetrics and Gynecology, Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma

**Key words** : Hypothalamus · Pituitary · Ovary · Uterus · Feed back

**索引語** : 視床下部, 下垂体, 卵巢, 子宮, フィードバック

---