

## 総説 (教授就任記念講演)

### 生殖内分泌に関するこれまでの研究と今後の目標

岩佐 武

徳島大学大学院医歯薬学研究部産科婦人科学分野

(令和4年10月31日受付) (令和4年11月22日受理)

#### はじめに

今日の生殖医療の発展は、生殖内分泌学の進歩によって支えられてきたと言っても過言ではない。一方、生殖医療で得られた知見や疑問が、生殖内分泌学に新たな切り口を与えてきたことも事実である。このように、生殖内分泌学と生殖医療は表裏一体の関係にあり、両者がお互いを支え合う形で進歩を遂げてきた。

われわれはこれまで、主に栄養代謝・ストレス調節機構との相互作用という観点から生殖内分泌学に関する研究を続けてきた。これら一連の研究結果と最近の話題、および今後の目標について概説する。

#### 1. 神経内分泌に関するこれまでの研究と最近の話題

##### 1) これまでの研究

生殖機能と栄養代謝・ストレス調節機構の間には相互作用が存在し、これが適切に働くことで生体全体のバランスを維持している。一方、栄養状態の悪化や過剰なストレスによってこれらの機序が破綻すると、生体のバランスが崩れ疾患の発症リスクが高まる。現在日本では、やせ願望の蔓延や社会ストレスの増大が問題視されており、これらが女性の健康状態に及ぼす影響が危惧されている。

生殖世代の女性において、やせによる低栄養やストレスが引き起こす代表的疾患の一つとして排卵障害が挙げられる。われわれはこれらの疾患の病態解明を目的として、実験動物を用いて研究を行ってきた。はじめに、

gonadotrophin releasing hormone (GnRH) ニューロンが他の視床下部因子ニューロンと神経学的なネットワークを形成していることに着目し、「栄養代謝・ストレスにかかわる神経内分泌因子がGnRH分泌に影響を及ぼす」との仮説を立てて検討を行った。その結果、1. 摂食・ストレス反応促進因子であるオレキシン、グレリン、neuropeptide Y (NPY) を脳内に投与するとGnRHパルス状分泌が抑制されること、2. これらの作用は $\beta$ エンドルフィンやcorticotrophin releasing hormone (CRH) など、他の視床下部因子により介在されることを明らかにした<sup>1,2)</sup>。また、GnRH制御因子として新たに発見されたkisspeptinとgonadotrophin inhibitory hormone (GnIH) に着目して検討を行った結果、1. 高度の低栄養やストレスはGnRH促進因子のkisspeptinの作用を低下させ、GnRH抑制因子のGnIHの作用を亢進させること、2. 胎仔期および出生後早期に低栄養を経験すると、同様の変化がその後長期にわたり継続し、性成熟の遅延や性周期の乱れを引き起こすことを明らかにした<sup>1,2)</sup>。

一連の研究によって、低栄養やストレスによる生殖機能の低下に視床下部における複数の神経内分泌因子がかかわることが判明した(図1)。これらの仕組みは、生殖にリスクを伴う状況下では排卵を一時的に止めるという生体防御反応の一種と考えられる。また、性成熟期におけるこれらの変化は一時的であるのに対して、胎児期や出生後早期の低栄養に伴う変化は長期に及び、将来における生殖関連疾患のリスクを高めることが判明した。

##### 2) 最近の話題と今後の目標

これまでの研究から、生殖内分泌にかかわる因子とその作用機序について、多くの部分が解明されてきた。一

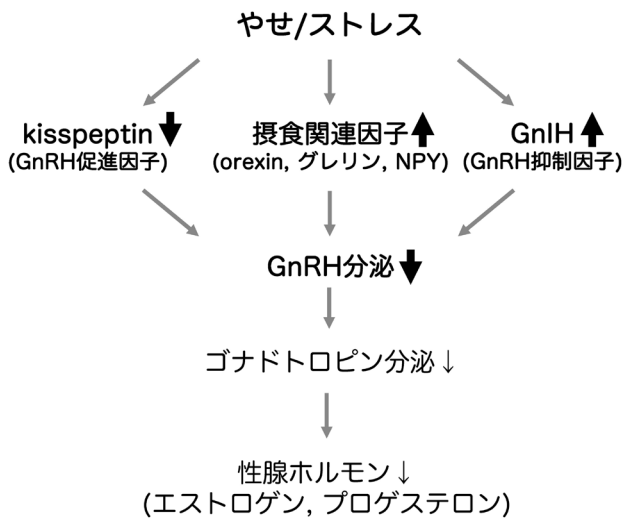


図1 やせ/ストレスによる生殖機能低下の機序

方、生殖行動に関する研究は十分とはいええず、その全貌は未だ明らかにはされていない。生殖に対する意欲が保たれ、生殖行動が適切に発動されることは、妊娠達成はもちろんのこと、種の存続という意味でも重要な意味を持つ。この「適切な時期での生殖行動の発動」について、生殖内分泌と生殖行動を介在する因子、すなわち排卵を促すとともに生殖行動を高める中枢因子の存在が想定されてきた。これに関して、kisspeptinがこの介在因子の正体ではないかとする研究結果が近年相次いで報告されている。実験動物を用いた検討により、生殖行動の前後では脳内における kisspeptin の発現が高ま

ること、kisspeptin 投与によって生殖行動が亢進すること、および kisspeptin が欠如した個体では生殖行動が低下することが報告されている<sup>3)</sup>。同様に、ヒトにおいて kisspeptin の投与が生殖に関連する意欲を高めることが報告されている<sup>4)</sup>。以上の結果から、排卵期には脳内における kisspeptin の発現が高まり、これが GnRH/LH サージを誘起すると同時に生殖行動を亢進し、妊娠の可能性を高めていると推定される(図2)。生殖行動は種の維持において極めて重要であるため、今後は生殖行動に関する神経内分泌学的機序に着目して研究を行う予定である。

## 2. エストロゲンに関するこれまでの研究と最近の話題

### 1) これまでの研究

複数の臨床および疫学研究から、女性は男性に比べてストレス関連疾患の発症率が高いことが明らかにされており、性差医療の観点から注目が集まっている。われわれは過去の研究から卵巣を摘出した実験動物は手術ストレスからの回復が遅いという印象を得ており、これをもとに「性腺ホルモンの低下がストレスに対する反応性を増強する」との仮説を立て検討を行った。その結果、1. 卵巣を摘出するとストレスに対するストレス関連因子の反応性が増強し、食欲低下や発熱反応などのストレス反応が高まること、2. 中枢組織は末梢組織に比べて卵巣

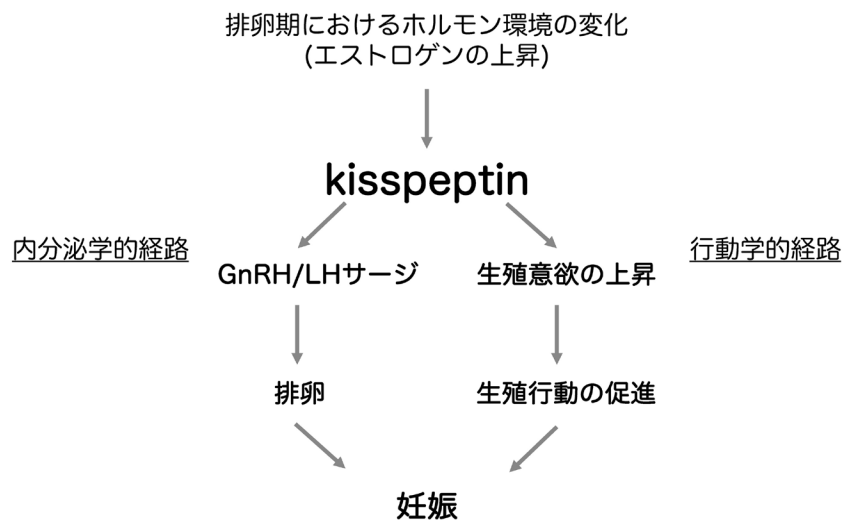


図2 kisspeptin と生殖行動

摘出によるストレス反応の増強が顕著であること、3. および卵巣摘出による体重増加がストレス反応の増強にかかわることを明らかにした<sup>5,6)</sup>。以上の結果から、卵巣摘出による性腺ホルモンの低下が、主に中枢組織の機能を変化させることでストレス反応を増強すること、およびこれらの変化には性腺ホルモンの低下だけでなく、性腺ホルモン低下に伴う副次的変化が関与することが判明した。

2) 最近の話題と今後の目標

以前より閉経前に卵巣摘出が複数の疾患発症リスクを高め、最終的には寿命にまで影響を及ぼす可能性が示唆されてきた。これに関して、卵巣摘出と術後の疾患リスクを検討した大規模データが近年相次いで報告された<sup>7,8)</sup>。これによると、閉経前の卵巣摘出は術後の虚血性疾患の発症リスクを高め、がんによる死亡リスクや全ての原因による死亡リスクを高めるとされている。一方、術後に適切なホルモン補充が行われた場合は、このような死亡リスクの上昇は認めないとされている。今後、卵巣摘出による長期的影響について、より詳細な基礎検討を行う予定である。

3. アンドロゲンに関するこれまでの研究と最近の話題

1) これまでの研究

生殖年代の女性において、高アンドロゲンが肥満や糖

尿病などの栄養代謝疾患の発症リスクを高めることが知られている。一方、アンドロゲンが生殖年代以外の女性の栄養代謝機能に及ぼす影響については、一定の見解が得られていない。また、男性においてアンドロゲンは栄養代謝疾患の防御因子として作用する。以上の背景から、われわれは「アンドロゲンの作用はエストロゲン環境によって変化する」という仮説を立て検討を行った。その結果、エストロゲン存在下ではアンドロゲンが栄養代謝に悪影響を及ぼすのに対して、エストロゲン非存在下では良好な作用を及ぼすこと、およびエストロゲン存在下ではアンドロゲンが高脂肪食に対する嗜好性を高めるのに対して、エストロゲン非存在下ではそのような作用を認めないことを明らかにした(表1)<sup>9-11)</sup>。以上より、女性においてアンドロゲンが栄養代謝機能や食行動に及ぼす影響はエストロゲン環境、すなわちライフステージによって変化する事が判明した。

さらにわれわれは、出生体重が polycystic ovary syndrome (PCOS) の発症率や表現型に影響を及ぼすとする疫学研究に着目して検討を行い、低栄養の母体から出生した仔では性成熟期においてアンドロゲンの栄養代謝機能に及ぼす影響が増強することを明らかにした<sup>12)</sup>。この結果は、PCOS の病態の少なくとも一部に、developmental origins of health and disease (DOHaD) のメカニズムがかかわる可能性を示唆している。

表1 アンドロゲンが体重、食欲、脂肪に及ぼす影響のまとめ

	卵巣摘出	卵巣摘出+エストロゲン
体重	↓	↑
摂食量	↓	→
脂肪量	↓	↑
脂肪細胞サイズ	↓	↑
レプチン	↑	↓
Aromatase	↑	→
アンドロゲン受容体	→	↓
炎症性サイトカイン	↓	↑
高脂肪食への嗜好性 *	→	↑

\* 卵巣非摘出ラットで検討  
(文献9-11)

## 2) 最近の話題

上述の通り、高アンドロゲンが病態に深くかかわる代表的疾患としてPCOSが挙げられる。これまでの検討から、アンドロゲン過剰症や血中アンドロゲン高値を有するPCOSは、これらを有さないPCOSに比べ、肥満、インスリン抵抗性、メタボリック症候群のリスクが高いことが明らかにされている<sup>13)</sup>。これらの結果は、生殖世代(エストロゲン分泌が保たれている状態)において、高アンドロゲンが栄養代謝機能障害のリスクを高めることを示唆している。一方、近年の検討から、閉経後における栄養代謝障害のリスクはPCOSと非PCOSの間で差を認めないことが明らかにされた<sup>14)</sup>。すなわち、エストロゲン分泌が低下した閉経後において、高アンドロゲンが栄養代謝機能に及ぼす影響は減弱すると推察される。これは、「アンドロゲンが栄養代謝機能に及ぼす影響は、各ライフステージのエストロゲン環境によって変化する」とするわれわれの仮説を裏付ける結果であると考えられる。引き続きホルモンの相互作用からみた病態解明を試みる予定である。

## おわりに

生殖内分泌学に関するわれわれの研究結果と最近の話題について概説した。生殖医療と生殖内分泌学は表裏一体であり、生殖医療に携わる者は神経内分泌や性腺ホルモンに対する知識を深めておく必要がある。その意味で、例えば短い期間であったとしても、生殖内分泌学の研究に触れておくことは臨床スキルを高める上で重要な意味を持つと考えられる。

## 文 献

- 1) Iwasa, T., Matsuzaki, T., Yano, K., Mayila, Y., *et al.*: Effects of low energy availability on reproductive functions and their underlying neuroendocrine mechanisms. *J Clin Med.*, **7** : E166, 2018
- 2) Iwasa, T., Matsuzaki, T., Murakami, M., Fujisawa, S., *et al.*: Effects of intra-uterine undernutrition on hypothalamic Kiss1 expression and the timing of puberty in female rats. *J Physiol.*, **588** : 821-829, 2010
- 3) Hellier, V., Brock, O., Candlish, M., Desroziers, E., *et al.*: Female sexual behavior in mice is controlled by kisspeptin neurons. *Nat Commun.*, **9** : 400, 2018
- 4) Cominos, A. N., Wall, M. B., Demetriou, L., Shah, A. J., *et al.*: Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans. *J Clin Invest.*, **127** : 709-719, 2017
- 5) Iwasa, T., Matsuzaki, T., Kinouchi, R., Gereltsetseg, G., *et al.*: Changes in central and peripheral inflammatory responses to lipopolysaccharide in ovariectomized female rats. *Cytokine.*, **65** : 65-73, 2014
- 6) Iwasa, T., Matsuzaki, T., Tungalagsuvd, A., Munkhzaya, M., *et al.*: Effects of ovariectomy on the inflammatory responses of female rats to the central injection of lipopolysaccharide. *J Neuroimmunol.*, **277** : 50-56, 2014
- 7) Mytton, J., Evison, F., Chilton, P. J., Lilford, R. J.: Removal of all ovarian tissue versus conserving ovarian tissue at time of hysterectomy in premenopausal patients with benign disease : study using routine data and data linkage. *BMJ.*, **356** : j372, 2017
- 8) Wilson, L. F., Pandeya, N., Byles, J., Mishra, G. D.: Hysterectomy status and all-cause mortality in a 21-year Australian population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol.*, **220** : 83.e1-83.e11, 2019
- 9) Iwasa, T., Matsuzaki, T., Tungalagsuvd, A., Munkhzaya, M., *et al.*: Effects of chronic testosterone administration on body weight and food intake differ among pre-pubertal, gonadal-intact, and ovariectomized female rats. *Behav Brain Res.*, **309** : 35-43, 2016
- 10) Iwasa, T., Matsuzaki, T., Yano, K., Yanagihara, R., *et al.*: The effects of chronic testosterone administration on body weight, food intake, and

- adipose tissue are changed by estrogen treatment in female rats. *Horm Behav.*, **93** : 53-61, 2017
- 11) Iwasa, T., Matsuzaki, T., Yano, K., Mayila, Y., *et al.* : Effects of chronic testosterone administration on the degree of preference for a high-fat diet and body weight in gonadal-intact and ovariectomized female rats. *Behav Brain Res.*, **349** : 102-108, 2018
- 12) Iwasa, T., Matsuzaki, T., Yano, K., Mayila, Y., *et al.* : Prenatal undernutrition affects the phenotypes of PCOS model rats. *J Endocrinol.*, **239** : 137-151, 2018
- 13) Kakoly, N. S., Khomami, M. B., Joham, A. E., Cooray, S. D., *et al.* : Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS : a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update.*, **24** : 455-467, 2018
- 14) Helvaci, N., Yildiz, B. O. : Polycystic ovary syndrome and aging : Health implications after menopause. *Maturitas.*, **139** : 12-19, 2020

## *Current topic in reproductive hormone*

*Takeshi Iwasa*

*Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

It has been revealed that reproductive function and metabolic function interact with each other. Disturbance of metabolic/nutritional conditions suppress reproductive functions and consequently induce ovulatory disorder and infertility. Some hypothalamic neuroendocrine factors are involved in these alterations. Conversely, gonadal hormonal milieu affects metabolic/nutritional functions and stress response, and these actions of androgens are drastically changed by estrogen milieu. These interactions may play pivotal role in homeostasis and adaption to some adverse conditions.

Key words : hypothalamus, kisspeptin, GnIH, estrogen, androgen