「周生期内分泌学」の周辺

川　島　誠一郎　（動物）

ネズミは大きさ，寿命，扱いやすさの点で，また純系維持も容易で画一的な材料を整えやすいなどの点で，すぐれた実験用哺乳類である。生まれた時にはまだ毛も生えておらず，目も開かない未熟な新生児で，一般に薬物の影響を非常に受けやすい。それがかえって，出生前後のホルモン作用を調べようとする実験にとって都合がよく，また，周生期におけるホルモン環境によって動物の内分泌機能，末梢標的器官，行動などに将来起り得る変化に焦点を合わせた内分泌学（「周生期内分泌学」perinatal endocrinology とよんでおく）の進歩は，彼等に負うところが大きい。われわれの研究室が関りをもつ，この分野の歩みとその進歩にともなう拡がりとを少しさかのぼったところから辿ってみたい。

古くから畜産業者や解剖学者の一部には知られていた現象であるが，ウシに双仔が生まれた時に2匹が同じ性なら雌雄いずれでも生殖機能は正常であるが，性が異なると雄は正常に発達しても雌は間性となるか，少くとも将来不妊になる。ミューラー管は輸卵管，子宮，上部腟に分化せず退化し，ウォルフ管は雄胎児と同じく残って雄性の生殖器官となる。このような異常な雌をフリー・マーチンとよぶ。ドイツのKeller と Tandler(1916)，アメリカのLillie(1916)によって雄の精巣の分泌するホルモンが雌に作用して生じるという説が提唱された。この説は胎児の生殖腺がホルモンを分泌する，性分化にホルモンが関与する，という2つの仮定に立っていた。これをめぐって多くの研究が着手された。初期の実験方法としては，胎児の生殖腺除去，生殖器官の組織培養が主であったが，なるべく自然に近い状態でのフリー・マーチンの再現を意図して，2匹の胎児を縫合するパラビオーシス（並体結合）も試みられた。しかし手術の困難さのために胎児でのパラビオーシス実験ではよい結果が得られていない。

パラビオーシスという手法は，1908年にSauerbruch と Heyde が2匹のウサギを手術的に結合

したのが最初で，日本では松山陸郎氏（当時伝研）が1919年にシロネズミで報告した。この時代のパラビオーシス実験は，一方の動物から腎臓や肝臓を除去して，尿毒症や糖尿病について研究するのが主であったが，松山氏は生殖腺の変化も観察した。フリー・マーチン説にヒントを得た動物学教室谷津直秀教授（当時慶応大）もパラビオーシスを試み，1921年に「シロネズミの異性間パラビオーシスにおける生殖器官の変化について（原題英文）」という論文を書かれた。これはその後，竹脇潔教授によって築かれ発展した内分泌学のきっかけとなったものの一つであろうと想像する。パラビオーシスは卵巣内分泌の研究にその後も利用されるが，フリー・マーチン現象から派生した基本的な内分泌の問題である，精巣からのアンドロゲンの作用による間性または不妊状態の誘起機構の解決には別の方法がとられた。つまり，純粋のホルモンを胎児に投与してその効果を調べることなどである。

ネズミの出生時期をウシにあてはめると，胎児期に相当すると考えられるので，出生直後の雌にアンドロゲンを与えてみる。すると，下部膣の発達が未熟で開口することはなく，卵巣も未熟な組織像を示すが，外部形態は雌である。フリー・マーチンに匹敵する効果は胎児期のネズミにアンドロゲンを与えるともたらされる。この時，泌尿生殖洞から前立腺が分化してくる。一般にエイジの進行とともない，雌に前立腺の分化してくる程度が低下する。泌尿生殖洞を構成する間充識と上皮とを分離して，さまざまのエイジのものを組合せた実験によると，間充識の方に前立腺になる形態形成能力を失う責任がある。すなわち，泌尿生殖洞の分化は，ホルモンに依存したものであり，かつホルモンの有効な臨界期が存在するということになる。

逆に妊娠中の雌に抗アンドロゲン剤を投与すると生まれた雄には前立腺が形成されず，膣ができる。つまり，哺乳類の性分化は基本型が雌であり(basic femaleness)，アンドロゲンによって雄の分化を遂げるわけである。ところが，雄胎児を去勢してアンドロゲンを加えて正常の雄として生まれてくるかどうかを見ると，どうやってもミューラー管が残り，後に輸卵管と子宮となる。このことから胎児精巣はアンドロゲン以外にミューラー管に作用して，退化させるX因子の存在が想像されている。アンドロゲンもX因子も作用しない時に雌になる。

乳腺の発達についてもbasic femaleness があてはまり，アンドロゲンが作用すると雌性ホルモンに対する感受性が生涯低下したままとなる。胎生期における内分泌器官は，一方では自己の器官形成を行ない，他方ではその分泌によって他器官に影響を及ぼすという特徴があり，その上母体との関係もあってなかなか複雑である。この種の問題の解析を主目的にするのがdevelopmental endocrinology（発生内分泌学）である。

出生直後にアンドロゲン処理をした場合には，概して遺伝的性と一致する外部形態が現われる。しかし，卵巣は大小の沪胞と間質のみからなり，正常卵巣に認められる黄体は完全に消失する。雌に特徴的な性周期は観察されず，膣スミアは連続的発情状態を示す。成体雄ネズミを去勢して，代りに卵巣と膣とを移植した場合も同様である。しかし雄ネズミの去勢を出生当日にすると，後に移植した卵巣には見事な黄体が形成され，正常雌に類似の生殖腺刺激ホルモン分泌様式が発現する。以上は1936年のPfeiffer の有名な実験の骨子である。この発見は生殖器官の雌雄分化というレベルではなく，脳，特に視床下部のホルモン分泌機構の雌雄分化がステロイドホルモンによって誘導されるという点にポイントがある。神経内分泌学の重要な分野がこれをきっかけとして誕生した。

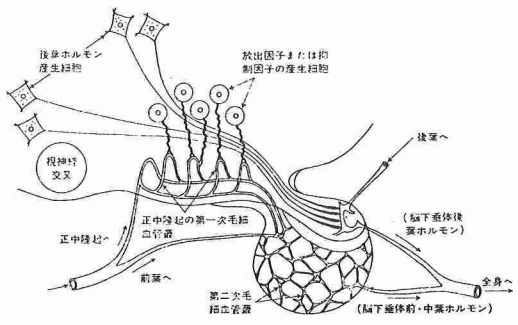
周生期のホルモン処理によって視床下部ー脳下垂体系の内分泌機能だけでなく，行動や末梢標的器官にも持続的な作用を及ぼす現象は，周生期の個体に対するホルモン環境の意義を調べるという観点に立つものであるから，いわゆる「環境生物学」にとっても興味ある対象となるであろう。また，ヒトの胎児が大量のエストロゲン（特に流産防止剤として使用されたdiethylstilbestrol，DES）に曝露されると，生まれた後に子宮頸管癌と膣腺癌が多発するという最近ようやく明らかになってきた事実を考えると，「腫瘍生物学」の好適な実験モデルも提供しよう。ところでこうした発癌の危険は，10年以上も前から東大，カリフォルニア大，スエーデンのグル

ープによるハツカネズミでの実験結果が示してはいた。継続的に使用するピルについても，ヒトに対する危険を問題にされていたが，本年に入り，アメリカの市場から多くの銘柄が自発的に姿を消し，残りについても医師の指示にもとづいて使用するよう勧告がなされたのは結構なことである。

幼時のホルモン環境が脳機能の雌雄分化にとって決定的な要因であることや発癌と密接な関係のあることは，フリー・マーチン現象に端を発した性分化とは異質の問題を提供するが，いわゆる周生期学（perinatology）の内の近接した対象であることに間違いない。

少し話題を転じて，脳下垂体ホルモンの分泌調節について述べさせて頂く。脳下垂体後葉は，血圧上昇ホルモンと子宮収縮ホルモンを単に貯えているだけで，実際に生産するのは視床下部にある神経細胞群である。脊椎動物全体を通じて両ホルモンの基本構造は不変で，円口類には1種類しかないアルギニン・バソトシンから段階的にアミノ酸が1つづつ変化すると，脊椎動物全体で知られている9種類の後葉ホルモンができあがる。このホルモンはホルモンの分子進化を考えるモデルとしてつとに有名である。

視床下部の生産する別の神経ホルモンには，脳下垂体門脈を通る血液に乗って前葉や中葉に達し，そこでホルモン分泌を調節するものがある。それらは脳下垂体ホルモンの分泌を促す放出因子と逆に抑制する抑制因子とに分けられる。ACTH，FSH，LH，TSHに対しては放出因子だけが知られている。プロラクチン，STH，MSHにはそれぞれの抑制因子と，また，ある種の動物では放出因子もある。これらの



視床下部と脳下垂体との関係を示す図

因子の内には分子構造がかり合成されているものもある。構造決定に到るまでの，たとえば30万頭分のヒツジの脳から3㎎のTSH放出因子を抽出するまでの歴史は比較的ゆっくり進行するが，合成の段階に入ると日進月歩で論文の先取扱については投稿の日付が問題となるほどである。神経ホルモンの命名に関しては一定のきまりがなかったが，1974年IUPAC-IUBが既存のペプチドホルモンも含めてスタンダードな命名法を提案していて，現在各学会で検討中のようである。そこにはルリベリン（=LH放出因子），フォリトロピン（=FSH），ソマトメジン（=sulfation factor），チモポイエチン（=thymin）などという耳慣れない名が出ている。

さて，周生期にアンドロゲンでもエストロゲンでも投与された雌ネズミは，正常なら認められる4～5日周期の卵巣活動が消失し連続的発情状態になる。排卵もなく不姙である。これはLH放出因子の分泌低下を意味するが，ホルモン投与によらなくても，視床下部の視交叉上核から視束前野のあたりを破壊しても連続発情となる。この領域は，生殖腺刺激ホルモンの周期的分泌を支配する中枢である，視床下部後部の弓状核近辺を壊すと，LH放出因子の極端な減少によって，発情を全く示さなくなる。連続発情は，平たくいえば雄タイプのホルモン分泌様式であり，この分野の研究は動物学教室では1950年頃から始まった。視床下部よりも高位の中枢である大脳辺縁系にも幼時のアンドロゲン処理により機能変化が起るが，影響を受ける正確な位置はまだ確定されていない。いずれ，詳細な研究が完成して，脳のマップ上でアンドロゲン作用が示されると思う。

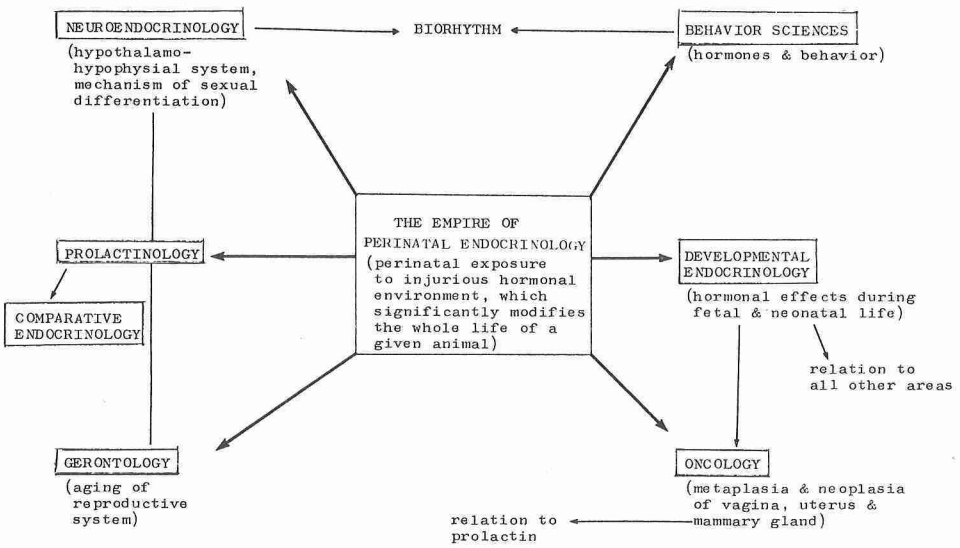
成体のネズミ脳で，エストロゲンの取込みと代謝を調べたWhalenは，雄と雌の間に大きな違いはないという。しかし，成体雄はエストロゲンを与えても雌なら頻繁に示す性行動である脊椎前彎をしないなど反応が異なる。だからエストロゲンは細胞質中に取込まれても核への転位が起らない可能性が考えられる。もしそうなら，個々のニューロンの機能が不可逆的に変化した結果，雄タイプが誘導されるということができよう。

出生直後のホルモン環境は，ネズミの行動パターンを決定する力を持っていて，この点についても

basic femaleness があてはまる。新生児にアンドロゲンを投与した場合，ネズミでは雌行動の発現が抑制されるが，サルでは無効である。サルは胎児期に投与した時には成体に達した後の性行動が変化するので，ネズミとの差は行動パターンを決定する臨界期の差である。霊長類では，ホルモン以外に出生後の社会的要素によって性行動が変化するといわれる。また，周生期に甲状腺機能を低下させると学習能力の劣ったネズミを作ることができる。以上は，「三子の魂百まで」あるいは「氏より育ち」を支持する内分泌学的証拠となろう。

腺癌の多発として現われてくるような標的器官の劇的な変化でなく，やや穏やかな不可逆的変化がある。それは高杉暹氏（現岡山大教授）の発見によるハツカネズミ膣上皮のエストロゲンに依存しない角化である。ふつう膣上皮細胞には，エストロゲン受容体が細胞質内，核内ともにあるが，周生期のホルモン処理を受けると核内の受容体が極度に減少する。正常動物では上皮を構成する細胞集団のうち，あるものは出生後の数日のみ存在し，消失する。ところが，この期間にホルモンがあると，上皮中に生残り，やがてエストロゲン不依存細胞の集団となるという仮説が立てられている。視床下部の機能上の雄性分化も核内受容体が少ないらしいという点で，膣上皮の場合に似ているが，後者と同じような過程で不可逆的変化が起るとは考えにくい。その理由の1つに，神経細胞には細胞分裂がほとんどないので，膣上皮のように分裂を繰返しながら細胞集団が変化する過程を考えにくいこと，もう1つの理由に，卵巣の正常な発育に幼時の胸腺の存在が必要なこと，連続発情を誘起する処理をしても胸腺細胞の浮遊液注射を加えると，連続発情とならないなどの観察があり，脳の性分化には免疫監視機構の関与も考慮しなければならないことをあげておこう。

雄タイプの間脳視床下部をもつ雌ネズミは，プロラクチン分泌量が正常雌ネズミよりも多い，これは幼時期にステロイドホルモン処理を受けたネズミに乳癌が多発する原因（ハツカネズミでは乳癌ウイルスが必要条件）とも考えられる。一方，自発的に連続発情となった老令雌ネズミもプロラクチン分泌量が多い。こうした現象は相互に関連があり，プロラクチン分泌調節機構一般を解明する手がかりとなっている。プロラクチンは，霊長類から下等脊椎動物に至るまで広く分布しているたんぱく質ホルモンであり，近縁性を免疫化学的に調べた結果は，大まかにはプロラクチン分子の進化が脊椎動物の下等から高等なものへ向って起ったことを暗示している。このようなアプローチは比較内分泌学（comparative endocrinology）の常法である。プロラクチンに関する業績は多岐にわたっているので，それを



まとめたprolactinology という用語すらある。「周生期内分泌学」とここでよんだものは，動物の一生を通して，組織や内分泌器官の活動および行動に影響を与える，周生期の内分泌学的環境を論じる，と規定しておいた。これまで雑然と述べてきたように，既存のいろいろな分野と関連するので，この関連を矢印で表わして要約にかえようと試みたものを図示した。図中の the empire of perinatal endocrinology は，周生期の内分泌学的処理をこうした問題を考察の出発点にする，というほどの意味である。