

全農 ET 研究所ニュース 8 月号

## 論文紹介

今回は空腹と関連するホルモンであるグレリンの投与が性腺刺激ホルモンの分泌にいかんとして影響するかを解明した報告です。参考にしていただければ幸いです。

ヒトグレリンは過剰排卵処置されたヒツジで GnRH の下垂体への反応を減少させる

(原題: Human ghrelin decreases pituitary response to GnRH in superovulated ewes

Theriogenology 80 (2013) 262-268)

## 緒言

グレリンは GHS-R(Growth Hormone Secretagogue receptor)の内因性リガンドであり、胃の細胞から分泌され、食欲増進作用をもつペプチドで様々な動物でエネルギーの恒常性に関係します。またグレリンは空腹時に上昇し、給餌後速やかに減少します。

一般にグレリンは繁殖性に抑制的に作用し、ラットではグレリンが春機発動の遅れ、産子数の低下、子宮内膜 IGF-1 の低下、ステロイド産生の低下を引き起こすことが知られています。さらに重要なことは視床下部-下垂体-性腺軸に対してネガティブな影響を及ぼすことであり、ヒツジを含む種々の動物で報告されています。しかし、ヒツジではグレリンの性腺刺激ホルモン分泌への生理的機構は明らかになっていません。

この研究では、ヒツジでグレリンが視床下部に影響せず、直接下垂体に作用していると仮定を立て、グレリンの有無が過剰排卵処置されたヒツジで GnRH によって引き起こされる性腺刺激ホルモンのサージにどう影響するかを試験しました。

## 材料と方法

すべての動物は progestagen-impregnated intravaginal sponges(プロジェステロンのしみ込んだスポンジ)を8日間留置して発情周期を同期化しました(同期化処置はどの発情周期で開始したかは不明)。Day7 に(Day0=発情)PGF2 $\alpha$ を処置して黄体を退行させ、Day8 に1300IU の eCG を投与して過剰排卵処置を施しました。スポンジの抜き取り時にカテーテルを頸静脈に設置し、血液のサンプリングと薬剤の投与に使用しました。動物はランダムに2群に分けました。(Gh: グレリン処置; C: コントロール; それぞれ6頭)。スポンジ除去の30時間後、GnRH の類似体を筋肉内投与し、排卵前の性腺刺激ホルモンのサージを誘起しました。GnRH と同時に Gh 群は1回目のグレリンを静脈内に6 $\mu$ g/kg BW の量で投与しその後は15分おきに3回投与しました。そのときコントロール群は生理食塩水を投与しました。Day7 に排卵数の確認をおこないました(黄体の個数を腹腔鏡で確認)。

血液は GnRH 処置(Time 0)の30分前からおこない、計11サンプルを回収しました(GnRH 処置の-30、0、30、60、75、90、105、120、135、150、180)。また Day0、3、7 も血液を採取しました。

## 結果

薬剤投与後、LH 濃度は Gh 群がコントロール群より有意に低くなりました(図 1)。Gh 群ではグレリン投与 135、150、180 分に後に FSH 濃度が有意に減少しました(図 2)。エストラジオール濃度は変化が大きく、また有意性はみられませんでした。プロジェステロン濃度はすべて有意差がなく、両群とも Day7 に有意にプロジェステロン濃度が上昇しました。IGF-1 濃度はグレリン処置時と処置後 2 時間では有意差がなく、コントロール群では有意差はありませんでしたが Gh 群では投与 3 時間後で投与前よりも有意に高くなりました。3 時間後では Gh 群がコントロール群より有意に高くなりました。両群とも投与後 180 分でインスリン濃度は有意に高くなりましたが、グループ間では有意差はみられませんでした。黄体数によると、排卵数に差はみられませんでした(コントロール:7.83±2.40; Gh:8.5±2.06)。

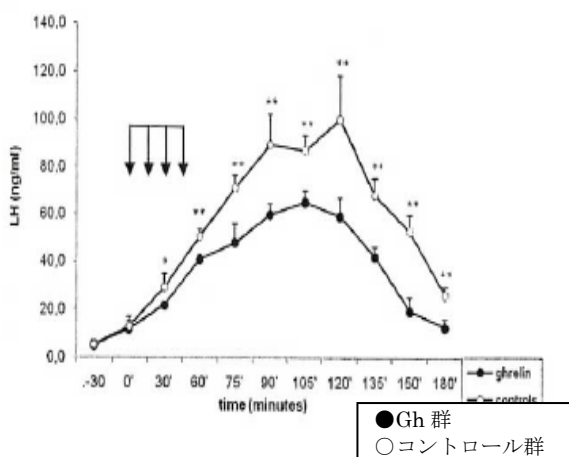


図 1. LH 濃度とグレリン投与

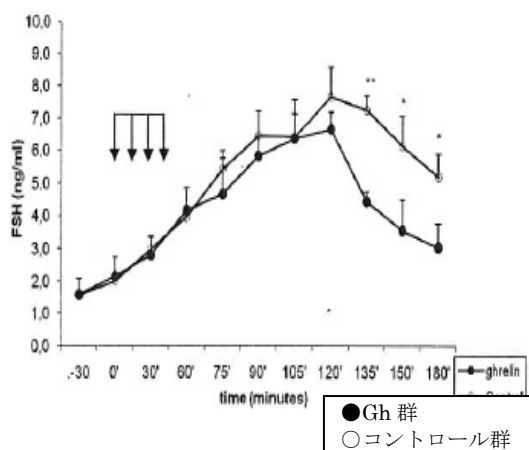


図 2. FSH 濃度とグレリン投与

以上の結果より、グレリンはヒツジにおいて性ステロイドホルモンに影響せず、直接下垂体に作用することで性腺刺激ホルモンの分泌を抑制していることが明らかとなりました。また IGF-1 が増加したことから成長ホルモンの分泌が増加していると考察されます。また、インスリンに差がないことからグレリンが反芻動物では食欲増強効果をもたないことも支持されます。

今回の報告はヒツジですがウシを含む反芻動物でも同様のことが起こる可能性は高いと思います。グレリンは空腹時に分泌が増加するため、反芻動物においても給餌の頻度やタイミングでグレリンが上昇していると考えられます。すなわち GnRH などに効果を示さない牛や過剰排卵処置に反応の弱い牛はグレリンが多く分泌しているのかもしれませんが、餌の栄養と繁殖については深い関係がありますが、空腹と繁殖というのにも関係が深いように感じる報告でした。