

ET 研究所ニュース 2 月号 論文紹介

今回はクエン酸クロミフェンという薬が未経産牛の性成熟に影響する可能性を示唆する報告を紹介したいと思います。

春期発動前のサヒワール・フリージアン交雑種未経産牛におけるクエン酸クロミフェンと hCG を用いた排卵の誘導

【原題：Ovulation induction in pre-pubertal Sahiwal-Friesian cross bred heifers by the use of clomiphene citrate and hCG】

Animal Reproduction Science 149 (2014)

緒言

クエン酸クロミフェンは選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)として知られる薬の 1 つであり、排卵障害による不妊の女性に対して使用されています。女性においてクエン酸クロミフェンは視床下部もしくは下垂体のレセプター部におけるエストロゲンとの競合によって FSH の分泌を促進するとされています。

雌雄双方とも繁殖に関する行動は視床下部－下垂体－精巣軸を介して調整されています。この軸は誕生時に機能的になるとされていますが、エストロゲンによる負のフィードバック効果が春期発動前の動物では優位であるためにその機能が抑制されていると考えられています。クエン酸クロミフェンはエストロゲンが性腺刺激ホルモンの放出に影響するネガティブフィードバックを取り除くことで抗エストロゲン作用を示します。結果、性腺刺激ホルモンの放出を促進し、排卵が起こるまで卵胞を发育させると考えられます。

この研究はクエン酸クロミフェンと hCG の投与が排卵を誘導するか否か、サワヒール種とホルスタインフリージアン種の交雑種未経産牛において解明することを目的としています。

材料と方法

この研究では春期発動前のサワヒール・フリージアン交雑種未経産牛を 12 頭使用しました。供試牛の月齢は 25～35 ヶ月齢で、試験の開始までに発情兆候を示していないものを使用しました。卵巣には機能的な黄体が存在しないことを直腸検査によって確認し、さらにホルモン濃度を測定し牛が春期発動前であることを確認しました。供試牛はランダムに処置群と対照群に 6 頭ずつ分けました。

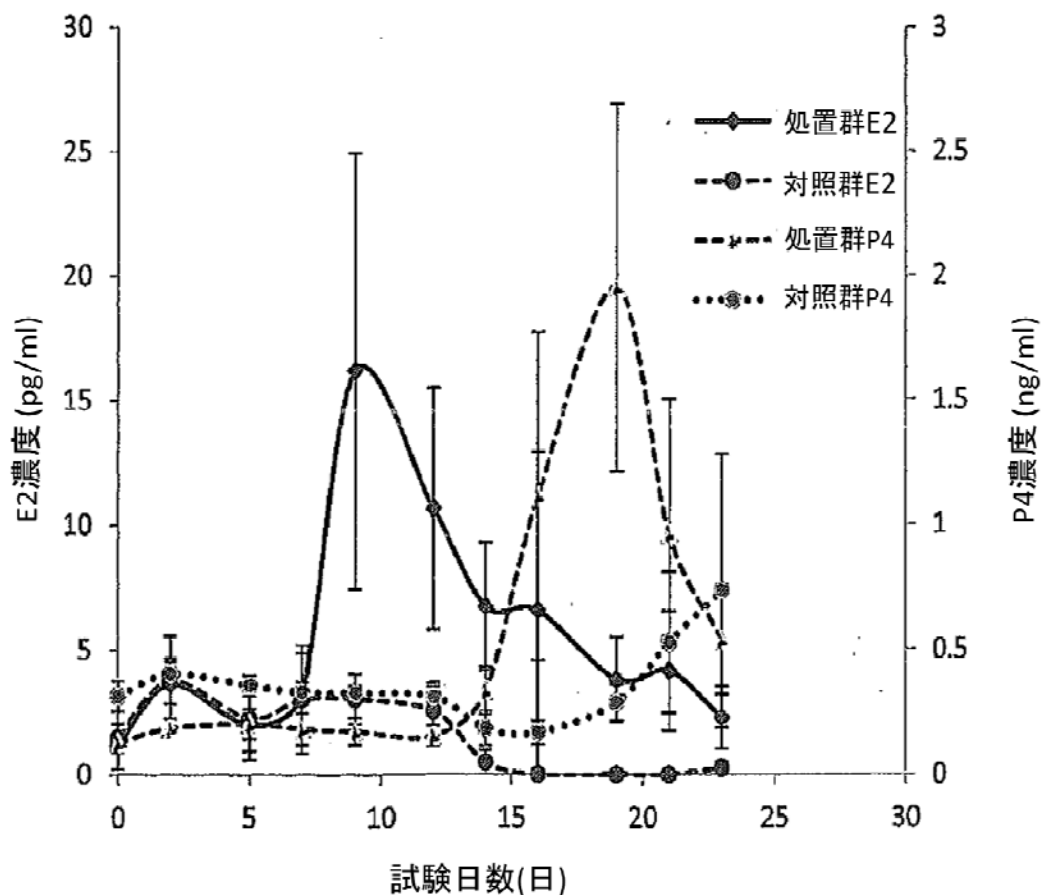
Day0(処置開始日)から Day8 のあいだ処置群の牛はクエン酸クロミフェン(Clomid®, 1 頭あたり 6 粒)を 300mg ずつ経口で投与し(9 日間)、対照群はプラセボ錠剤を投与しました。両群とも Day9 に hCG を 2500IU 投与しました。それぞれ発情兆候の観察、E2 および P4 濃度の測定(Day0 から開始して 1 週間に 3 回ずつ、3 週間にわたって採血)そして直腸検査を Day9 とその 1 週間後におこない、黄体の有無を確認しました。

結果

E2 濃度は処置牛で 10pg/ml を 6 頭中 5 頭が超え、6 頭中 4 頭が排卵しました。 対照群では 1 頭のみ P4 濃度と E2 濃度が上昇したため、排卵したと考えられました。

平均 E2 濃度は処置開始時で両群同程度であり (4pg/ml 以下)、対照群においては試験のあいだ E2 濃度は 4pg/ml 以下でした (平均 3.04 ± 1.00 pg/ml)。試験牛において、平均 E2 濃度は処置の最後 3 日に上昇し、hCG 投与時にピークとなりその濃度は 16.2 ± 8.7 pg/ml でした。 しかし、2 頭はクエン酸クロミフェンに反応せず、E2 のパターンとピークは他の牛と異なりました。試験群と対照群の E2 濃度には統計的に有意な差はみられませんでした。

hCG 投与後、平均 E2 濃度は処置群で減少し、同時に P4 濃度が上昇しました。処置前の平均 P4 濃度は 1ng/ml を下回り、処置群と対照群で同程度でした。対照群で、平均 P4 濃度は 1ng/ml 以下のままでしたが、わずかな P4 の上昇が対照群で Day21 と 23 に観察されました。これは 1 頭自然に排卵したものによる影響と考えられます。処置群では hCG 投与後、平均 P4 濃度は上昇し、hCG 投与後 7 日以降 4 日間 1ng/ml を超えました。hCG 投与後 9 日で、平均 P4 濃度はピークとなり (1.95 ± 0.73 ng/ml)、対照群 (0.29 ± 0.073 ng/ml)。 と比べ有意に高くなりました ($P < 0.05$)。



今回はパキスタンでの試験の報告ですが、パキスタンのような亜熱帯地域では夏季の暑熱ストレスと採食性の低下によって春期発動の月齢が遅れることが問題となっているようです。今回の試験牛の月齢がかなり進んでいることもこれが要因かもしれません。

クエン酸クロミフェンと hCG の処置によって排卵を誘導することが今回の試験で実証されました。しかし効果に個体差がみられた点と考察で述べられていましたが、すべての牛で発情兆候を確認できず、排卵後の直腸検査では黄体も確認できなかったそうです。また試験後に排卵した牛が正常な発情周期を開始したかは観察されておらず、薬の効果を十分に検証できていないことは残念でした。一方で発情兆候を示すには少量のプロゲステロンが必要なことや(Harfez and Harfez 2006)、初回排卵の黄体期が短いこと(Evans et al., 1994)が一般的に報告されていますので、今回の試験の後に発情周期が開始した可能性は十分にあると考えられます。

エストロゲンの負のフィードバックを抑制することで発情を誘起するというユニークな報告でした。今回は春期発動前の未経産牛への処置であったためか、効果にばらつきが見られましたが一定の効果はみられたように思います。一方で負のフィードバックを抑制することで排卵を誘起できるのであれば分娩後の卵巢静止への治療や過剰排卵処置の効果増強なども可能ではないでしょうか。ヒトではよく使用される薬のようですが、牛での応用も面白いかもしれません。

文責 白澤