

総 説

黄体形成ホルモン (LH) 分泌促進作用に対する温経湯の効果

治京 玉記

中村学園大学 薬膳科学研究所 分子栄養学部門

(2012年4月1日受理)

キーワード

性腺刺激ホルモン放出ホルモン、卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、排卵障害、温経湯

要 旨

近年、社会において女性に進出がめざましくなり、それと同時に若年性更年期障害、月経異常や不妊症などが増加傾向にある。

漢方薬は、人類が長年にわたる使用経験によってその効能・効果が認められ薬として評価されたものである。漢方薬には、多種多様な成分が含まれ、薬理作用はこれらの含有成分が複雑に作用し発現している。特定の薬理活性に焦点を絞った場合、化学的な医薬品とは異なり単一成分でのその漢方薬のもつ薬理活性を説明することは非常に難しい。しかし、漢方薬が広く普及するにつれて、薬理活性の作用機序に関する科学的根拠となるデータが集積され、徐々に有効成分の発見や作用機序の様態が見たされるようになってきた。その代表例として、六君子湯のグレリン分泌促進作用がある。これまで、数ある漢方薬の効能・効果の研究において、細胞を用いた *in vitro* レベルでの報告しかなされていなかったのに対し、六君子湯の研究では、初めてラットを用いた *in vivo* レベルでの報告がなされている。一方、排卵障害による月経異常・不妊症治療に用いられている温経湯の効能・効果については、疫学研究や *in vitro* レベルでの研究しかなされていないため、その作用部位や作用機序は明らかにされていない。本総説では、温経湯の効能・効果に対する研究経緯と今後の漢方薬の発展について述べる。

緒 論

外部環境変化の情報伝達に関与しつつ進化してきた内分泌腺は、進化の途上その数も増し、伝達様式も複雑になり、現存する脊椎動物では、内分泌腺相互の間に直接的あるいは間接的に情報を交換するようになっている。たとえば、生殖腺は、脳下垂体の性腺刺激ホルモンの作

用で発達し、性ホルモンを分泌する。このホルモンは視床下部の性腺刺激ホルモン放出ホルモンを分泌する神経細胞に働いて、その生産分泌を抑制する。すなわち負のフィードバック機構が働いている。ホルモンが過剰に分泌され、生体にとっては害となることが多い。そこで、負のフィードバックにより調節されているが、一方で、正のフィードバック機構も働く。成体になろうとする若幼な雌ラットに適量の発情ホルモンを投与すると、卵巣の成熟が促進される。これは、発情ホルモンが視床下部の神経分泌細胞の分泌を促進し、下垂体から性腺刺激ホルモンの分泌を促進させたためである。このよに、2つの性質の異なる情報伝達が、生体応答を調節する大きな機構であると考えられる。

女性の生殖内分泌系は、視床下部-下垂体前葉-性腺軸のホルモン情報伝達系により調節されている。視床下部から分泌される性腺刺激ホルモン放出ホルモン (gonadotropin-releasing hormone; GnRH) や下垂体前葉から放出されるゴナドトロピンである卵胞刺激ホルモン (follicle-stimulating hormone; FSH) および黄体形成ホルモン (luteinizing hormone; LH) が性周期の発現に主要な役割を果たしている¹。また、下垂体前葉における GnRH 受容体や卵巣における FSH および LH 受容体が量的に変動することも性周期発現の一因として注目されている。すなわち、性周期の発現は、視床下部性の GnRH や下垂体性の FSH、LH の量的変化とともに、下垂体前葉における GnRH 受容体や卵巣における FSH、LH 受容体の量的変化によっても調節されている²。

近年、女性の社会進出に伴い月経周期の異常は、性成熟女性の各年齢層でしばしば見られる内分泌異常であり、産婦人科臨床上頻度の高い疾患である。月経異常の発症原因やその病態については、治療薬や薬理作用など精神的に研究されているが、十分に治療が行われているとはいえないのが現状である。最近、漢方薬の導入や応用が盛んに行われていることから、現在の西洋医学の治

療や医薬品では十分に対応できないことが伺える。また、ゴナドトロピン製剤の副作用や、理論的に西洋医薬品を用いても対症療法であり根治治療ができないこと、現代社会において月経異常をきたしてくる背景には多岐にわたる因子があることから漢方薬への期待へとつながっていると考えられる^{3,4}。さらに、女性の健康は性周期に支配されている部分が多くあり、ホルモンの変動は月経に伴う種々の疾患や病態には漢方薬により改善したり解消したりするものも多く、今後、漢方薬が医療の現場で活躍できる領域になる可能性が高いといえる。

本稿では、視床下部-下垂体前葉-性腺軸の一般的所見から FSH、LH の生産と分泌調整、さらに漢方薬である温経湯の GnRH、LH 分泌促進作用について概説する。

神経内分泌系^{1,5}

内分泌系は、神経内分泌系と内分泌系の2つの器官からなっており、この2つの器官は負および正のフィードバック機構によって結びついており、共同して働いている。内分泌系では、分泌細胞の集団が腺組織を形成して、化学的な細胞間シグナル伝達にかかわる物質、すなわちホルモンを血中に分泌している。放出されたホルモンは血流に乗って標的細胞まで輸送されそこで、何らかの反応を引き起こす。(図1)

神経内分泌系は、視床下部 (hypothalamus) と下垂体 (hypophysis) という2つの組織が神経系と内分泌系を統合する機能系を形成している。

この視床下部-下垂体系 (hypothalamohypophyseal system) は、1) 視床下部と下垂体前葉 (腺性下垂体) が機能的に結合して形成される系 (hypothalamic adeno-hypophysial system)、および、2) 視床下部-下垂体後葉 (神経性下垂体) が結合して形成される系 (hypothalamic neurohypophysial system) の2つの機能系からなる。

視床下部は間脳の底部に相当し、第三脳室の壁を形成している。脳のこの部分には、神経核とよばれる神経細胞の集団が存在し、そのような神経細胞のあるものはホルモンを分泌している。このような神経分泌細胞の細胞体は血液-脳関門 (blood-brain barrier) で保護されている中枢神経組織内に局在しているが、一方、これらの細胞で合成されるホルモンは、血液-脳関門の外側に放出される。

視床下部の神経分泌細胞は、放出ホルモン (因子) あるいは抑制ホルモン (因子) を分泌することによって、腺性下垂体からホルモン分泌を促進したり、抑制したりする。あるいは、秒以下の非常に早い時間経過で上位ニューロンから放出された神経伝達物質に反応し、軸索繊維を送っている神経性下垂体の神経週末からホルモンを分泌する。

神経下垂体には神経分泌細胞の神経終末が存在し、そのような神経終末にはペプチドホルモンとそのキャリア (担体) タンパク質であるニューロフィジンを含んだ分泌顆粒が豊富に含まれる。顆粒内のペプチドホルモンと担体タンパク質は共に、神経刺激の制御を受けて神経終

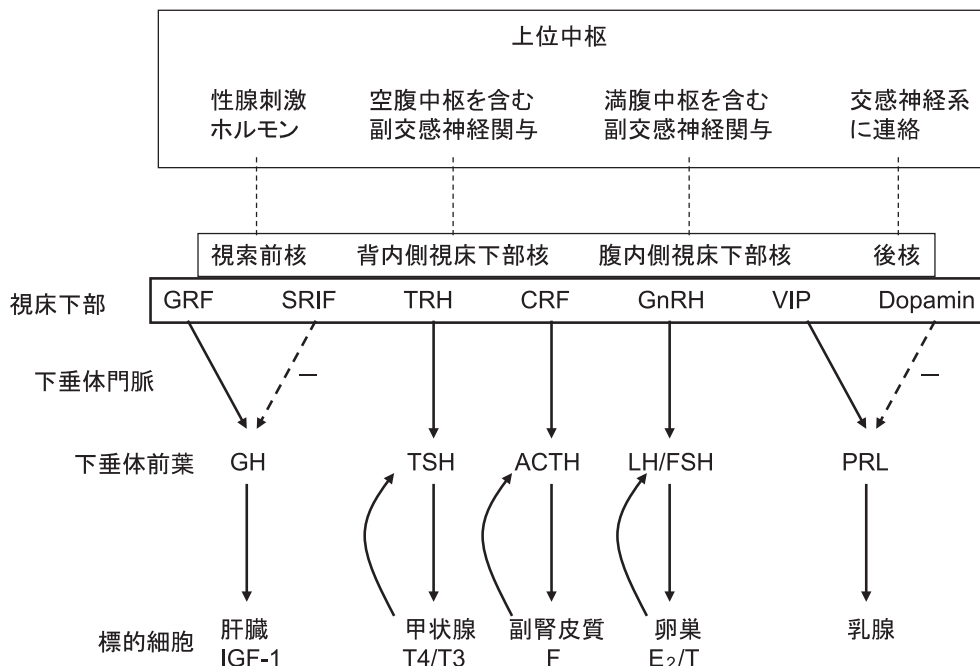


図1. 視床下部-下垂体-標的細胞から分泌されるホルモン

末に接している有窓型毛細血管へ開口放出される。

下垂体前葉には血管が蜜に分布している。視床下部の下部あるいは下垂体柄には、有窓型毛細血管からなる一次毛細血管網があり、この一次毛細血管網がいったん数条の静脈に集合した後下垂体前葉の二次毛細血管網に再び分岐する。このように、下垂体では、一種の門脈循環系(下垂体門脈系)が形成されている。

下垂体前葉のホルモンは上皮細胞で合成され、特定の担体タンパク質なしで分泌顆粒内に蓄積される。蓄積されたホルモンは、視床下部や標的臓器から血流に乗って運ばれた刺激に応答して、周期的あるいは脈動的なパターンで二次毛細血管網に放出される。下垂体前葉の上皮細胞に由来する各ホルモンの影響は、一般に数分~数時間の長い時間過程で現れ、その効果は1日~1ヶ月にわたる長い期間、持続することもある。

下垂体前葉は3つの構成要素からなる: 1) 索状の上皮細胞、2) 上皮細胞を支える極微量の結合組織、3) 二次毛細血管網を構成する有窓型毛細血管。下垂体前葉には血液-脳関門は存在しない。

上皮細胞は、視床下部からの血管を運んでくる有窓型毛細血管を取り囲むように索状に配列している。これらの上皮細胞から分泌されたホルモンは、毛細血管網の中に拡散し、下垂体静脈を経て静脈洞の中に運び出されていく。

下垂体前葉では、組織学的には、3種類の内分泌細胞が区別できる: 1) 下垂体の辺縁に多く分布し、酸性色素に好染する酸好性細胞 (acidophilic cell)、2) 下垂体の中央部に多く分布し、塩基性色素に好染し PAS (Periodic acid-Schiff) 反応陽性に塩基好性細胞 (basophil cell)、3) いずれの色素にも染まりにくい色素嫌性細胞 (chromophobic cell)。

酸好性細胞から分泌されるホルモン^{2,5-7}

酸好性細胞は、成長ホルモン (growth hormone) とプロラクチン (prolactin) という、2つの主要なペプチドホルモンを分泌する。一方、塩基性色素は、卵胞刺激ホルモン (follicle-stimulating hormone; FSH)、黄体形成ホルモン (luteinizing hormone; LH)、甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone; TSH)、副腎刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone; ACTH) という糖タンパク質ホルモンを分泌する。色素嫌性細胞には、蓄積していたホルモンを放出してしまい典型的な酸好性細胞や塩基好性細胞のような染色性を失ってしまった細胞が含まれる。

このような下垂体前葉の内分泌細胞をさらに正確に同定するためには、各ホルモンに対する特異抗体を利用す

る免疫組織化学法が用いられている。

酸好性細胞のうち、成長ホルモン分泌細胞 (somatotroph) は下垂体前葉の内分泌細胞に大部分を占める (40~50%)。一方、プロラクチン分泌細胞 (lactotroph) は下垂体前葉の内分泌細胞の15~20%を占める。

成長ホルモンは191個のアミノ酸残基からなるペプチド (22kDa) で次のような特徴を有している (図2)。

1) 成長ホルモンは構造上、プロラクチンやヒト胎盤性ラクトゲン (human placental lactogen; hPL) とホモロジーがあり、これら3種類のホルモンは活性の上でも一部共通性がある。2) 24時間周期の睡眠覚醒リズムに間、パルス状の分泌パターンで体循環中に放出される。3) 成長ホルモンという名前であるにもかかわらず、成長ホルモンは直接的に成長を促進するわけではない。成長ホルモンは、肝細胞におけるインスリン様成長因子-1 (insulin-like growth factor-1; IGF-1) の生産を刺激することによって作用を発揮する。IGF-1受容体は、インスリン受容体と同様に、細胞質側にチロシンキナーゼドメインを有する膜貫通型の糖タンパク質ダイマーである。4) 成長ホルモンの放出は、2つの神経ペプチドによって制御されている。

成長ホルモンの分泌は、44個のアミノ酸残基からなる成長ホルモン放出ホルモン (growth hormone-releasing hormone; GHRH) によって促進される (図3)。

一方、14個のアミノ酸残基からなるソマトスタチンの作用や血中グルコース濃度の上昇によって、成長ホルモンの分泌は抑制される。このGHRHとソマトスタチン



PDB Code : 1hgu

図2. 成長ホルモンの構造

HO - Tyr - Ala - Asp - Ala - Ile - Phe - Thr - Asn
 - Ser - Tyr - Arg - Lys - Val - Leu - Gly - Gln -
 Leu - Ser - Ala - Arg - Lys - Leu - Leu - Gln -
 Asp - Ile - Met - Ser - Arg - Gln - Gln - Gly -
 Glu - Ser - Asn - Gln - Glu - Arg - Gly - Ala -
 Arg - Ala - Arg - Leu - NH₂

図3. 成長ホルモン放出ホルモンの1次構造

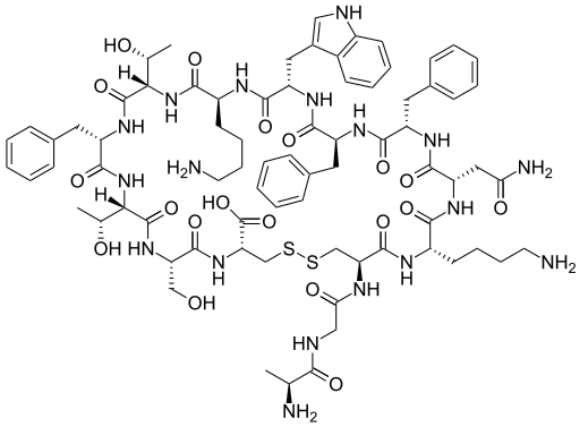


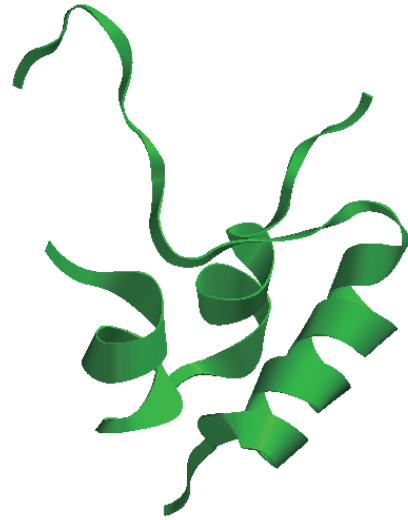
図4. ソマトスタチンの構造

は、どちらも視床下部で産生・分泌される（図4）。

IGF-1 (7.5kDa) は骨や軟骨組織の総合的な成長を促進する（図5）。小児では、IGF-1は骨端軟骨での長管骨の成長を促す。臨床医は成長ホルモンの分泌状態の指標として血中IGF-1濃度を測定している。また、生理的な状態では、血中IGF-1濃度が低下すると成長ホルモンの分泌は刺激される。IGFが作用を及ぼす標的細胞はまた、IGF結合タンパク質やプロテアーゼを分泌する。プロテアーゼは、有効なIGF結合タンパク質を分解して減らすことによって、IGFの体内での輸送や作用の程度を制御している。

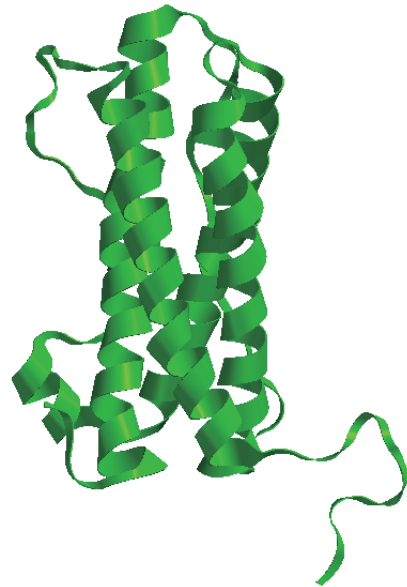
プロラクチンは、199個のアミノ酸残基からなる1本鎖のタンパク質（22kDa）で上述した成長ホルモンやヒト胎盤ラクトゲンとホモロジーがあり、活性のうえでも一部、共通性がある。プロラクチンの主な作用は、出産後の乳汁分泌の開始・維持に関するものである（図6）。

分泌促進性の上位ホルモンによって制御されることの多い下垂体前葉の他のホルモンとは異なり、プロラクチン分泌は主に抑制性の調節を受けている。そのようなプロラクチン抑制因子の代表的なものはドーパミンで、プロラクチンはドーパミンの分泌を刺激することによって、プロラクチン自身が過剰に分泌されないよう負の



PDB Code : 1imx

図5. IGF-1の構造



PDB Code : 1rw5

図6. プロラクチンの構造

フィードバックをかけている（図1）。

一方、プロラクチンの分泌はプロラクチン放出因子（prolactin releasing factor; PRF）や甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（thyrotropic hormone-releasing hormone; TRH）によって促進される。プロラクチンは、乳頭の吸入刺激に反応して、下垂体前葉の酸好性細胞からパルス状の分泌パターンで放出される。この間欠的なプロラクチンの一過性放出によって、乳腺における乳汁の産生は促進される。

塩基好性細胞から分泌されるホルモン^{2,5-7}

性腺刺激ホルモン (FSH と LH) と TSH は次のような共通の性質を有している。1) これらのホルモンは糖タンパク質である。このため、これらを蓄積している塩基好性細胞は PAS 反応陽性を呈する。2) これらのホルモンは2つのペプチド鎖からなる。このうち α 鎖はこれら3種類の糖タンパク質ホルモンに共通であるが、 β 鎖はそれぞれのホルモンに固有である。したがって、それぞれのホルモンの特異的な作用は、 β 鎖によって決定づけられている (図7)。

性腺刺激ホルモン分泌細胞 (gonadotroph) は、FSH と LH の両方を分泌する。この細胞は下垂体前葉の細胞の約10%を占める。性腺刺激ホルモンの分泌は、視床下部の弓状核 (arcuate nucleus) および視索前野 (preoptic area) で生産されるアミノ酸残基10個からなるペプチド、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (gonadotropin-releasing hormone; GnRH) によって促進される。GnRH または黄体形成ホルモン放出ホルモン (luteinizing hormone-releasing hormone; LH-RH) ともよばれ、下垂体前葉の多くのホルモンと同様に、パルス状の分泌パターンで放出される。2つの性腺刺激ホルモンは、1つの塩基好性細胞で合成・分泌される (図8)。

女性では、FSH は卵胞形成という過程で卵胞の発育を促進する。男性では、FSH は精巣のセルトリ細胞に作用し、アンドロゲンからエストロゲンへの芳香族化やテストステロンとの協同作用でアンドロゲン結合タンパク質の産生を促進する。

これに対して、LH は、女性では卵胞や黄体においてステロイド産生を促進する。男性では、LH は精巣のライディッヒ細胞に働き、テストステロンの産生速度を調

整している。

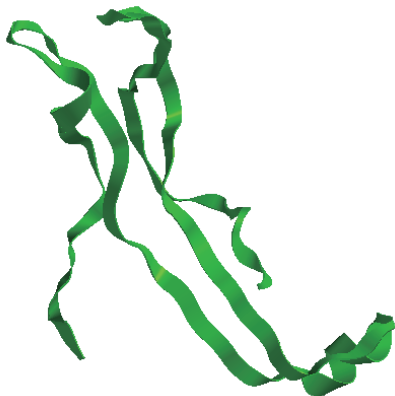
FSH と GnRH の分泌は、インヒビンとエストラジオールによって抑制される。インヒビンは、 α 鎖と β 鎖からなるヘテロダイマーを形成しており、FSH の標的細胞である卵胞上皮細胞 (卵巣) やセルトリ細胞 (精巣)、および GnRH の標的細胞である下垂体前葉から分泌される。

一方、FSH の分泌は男性でも女性でも下垂体から分泌されるアクチビンというタンパク質によって促進される。アクチビンは、2つの β 鎖から構成されるホモダイマーであるが、インヒビン ($\alpha\beta$) やアクチビン ($\beta\beta$) の二量体形成がどのような仕組みによって制御されているのかという点に関しては、ほとんど解明されていない。GnRH と LH の分泌は、男性ではテストステロン、女性ではプロゲステロンによって制御される。

甲状腺刺激ホルモン分泌細胞は、下垂体前葉の細胞の約5%を占める。TSH は甲状腺の機能と成長を調節するホルモンである。甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (thyrotropic hormone-releasing hormone; TRH) は、視床下部で産生されるアミノ酸3個からなるペプチドで、下垂体前葉の塩基好性細胞における TSH の合成と分泌を促進する。TRH は、プロラクチンの放出も促進する。一方、血中のトリヨードサイロニン (T3) とサイロキシニン (T4) の濃度が高くなると、TSH の分泌は抑制される。

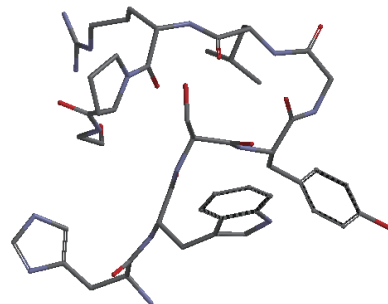
副腎皮質刺激ホルモン (ACTH あるいはコルチコトピン) は39個のアミノ酸残基からなる単鎖ペプチド (4.5kDa) で、血中での寿命は7~12分と短い。このホルモンの最も根本的な作用は、副腎皮質の束状帯と網状帯における細胞増殖とステロイド合成の促進である。一方、副腎皮質の球状帯はアンジオテンシン II の制御下にある。副腎皮質における ACTH の作用は、サイクリック AMP (cAMP) を介する。ACTH は、副腎に対する作用の他に、皮膚の色素沈着や脂質分解も促進する。

ACTH は、下垂体前葉で、プロオピオメラノコルチン



PDB Code : 1xwd

図7. 糖タンパク質 α 鎖の構造



pyroGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂

(PDB Code : 1yy1)

図8. GnRH の構造

(proopiomelanocortin; POMC) (31kDa) という糖鎖が付加された大きな前駆体タンパク質からプロテアーゼによる切断を受けて生成する。この POMC からは、次のようなペプチド断片が生成される。1) 機能が明らかにされていないアミノ末端のペプチド、ACTH、そして β -リポトロピン (β -lipotropic hormone; β -LPH)。POMC に由来するこれら 3 種類のペプチドは、いずれも下垂体前葉で分泌される。2) β -LPH はさらに切断されて、 γ -LPH と β -エンドルフィンが生成し体循環に放出される。 β -LPH と γ -LPH には脂質分解作用があるが、ヒト個体において脂肪が動員される際にこれらのペプチドが果たす正確な役割については解明されていない。3) γ -LPH は、 β -メラニン細胞刺激ホルモン (melanocyte-stimulating hormone; α -MSH) のアミノ酸配列を含むが、ヒトではこの断片ペプチドは分泌されない。また、 β -エンドルフィンはメチオニン-エンケファリン (met-enk) の配列を含むが、下垂体で β -エンドルフィンが切断されて met-enk が生成するという証拠はない。4) ACTH が切断されると、 α -MSH とコルチコトロピン様中葉ペプチド (corticotropin-like intermediate-lobe peptide; CLIP) が生成する。この α -MSH と CLIP の生成は下垂体中葉が良く発達した動物種で認められ、これらのホルモンはメラニン顆粒を含む細胞に作用してメラニン顆粒の分散を誘起し、多くの魚類、両生類、爬虫類の皮膚色を暗く変化させる。

また、ACTH の分泌は、次のように制御されている。1) 視床下部から放出される副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin-releasing hormone; CRH) による分泌促進。CRH は抗利尿ホルモン (anti-antidiuretic hormone; ADH) とともに室傍核に局在している。この抗利尿ホルモンとアンジオテンシン II は、共に、CRH の ACTH 分泌促進作用を高める働きを有する。2) 血中コルチゾール濃度の上昇による ACTH 分泌の抑制。この抑制作用には、視床下部からの CRH 分泌の抑制を介した間接的な機序と、下垂体の塩基好性の副腎皮質刺激ホルモン産生細胞を直接的に抑制する機序の両方が関与している。ACTH は、日周リズムに従って分泌され、朝に分泌ピークを有し、その後緩やかに分泌量が低下する。

生殖器系^{1,2,5-7}

女性生殖器官と男性生殖器官の発達の重要性は、初期の未分化段階にある。未分化段階から完全に成熟した段階までの連続的な発達を理解すると、構造的な異常を理解しやすい。女性の生殖器は、大陰唇 (labia majora)、小陰唇 (labia minora)、陰核 (clitoris) からなる外性器、卵管 (oviduct)、子宮 (uterus)、膣 (vagina) からなる生殖

管および卵巢 (ovary) で構成されている。

卵巢は単層扁平～単層の低い立方上皮と、その下の結合組織層である白膜で覆われている。切片標本では境界が明瞭ではないが、皮質と髄質がある。幅の広い皮質は、結合組織と中に一次卵母細胞 (第一減数分裂の終期) を含む原始卵胞を含む。髄質は、結合組織、間質細胞、卵巢門を通して卵巢に入り込む神経、リンパ管および血管からなる。卵巢の機能は、1) 女性配偶子の産生、2) エストロゲンとプロゲステロンの分泌、3) 出世後の生殖器官の発達調整、4) 第二性徴の発達である。

卵巢周期 (ovarian cycle) には、卵胞期 (follicular phase)、排卵期 (ovulatory phase)、黄体期 (luteal phase) の 3 期がある。

卵胞期では、原始卵胞が成熟卵胞へと発達する。原始卵胞は、数が最も多く大きさが最小の卵胞 (直径 25 μ m) であり、扁平な卵胞細胞あるいは顆粒層細胞に取り込まれている。原始卵胞は胎児卵巢内で発達した後、休止期のままで留まる。

休止期を過ぎた卵胞は一次卵胞と呼ばれ、2つのタイプがある。1) 1層の立方状顆粒層細胞で囲まれた、単層性一次卵胞。2) 増殖中の数層の立方状顆粒層細胞に囲まれた多層性一次卵胞。顆粒層細胞は、卵巢間質から一次卵胞を隔てている基底板上に取り込まれている。

一次卵胞時期に、一次卵母細胞が糖タンパク質の透明帯を形成し始める。透明帯によって次第に顆粒層細胞は卵母細胞から引き離される。顆粒層細胞の小さな細胞室突起は透明帯中に陥入し、卵母細胞の微絨毛と接触する。この接触部にはギャップ結合が存在する。

次の二次卵胞期の特徴は、顆粒層細胞が増幅し続け、透明帯が肥厚することである。卵胞を取り囲む間質細胞は、卵胞膜を形成し始める。卵胞膜はすぐに、内卵胞膜 (theca interna) と外卵胞膜 (theca externa) の 2 層に分かれる。1) 内卵胞膜は、卵胞の基底板上に接する血管が豊富に分布する細胞層であり、アンドロステンジオンを分泌する。アンドロステンジオンはアンドロゲンの前駆体であり、顆粒層細胞に輸送させてからテストステロンになる。その後、テストステロンはアロマターゼによってエストラジオールに変換される。顆粒層細胞はエストロゲンを直接産生するのに必要な酵素を欠いているため、卵胞形成期にステロイド前駆体を産生できない。2) 外卵胞細胞は、被膜状の結合組織層であり、卵巢間質に連続している。

顆粒層細胞間の小間隙、すなわちコール・エクスマー体が細胞間にみえる。この間隙には卵胞液が入っており、後に合して 1 つの大きな液腔になり卵胞腔とよばれる。卵胞腔が形成されるとまもなく、多くの顆粒層細胞は一次卵母細胞から離れる。一群の顆粒層細胞は卵母細

胞と卵胞壁の間に卵丘を形成する。

成熟細胞（グラーフ卵胞、排卵前卵胞とも呼ばれる）は最も大きな卵胞であり、直径15~20mmに達する。排卵直前には、一次卵母細胞は卵胞内で偏在し、透明帯に密着する1層の顆粒層細胞すなわち放線冠に囲まれる。成熟細胞は、次のような特徴をもつ。1) 卵胞液を含む1つの大きな卵胞腔をもつ。2) 放線冠を形成する1層に顆粒層細胞に覆われた透明帯をもつ。3) 卵胞細胞およびそれに密着する放線冠が共に卵丘から遊離する。その結果、卵母細胞-透明帯-放線冠の複合体は卵胞液の中を自由に漂う。4) 排卵数時間前に第一減数分裂が完了する。その結果、二次卵母細胞と第一極体が形成される。第一極体は透明帯を卵母細胞の間にできる卵周腔に留まる。5) 顆粒層細胞は、既存のFSH受容体に加えて、LH受容体を獲得する。この現象は黄体形成すなわち黄体の発達にとって必須である。

数個の一次卵胞が成熟過程に入るが、成熟できる卵胞は1個だけであり、残りの卵胞は卵胞閉鎖と呼ばれる過程へて変性する。卵胞は発達のどの段階でも卵胞閉鎖になる。閉鎖卵胞の特徴は、厚いヒダ状の膜様物質であるガラス様膜、破損の少ない透明帯、変性した卵母細胞と顆粒層細胞の遺残物をもつこと、およびマクロファージの侵入が認められる。

排卵時には、成熟細胞は卵巣表面から突出して卵胞斑を形成する。外卵胞膜と白膜内のタンパク質分解活性は、LHの急上昇（LHサージ）に誘発されて、成熟したグラーフ卵胞の破裂を促進する。放出された卵子は卵巣に密接した卵管に入る。排卵の数時間前から、顆粒層細胞層と内卵胞膜は黄体に変化し始める（図9）。

排卵に引き続き、卵胞壁に残存した顆粒層細胞層はヒダ状に折りたたまれて主要なホルモン分泌腺である黄体の一部になる。この形態は次の過程を含む。1) 卵胞基

底板の崩壊。2) 排卵以前は無血管野であった顆粒層細胞集団内へ血管の進入。血液が、以前は卵胞腔であった腔隙に流れ込み、凝固し、一時的に血体が形成される。フィブリン血塊は、新生血管が貫通し、線維芽細胞、コラーゲン腺維に置き換わる。3) 顆粒層細胞と内卵胞膜細胞の形態変化。顆粒層細胞は顆粒層黄体細胞に変化して、ステロイド分泌細胞に典型的な特徴（細胞滴、よく発達した滑面小胞体、管状のクリステをもつミトコンドリア）を示し、FSHとLH両方の刺激に反応してプロゲステロンとエストロゲンを分泌するようになる。顆粒層細胞のLH受容体の発現は、黄体化過程の重要なステップである。内卵胞膜細胞は卵胞膜黄体細胞に変化し、LH刺激に反応してアンドロステンジオンとプロゲステロンを産生する。

顆粒層黄体細胞は依然としてエストラジオール合成を完成させるために必要なステロイド産生酵素をもたない。卵胞膜黄体細胞は顆粒層黄体細胞にアンドロステンジオンを供給し、アンドロステンジオンは顆粒層黄体細胞内でエストラジオールに変換される。

黄体は肥大し続けるが、受精しなければ排卵後約14日で退縮期に入る。受精すると、黄体は肥大し続け、着床した胚子の栄養膜によって産生されるヒト絨毛性腺刺激ホルモン（human chorionic gonadotropin; hCG）の刺激を受けて、プロゲステロンとエストロゲンを産生する。プロゲステロンとエストロゲンは、子宮内膜を妊娠9~10週頃まで維持するために必要である。この時期には、胎盤、胎児副腎皮質および肝臓がエストロゲンを産生する。

黄体退縮が起こると、白体が形成される。その結果、変性した黄体細胞塊は、間質の結合組織に置き換わる。白体は卵巣中に残り、大きさが減少するが決して消失しない。黄体細胞は黄体退縮後も間質に残り、分泌能力

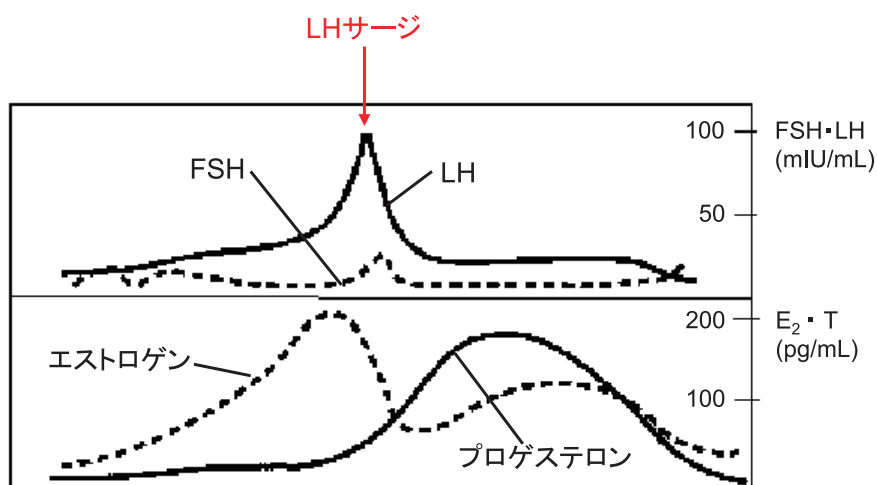


図9. FSH, LH, E₂, T ホルモン周期と LH サージ

を維持し、いわゆる間質腺を形成する。このような腺性の間質細胞はヒトの卵巣では多くない。

排卵のホルモン調節と黄体は、下垂体前葉のFSHとLHの2つホルモンが調節する。1) FSHは、エストロゲン産生を刺激すると共に卵胞形成や排卵を刺激する。2) LHは、黄体からプロゲステロン分泌を促す。LHサージは排卵直前に起こる。LH分泌が持続することによって、排卵後に卵胞に残った顆粒層細胞の黄体形成が起こる。プロゲステロンとエストロゲンのレベルが高くなるとFSHとLHの産生が止まり、その後、黄体が退縮に向かう。エストロゲンとプロゲステロンのレベルは、月経開始時に低く、排卵前期に次第に上昇する。エストロゲンのレベルは、LHレベルが最高に達する直前に最高に達する。その直後に排卵が起こる。

FSHとLHの分泌パターンに呼応して、顆粒層細胞によってFSH依存性に合成されたエストロゲンは、子宮内膜腺の増殖を刺激する。黄体によってLH依存性に合成されたプロゲステロンは、子宮内膜腺の分泌活動を開始し維持する。

卵管は受精の場であり、接合子(受精卵)の初期卵割の場である。卵管は、1) 近位部にある房状の漏斗、2) 長く壁の薄い膨大部、3) 短くて壁の厚い峡部、4) 子宮腔に開口する子宮部分に分かれる。

子宮は、子宮体と頸部からなる。子宮体壁は、子宮内膜、子宮筋層および外膜の3層からなる。子宮内膜は、機能的に表層の機能層と基底層の2層からなり、機能層は月経中に剥離して消失するが、基底層は月経後の新しい機能層の再生源として月経中も残存する。

機能層の組織学的な特徴は、28日間続く月経周期の間に変化することである。月経周期は、連続して起こる3期からなる。1) 月経周期の最初の時期である月経期。2) 増殖期(卵胞期とも呼ばれる)は約9日間続く。増殖期の間、成熟中の卵胞が生産するエストロゲンの刺激によって、内膜機能層の厚さが増す。粘膜固有層と上皮の両方に有糸分裂がみられる。腺上皮細胞は上方に移動し、子宮腺はまっすぐとなって内腔が狭くなる。3) 14日後に排卵が起こると、子宮内膜は約13日間続く第3の時期、すなわち分泌期または黄体期に入る。この時期に子宮腺が分泌活動を開始する。子宮管状腺の外観は不整になり、らせん状となる。表層の上皮にはグリコーゲンが蓄積し、腺腔内にはクリコーゲンと糖タンパク質に富む分泌物がみられる。子宮腺に平行して走る血管は長くなり、粘膜固有層は過剰の液体を含むようになる。分泌期は黄体が産生するプロゲステロンとエストロゲンの両方によって制御される。4) 月経周期の終わりには、血中ステロイドホルモンのレベルが低下するために黄体退縮が起こり、虚血期に入る(約1日)。正常な血液供給が

減少して間欠的な虚血が起こる。その結果、低酸素になって内膜の機能層が壊死に陥り、月経期に剥離する。

妊娠が成立すると、内膜の粘膜固有層の間質細胞が肥大し、プロゲステロン濃度の上昇に反応して脂肪とグリコーゲンを蓄積する。内膜機能層は分娩の際に脱落膜として剥がれ落ちるため、この子宮内膜の変化は、脱落膜反応として知られている。

以下、FSH、LHについて詳細に記述する。

卵胞刺激ホルモン (FSH)^{1,5,8,9}

FSHは、下垂体前葉の好塩基性性腺刺激ホルモン産生細胞(ゴナドトロフ)でLHと共に産生、貯蔵され、視床下部ホルモンGnRH(LHRHともいう)の刺激で分泌される。動物種における分布は魚類-哺乳類の全脊椎動物に及んでいる。ラット下垂体でのFSHの含量は、雄では~5 µg/gland、雌では~1 µg/gland(NIDDK rat)と雄のほうが多く、雌では性周期に伴い変動する。魚類ではFSHに相当する性腺刺激ホルモンはGTHIと呼ばれ、GTHII(LHに相当)とは異なる細胞で合成・分泌される。またラット・マウスの卵巣および精巣でFSHが発現していることが報告されている¹⁰⁻¹²。

FSHは上述したように、分子量約35,000の糖タンパク質で、LH、TSHと共通のαサブユニットとFSH特有のβサブユニットからなるヘテロダイマーである。FSHの両サブユニットの立体構造は3つの大きなヘアピン状ループと中央部に3つのS-S結合から作られるシスチンノット構造と呼ばれる分子のコアを持っている(図10)。

LH、TSH、CGに関しても同様である^{13,14}。このシスチンノット構造は、血小板由来成長因子(platelet-derived growth factor; PDGF)、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)、形質転換成長因子(transforming growth factor; TGF)、神経成長因子(nerve growth factor; NGF)などに存在し、シスチンノット成長因子(cystine knot growth factor; CKGF)スーパーファミリーとしてまとめられているが、下垂体糖タンパクホルモンもCKGFスーパーファミリーに属すると考えられている。

FSHにはαサブユニットに2箇所、βサブユニットには2箇所糖鎖がついており、何れもアスパラギンに結合している。FSHには糖タンパク質ホルモンに特徴的な糖鎖に由来する微不均一性があり、糖鎖末端のシアル酸に由来する電荷の違いから異なる等電点をもつ異性体または構成成分が見られる¹⁵。

FSHの標的器官は雌で卵胞の顆粒膜細胞で、卵胞の発育と成熟、エストロゲンの産生分泌促進、雄では精巣の精細管細胞で精細管の発育と精子形成促進を行っている

黄体形成ホルモン（LH）分泌促進作用に対する温経湯の効果

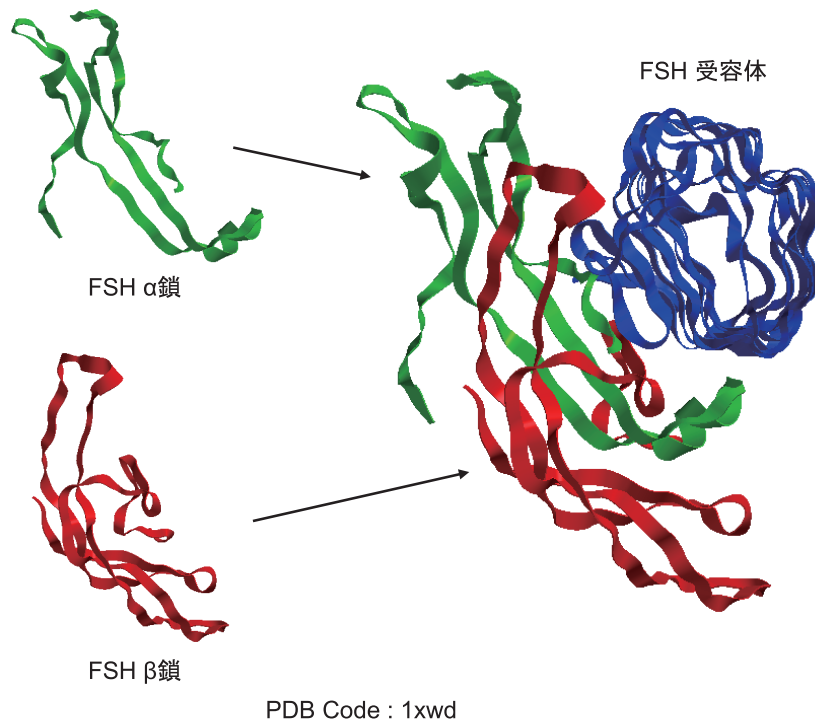


図10. FSH と FSH 受容体の構造

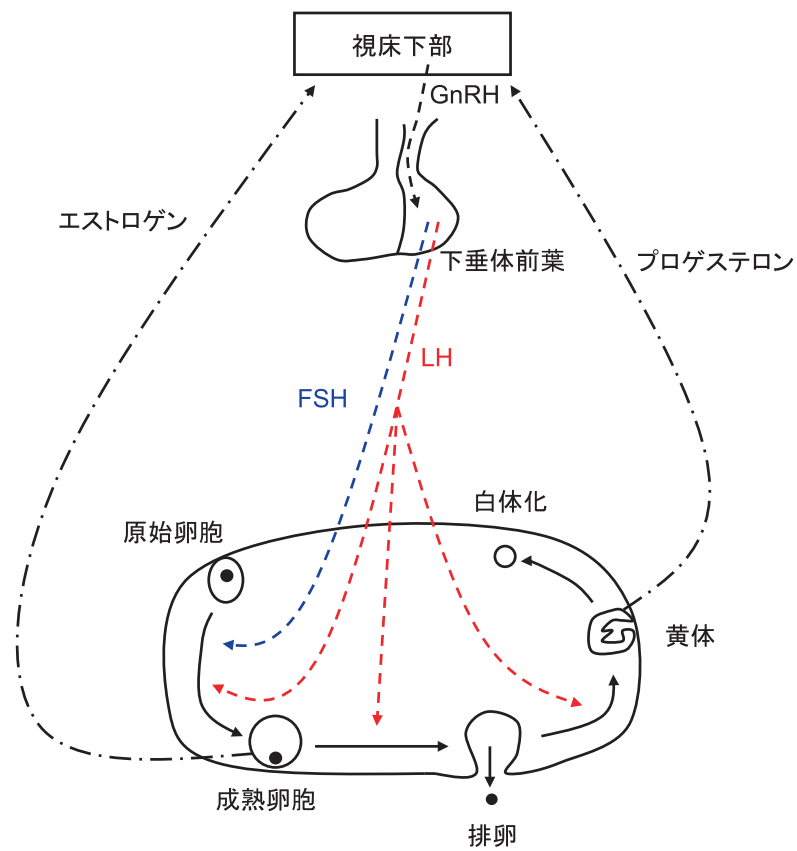


図11. 卵巣周期とホルモン

(図11)。受容体は7回膜貫通-Gタンパク共役型PKA系である。

FSHが欠損すると、精子形成不良、性腺萎縮、卵子の成熟停止、肥満、エストロゲン分泌低下、毛髪形成不良などが起こる。また過剰に分泌されると、二次性器肥大、多数の卵胞細胞成熟、およびエストロゲン分泌高進が起こる。FSH低値を示す疾患としては、低ゴナドトロピン性類宦官症、原発中枢性無月経、Sheehan症候群、Chiari-Frommel症候群、神経性食欲不振、顆粒膜細胞腫、副腎性器症候群、頭蓋咽頭腫など、FSH高値を示す疾患としては、無精子症、Klinefelter症候群、Turner症候群、早発思春期、早期更年期、卵巣發育不全、去勢、閉経などが知られている。

FSHの測定方法には、次の4つの方法がある。1) マウス子宮重量法。FSHの持つエストロゲン分泌作用は、その結果として子宮の重量を増加させることを利用したもので、21日齢の幼若マウスに1日2回4日間投与し、さらに5日目の朝投与シタ方に屠殺して子宮の重量を測定する。2) マウスまたはラットの卵巣重量法¹⁶。FSHの卵巣重量増加作用はLHとの協働効果がある。そのため飼料に混在するLHの影響を受けてしまう。そこでLH作用を持つhCGを充分量共存させてFSHの作用を最大限発揮させ、飼料に混在するLHの作用を受けないようにする方法である。幼若雌マウス、およびラットが使用することができる。21-22日齢の雌ラットにhCG (total 20IU) と混合した飼料を1日3回間投与し、最初の投与から72時間後に屠殺して卵巣の重量を測定する。3) 放射受容体測定法 (radio-receptor assay ; RRA)¹⁷⁻²⁰。RAAはラジオイムノアッセイ (radioimmunoassay ; RIA) と原理を同じくし、結合試薬としてホルモン受容体を用いる方法である。FSHについては受容体が精巣、および卵巣に大量に存在するので、これらの組織を受容体として用いる方法である。4) 酵素結合免疫吸着測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay ; ELISA)

FSHの直接的分泌促進因子としては、下垂体ゴナドトロフに直接作用するLHRHが最初に知られた調節因子である。LHRHはLHのみならずFSHの分泌も刺激するので別名としてGnRHとも呼ばれている。GnRHはゴナドトロピン顆粒の放出と共にFSHβサブユニットの転写を受容体以後の反応の結果として促進する²¹。もう一つの調節因子は、アクチビンである。アクチビンは、FSHβサブユニット遺伝子の転写を促進することにより、産生を促進する²²⁻²⁴。FSH分泌増加の生理状態としては、性周期に伴う変動(特に排卵前期、卵胞期)、更年期-閉経後の血中性ステロイドの低下などがある。

直接的分泌抑制因子としては、インヒビンとフォリスタチンがある。インヒビンは、FSHの合成を選択的に抑

制し、フォリスタチンはアクチビンに結合することによって間接的にFSHの合成を抑制する^{22,23}。PACAPもFSHの合成を抑制するが、これはフォリスタチンの産生を促進することによる間接的な作用である^{25,26}。ステロイドホルモンは抑制的に働くが、FSH遺伝子に間接的に働く可能性がある。また、ステロイドホルモンは、視床下部に働いてGnRHの放出を抑制することで間接的にFSHの合成と放出を抑制する。FSHを低下させる生理作用として血中性ステロイドの増加、幼少期、妊娠期などがある。

FSHの血中濃度は、WHO 2nd IRP-hPGとして成人男性で~5mIU/mL、成人女性では、排卵期~9mIU/mL、卵胞期~9mIU/mL、黄体期~4mIU/mL、閉経期~55mIU/mLである。

ラットでは発情前期の夕刻にLHサージがあるが、FSHも同時に大量に放出がある¹⁵。これはGnRHの直接的な作用と考えられるが、LHサージが終息しても真夜中を過ぎた頃に再度FSHの放出が見られる。下垂体中のFSH含量は、サージと共に著しく減少するが、すぐに産生が進行して含量は多量の放出が続くにもかかわらず増加して行き翌朝には放出レベルに戻ってしまう。LHではこのような速やかな含量の回復は見られない。この第2のピークは、FSH合成の増加に関わっていると考えられ、アクチビンの働きに関連しているものと考えられている²⁷⁻²⁹。

血中FSH濃度は、ストレスと麻酔に影響される。成熟雌ラットを毎日8時間、10日間の緊縛ストレスを与えたところ、血中FSHはやや低下するが有意差はなく、下垂体含量は増加した³⁰。この状態でGnRH+TRHを投与するとFSH放出の反応性が高くなる。絶食によりFSHは低下する³¹。エーテル麻酔では、卵巣摘出ラットにおいて、エーテル吸入2分以内に血漿FSHが上昇している。プロラクチン、LHも上昇したがその程度は、プロラクチン>LH>FSHである³²。また、エーテル容器に入れ、意識不明になった後取り出し、部分的に意識を回復したのち断頭した場合、FSHは有意に上昇している³³。

黄体形成ホルモン (LH)^{1,5,8,9}

LHは下垂体前葉の好塩基性性腺刺激ホルモン産生細胞でFSHと共に産生、貯蔵され、視床下部ホルモンGnRH刺激で分泌される。動物種における分布は魚類-哺乳類の全脊椎動物に及んでいる。ラット下垂体でのLHの含量は、雄では6~7μg/gland、雌では3~4μg/gland (National Institutes of Health ; NIH-LH1 S1変換) と雄のほうが多く、雌では性周期に伴い変動する。

LHは分子量約29,000の糖タンパク質で、TSH、FSHと

共通の α サブユニットと、LH特有の β サブユニットからなるヘテロダイマーである。LHには α サブユニットに2箇所、 β サブユニットには1箇所糖鎖修飾されており、いずれもアスパラギンに結合している。また両サブユニット共にサブユニット内部にS-S結合があり、立体構造を保持している。

LHには、糖タンパク質ホルモンに特徴的な糖鎖に由来する微不均一性があり、糖鎖末端のシアル酸に由来する電荷の違いから7種類の異なる等電点を持つ異性体または構成成分が見られる^{34,35}。これらの構成成分は糖鎖前駆体の結合からプロセッシングを経て末端にシアル酸が結合するまでの各段階の分子構造の違いであると考えられている。それぞれの異性体は、受容体との親和性に差があり、従って*in vitro*で精巣間質細胞におけるアンドロゲン産生効力も異なっており、等電点が最も塩基性のものが最も効果が強くシアル酸の多いものほど効果は弱くなる。ラット下垂体中に見出されるそれぞれの構成成分の等電点とRIAで測定された重量あたりの比活性が報告されている³⁶。

なお、雌ラットでは、高塩基性のpIを持つ構成成分が全体の50%近く占めており(雄では20%)、*in vitro*での生物活性は雄の約4倍を示した。一方、去勢した雄の下垂体LHの力価は雌の1/8に過ぎない。雌では、4日毎に巡ってくる排卵に伴いLHサージが起きるため、下垂体中に存在するLHは常に新しく合成された、シアル酸が付加していないか、あるいはシアル酸付加が少ないことによると考えられている³⁶。一方、シアル酸が付加されるとによって、体内での半減期が長くなるため、*in vitro*での1回の静脈内投与におけるアンドロゲン産生効力は各コンポーネントで殆ど変化しない事も報告されている³⁷。

LHの標的器官は、雌では卵胞の成熟顆粒膜細胞で、FSH協力して卵胞の成熟とエストロゲン産生、排卵を誘発し、排卵後黄体化した後はプロゲステロン産生分泌を促進する(図10)。雄では精巣の間質細胞でアンドロゲン産生分泌促進、アンドロゲンを介して2次的に精子形成促進を行う。受容体は、7回膜貫通-Gタンパク共役型PKA系である。

LHが不足すると性ステロイド分泌低下、間質細胞萎縮、排卵黄体化停止などが起こり、過剰状態では精巣間質細胞肥大化とそれに続く萎縮、エストロゲン、アンドロゲンの分泌増大、早発過排、性成熟促進等が起こる。ヒトの疾患関連としては、低値を示す場合、低ゴナドトロピン性類宦官症、原発性中枢性無月経、Sheehan症候群、Chiari-Frommel症候群、神経性食欲不振、顆粒膜細胞腫、副腎性器症候群、黄体機能不全、頭蓋咽頭腫など、高値を示す場合には、無精子症、Klinefelter症候群、

Turner症候群、早発思春期、早期更年期、多嚢性卵巣症候群、卵巣発育不全、去勢、閉経などが知られている。

LHの生物活性は、*in vivo*測定方法としては、古くは排卵誘発と排卵数、その後雄ラット前立腺腹葉の重量増加をマーカーする前立腺腹葉重量法(ventral prostate weight assay; VPW)、更にPMSとhCG処理による黄体化卵巣を持つ未成熟ラットに投与し、黄体中アスコルビン酸の減少をマーカーとしたOAAD(Ovarian Ascorbic Acid Depletion method)法、血中テストステロンの増加をマーカーとする方法がある。*In vitro*測定方法としては、ラット精巣のLeidig細胞でのテストステロン産生をマーカーする方法などがある。免疫学的測定法としては、RIA法とELISA法が利用されている。さらに、バイオアッセイと免疫学的測定法の中間的存在として、RRA法がある。これは、PMSGとhCGの投与で黄体化した卵巣、あるいは精巣から単離したLeidig細胞を受容体として使用し、RIAと同じ競合的結合原理により、放射性ヨウ素で標識したLHと標準品または検体中のLHとを競合させて受容体と結合した放射能をマーカーとするものである³⁸。

LHの血中濃度は、WHO 1nd IRP-LHとして、成人男性で ~ 3 mIU/mL、成人女性では、排卵期 ~ 14 mIU/mL、卵泡期 ~ 4 mIU/mL、黄体期 ~ 2.5 mIU/mL、閉経期 ~ 18 mIU/mLである²⁷。

LH分泌促進因子としては、GnRHがある。生理状態として血中性コレステロールの低下、特に排卵前後での性周期による変動、更年期-閉経後によって増加する。発情前期に大量に分泌されるエストロゲンは、正のフィードバックによりGnRHを介してLHの一過性大量分泌(LHサージ)を引き起こし、排卵を誘発する。一方、LH分泌抑制因子としては、生理状態として血中性ステロイドの増加、オピオイドペプチド、特に β エンドルフィン、幼少児期、妊娠期、産後期がある。

雌ラットでは発情前期の日の午後にLHが急激に放出されるいわゆるLHサージがある³⁹。時間は、飼育条件によって多少の変動があるが15時から18時がピークになる。その他の日には血中のLHレベルは低値に留まっている。発情前期の13時前後は臨海期と言われ、この時間帯にネンプタールのようなバビルツール系麻酔薬で1~2時間眠らせると、その日のLHサージは起こらず、LHによって真夜中に引き起こされる排卵も起こらない。翌日の夕方にLHサージが現れ、排卵も翌日になる。LHのみならず、発情前期の午後にLHよりも長い時間幅でサージを示すプロラクチンもLH同様に1日ずれ込むことが知られている。

排卵を引き起こすためにLHの放出が起こるが、どのくらいのLHが放出されているかは、次のような報告が

なされている⁴⁰。発情前期の14時と20時に測定した下垂体中のLH含量は2.1と0.7 μg であり、発情前期の13時30分にネブタール麻酔を施し、その日の排卵を抑制したラットに、16時にLHの静脈投与を1回行い排卵惹起の様子を調べると、500ngまでは排卵は起こらず、600ngでは排卵惹起率は15%であり、1 μg でも惹起率は67%、卵の数は2 μg の際の半分であった。一方、300ngを2回、30-120分間隔で投与すると100%排卵を惹起する事が出来、卵の数も2 μg 1回投与の場合と同じであることが報告されている。短時間の高濃度LHよりも比較的低濃度(5ng/mL程度)のLHレベルが長く続く方が排卵惹起には効果的であると結論づけられている。500ngの単回静脈投与では、投与直後には40ng/mLほどの濃度になるが、半減期は約13分なので急激に濃度は下がってしまうため、LHサージ後も適量を数時間放出しているのではと考えられている。

血中LH濃度は、FSH同様にストレスと麻酔に影響される。成熟雌ラットを毎日8時間、10日間の緊縛ストレスを与えたところ、血中LHレベルが低下する。この状態でGnRH + TRHを投与するとLH放出の反応性が高くなる³⁰。また、卵巣摘出ラットと卵巣摘出/副腎摘出ラットに1時間緊縛ストレスを与えたところ卵巣摘出ラットは緊縛開放後速やかに血清中LH (ng/mL)量が回復したのに対し、卵巣摘出/副腎摘出ラットでは、回復せずその後4時間継続した⁴¹。緊縛時にコルチコステロンを25mg/kg皮下投与した場合、2時間後に回復した⁴²。感染ストレスとして、リポ多糖を0.5mg/kgを静脈投与したところ、卵巣摘出ラットでは変化が無かったが、卵巣摘出/副腎摘出ラットでは、低値を示した⁴³。さらに、卵巣摘出ラットに1.5nmolのCRFを静脈投与したところ5ng/mLから2.5ng/mL、インスリンの静脈投与では16ng/mLから4ng/mL、2-deoxyglucose (2-DG)投与では1.8ng/mLから0.5ng/mL、エストラジオール(OE₂)投与後にインスリンの静脈投与では4.5ng/mLから1.8ng/mLとLHの分泌が抑制されている⁴⁴。最後野障害ラットでは、インスリンの静脈投与では6ng/mLから2ng/mLにLHレベルが低下している⁴⁵。絶食ストレスによりLHは低下する。卵巣摘出ラットと卵巣摘出/副腎摘出ラットに2-DGを100mg/kg静脈投与したところ、卵巣摘出ラットでは4ng/mLから4ng/mLと変化が無かったが、卵巣摘出/副腎摘出ラットでは、4ng/mLから0ng/mLと分泌が抑制された^{46,47}。また、採血時のストレスによっても血中LHレベルの低下が報告されている。採血時ストレスでは、プロラクチンの上昇が確認されている。

エーテル麻酔では、卵巣摘出ラットにおいて、エーテル吸入2分以内にLHが上昇している。1時間後にはコ

ントロール群以下に下降している³²。また、エーテル容器に入れ、意識不明になった後取り出し、部分的に意識を回復したのち断頭した場合、LHは有意に上昇している^{31,33}。発情前期ラットで3回短時間のエーテル処理をするとLHレベルは2倍となり、発情間期ラットでは同じ処理でLHレベルに変化は無かった⁴⁸。卵巣摘出ハムスターにエーテル深麻酔を施すと30-60分後も血中LHが上昇した⁴⁹。発情前期のハムスターに13時~15時に投与しても排卵はブロックされず、血中LHの排卵性サージの最初の上昇は1時間遅延し、分泌量は変わらず平行にずれ込んだ⁵⁰。ペントバルビタールでは、ラットの臨界期に投与するとLHサージおよび排卵をブロックした⁴⁸。ハムスターに13時~15時に投与しても排卵はブロックされず、血中LHの排卵性サージの最初の上昇は1時間遅延した⁵⁰。ラットにおいて発情期の朝に投与後、子宮頸部を刺激すると血中のLH、プロラクチンは上昇し、刺激無しではLH、プロラクチンは低値を示した⁵¹。L-DOPAをラットの発情前期の13時に動脈投与すると、25mg/kgで急速にLHが上昇する⁵²。麻酔処理を12時30分に行うとL-DOPAのLH急速放出作用をブロックする。卵巣摘出ハムスターで深麻酔を行うとLHレベルを一時的に低下させている。チオペンタールナトリウムでは、発情前期の臨界期に20mg/kgを3回動脈投与すると排卵前期、LH、プロラクチンサージをブロックし、排卵もブロックした⁵⁰。フェノバルビタールでは、卵巣摘出ハムスターのLHを低下させたが、麻酔は起こさなかったもので、LH低下と麻酔作用は関係がないと報告されている⁴⁹。

温経湯の黄体形成ホルモン(LH)分泌促進作用^{3,4}

産婦人科における漢方処方、1) 妊娠悪阻、2) 妊娠中毒症、3) 流産、4) 妊娠感冒、妊娠咳、5) 骨盤位矯正、6) 月経異常、7) 月経困難症、8) 子宮筋腫、9) 子宮内膜症、10) 冷え性、11) 血の道症、12) 不妊症、13) 機能性子宮出血、14) 帯下などの様々な治療法として用いられている。本稿では、特に排卵障害による月経異常・不妊症について記述する。

健康な夫婦が避妊をしないで2年間通常の夫婦生活を営むと、そのうち90%が妊娠するといわれている。したがって、希望するにも関わらず妊娠できない不妊症の夫婦は約10%となる。不妊の原因としては女性側の排卵障害、卵管の卵輸送障害、受精卵の着床障害、男性側の造精障害、精子輸送、性交障害、精子、頸管粘液の不適合などがあげられる。この様に、不妊症は多くの原因が単独あるいは複数に関連した結果生じる疾患である。

近年、ゴナドトロピンや卵巣ステロイドホルモンの定

量に伴い、無月経や排卵障害はその障害部位が明らかにされてきており、診断・治療が飛躍的に進歩している。治療としては、エストロゲン受容体調節薬であるクロミフェン、ヒト閉経期ゴナドトロピン-ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (human menopausal gonadotropin- human chorionic gonadotropin ; HMG-HCG)、性ステロイドホルモン等の排卵誘発剤が用いられている。一方、漢方薬 (herbal medicine) を用いた不妊症治療は古くから用いられており、当帰芍薬散、温経湯、桂枝茯苓丸、芍薬甘草湯、四物湯、桃核承気湯、六君子湯、四物湯、当帰散、折衝飲、女神散、呉茱萸湯などが使用されている。漢方治療が有効なのは、卵管閉塞のような器質的な障害のない機能性不妊であり、黄体機能不全や無排卵による不妊にも有効なことが知られている。しかしながら、多くの漢方薬が、クロミフェンやHMG-HCGのように作用部位や作用機序が明確にされていないのが現状である。

不妊・月経異常の改善に関する漢方薬の作用機序における内分泌学的な検討は数10年前からさまざまな基礎的・臨床的研究が始まられており、幾つかのエビデンスが集積されてきた。科学的手法を用いた作用機序の解明により、当帰芍薬散、温経湯、桂枝茯苓丸、芍薬甘草湯の4種類の漢方薬の作用点の一部が明らかになってきた。中でも温経湯は下垂体性ゴナドトロピンの律動性分泌パターンを改善することにより卵胞成熟、排卵が回復し、さらに黄体機能の向上が明らかにされている。

以下、温経湯の排卵障害に対する投与成績および作用機序の基礎的研究⁵³⁻⁵⁸について紹介する。

温経湯の成分は、麦門冬、半夏、当帰、甘草、桂皮、芍薬、川きゅう、人參、牡丹皮、呉茱萸、生姜、阿膠であり、その主薬は、当帰、呉茱萸、桂皮である。温経湯は、漢時代の「金匱要略」で紹介されている処方であり、当帰、川きゅう、牡丹皮は子宮を充血させ筋収縮を調整する作用を有するという。その結果、主に骨盤内の循環が障害され、卵巣、子宮などの機能失調を生じた例を改善するとされている。さらに、甘草、桂皮、芍薬、人參に

は鎮痙作用があることが知られている³。

温経湯の投与成績として、五十嵐ら⁵⁹は、エストロゲンの分泌が認められない第二度無月経に対する単独投与の有効性は低いと報告しているが、板垣ら⁶⁰の報告では、第二度無月経でも排卵、妊娠に至ったと報告されている。また、楠原の報告³では、無排卵周期症は5例中、有効3例、無効2例、エストロゲンのプライミングが存在する第一度無月経は16例中、有効5例、改善3例、無効8例、第二度無月経7例中、有効例は無かった。宇津木ら³は、持続性無排卵周期症でも温経湯投与開始後79日目の3回目の排卵で妊娠に成功したと報告している。鈴木ら⁶¹は、クロミフェン投与により卵巣過剰刺激症候群を発症した不妊女性に対して温経湯を投与したところ妊娠に至ったと報告されている。

温経湯の作用として、武谷⁶²は、下垂体前葉細胞の培養系において温経湯がGnRH存在下でLHおよびFSHの産生を促進したと報告している。また、久具ら⁶³は、ラットの下垂体前葉細胞培養系において、GnRH存在下に培養液中及び細胞内のLH、FSHの濃度を増加させ、プロラクチン分泌を抑制したと報告している。さらに、田坂ら⁶⁴は、ラットの視床下部-下垂体連続還流システムを用いて、温経湯の作用について報告している。その結果、1) 視床下部-下垂体を連続還流した時にLH分泌を亢進させるが、下垂体を単独還流した時にはLH分泌作用はない。2) 温経湯は視床下部からGnRH分泌を促進する。3) 温経湯の成分のうち、牡丹皮がLH分泌亢進作用を示し、甘草、人參、芍薬、川きゅう、当帰にはLH分泌亢進作用は示されなかった。牡丹皮は、従来から血液凝固抑制作用と鎮痛・鎮静作用があるといわれており、その主成分はペオニフロリンやオキシペオニフロリンなどのモノテルペン配糖体とペオノール、ペオノサイドなどのフェノール性化合物である (図12)。

モノテルペン配糖体はLH分泌亢進効果がないことが判明しているため、フェノール性化合物がGnRHやLHの分泌を促進している可能性が高いと結論付けている。

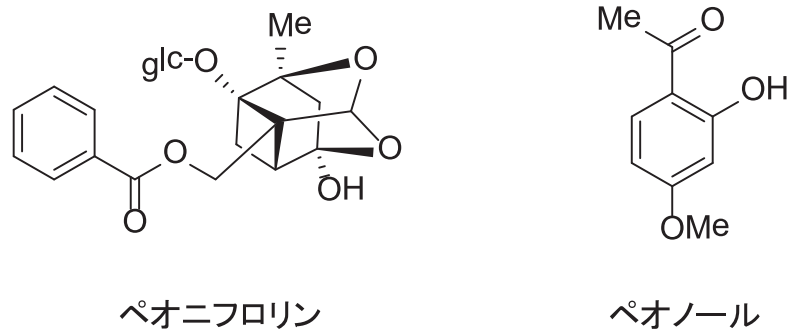


図12. ペオニフロリン、ペオノールの構造

また、後山ら⁶⁵⁻⁶⁸の報告では、中枢の性機能を評価するために、温経湯の投与によるFSH、LHの律動性分泌パターンを検討すると、排卵障害患者において温経湯は、パルスの頻度、振動ともに明らかに改善したと報告がなされている。

一方、排卵障害や一部の無月経症患者にはゴナドトロピンの分泌過剰状態が観測される。その中でもLH分泌過剰は多嚢胞卵巣 (polycystic ovary; PCO) 症候群に代表されるホルモン分泌異常で、治療には従来よりクロフェミンやプレドニゾロン、あるいはLH比の低いゴナドトロピン製剤が用いられているが、その臨床成績はかならずしも良好ではない。PCO症候群を含む高LH血症性排卵障害に対し温経湯を投与すると、血中LH濃度は、投与8週間で18%の減少傾向が認められ、エストラジオール濃度の増加が観測されている⁶⁹。PCO症候群を除く高LH血症性排卵障害では、血中LH濃度は、投与8週間で51%の低下が認められ、血中エストラジオール濃度は44%上昇している⁶⁹。また、温経湯には、高プロラクチン血症患者の血中プロラクチン濃度を低下させる作用があることも明らかにされている⁶⁶。以上、これらの内分泌学的データから、温経湯は、すくなくとも排卵障害において、視床下部-下垂体-性腺軸に及ぼす作用点があることが示唆される。

将来への展望

近年、排卵障害による月経異常・不妊症の治療において、エストロゲン受容体調節薬クロミフェン、HMG-HCG、性ステロイドホルモン等の排卵誘発剤が欠かせない治療方法となっている。しかしながら、副作用として、クロミフェンには抗エストロゲン作用による頸管粘液減少が、HMG-HCGには多胎や卵巣の多嚢胞性腫大や下腹部痛、腹水の貯留など卵巣過剰刺激症候群 (Ovarian hyperstimulation syndrome; OHSS) がしばしば発症する。さらに、合併症として肝障害、血液凝固能亢進と血栓塞栓症、腎不全、呼吸不全が発症し、多臓器不全により死に至ることもある。一般的には、HMG-HCG投与によるものであるが、クロミフェン投与でもOHSS発症の報告がある³。OHSSを発症した場合、不妊治療に困難が生じる。また、治療対象者が、若年未婚婦人の場合、排卵誘発剤の使用は容易ではない。そこで、漢方薬の導入や臨床応用に期待が高まっている。

漢方薬について、米国化学会の情報部門であるCAS (Chemical Abstracts Service) が提供する情報検索サービスとMEDLINを情報源として検索を行った。その結果、漢方薬では18,480件もの論文が検索され、そのうち不妊症 (infertility) を対象とした論文は67件、さらに、FSH

とLHに関する報告は、7件のみであった。この結果は、漢方薬について科学的認識がなされていないことを示唆している。これは、1) 漢方薬が長年にわたる使用経験によって効能・効果を得てきたため、西洋医薬品のように科学的実験によって有効性と安全性の評価が難しいことと、2) 漢方薬は天然物由来であるため、一つの薬用植物中に多種多様な生理活性物質が含まれ、薬効の幅も広域であること、3) 原植物、原産地、調整などの違いにより品質を一定に保つことが難しいことなどが原因として挙げられる。この問題解決には、今後、漢方薬の体系のみならず単一の薬用植物に対して、科学的手法を用いる解析方法の確立が必要であると考えられる。

以上、視床下部-下垂体前葉-性腺軸の一般的所見からFSH、LHの生産と分泌調整、さらに、排卵障害における温経湯の効果について述べてきた。今回紹介した温経湯のように、漢方薬としての実績は認められているものの、*in vitro* レベルでの研究しかなされていないため、作用部位や作用機序を明らかにすることが出来ていないのが現状である。今後、漢方薬の発展には、六君子湯のグレリン分泌促進作用のように*in vivo* レベルでの研究アプローチを行うことで、内分泌学のおよび科学的データに基づいた臨床応用への発展に期待したい。

参考文献

1. 仲野良介. 卵巣の内分泌学. 診断と治療社 (1988).
2. 小林英司. 内分泌現象. 裳華社 (1984).
3. 熊谷朗. 現代の漢方治療. 東洋学術出版 (1985).
4. 今西二郎. 現代西洋医学からみた東洋医学. 医歯薬出版株式会社 (2003).
5. Abraham L., K., 内山安男 (訳). 組織細胞生物学. 南江堂 (2006).
6. 石居進. ホルモンと時間. 学会出版センター (1980).
7. 見上晋一. ホルモンの生産と分泌. 学会出版センター (1986).
8. 井村祐夫, 宮井潔. 内分泌実験講座6, ホルモン測定方法 (下). 講談社サイエンティフィック (1989).
9. 猪貴義, 後藤信男, 星野忠彦, 佐藤博. 動物の成長と発育. 朝倉書店 (1987).
10. Markkula, M., Hamalainen, T., Loune, E. & Huhtaniemi, I. The follicle-stimulating hormone (FSH) beta- and common alpha-subunits are expressed in mouse testis, as determined in wild-type mice and those transgenic for the FSH beta-subunit/herpes simplex virus thymidine kinase fusion gene. *Endocrinology* 136, 4769-75 (1995).
11. Markkula, M., Kananen, K., Klemi, P. & Huhtaniemi, I. Pituitary and ovarian expression of the endogenous follicle-stimulating hormone (FSH) subunit genes and an FSH beta-subunit promoter-driven herpes simplex virus thymidine kinase gene in transgenic mice; specific partial ablation of

- FSH-producing cells by antiherpes treatment. *J Endocrinol* 150, 265-73 (1996).
12. Schirman-Hildesheim, T. D. et al. Local production of the gonadotropic hormones in the rat ovary. *Mol Cell Endocrinol* 282, 32-8 (2008).
 13. Hiro'oka, T., Maassen, D., Berger, P. & Boime, I. Disulfide bond mutations in follicle-stimulating hormone result in uncoupling of biological activity from intracellular behavior. *Endocrinology* 141, 4751-6 (2000).
 14. Darling, R. J., Ruddon, R. W., Perini, F. & Bedows, E. Cystine knot mutations affect the folding of the glycoprotein hormone alpha-subunit. Differential secretion and assembly of partially folded intermediates. *J Biol Chem* 275, 15413-21 (2000).
 15. Ozawa, K. & Wakabayashi, K. Dynamic change in charge heterogeneity of pituitary FSH throughout the estrous cycle in female rats. *Endocrinol Jpn* 35, 321-32 (1988).
 16. Steelman, S. L. & Pohley, F. M. Assay of the follicle stimulating hormone based on the augmentation with human chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 53, 604-16 (1953).
 17. Wakabayashi, K., Minegishi, T., Yorozu, Y., Igarashi, M. & Ichinoe, K. A sensitive radioreceptor assay for follicle stimulating hormone with PMS-primed immature rat ovary. *Endocrinol Jpn* 27, 87-93 (1980).
 18. Minegishi, T., Igarashi, M. & Wakabayashi, K. Measurement of rat serum FSH by radioreceptor assay and comparison with radioimmunoassay. *Endocrinol Jpn* 27, 717-25 (1980).
 19. Minegishi, T., Igarashi, M. & Wakabayashi, K. Effect of gonadectomy and steroid treatment on the receptor-binding activity and immunoreactivity of serum and pituitary FSH in the adult rats of both sexes. *Endocrinol Jpn* 28, 347-56 (1981).
 20. Minegishi, T., Igarashi, M. & Wakabayashi, K. Measurement of human FSH by radioreceptor assay. *Endocrinol Jpn* 29, 233-40 (1982).
 21. Ciccone, N. A. et al. A composite element that binds basic helix loop helix and basic leucine zipper transcription factors is important for gonadotropin-releasing hormone regulation of the follicle-stimulating hormone beta gene. *Mol Endocrinol* 22, 1908-23 (2008).
 22. Pernasetti, F. et al. Cell-specific transcriptional regulation of follicle-stimulating hormone-beta by activin and gonadotropin-releasing hormone in the LbetaT2 pituitary gonadotrope cell model. *Endocrinology* 142, 2284-95 (2001).
 23. Carroll, R. S., Corrigan, A. Z., Gharib, S. D., Vale, W. & Chin, W. W. Inhibin, activin, and follistatin: regulation of follicle-stimulating hormone messenger ribonucleic acid levels. *Mol Endocrinol* 3, 1969-76 (1989).
 24. Suszko, M. I., Lo, D. J., Suh, H., Camper, S. A. & Woodruff, T. K. Regulation of the rat follicle-stimulating hormone beta-subunit promoter by activin. *Mol Endocrinol* 17, 318-32 (2003).
 25. Tsujii, T., Attardi, B. & Winters, S. J. Regulation of alpha-subunit mRNA transcripts by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in pituitary cell cultures and alpha T3-1 cells. *Mol Cell Endocrinol* 113, 123-30 (1995).
 26. Winters, S. J., Dalkin, A. C. & Tsujii, T. Evidence that pituitary adenylate cyclase activating polypeptide suppresses follicle-stimulating hormone-beta messenger ribonucleic acid levels by stimulating follistatin gene transcription. *Endocrinology* 138, 4324-9 (1997).
 27. Isurugi, K., Fukutani, K., Takayasu, H., Wakabayashi, K. & Tamaoki, B. Age-related changes in serum luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) levels in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 39, 955-7 (1974).
 28. Isurugi, K., Wakabayashi, K., Fukutani, K., Takayasu, H. & Tamaoki, B. I. Responses of serum luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels to synthetic luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) in various forms of testicular disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 37, 533-9 (1973).
 29. Wakabayashi, K., Isurugi, K., Tamaoki, B. & Akaboshi, S. Serum levels of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in subjects accidentally exposed to ¹⁹²Ir gamma rays. *J Radiat Res* 14, 297-303 (1973).
 30. Du Ruisseau, P., Tache, Y., Brazeau, P. & Collu, R. Effects of chronic immobilization stress on pituitary hormone secretion, on hypothalamic factor levels, and on pituitary responsiveness to LHRH and TRH in female rats. *Neuroendocrinology* 29, 90-9 (1979).
 31. Howland, B. E., Beaton, D. B. & Jack, M. I. Changes in serum levels of gonadotropins and testosterone in the male rat in response to fasting, surgery and ether. *Experientia* 30, 1223-5 (1974).
 32. Ajika, K., Kalra, S. P., Fawcett, C. P., Krulich, L. & McCann, S. M. The effect of stress and Nembutal on plasma levels of gonadotropins and prolactin in ovariectomized rats. *Endocrinology* 90, 707-15 (1972).
 33. Ohtake, M. & Bray, G. A. Effects of ether and pentobarbital anesthesia on thyroid function in the rat. *Horm Metab Res* 9, 146-9 (1977).
 34. Wakabayashi, K. Heterogeneity of rat luteinizing hormone revealed by radioimmunoassay and electrofocusing studies. *Endocrinol Jpn* 24, 473-85 (1977).
 35. Hattori, M., Ozawa, K. & Wakabayashi, K. Sialic acid moiety is responsible for the charge heterogeneity and the biological potency of rat lutropin. *Biochem Biophys Res Commun* 127, 501-8 (1985).
 36. Hattori, M., Sakamoto, K. & Wakabayashi, K. The presence of LH components having different ratios of bioactivity to immunoreactivity in the rat pituitary glands. *Endocrinol Jpn* 30, 289-96 (1983).
 37. Shioya, N. & Wakabayashi, K. In vivo bioactivities and kinetic parameters of rat luteinizing hormone components: discrepancy between in vitro and in vivo assays. *Endocr J* 45, 307-14 (1998).
 38. Hattori, M., Hachisu, T., Shimohigashi, Y. & Wakabayashi, K. Conformation of the beta subunit of deglycosylated human chorionic gonadotropin in the interaction at receptor sites. *Mol Cell Endocrinol* 57, 17-23 (1988).
 39. Takikawa, M. & Wakabayashi, K. Quantitative analysis of hypothalamic-hypophyseal-testicular system: why

- testosterone can act under negative feedback control. *Endocr J* 41, 257-65 (1994).
40. Ishikawa, J. Luteinizing hormone requirements for ovulation in the rat. *Biol Reprod* 46, 1144-50 (1992).
 41. Cagampang, F. R. et al. Hypoglycaemia-induced inhibition of pulsatile luteinizing hormone secretion in female rats: role of oestradiol, endogenous opioids and the adrenal medulla. *J Neuroendocrinol* 9, 867-72 (1997).
 42. He, D. et al. Effects of glucose and related substrates on the recovery of the electrical activity of gonadotropin-releasing hormone pulse generator which is decreased by insulin-induced hypoglycemia in the estrogen-primed ovariectomized rat. *Brain Res* 820, 71-6 (1999).
 43. Cates, P. S. & O'Byrne, K. T. The area postrema mediates insulin hypoglycaemia-induced suppression of pulsatile LH secretion in the female rat. *Brain Res* 853, 151-5 (2000).
 44. Rivier, C. & Vale, W. Influence of corticotropin-releasing factor on reproductive functions in the rat. *Endocrinology* 114, 914-21 (1984).
 45. Williams, C. L. et al. Corticotropin-releasing factor and gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey. *Electrophysiological studies. Neuroendocrinology* 52, 133-7 (1990).
 46. Rivier, C., Rivier, J. & Vale, W. Stress-induced inhibition of reproductive functions: role of endogenous corticotropin-releasing factor. *Science* 231, 607-9 (1986).
 47. Tsukahara, S., Tsukamura, H., Foster, D. L. & Maeda, K. I. Effect of corticotropin-releasing hormone antagonist on oestrogen-dependent glucoprivic suppression of luteinizing hormone secretion in female rats. *J Neuroendocrinol* 11, 101-5 (1999).
 48. Morishige, W. K. & Rothchild, I. A paradoxical inhibiting effect of ether on prolactin release in the rat: comparison with effect of ether on LH and FSH. *Neuroendocrinology* 16, 95-107 (1974).
 49. Norman, R. L., Blake, C. A. & Sawyer, C. H. Effects of ether and barbiturates on serum LH concentrations in ovariectomized hamsters. *Proc Soc Exp Biol Med* 144, 168-71 (1973).
 50. Norman, R. L., Blake, C. A. & Sawyer, C. H. Delay of the proestrous ovulatory surge of LH in the hamster by pentobarbital or ether. *Endocrinology* 91, 1025-9 (1972).
 51. Wuttke, W. Failure to induce pseudopregnancy in Na-pentobarbital anesthetized rats: effects on serum prolactin and LH. *Endocrinology* 92, 1280-2 (1973).
 52. Wedig, J. H. & Gay, V. L. L-Dopa as a stimulus for LH release in the proestrous rat: blockade of its action by pentobarbital anesthesia. *Neuroendocrinology* 15, 99-105 (1974).
 53. Tasaka, K. et al. [Stimulatory effect of a traditional herbal medicine, Unkeito on LH-RH release]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 37, 2821-6 (1985).
 54. Usuki, S. Effects of hachimijiogan, tokishakuyakusan, keishibukuryogan, ninjinto and unkeito on estrogen and progesterone secretion in preovulatory follicles incubated in vitro. *Am J Chin Med* 19, 65-71 (1991).
 55. Usuki, S. Effects of Tokishakuyakusan, Keishibukuryogan and Unkeito on DNA polymerase alpha activity in PMS-treated immature rat uterus incubated in vitro. *Am J Chin Med* 20, 265-8 (1992).
 56. Usuki, S., Usuki, Y., Tanaka, J. & Kawakura, Y. Effects of tokishakuyakusan, keishibukuryogan, shakuyakukanzoto and unkeito on ovarian endothelin, renin and angiotensin II in pregnant mare's serum gonadotropin-treated immature rats. *Am J Chin Med* 20, 175-9 (1992).
 57. Usuki, S. Effects of tokishakuyakusan, keishibukuryogan and unkeito on DNA polymerase alpha activity in uteri of pregnant mare's serum gonadotropin-treated immature rats. *Am J Chin Med* 20, 75-82 (1992).
 58. Usuki, S., Tanaka, J., Kawakura, Y. & Usuki, Y. A proposal of ovarian ERAANPS (endothelin-renin-angiotensin-atrial natriuretic peptide system) and effects of tokishakuyakusan, keishibukuryogan, shakuyakukanzoto and unkeito on the ERAANPS. *Am J Chin Med* 20, 65-74 (1992).
 59. 五十嵐正雄. 無月経・排卵障害の漢方療法. 診断と治療 74, 2345-2349 (1986).
 60. 板垣智昭. 第Ⅱ度無月経例に対する温経湯の検討. 第7回日本漢方薬治療シンポジウム講演内容集, 57-60 (1995).
 61. 鈴木隆、原田丈典. クロミフェン投与により卵巣過剰刺激症候群を発症した不妊女性に対する温経湯の使用経験. 日本東洋医学雑誌 48, 211-216 (1997).
 62. 武谷雄二、水野正彦、林直樹、久具宏司. 下垂体前葉に対する温経湯の直接作用. 産婦人科漢方研究のあゆみ 4, 69-73 (1987).
 63. 久具宏司、林直樹、武谷雄二. ラット下垂体前葉細胞培養系における温経湯の gonadotropin 分泌刺激作用. 日本不妊学会雑誌 32, 577 (1987).
 64. 田坂慶一、三宅侃、大塚志郎、吉本泰弘、青野敏博、谷澤修. 温経湯の LH-RH 分泌促進作用. 日本産科婦人科学會雑誌 32, 2821-2826 (1985).
 65. 後山尚久、坪倉省吾、井本広済. 排卵障害例に対する温経湯の投与による内分泌変動についてゴナドトロピンの律動性分泌を含めて. 日本不妊学会雑誌 35, 80-85 (1990).
 66. 後山尚久、坪倉省吾、佐伯理男. 体重減少性排卵障害に対する温経湯の投与による内分泌変動 とくにゴナドトロピンの律動性分泌について. 日本不妊学会雑誌 36, 787-791 (1991).
 67. Ushiroyama, T., Tsubokura, S., Ikeda, A. & Ueki, M. The effect of unkei-to on pituitary gonadotropin secretion and ovulation in anovulatory cycles of young women. *Am J Chin Med* 23, 223-30 (1995).
 68. 後山尚久、坪倉省吾、佐伯理男. 未婚の続発性無月経例への温経湯の効果 内分泌変動と治療成績について. 産婦人科の進歩 44, 633 (1992).
 69. Ushiroyama, T. et al. Effects of unkei-to, an herbal medicine, on endocrine function and ovulation in women with high basal levels of luteinizing hormone secretion. *J Reprod Med* 46, 451-6 (2001).