

# 平成15年度日本獣医学会賞受賞者講演

3月31日（月） 14:00～15:00 弥生講堂

座長： 小沼 操 （北大）

クマ類の繁殖に関する生理学および内分泌学的研究

坪田敏男 （岐阜大学）

動物の神経系疾患に関する比較病理学的研究

内田和幸 （宮崎大学）

# クマ類の繁殖に関する生理学および内分泌学的研究

坪田敏男 (岐阜大学)

これまでに日本およびアメリカ合衆国において、エゾヒグマ *Ursus arctos yesoensis*、ニホンツキノワグマ *Ursus thibetanus japonicus* およびアメリカクロクマ *Ursus americanus* の3種のクマ類について、繁殖に関する生理学および内分泌学的研究を行ってきたので、その概要を紹介する。これら3種はいずれも北半球に生息するクマ類であり、その繁殖周期は基本的に同一であるので、3種を区別せず記述することにする。

## 1) 雄の繁殖生理

クマ類は初夏に交尾期を有する季節繁殖動物である。そこで、季節に応じて雄の生殖能力がどのように変化するかを調べた。飼育条件下で雄グマより採血と精巣バイオプシーを定期的に行い、血中ホルモン濃度測定ならびに精巣の組織学的および免疫組織学的観察を行った。その結果、血清テストステロン濃度は、冬眠中の2~3月より上昇し始め、交尾期前にピークを迎え、その後交尾期後半には基底値にまで下降した。精巣内の生殖細胞もやはり2~3月に成熟分裂を再開した。すなわち、2~3月には精細管内に精粗細胞とセルトリ細胞に加えて一部精母細胞がみられるようになる。その後徐々に成熟分裂は活発になり、交尾期前には活発な精子形成が認められる。この時の精子形成を開始させる因子の1つとしてエストロジェンが示唆された。おそらく精子形成を再開するに当たってセルトリ細胞と生殖細胞との間で物質的なコミュニケーションが行われているのであろうが、その詳細についてはわかっていない。

## 2) 雌の繁殖生理

クマ類の繁殖生理の特徴として着床遅延と冬眠中の出産があげられる。いずれも彼らが進化の中で獲得してきた適応機構と思われるが、その生理メカニズムについてわかっていることは少ない。そこで、着床遅延現象を捉えるために着床遅延期間の生殖器を野生グマより回収し、子宮内に留まっている未着床胚を探索した。その結果、9~11月に胚盤胞と考えられる胚を検出することができた。また、その時の卵巣には黄体が存在し、プロゲステロン合成を行っている組織化学的所見が得られた。実際、血中プロゲステロン濃度を飼育グマで測定してみると、交尾期後に増加し10ng/ml以下のレベルで推移した。したがって、着床遅延期間にはプロゲステロン分泌は抑制された状態にあると考えられ

る。それが11~12月に何らかの刺激因子によって着床が誘発され、プロゲステロン分泌が活性化される。その刺激因子の候補としてプロラクチンが考えられ、その血中レベルはプロゲステロン濃度変化と同調していた。今後は着床抑制因子と着床の誘発メカニズムを捉えることが課題である。

## 3) クマ類の保護管理または保護に向けた研究

2種の日本産クマ類の現在おかれている状況は、比較的安定した個体群が確保された地域もあれば絶滅に瀕している地域もある。将来的にクマ類の生存を保障するのであれば、前者では保護管理が必要であるし、後者では保護を前提とした対策が必要である。そこで、個体群の特性の1つである繁殖に焦点をあて、生殖器の肉眼的および組織学的観察により黄体(妊娠性黄体の退縮物)や胎盤痕を検出し、性成熟年齢や繁殖歴に関する研究を行った。一方、将来的に生息数の回復を図る必要に迫られることを予測して、飼育条件下での人工繁殖の研究にも着手した。

## 関連発表論文

J. Vet. Med. Sci. 53: 141-142 (1991), 54: 1-5 (1992), 58: 329-335 (1996), 58: 787-790 (1996), 59: 521-529 (1997), 61: 81-83 (1999), 62: 415-420 (2000), 64: 505-508 (2002) 家畜繁殖誌または J. Reprod. Dev. 31: 90-92 (1985), 31: 203-210 (1985), 32: 184-187 (1986), 39: 325-331 (1993), 40: j65-j71 (1994), 44: j13-j18 (1998), 46: 301-308 (2000) J. Mamm. Soc. Japan 14: 11-17 (1989), 19: 75-82 (1994) Jpn. J. Zoo Wildl. Med. 1: 26-32 (1996) Int. Symp. Wildl. Conserv.: 214-216 (1991) Asiatic Bear Conf. 1: 1-9 (1990) Int. Conf. Bear Res. And Manage. または Ursus 7: 355-358 (1987), 8: 125-128 (1990), 10: 503-505 (1998) Gen. Comp. Endocrinol. 92: 439-444 (1993) J. Reprod. Fertil. または Reproduction 101: 557-561 (1994), 104: 187-191 (1995), 109: 21-27 (1997), 121: 587-594 (2001) Arch. Histol. Cytol. 60: 225-234 (1997) Anat. Histol. Embryol. 27: 209-213 (1998) Anim. Reprod. Sci. 53: 107-118 (1998) Theriogenology 55: 717-731 (2001) Biol. Reprod. 65: 1006-1013 (2001) J. Mammal. 83 in press

## 動物の神経系疾患に関する比較病理学的研究 内田和幸（宮崎大学）

自然発生疾患の臨床・病理的情報を収集することは地味な作業であるが、疾患の病理発生理解や体系化に重要であり、また獣医学領域で扱う動物疾患は、比較病理学的観点よりヒト疾患自然発生モデルとして有用である。ここでは神経系加齢性変化の病態研究と、近年、新知見が得られた神経系疾患の一部を概説する。

### （１）動物の中枢神経系加齢性変化の病態解明

収集した動物脳組織により加齢性変化を検討した。アルツハイマー病の特徴病変、神経原線維変化(NFT)、老人斑(SP)、脳血管アミロイド症(CAA)のうち、イヌでは加齢に従いCAAとSPが高率に形成され、CAAは脳出血に関与すること、イヌSPは瀰漫型斑(DP)を基本とし、原始斑や定型斑等の成熟斑(MP)も確認されることを示した(Jpn. J. Vet. Sci. 52:605-, 1990, J. Vet. Med. Sci. 53:1037-, 1991, 55:637-, 1993, Vet. Pathol. 33:230-, 1996)。さらにイヌCAA、SPもヒト同様、アミロイド蛋白(A<sub>β</sub>)により形成されることを示した(J. Vet. Med. Sci. 54:759-, 1992, 54:1023-, 1992)。またイヌCAAやSPにはA<sub>β</sub>以外にもA<sub>β</sub>前駆蛋白を始め、ApoE, 1-antichymotrypsin, Cystatin C, Cathepsin D等が含まれ、ApoEはA<sub>β</sub>沈着初期より関連していることを示した(Acta Neuropathol. 87:161-167, 1994, 93:277-284, 1997)。イヌ以外の動物種では、クマ、ネコ、ラクダ等に種特異的な形態を示すA<sub>β</sub>沈着が存在することを示した(Vet. Pathol. 32:412-, 1995, Acta Neuropathol. 90:415-, 1995, 91:437-, 1995)。また動物では、NFTは確認されず、本病変の病理発生に重要なTau蛋白の過剰なリン酸化は、重度A<sub>β</sub>沈着例においてもみられなかった(Neuropathology 17:174-, 1997)。現在、SPの立体構築解析や(Neuroscience Letters 297:195-, 2001, Acta Neuropathol. 102:321-, 2001)中脳黒質の加齢性病変に関する検討が進められている(J. Vet. Med. Sci. 65: 2003, in press)。

### （２）動物自然発生神経疾患の病態解明

検索機会を得た中枢神経疾患のうち、過去に病態

が明確にされていなかった腫瘍性疾患の病理像を明らかにしたが(J. Vet. Med. Sci. 54:809-, 1992, 60:871-, 1998, 61:1323-, 1999, 64:115-, 2002, 65: 2003 in press, Vet. Pathol. 32:412-, 1995, 38:219-, 2001)特にイヌ中枢性組織球症は、非腫瘍性組織球増殖疾患である肉芽腫性髄膜脳炎(GME)との鑑別が問題になると思われる。また、GME同様、原因不明の炎症疾患である壊死性脳炎のCSFに星状膠細胞に対する自己抗体が存在することを明らかにし、本疾患の病理発生に自己免疫応答が関与する可能性を示した(Vet. Pathol. 36: 301-, 1999)。産業動物では、南九州地域に周期的に大発生するウシ異常産関連の中枢神経病変を検索し(Res. Vet. Sci. 49:127-, 1990)アカバネウイルス生後感染に起因すると考えられる非化膿性脳炎の病態を明らかにした(J. Vet. Diagn. Invest. 12:518-, 2000)。