

Ⅱ 総 説

霊長類学への展望

生殖生理学の立場から

大 島 清 (生理研究部門)

サル生殖生理に関しては今年のはじめ「科学」(大島, 1974)におおまかな展望を試みた。ヒトを含む霊長類の進化、その行動の基盤などを明らかにしようといういわゆる霊長類学への展望なるものも、「科学」に書いたことのむしかえしになるかも知れない。この総説で、筆者は“サルをヒトの実験モデルとして使用するにあたっては、相似点は大いに活用すべきであるが、その場合、サルをヒトの単純な模型と見做すことは危険で、サルの側に立って、サルそのものの生理機序を研究する基本姿勢に立脚すべき”こと、また、“ヒトとの相異点を厳しく追及することによってその中に、霊長類の進化の過程を迎えるという心構えを忘れるな”という意味のことを書いたし、これが霊長類学への筆者らの研究の基本的姿勢であると信じている。“霊長類学への魅力は、ヒトについての諸問題を解くいとぐちがそこに期待されるからである”(宮地, 1966)。

1. 生殖生理研究の動向

4~5日の短期間で、性周期を繰返し、安価で入手の容易なラットやマウスが性のリズムとホルモン、排卵機序などの生殖生理の基本的な研究に賞用され、間脳一下垂体-性腺という複雑な機構がホルモンレセプターのレベルまで解明されるに至っている。今後も中枢、標的器官のホルモンレセプターの生化学的、微細構造学的研究に齧歯類が用いられるべきは自明の理である。生殖生理研究以外の分野でもかならずしもサルが理想的な実験動物ではないことが多い。たとえばブタは生理的、とくに循環器系の研究において、ヒトのモデルとしてきわめてすぐれていることが実証されており、最近はこれよりも体型の小さいミニブタがブタよりも注目されている(大沢, 1974)。

しかしながら生殖生理の研究の場でどうしてもサルを用いなければならない場合がある。とくに項を改めて後述するが、周産期生理における胎児仮死の問題、分娩産来の機序、胎児胎盤系の問題を追及する場合がそれであり、また一定の月経周期をとまなう嚢状の子宮を持つ特長を活かした、子宮内避妊器具の副作用、避妊機序を解明する場合などがそれである。

一方、霊長類の胎盤にしかみだされていない酵素、オキシトチナーゼ、逆に妊娠中ヒトにはあってもサルにはきわめて低値を示すエストリオールなる女性ホルモン。この二点をとりあげても霊長類と非霊長類、ヒトとサルとの間といった、進化論的にみた霊長類の胎盤の特性をうかがい知るうえの貴重な資料をサルは提供してくれるのである。

またサルは、とくにニホンザルは、年一回の単発情型で秋に限局した繁殖シーズンをもち、いわゆる“夏期不妊ザル”の仲間である。この特性を活かして、不妊機序の解明に利用することができるし、類人猿からヒトへと進化するにつれて、年間交尾の多発情型となるメカニズムにもメスを入れることが可能である。さらに興味深いのは卵巣老化の現象である。体内の内分泌器官のなかで、雌の卵巣のみが他の内分泌器官にさきがけて早期に老化する。ヒトの更年期がそれに相当する。野生のサルは更年期がなく生殖期間が終ると死に至る、とされている。この現象は、下等動物の通へいであるが、サルも実験飼育下に置くと長生きするし、生殖期間を終えても死に至ることはないから、下等動物にみられるように卵巣の老化(あるいは成熟)が個体死へのヒキガネになる、というようなことはないらしい。卵巣老化は排卵、分娩回数、中枢の老化などとは関係なく、その機序は現在なお不明という(一戸, 1974)。卵巣老化の機序の解明は、とりまなおさず生殖生理学上のすべての問題点をはらむ最大の研究動向である。

さらにもうひとつ、ニホンザルの出産は夜間ないし早朝に限られ、アメリカのワシントン大学の Jensen が実験飼育室の照明を外部の環境の日照時間と逆にして出産を観察したところ、人工照明と無関係であることがわかった。つまりサルの出産現象はサルの具有する生物リズム、つまり体内時計によって支配されたことになる。体内時計は、いわば、長い進化の過程で生体内に固定化された生物リズムの記憶であるから、霊長類の姿でる生殖のリズムへの挑戦は、とりまなおさず彼らの進化、適応の道程を探ることになる。

欧米の霊長類研究所は、たしかに医学研究の場とし

て、サルをヒトのモデルとして使用するために発展してきたが、ほとんどの研究所で生殖生理学が基本的な研究対象となっている。生命の謎を解くという生物学一般の命題において個体の発生より成熟老化に至る過程の生殖生理の研究は、あらゆる学問にその基礎をあたえるものである。オレゴンやテキサスでは輸入されたニホンザルの群れが、異った環境下での行動や性機能の変化を観察する研究の対象となっている。膨大なアカゲザルの繁殖島を持つアメリカでは、場所によって惜しげもなくサルが実験に供されている。妊娠ザルを用いた自動車衝突実験、数千頭のアカゲザルの下垂体や祝床下部から抽出されたゴナドトロピンやその放出因子。欧米のサルを用いた生殖生理学の研究動向は、筆者がすでに述べた諸点に示されている。たとえば NIH の Myers やオレゴンの Novy らによる周産期生理、オレゴンの Spies らによるゴナドトロピン放出因子の下垂体への直接注入実験、ウィスコンシンの Goy らによる、ホルモンの性行動におよぼす影響、ミシガン大学の Dukelow らによる排卵現象の腹腔鏡観察実験、エモリー大学の Michael らのフェロモンによる性行動誘発実験と、枚挙にいとまがない。

日本でも10年来、予研の本庄らが、主としてカニクイザル繁殖のための生理と取り組んで来たり、最近では東大第三内科の大沢や山路ら、日本モンキーセンターの安藤らがニホンザルの性ホルモンと周期の問題、日本モンキーセンターの和らが排卵現象を、都守らがホルモンと性行動との相関について年々成果をあげるに至っている。筆者の研究室でも霊長類の生活のリズムに影響をあたえている諸要因を分析しようとする大きいプロジェクトのほかに、主力を周産期生理や人口抑制の問題に注ぎようとしている。前者に関しては、分娩時陣痛、つまり子宮収縮伝播のボタンが従来いわれてきたような簡単なものではないことを確認した。これについては後述する。後者の人口問題は、いわば、生殖生理の最終的な答えとなるもので数十年後の地球上の人口爆発の危険を再認識しながら、人口抑制の最良の手段をおなじ嚢状の子宮をもち、相似した性周期を有するサルを使用することによってみいだす努力を続けている。

しかしながら、実験用妊娠ザルの不足、ホルモン測定用のアイソトープ実験室の欠如、微細構造観察用の電子顕微鏡類のないことなどが、研究推進上の大きい壁となっている。幸い他大学へ試料を運搬し、その施設や機器をもちいて研究させてもらっているものの、研究能率は半減以下であろう。筆者の研究室には、電気生理学的に研究する機器はある程度ととのっている。しかし筆者は昔から生殖生理学はとくに、電気生理学的手法によってのみ究明されるべき学問であるなどと毛頭思っていない。性のリズムを適確に把握するためのホルモン測

定、それにとまなう中枢性腺の微細構造的変化の観察、それらの変化の基礎となる物質の生化学的研究は、生殖生理の研究にこそ不離一体のものだと信じている。世界の研究に遅れをとらぬためにも、霊長類研究所は、できるだけ早く、少くともアイソトープ実験室と電子顕微鏡を具備すべきだと思う。

以後、生殖生理学全般にわたる展望は「科学」(大島, 1974)を参考にさせていただきとして、筆者らの main project である周産期生理、人口問題について若干の解説を試みる。

2. 周産期生理

今夏名古屋で開催される国際霊長類学会のシンポジウムの一つに周産期生理 (perinatal physiology) がとりあげられている。この一般になじみの少ない名称の学問分野は、実は産科学における児の周産期死亡にメスを入れることに端を発し、母児相関の現象ながら、主として胎児側から出産周辺の生理、病理を解明する学問である。日本にはじめて“perinatal”という言葉が導入されたのは1958年のことで、広義では妊娠29週以後の死産と生後28日までの死亡を児の周産期死亡といっている。したがって周産期生理研究の目は当然 fetal distress や胎児の環境である羊水、胎盤系に向けられる。このいわゆる“胎児生理学”ともいうべき分野は、漸く黎明期を迎えたにすぎない。今なお産科医であると自認している筆者としては、近代産科の軌跡の中に、胎児内分泌学をも含めた周産期生理学を軸としたサルによる基礎的研究の、日本でのわたちの跡の乏しさにいまさらながら驚かざるをえない。しかし世界のこの分野での趨勢は、古典的なヒツジの胎児からサルの胎児の研究へ移行しつつある。

19世紀の後半から今世紀の半ばにかけて、そして現在においてもなお、胎児の生理学的研究がヒツジの胎児で行なわれてきたのは、欧米ではヒツジの入手が容易なこと、その成熟胎児は4kgもあり手術的操作、採血、生理的測定などの実験操作が容易なため、さらにその妊娠子宮が手術的侵襲によって容易に収縮を起こさず手術後も容易に妊娠を継続させるためである。サルの胎児胎盤系はヒトに酷似するため、妊娠子宮に手術的操作を加え胎児にちかづこうとすると実験開始前に胎児死亡を招くのが通例であった。しかし Reynolds ら (1954) がアカゲザルを用いて、羊膜を破ることなく胎児血管にカテーテルを挿入することに成功して以来、ハロセン麻酔下で実験準備のためのサルの胎児手術方法が開発されてきた。

最近では Plentl (1964) がアカゲザル胎児における長期実験を目的とする各種子宮内胎児手術法を可能とし、Suzuki ら (1968) とともに実験を進めている。彼らの主流実験は radioactive isotope を tracer として使用し、母体血、胎児血、羊水の3つの compartment の間にお

ける交換率を定量的に測定することで、これによって、母体血から胎児血へ、胎児血から羊水へ、さらに羊水から母体血へと水が動くといういわゆる“羊水の循環”という全く新しい概念が確立された。羊水は従来考えられていたような、胎児を囲んでいる静かな鬱滞した池のようなものでなく活発な動態平衡を胎児や母体の水と保ちながら、1時間に500cc近くも更新されているのである。

胎児期の内分泌研究も重要な主題の一つである。今日急速な発展をとげた生殖生理学の分野において、胎仔期から新生仔期に至るまでの過程はまったく未開拓の分野である。胎仔の内分泌腺が胎仔自身の發育に不可欠の役割を果たしているかも知れない。さらに、臨床的に胎生期又は新生仔期における内分泌疾患が、成体になってその影響により irreversible の結果をもたらすかも知れない。胎生内分泌器官の活動は動物種族の違いによって大きな差があり、ひとつの動物種、特に下等動物種からの結論をヒトにあてはめることは妥当ではない。たとえばラットで性管の分化のおこる時期は妊娠後半だが、ヒトについては単に妊娠期間から考えるとその初期に相当する。しかしながら、ラット、ウサギ、サル、ヒトという、成熟時に大きさの非常に異なる種族でも、その内分泌腺の發生の起こる時期はいずれも体長10mm 前後ということは非常に注目すべき現象である。

一方、fetoplacental unit という概念からゆくと、胎仔と胎盤はステロイドの産生に際し、相互に precursors を供給しあっている。ヒト、サルの胎盤は内分泌器官であるが、ステロイド産生に必要な酵素の一部が乏しい。この乏しい酵素は胎児の方には多いが、一方胎児は胎盤に多い酵素に乏しい。したがっておたがいに、すくなくとも妊娠中期には機能ユニットを形成し、胎盤、また胎児では独立してできない各種のステロイドの産生をつかさどっているものと思われる。

母体側の因子が胎児の内分泌環境にあたえる影響も大きい。たとえば糖尿病の母親からの胎児がしばしば巨大児になることが知られているし、Kittinger (1973) はアカゲザルの胎児の下垂体からの ACTH が胎盤を通過して胎児に至らないことをみている。Hageman ら (1972) は臍帯静脈血中のプロゲステロンの濃度は常に臍帯動脈血中のそれよりも大であるが、動脈血中の濃度差は、胎児がメスの時に大きく開くことを報告している。つまり胎児の性別が胎児のプロゲステロン利用度の運命を定めるようである。androgenic gestagens を投与されたアカゲザルから生まれた雌の児が生長するにつれて雄ザルの行動をするという Goy ら (1972) の実験もサルならではの観察である。

もうひとつの周産期生理学上の重要な主題は、いわゆる“fetal distress”である。これは分娩時、子宮収

縮による子宮循環の減少が胎盤におけるガス交換不全をおこし、その結果、酸素不足、炭酸ガス蓄積をきたすことによる胎児異常の総称である。NIH の Myers ら (1972) はアカゲザルの胎児に実験的に仮死を起こさしめ、それによって惹起される新生児の中脳や循環系の障害を観察している。かなり短時間の実験的仮死によっても脳の重要な部分に壊死の起こること、さらに付ずいて重篤な心筋障害を併発することを証明している。胎児切迫仮死実験によって、多くの新生児が心筋障害を主因とする循環障害によって死亡していることがわかった。Myers は名古屋での perinatal physiology のシンポジウムの chairman でもあり、また speaker の一人でもあるので、その講演が期待される。

ヒト妊娠後期の重要な合併症のひとつ、妊娠中毒症の成因も定説のないまま今日に至っている。ここ四分の一世紀は昇圧物質をめぐる論議に焦点があてられてきたのだが、これを観点を改ためて比較産科学的にみるとどうか。従来四足歩行の動物には妊娠中毒症がみられない、とされている。サルもその例外ではない。しかし Joy (1971) が20才の妊娠テンパンジーに子癇前症的な妊娠中毒症をみたと報告しているから、おそらく二足歩行の類人猿はヒトと同様に妊娠中毒症併発の宿命をにやっているとみてよい。

妊婦が起立すると増大した妊娠子宮が骨盤静脈を比較的強く圧迫するであろう。静脈圧が上昇すれば、毛細管圧もまたこれにともなって上昇するから、この毛細管圧が血漿膠質浸透圧より高くなると濾過圧を生じ、中毒症の三徴候の一つ浮腫を招来するのであろう。また、起立妊婦の子宮壁の過度伸展が子宮旁神経叢を刺激し、これが間脳下垂体系を介して腎に作用して腎乏血をきたして昇圧物質を発生するとともに、副腎にも作用して電解質、ホルモンの不均衡をきたし、このため塩分、水代謝の失調をきたして、高血圧、浮腫、蛋白尿を発生させるのではないか。こういった speculation を実証するためにも、下等脊椎動物、サル、類人猿、ヒトを対象とした比較産科学が、これからの周産期生理分野の主要な命題のひとつとなろう。

筆者らは、分娩時子宮収縮の伝播様式を、分娩直前のニホンザルの妊娠子宮に多数の白金電極を装着して子宮筋電図を誘導し、子宮内圧とともに記録して観察した。収縮伝播は従来いわれているように子宮の卵管角から下方に一方的に行くような単純なものではないこと、また胎盤付着部を“とびとび伝播”するのではないことが判明した。詳細は共同研究者の中嶋が perinatal physiology のシンポジストの一人として国際学会で発表する予定である。

3. 人口問題

人類が採集狩猟に依存していた今から約1万年前までの人口増加率は、年平均0.001%であったといわれる。この率でゆくと、人口が倍になるのに実に7万年を要する。現在の人口増加率は実に年平均2%で、世界のどこかで1秒間に4人生まれ1.5人死んでいる。2.5人ずつ1秒間に増えてゆくと1年で7,500万人ずつ増加することになる(松永, 1973)。今や36億の人口のひしめいている、空間と資源の有限な地球で、このような増加率が持続しないことは明白である。

開発国での死亡は、きわめて安定的な動きを示しているので、もっぱら出生によって将来人口が支配される。このため出生の抑制に一層努力しなければならないが、その際、計画産児の手段の多様化が不可欠である。intrauterine device (IUD, 子宮内避妊薬), oral pill(経口避妊薬)などの普及、徹底が期待される。そのためにはこれら出生抑制のための手段の簡便化、副作用の削除が要求される。pill はまだ日本では市販されるに至っていない。筆者自身厚生省に文句があるがここでは述べない。IUD に関しては、古くから太田リングをはじめ多種の型が臨床的に応用されているが、その避妊機序については妊卵の着床阻害説が有力だが定説のないのが現状である。筆者らは、T字形をし、polymer で作られた垂直幹に天然のプロゲステロンを内蔵した、いわばミニビルと従来の IUD を併用した新しいタイプの uterine progesterone system (UPS) をサル子宮内に装着し、妊孕性を観察するとともに、子宮内膜の電顕的、生化学的解析によって UPS の避妊機序を検討中である。トリチウムでラベルした UPS のニホンザル子宮内装着実験では、polymer 中のプロゲステロンが一般循環中にみいだされるのは、せいぜい数週間内にすぎず、以後は追跡不可能なので、いまのところ全身への影響はないと確信している。

プロスタグランディン (prostaglandin, PG) は生体にあまねく分布し、したがって生体のほとんどすべての生理作用に関与する、20の炭素を持つ脂肪酸であるが、とくに生殖機能での役割りが大きく最近では性周期にともなう内因性の PG の変動、cyclic AMP との関係、黄体に対する刺激、退縮の両面作用などが重点研究項目となっている。黄体退縮作用は臨床的にも動物実験でも明白な現象なので、数年後には“人工流産剤”として登場する可能性が高い。筆者らは数年前から PG の子宮収縮作用、投与後の血中濃度の変動をニホンザルを用いて実験を重ねてきたが (Oshima et al., 1973)、現在では、PG 投与時の黄体形成ホルモン (LH) の変動を測定し、LH-RH 作用との相異性を比較検討中である。研究室の林 (1974) が最近ニホンザルの血中 LH を二抗体法のラジオイムノアッセイによって測定する方法を確立したので

研究推進がきわめて容易になった。

以上のように、従来の避妊法の主流は pill のごとく最終的には卵巣の機能をブロックするものか、IUD のごとく着床を阻害するものである。これらの方法だけにとどまらず、あたらしい避妊法、たとえば、卵管のレベルで卵の受精現象をブロックする方法、あるいは受精卵の逆流現象をおさえたうえで一定期間内に卵管内に止め死滅を待つ方法などが考えられる。そのためには卵管環境とそれを取り巻く因子が解明されねばならない。卵管が卵巣と子宮との間の単なる bridge ではなく、直接に卵および精子の保護と栄養に関係し、さらに受精現象にも積極的に卵管液が役割を果たしていることが次第に明らかになるにつれ、卵管に注目する学者も増えつつある。ヒトでは採取不能な卵管液もサルからは可能だから、筆者らもこの方面にも研究の目を向け、あたらしい避妊法を開発してゆきたいと考えている。

以上、周産期生理、人口問題を中心に霊長類生殖生理学の展望を試み、筆者らが今後展開すべき研究動向を述べ来ったが、紙面の都合ですべてを網羅しえなかったことを諒とされたい。前に述べたように、これらの研究を推進するために正常性周期を持つメスザル、多数の妊娠ザルの需要度から、生殖生理学は霊長類の繁殖コロニーをプラクティカルにもつくらねばならぬという悲願の事態に追いこまれている。しかも、コロニー建設の暁には繁殖の研究が学際的研究を基調とする以上、性行動、集団の維持機構その他の重要な課題の迫及に還元されることも明らかである。

しかしながら、仮に今すぐに繁殖コロニー建設の準備がすすめられても、筆者らの領域でコロニーからのサルを実験に使用できるまでには5年を要するであろう。その間のブランクをどうするか。何らかの方法、たとえば野猿公苑や野生群からはみ出たサルなどを積極的に使用できるシステムなどを考えざるをえまい。

文 献

- Goy, R.W. and J.A. Resko (1972): Gonadal hormones and behavior of normal and pseudo-hermaphroditic non-human female primates. *Rec. Prog. Horm. Res.* 28:707-733.
- Goy, R.W. and C.H. Phoenix (1972): The effects of testosterone propionate administered before birth on the development of behavior in genetic female rhesus monkeys. In *Steroid Hormone and Brain Function* (Sawyer, C.H. and R. Gorski, Eds.) pp. 193-201. Univ. of Calif. Press, Berkley.

- Hagemans, F. C. and G. W. Kittinger (1972): The influence of fetal sex on plasma progesterone levels. *Endocrinol.* 91:253-256.
- 林基治・大島清・山路徹・島本和男(1974): ニホンザルの月経周期及び性腺摘除後の血中LH動態について。第51回日本生理学会(札幌)発表。
- 一戸喜兵衛(1974): 卵巣の老化。霊長研シンポジウム「生殖とポピュレーション」発表。
- Joy, J. Jr. (1971): Pregnancy toxemia in a multiparous chimpanzee at Dallas Zoo. *Int. Zoo Yearbook* 11:239-241.
- Kittinger, G. W. (1973): The regulation of cortisol level in fetal plasma. *Primate News* 11:2-5.
- 松永英(1973): 人口静止とその生物学的影響。産婦人科の世界 25: 35-39。
- Michael, R. P. and D. Zumpe (1970): Rhythmic changes in the copulatory frequency of rhesus monkeys in relation to the menstrual cycle and a comparison with the human cycle. *J. Reprod. Fert.* 21:199-201.
- 宮地伝三郎(1966): サルの話。岩波書店。
- Myers, R.E. (1972): Two patterns of perinatal brain damage and their conditions of occurrence. *Am. J. Obstet. Gynec.* 112:246-276.
- 大沢伸昭(1974): 老化研究のための実験動物。日本臨床 32: 37-46。
- Oshima, K. and K. Matsumoto (1973): Absorption of prostaglandins E₂ and uterine sensitivity of the non-pregnant and pregnant monkey *in vivo*. *Prostaglandins* 3:447-455.
- 大島清(1974): 霊長類の生殖生理 I 科学 44: 11-19。
- 大島清(1974): 霊長類の生殖生理 II 科学 44: 95-102。
- Plentl, A.A.(1964): Intrauterine operations on rhesus monkeys. *Trans. New Eng. obstet. gynec. Soc.* 18:75-90.
- Reynolds, S. R.M., W. M. Paul and A. Huggett (1954): Physiological study of the monkey fetus *in vitro*. A procedure for blood pressure recording, blood sampling and injection of the fetus under normal conditions. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 95: 256-268.
- Spies, H.G. and G.D. Niswender (1973): Levels of serum LH in rhesus monkeys after intrapituitary infusion of synthetic LH-RH or median eminence extracts. *Endocrinology* 93:814-821.
- Suzuki, K. and A. A. Plentl (1972): Intrauterine catheterization of ureters of the primate fetus. *A New J. Obstet. Gynec.* 102:976-981.