

泌乳に対する下垂体ホルモンの作用について

誌名	栄養生理研究会報
ISSN	02864754
著者	上家, 哲
巻/号	14巻2号
掲載ページ	p. 65-78
発行年月	1970年12月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



泌乳に対する下垂体

ホルモンの作用について

農林省畜産試験場 上 家 哲

血液中の栄養成分を原料として乳腺上皮細胞で合成された乳汁が乳腺胞腔へ移動する現象を乳汁分泌 (milk secretion) と呼び、さらに乳腺内に蓄積された乳汁が搾乳あるいは吸乳によって流下および排出 (milk ejection) されることを乳汁の移動 (milk removal) という。この乳汁分泌および乳汁移動の現象を併せて泌乳 (lactation) と呼んでいる。泌乳の前提条件としては乳汁合成の直接の場である乳腺の十分な発育 (乳腺細胞の増殖および分化) が必要である。

乳腺の発育および泌乳は数多くのホルモンによって支配されているがホルモン分泌の要めとなるのは下垂体である。下垂体前葉ホルモンの中プロラクチン (PL) と成長ホルモン (GH) は、直接標的器管に作用するが、その他の副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、黄体形成ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH) は血中に放出されてその名前の示すように、それぞれの支配下の内分泌腺のホルモン分泌を促進するように働きかける。従って乳腺その他の標的器管に直接作用するのは副腎皮質ホルモンであり、あるいは甲状腺ホルモンである。下垂体ホルモンの分泌は視床下部によって調節されている。PL 以外の下垂体前葉ホルモンには視床下部にそれぞれの放出因子または放出ホルモン (releasing factor または releasing hormone) が存する。¹⁾ 放出因子は下垂体門脈血の血液によって下垂体前葉に運ばれ各下垂体ホルモンの分泌を促進する。PL は GH, ACTH 等と異なり視床下部の PL 抑制因子 (inhibiting factor 又は inhibiting hormone) によって分泌が調節されると考えられている。すなわち PL は抑制因子の作用が取除かれた時分泌するといわれる。下垂体後葉からはオキシトシンとバゾプレッシンが分泌されるが、オキシトシンは直接乳腺に働きかけて乳汁排出作用を示す。

筆者等は乳用家畜における泌乳調節機構研究の一環として現在 PL その他の血中ホルモンの測定を試みている。泌乳とホルモンとの関係については内外にすぐれた綜説²⁻⁶⁾があるので研究の歴史的な記述は最小限にとどめ、ここでは PL を中心として最近の研究の動向を紹介することにしたい。

プロラクチン

1. 物理化学的性質

PL は下垂体ホルモンの中ではもっとも早く羊あるいは牛の下垂体から分離精製された蛋白質ホ

ルモンであるが、最近では豚あるいはラット下垂体からも精製されている(表1)。^{7,8)}

表1 プロラクチンの物理化学的性質^{7,8)}

	羊	牛	豚	ラット
分子量				
沈降測定法	23,400		25,000	21,600
滲透圧法	26,500	26,000		
ゲル濾過法	20,000	20,050		
アミノ酸分析法				22,500
等電点	5.74	5.73	4.97	5.46
N末端アミノ酸	スレオニン	スレオニン	アラニン	ロイシン
C末端アミノ酸	1/2シスチン	1/2シスチン		

反芻類である牛と羊ではPLの性質はおたがいに似ているが羊、豚、ラットの間ではかなり異なる。最近の免疫化学的研究でもPLの強い種属特異性が示された。^{7,9)}

2. 測定法

他の蛋白質ホルモンと同様最近までは生物検定法がPLの唯一の測定法であったが、最近では新しい測定法としてradioimmunoassayおよびディスク電気泳動法が開発された。⁹⁾ PLの生物検定法としてもっとも多く用いられてきたのが鳩そ嚢刺激反応であるが乳腺を用いる検定法も研究されている。radioimmunoassayの発達によって従来困難であった血中PLの定量が初めて可能になった。

3. 生物作用

哺乳類で現在確認されている生理作用は乳腺および黄体に対する刺激作用である。¹⁰⁾ 黄体刺激作用はラット、マウスでは確認されているが、モルモット、兎、有蹄類ではLHが主体と考えられている。PLはしばしばlactogenic hormone, lactogen(催乳ホルモン)あるいはluteotrophic hormone(LTH, 黄体刺激ホルモン)と呼ばれる。雌性における他の作用、および雄性における生物作用はよく解っていない。¹⁰⁾ 鳩のそ嚢に対する刺激作用は肺魚から人の下垂体まで、また乳腺に対する乳汁分泌刺激作用は両棲類から人の下垂体まで広く認められる。¹¹⁾ PL(羊または牛由来のもの)を哺乳類以外の下等動物に投与すると単独またはその動物の分泌するホルモンと協同して鳥類では抱卵、育雛、生殖腺の退化、渡り前の脂肪の蓄積、そ嚢乳の形成(鳩)、両棲類の変態、魚類の滲透圧等に作用する。^{10,11)}

泌乳の内分泌支配

卵巢の活動が開始する頃から妊娠以前の乳腺の発育は脂肪および結合組織の発達为主である。乳腺の本格的な発育は、妊娠期を通じて泌乳初期まで続くが、この期間に乳腺上皮細胞の集合体である乳腺胞(alveolus)が次々に形成されて脂肪または結合組織と置きかえられて行く。乳汁分泌は分娩前後に始まり哺乳または搾乳によって泌乳は継続する。泌乳量は泌乳初期に最高値に達した後徐々に低下し同時に乳腺の退行(involution)を伴う。哺乳または搾乳を停止すると、乳腺は急激に退行して乳汁分泌は停止する。

I 乳腺の発育

下垂体、副腎、および卵巢を除去した小実験動物についての研究で乳腺の発育に関与する主なホルモンが卵胞ホルモン、黄体ホルモン、P LおよびG Hであることが明らかにされている。卵胞ホルモンは主として乳管の発育、黄体ホルモンは主に乳腺胞の発育に関係する。P Lは乳腺に対して直接作用し、G Hは直接および間接的に働く。さらに副腎皮質ホルモン・インシュリン等も関与する。下垂体、卵巢、副腎を除去したラットに大量のP LおよびG Hを投与した場合、また副腎、卵巢を除去したラットにP LとG Hを大量に分泌する下垂体腫瘍を移植した場合、それぞれ乳腺胞が発育する。³⁾下垂体除去山羊では、卵胞ホルモンと黄体ホルモン投与は無効であったが、さらにP L+G H+ACTHを投与すると乳腺胞がかなり発達した。¹²⁾また最近の研究では卵巢除去処女山羊に1日2回の搾乳刺激を続けると、乳腺が発育して泌乳が始まりかなりの乳量が得られた。しかし下垂体柄を切断した山羊では反応がなかったという。¹³⁾一方人では胎盤からP L類似の作用を持つ胎盤性lactogenが妊娠期間に大量に分泌されており、乳腺発育への関与が考えられている。¹⁴⁾ラットおよびマウスでもP L類似の作用を示す胎盤性ホルモンの存在が知られているが反芻類では不明である。

乳牛および山羊では卵胞ホルモン単独または黄体ホルモンとの併用によって処女動物に乳腺発育を起させることができるので、ホルモンによる誘起泌乳の研究が盛んに行なわれた。^{2,5,15-17)}これらの実験ですぐれた成果が得られたが、ホルモンによる誘起泌乳では個体あるいは処置の時期によって一定の結果を得にくい傾向があった。原因の一つとして正常泌乳に匹敵する乳腺発育環境を得るのが難しいことが上げられている。今後家畜における乳腺の発育および乳汁分泌の開始に必要な内分泌的環境(各種血中ホルモンレベルとホルモン相互の関係)の研究がさらに進めば人工泌乳も確実性がまし一層発展する可能性がある。

II 乳汁分泌の開始

乳汁分泌の開始は(initiation of lactation, lactogenesis)乳汁特有の成分

である乳糖、乳蛋白質（カゼイン、 β -ラクトグロブリン、 α -ラクトアルブミン）、脂肪等の分泌が増加する現象をいう。正常動物では分娩直前に乳汁分泌が始まる。乳汁分泌は乳腺上皮細胞数の増大と分化、各種酵素活性、助酵素レベルおよび代謝機能の増加、さらにこれらの現象を調節統合していると考えられる各種ホルモンの変化等からなる複雑な現象である。

多くの組織学的な研究からラットあるいはマウスの乳腺発育は妊娠中期までに完成するものとされていたが、その後のDNA量と細胞核数の測定による研究ではいずれも乳腺細胞数が妊娠末期から泌乳初期にかけて著しく増加することが解ってきた。¹⁸⁻²⁰⁾ 泌乳初期にはmultinucleate cellが増加するといわれるのでDNA量が細胞数と全く等しいということは出来ないが、³H-チミジンのDNAへの取込み（細胞分裂の指標）を用いる実験で泌乳初期に大部分の乳腺細胞が新しいDNAをつくることが明らかにされているので乳腺の発育が妊娠中期までに終るとは言えない。ラット、モルモット等では、細胞数の増加に引続いて乳汁合成に参与する多数の酵素活性が激増する。^{20, 21)} 後述するようにマウス乳腺のin vitroの実験でも乳蛋白質合成に先立って細胞増殖と分化が必要であることが明らかにされた。しかし乳牛では乳汁分泌開始前後の乳腺細胞機能についての研究はほとんどなく不明の点が多い。Baldwin^{20, 21)} は、妊娠末期（分娩前14日）の牛乳腺が泌乳期に匹敵する酵素活性（蛋白質、糖、脂肪代謝等に参与する20種余りの酵素）を持つという結果を得たことから牛では乳腺細胞の増殖と分化が分娩前後より早い時期に起る可能性、および妊娠末期の乳腺酵素活性は潜在的なものであり分娩直前まで表現されないのではないかと推測した。

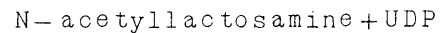
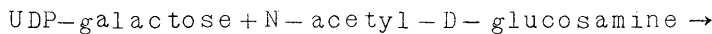
in vivoの研究：下垂体副腎、および卵巣を除去したラットおよびマウスではPLとglucocorticoidが乳汁分泌を開始させる。マウスではstrainによってPLをGHに代用できるという。⁵⁾ ネズミの実験ではACTHあるいは副腎皮質ホルモンの重要性が強調されている。¹⁰⁾ これに対し兎ではPL単独でも乳汁分泌が開始される。妊娠中に下垂体を摘出した山羊ではGHとACTHを投与してからPLを乳腺に直接注射して乳汁分泌が起った。^{4, 5)} ²²⁾ 乳牛では妊娠中に9-fluoro prednisolone acetateの注射で乳汁分泌が始まるという。PL投与の効果は実験されていない。

in vitroの研究：乳汁分泌開始におけるホルモン作用の研究は、最近マウス乳腺の器管培養（organ culture）を用いてめざましい進歩をとげた。器管培養したマウス乳腺でインシュリン+コージゾール+PLによって乳汁分泌が開始することがRivera等²³⁾によって初めて組織学的に証明されたが、続いてTopper等^{24, 25)}、Turkington等²⁶⁾は主として生化学的方法で各ホルモンの作用を詳細に調べた。すなわち器管培養した妊娠中期のマウス乳腺の培養液中にインシュリン（I）のみを加えた場合はDNA合成と細胞増殖が起り細胞分裂によって生じた新しい細胞は未分化の状態にある。分化した細胞が作られるためにはIと共にコージゾール（C）が必要である。しかしI+C

だけではカゼイン、 β -ラクトグロブリン、 α -ラクトアルブミン等の乳蛋白質は合成されないが次にPLを加えると、PLはIとCの存在下で乳蛋白質の合成を開始する。^{24, 25, 27)} 乳蛋白質合成に先立ちPLは分化した細胞にだけ作用してRNA polymeraseの活性とRNA合成を増加させる。²⁸⁾

IとCによる細胞増殖期にコルヒチンを加えて細胞分裂を停止させるとPLによる乳蛋白質合成は起らないが、I+Cにより細胞が増殖した後PLと共にコルヒチンを加えてもPLの作用は抑制されない。^{24, 27)} これ等の結果はin vitroのマウス乳腺では分化を伴った細胞の増殖がPLによる乳蛋白質合成に必要であることを示している。Iはマウス乳腺細胞の代謝の維持に必須アミノ酸、ビタミンが必要であると同様な意味で不可欠で、培養液にインシュリンを常に加える必要性は単に乳腺細胞の代謝機能を正常に保つ意味ではないかと推測されている。²⁹⁾

乳糖合成に対するホルモン作用：乳糖合成の最終段階でlactose synthetaseが必要であるが、この酵素がAおよびBの2種類の蛋白質で構成されていることが最近明らかにされた。³⁰⁾ A蛋白質はgalactosyl transferaseで単独では次の反応を触媒する酵素で乳腺に限らず肝臓にも存在する。



B蛋白質は α -ラクトアルブミンで乳蛋白質の一種であり単独では酵素作用はない。 α -ラクトアルブミンが存在するとgalactosyl transferaseの基質特異性はグルコースを利用するように変わり乳糖を合成するようになる。すなわち α -ラクトアルブミンはgalactosyl transferaseとゆるく結合して基質特異性を変えるspecifier蛋白質である^{30, 31)} (図1)。

(反 応)

(酵 素)

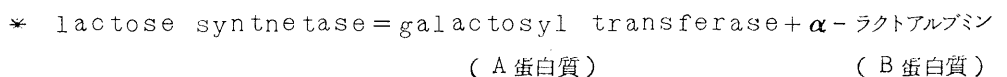
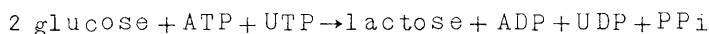
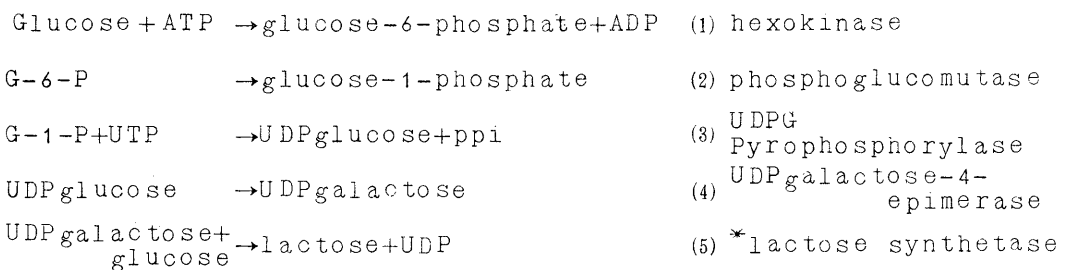


図1. 乳糖合成系路と酵素⁶⁾

in vivoにおけるマウス乳腺の galactosyl transferase の活性は妊娠10日目頃から急激に増加してくるが、一方 α -ラクトアルブミンのレベルは妊娠末期まで非常に近く、分娩直前に急激に増加し始める²⁶⁾ (図2)。またラット乳腺でも分娩直前の lactose synthetase³²⁾ 活性の急激な増加と乳糖の出現が一致しているので乳汁分泌開始時の乳糖合成は主として α -ラクトアルブミンの合成量によって調節されていると考えられる。

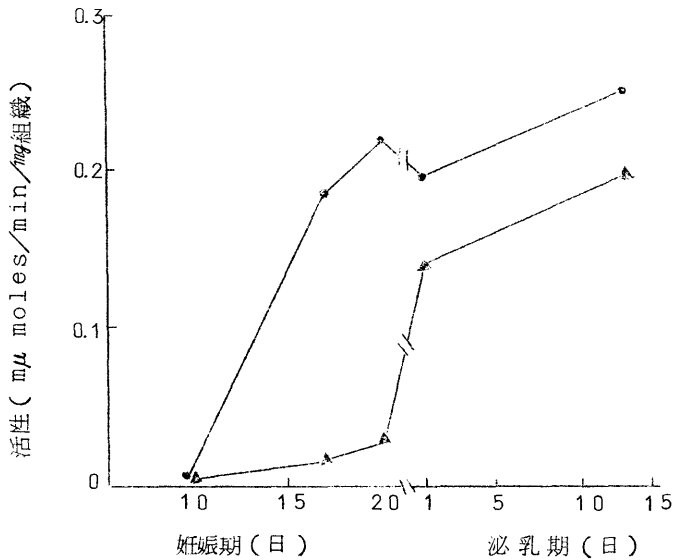


図2. 妊娠および泌乳期におけるマウス乳腺の galactosyl transferase (A蛋白質)と α -ラクトアルブミン(B蛋白質)レベルの変化。²⁶⁾
A蛋白質(○), B蛋白質(△)

ところが in vitro で I + C により増殖分化した乳腺細胞では PL によって lactose synthetase の A および B 蛋白質の活性が同時に増加する。^{26, 33)} このことは in vivo で α -ラクトアルブミンの合成を抑制する何らかの因子が働いていることを示す。1969年 Turkington および Hill³⁴⁾ は α -ラクトアルブミンの合成を抑制する因子が黄体ホルモンであることを示した。すなわち彼等は器管培養したマウス乳腺で PL による α -ラフトアルブミンの合成が生理的レベルの黄体ホルモンを培養液に加えると、抑制されるが PL の galactosyl transferase の活性増加作用は抑制しないことを明らかにした。(図3, 表2) 高濃度の黄体ホルモンは A および B 蛋白質の合成を共に抑制した。17 β -エストラジオール(卵胞ホルモン)は、生理的レベルでは両蛋白質に対して抑制効果を持たない。また黄体ホルモンは PL のカゼイン合成促進作用に対しては抑制

作用を示さなかった。in vivoでも分娩1~2日前から黄体ホルモンの注射(1mg/日)を続けると、乳腺の α -ラクトアルブミンのレベルは増加しないがgalactosyl transferaseの活性は対照区と変わらない。これらの結果は妊娠期中黄体ホルモンレベルの高い時期は α -ラクトアルブミンの濃度が低いが生中黄体ホルモンレベルが低下する分娩前後に著しく増加することを意味する。

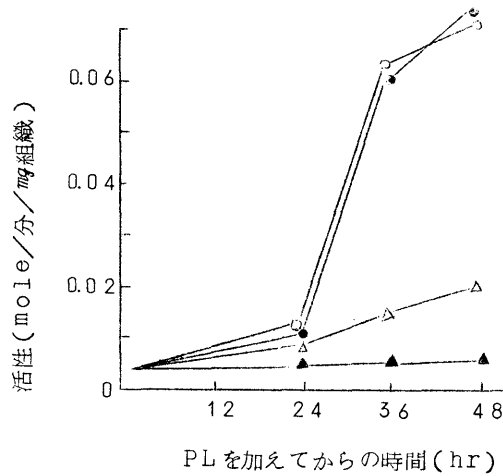


図3. in vitroにおけるlactose synthetase発現に対する黄体ホルモンの影響³⁴⁾ 妊娠中期のマウス乳腺をI+C(各5 μ g/ml)を含む培養液で72hr培養後、さらにPL(5 μ g/ml)+黄体ホルモン(2×10^{-6} mole/l)を加えた培養液(黒印)と、PLだけを加えた培養液(白印)に移し変えた場合の比較。丸印はgalactosyl transferase, 三角印は α -ラクトアルブミンの活性を示す。

表2. プロラクチンによるlactose synthetase合成に対する黄体ホルモンと17 β -エストラジオールの影響³⁴⁾

黄体ホルモンまたは 17 β -エストラジオール (mole/l)	培養液に加えた ホルモン	活性(nmole/min/mg組織)	
		galactosyl transferase	α -ラクトアルブミン
-	I+C	0.008	0.003
-	I+C+PL*	0.056	0.016
黄体ホルモン 5×10^{-4}	I+C+PL+黄体ホルモン	0.010	0.001
4×10^{-6}	"	0.059	0.003
4×10^{-8}	"	0.058	0.015

黄体ホルモンまたは 17β-エストラジオール (mole/l)	培養液に加えた ホルモン	活性 (nmole/min/mg組織)	
		galactosyl transferase	α-ラクトアルブミン
17β-エストラジオール			
2 × 10 ⁻¹⁰	I+C+PL+17β- エストラジオール	0.059	0.017
2 × 10 ⁻⁸	"	0.061	0.016
2 × 10 ⁻⁶	"	0.061	0.018
2 × 10 ⁻⁴	"	0.047	0.010

※ インシュリン (I), コーチゾール (C), プロラクチン (PL) 各 5 μg/ml
 最初に I + C をふくむ培養液で 7 2 時間培養
 次に各ホルモンをふくむ培養液で 3 6 時間培養後測定

in vitro の実験で黄体ホルモンが直接乳腺細胞に対して抑制作用を示すことは明らかである。

PL の乳腺細胞に対する最初の作用は RNA 合成を促進することであるが、黄体ホルモンはこの作用を減少させる。PL の α-ラクトアルブミン合成作用を galactosyl transferase ; カゼインの合成と関係なく、黄体ホルモンが transcription の段階で撰たく的に抑制すると考えられる。

一方ラット³⁵⁾においても黄体ホルモンが乳汁分泌開始時の乳糖合成を抑制することが報告された。すなわち分娩直前に黄体ホルモン注射を継続すると乳腺に乳糖が出現しない。妊娠末期に卵巣あるいは子宮のどちらか又は両方を除去すると乳腺に乳糖が出現する。^{35,36)} ラットの血中黄体ホルモンは分娩前日に著しく低下する。³⁵⁾ 牛³⁷⁾でも妊娠末期に血中黄体ホルモンレベルの低下が起るのでネズミの場合と同様黄体ホルモンが直接乳腺に作用して妊娠中の泌乳開始を抑制している可能性が考えられる。では乳汁分泌開始前後における血中 PL の変化はどうか。マウス血中 PL の変化は不明であるが、ラットでは分娩前日に血中 PL の増加することが報告されている。³⁸⁾ また乳牛および山羊では分娩前の数日間血中 PL は著しく増加し分娩前日に最高値を示すことが radioimmunoassay による測定で明らかにされている。^{39, 40)} これらのことから血中黄体ホルモンレベルの低下と同時にこの時期の PL の分泌量の増加が乳汁分泌開始機構の中心となるものと推測される。Kuhn³⁵⁾ はラットにおける PL の乳汁分泌開始作用について否定的な見解を出しているが、現在 in vitro で乳汁合成作用が明らかにされているのは PL と胎盤性 lactogen だけである。ネズミの場合は PL の他に胎盤性 PL 様ホルモンの作用も考慮しなければならないであろう。glucocorticoid 注射でネズミあるいは牛の乳汁分泌が始ることは前述したがそのメカニズムは説明されていない。若し

黄体ホルモンが乳汁分泌開始の唯一の制限因子であるとすれば、in vitro で示された乳腺細胞分化作用以外に副腎皮質ホルモンが直接または間接的に働いて黄体ホルモンの乳腺に対する抑制作用を除去する可能性も考えられる。

III 泌乳の持続

乳汁分泌開始後、泌乳が持続 (maintenance of lactation) するためには乳汁分泌と共に吸乳あるいは搾乳によって乳汁が規則的に乳腺外に除去される必要がある。すなわち吸乳または搾乳刺激を介しての神経-内分泌系の協調作用で泌乳は持続する。泌乳に必要な大量の栄養成分の補給に動物体の全部を動員しているとも言えるので泌乳の維持には体内の多くのホルモンが直接または間接的に働くが不可欠とされるホルモンは動物の種属によってやゝ異なる。下垂体前葉除去ラットでは ACTH + PL でかなり泌乳が維持されたが下垂体全部を除去したラットではさらにオキシトシンが必要であった。^{4, 5)} 泌乳中に下垂体を摘出した兎⁴¹⁾ では PL 単独で乳量が手術前のレベルに回復し、乳糖も増加したが cortisol acetate および牛の GH を単独または PL と同時に与えても効果は認められなかった。泌乳期中下垂体除去した山羊⁴²⁾ では PL または GH 単独では効果が弱く TSH は無効であったが、PL + GH + 甲状腺ホルモン + 副腎皮質ホルモン + I の組合せで泌乳が再開し手術前の乳量に回復した。牛では下垂体除去動物についての実験はないが、正常動物に各種のホルモンを投与して乳量および乳成分に対する効果をみた多くの研究がある。^{2, 4, 5)} 増乳 (galactopoiesis) は乳量の増加を意味するが広義には泌乳の維持という意味にも使われる。乳牛では下垂体ホルモンの中で GH がもっとも強い増乳作用を持ち泌乳減退期の乳量の制限因子の一つと考えられている。また羊および山羊でも GH は増乳作用を持つと言われる。GH の増乳効果は体全体の代謝に対する作用と共に乳腺自体に対する作用が大きいと考えられているが不明の点が多い。^{4, 5)} 小実験動物に対する GH の増乳効果は、人 GH の場合を除き否定的である。PL は乳牛においても泌乳の維持に不可欠のホルモンと考えられるが PL 投与による増乳効果は弱い。ラットでは、有効であるが ACTH または副腎皮質ホルモンの効果の方が大きいとされる。兎⁴⁴⁾ では PL 単独で増乳作用があり乳糖含量も増加する。乳牛では ACTH 注射によって乳量が減少するという報告の方が多い。⁵⁾ 甲状腺ホルモンの乳牛あるいは山羊における強い増乳作用はよく知られている。

最近 Andersen と Larson⁴⁵⁾ は泌乳初期の乳牛の乳腺をそれぞれ組織培養 (tissue culture または cell culture), 器管培養してホルモンの乳蛋白合成に対する作用を検討した。どちらの場合も培養時間の経過と共に乳蛋白合成機能が低下して行くが、PL + C + アルドステロン + I が β -カゼインおよび β -ラクトグロブリンの合成を促進することを認めた。この場合組織培養した細胞の方が乳蛋白合成量が多かったと言う。

IV 搾乳または吸乳刺激と下垂体ホルモンの分泌

1) 下垂体後葉ホルモンの分泌

牛では搾乳時に得られる乳量の40-70%が乳腺胞や細乳管の乳腺実質部に丁度スポンジが氷を吸ったように貯えられており残りは乳槽および太い乳管内にある。搾乳または吸乳の時オキシトシンが乳腺胞をとりまいてる筋上皮細胞に働いてスポンジから水を搾り出すようにして乳を排出する重要な作用を示す。オキシトシンはバゾプレッシンと共に間脳視床下部の神経核でつくられて下垂体後葉の神経終末に貯えられているが、吸乳による刺激は脊髄の求心性神経経路によって間脳視床下部に伝達され、オキシトシンを放出すると考えられている。⁴⁶⁾ 脊髄神経を切断したラット、ウサギ、ネコではオキシトシンを与えない限り乳仔はほとんど乳を吸い出すことができない。しかし羊や山羊では事情が異なる。^{3, 5, 46)} 最近、乳牛、山羊、豚の搾乳時における血中オキシトシンレベルが生物検定法で直接測定されている。⁴⁷⁻⁴⁹⁾ 乳牛では多くの場合、搾乳機の乳頭カップの装着によって血中オキシトシンレベルが急激に上昇するが、乳頭に対する直接的な刺激以外に、搾乳に関連した視覚刺激でもオキシトシン放出が起り得るといわれる。⁴⁸⁾ 血中オキシトシンの半減期は極めて短かく乳牛では約2分である。⁴⁸⁾

2) 下垂体前葉ホルモンの分泌

1937年、ReeceおよびTurnerは生物検定法でラット下垂体P L量を測定して3時間の吸乳刺激が下垂体P L量を減少させることを報告した。Grosvenor等も同様な方法で2-30分の吸乳による下垂体P L量の著しい減少を認めた。^{5, 50)} 他の動物でも搾乳あるいは吸乳がP Lを放出させると推測されていたが最近、搾乳刺激が乳牛および山羊の血中P Lを急激に上昇させることがradioimmunoassayによる測定で明らかにされた。⁵¹⁾ 搾乳によるP L放出反応は極めて早く刺激を加えてから1-2分以内に血中P Lレベルは上昇し始め、搾乳を始めてから5-15分で最高値を示し再び減少する。また搾乳によるP L放出反応の強さは泌乳期によって非常に異なる。搾乳によるP L放出量は泌乳最盛期(分娩後1-2ヶ月)にもっとも多く、その後泌乳の減退期に入ると、搾乳によるP L放出反応は著しく低下する。⁵²⁾ マウス⁵³⁾においても吸乳によって下垂体P L量が低下するので吸乳または搾乳刺激による下垂体P L放出はマウス、ラット、牛、および山羊に共通の現象と考えられる。

吸乳刺激はP LだけでなくラットではACTHも放出させる。^{5, 50)} 他の動物でも同様な報告がある。ラット^{54, 55)}では吸乳刺激が下垂体GH量を著しく減少させると言われるが、現在の所マウス⁵³⁾では否定的な結果が報告されている。筆者の所では乳牛血中GHレベルをradioimmunoassayで検討中であるが、予備実験の結果では搾乳によってGHが放出されるとしてもP Lに較べると少く、またP Lと異なった放出のパターンを示すようである。

搾乳または吸乳刺激によって血中に放出されたP L, A C T Hその他の下垂体前葉ホルモンは直接または間接的に乳汁分泌を促進すると考えられる。すなわち搾乳によって泌乳が維持される仕組みは、下垂体後葉からオキシトシンを放出して乳腺から乳汁を排出すると共に、P Lを初めとする乳汁分泌促進ホルモン群を、下垂体前葉から放出させるという2つの機構から成立っている。乳牛で搾乳回数がふえると乳量が増加するのは、乳房内圧の上昇による乳汁分泌抑制作用を除くと共に、乳汁分泌刺激ホルモン群の放出回数の増加も大きな要因となるであろう。さらに搾乳時の濃厚飼料給与回数の増加も影響する可能性がある。

搾乳（乳房に対する直接的な刺激）はもっとも強力なP L放出要因と考えられるがその他の神経性刺激あるいはホルモン（例えばエストロジェン）等によってもP L分泌が起る。しかしながらP L放出における視床下部への刺激の伝達経路とP I Fを介するP L放出のメカニズムについては不明の点が多い。

3) 吸乳刺激と摂食量

泌乳している動物では摂食量が著しく増加することが知られている。^{2, 5, 56, 57)} 例えば泌乳15日目のラットでは、泌乳していない時の2~3倍にもなるという。⁵⁷⁾ その原因として血液中のグルコース、アミノ酸、脂肪等が大量に動員されて乳汁分泌に使われるので血中の栄養成分の減少（泌乳最盛期の山羊では乳1ℓをつくるのに平均して500ℓの血液が乳房を灌流する必要がある⁵⁸⁾）が体液的に視床下部の摂食中枢を刺激して食欲を増進させると考えられるが、さらに別の要因として吸乳刺激自体が神経的に採食中枢を刺激して食欲を増進させるという事実がラットで報告されている。^{5, 6, 57)} また泌乳中のラットでは同時に体重も増加する。泌乳と食欲の問題は、栄養生理学的にも興味深い問題とおもわれる。

む す び

いろいろなホルモンが乳腺細胞に働いて増殖と分化あるいは機能の促進、維持作用をすることが、各種内分泌腺除去または正常動物を用いるin vivoの実験、器管培養その他のin vitroでの実験、あるいは内分泌腺、血中ホルモン量の測定等で次々に明らかにされてきた。今後の研究によって個々のホルモンの作用機構、ホルモン相互の関係および種属による差異等がさらに細部にわたって明確になることが期待される。

また視床下部による下垂体ホルモンの分泌調節機構の研究が泌乳という生理現象を総合的に理解するために益々重要性を加えらるると考えられる。

文 献

- 1) McCann, S.M. and J.C.Porter (1969) *Physiol.Review* 49:240.
- 2) Kon, k. and A. T. Coure eds. (1961) *Milk:the mammary gland and its secretion, vol.1*, Academic Press N.Y.
- 3) Meites, J. (1966) *Neuroendocrinology vol.1*, P.669. (Martini, L.and W.F.Ganong eds) Academic Press, N.Y.
- 4) Cowie.A.T (1966) *The Pituitary gland, vol.2*, p.412 (Harris, G.W.and B.T.Donovan eds.) Butterworths, London.
- 5) 星冬四郎.内藤元男編(1968) 泌乳, 東京大学出版会.
- 6) Baldwin, R.L (1969) *Reproduction in domestic animals*, P.441 (Cole, H.H.and Cupps, P.T.eds) Academic Press, N.Y.
- 7) 鎌目和夫.熊原雄一編(1970) *Radioimmunoassay*, p.176. 朝倉書店.
- 8) Ellis, S., R.E.Grindeland, J.M.Neunke and P.X.Collahan (1969) *Endocrinology*, 85:886-894.
- 9) 上家哲(1970) *日畜会報*, 41:277.
- 10) Meites, J.and C.S.Nicoll (1966) *Ann.Rev.Physiol.*, 28:57.
- 11) 上村晴子.小林英司(1968) *ホルモンと臨床* 16:43.
- 12) Cowie, A.T., J.S.Tindal and A.Yokoyama (1965) *J.Endocrin.*, 34:185.
- 13) Cowie, A.T., G.S.Knaggs, J.S.Tindal and A.Turvey (1968) *J.Endocrin.*, 40:243.
- 14) 藤井久四郎(1969) *ホルモンと臨床* 17:558.
- 15) 内藤元男.横山昭.吉岡善四郎.横山孝.横原豊吉(1953) *育種雑*, 3:13.
- 16) 五島孝.大島正尚.上家哲(1956) *農技研報*, G12:111.
- 17) 大島正尚(1966) *畜産試験場半世紀の歩み*, p:115.
- 18) Munford, R.E (1964) *Dairy Sci.Abstr.*, 26:293.
- 19) Tucker, H.A. (1969) *J.Dairy Sci.*, 52:721.
- 20) Baldwin, R.L. (1969) *J.Dairy Sci.*, 52:729
- 21) Baldwin, R.L.(1966) *J.Dairy Sci.*, 49:1533.
- 22) Tucker, H.A.and J.Meites (1966) *J.Dairy Sci.*, 48:403.
- 23) Rivera, E.M.and H.A.Bern(1961) *Endocrinology* 69:340

- 24) Lockwood, D.H., F.E. Stockdale and Y.J. Topper (1967) *Science*, 156:945.
- 25) Turkington, R.W., D.H. Lockwood and Y.J. Topper (1967) *Biochim. Biophys. Acta*, 148:475.
- 26) Turkington, R.W., K. Brew, T.C. Vanaman and R.L. Hill (1968) *J. Biol. Chem.*, 243:3382.
- 27) Turkington, R.W. (1968) *Endocrinology*, 82:575
- 28) Turkington, R.W. and O.T. Ward (1969) *Biochim. Biophys. Acta* 174:291.
- 29) Palmiter, R.D (1969) *Endocrinology* 85:747.
- 30) Brew, K., T.C. Vanaman and R.L. Hill (1968) *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 59:491.
- 31) Larson, B.L. (1969) *J. Dairy Sci.*, 52:737.
- 32) Kuhn, N.J (1968) *Biochem. J.* 106:743.
- 33) Palmiter, R.D (1969) *Biochem. J.* 113:409.
- 34) Turkington, R.W. and R.L. Hill (1969) *Science*, 163:1458.
- 35) Kuhn, N.J. (1969) *J. Endocrin.*, 44:39.
- 36) Shinde, Y., K. Ota and A. Yohoyama (1964) *J. Endocrin.*, 31:105.
- 37) Gomes, W.R. and R.E. Erb (1965) *J. Dairy Sci.*, 48:314.
- 38) Amenomori, Y., C.L. Chen and J. Meites (1970) *Endocrinology*, 86:506.
- 39) 上家哲. 布施洋. 大島正尚 (1969) *日畜会報*, 39:Suppl. P. 117.
- 40) Johke, T., H. Fuse and M. Ohshima *Jap. J. Zootech. Sci.*, 投稿中.
- 41) Cowie, A.T., P.E. Hartman and A. Turvey (1969) *J. Endocrin.*, 43:651.
- 42) Cowie, A.T., G.S. Knaggs and J.S. Tindal (1964) *J. Endocrin.*, 28:267.
- 43) Thatcher, W.W. and H.A. Tucker (1970) *Endocrinology* 86:237.
- 44) Cowie, A.T. (1969) *J. Endocrin.* 44:437.
- 45) Andersen, C.R. and B.L. Larson (1970) *Exp. Cell Res.* 61:24.
- 46) Denamur, R (1965) *Dairy Sci. Abstract* 27:193.

- 47) Folley, S. J. and G. S. Knaggs(1966) J. Endocrin., 34:197.
- 48) Cleverley, J. D. and S. J. Folley(1970) J. Endocrin., 46:347.
- 49) Momongan, V. G. and G. H. Schmidt(1970) J. Dairy Sci., 53:747.
- 50) Averill, R. L. W. (1966) Br. Med. Bull. 22:261.
- 51) Johke, T. (1969) Endocrinol. Japon., 16:179.
- 52) Johke, T. Endocrinol. Japon., 投稿中
- 53) 矢内玲子(1969) 第9回泌乳生理研究会講演要旨, p. 1.
- 54) Grosvenor, C. E., L. Krulich and S. M. McGann(1968) Endocrinology, 82:617.
- 55) Tucker, H. A. and W. W. Thatcher(1968) Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 129:578.
- 56) 横山昭(1969) 化学と生物 7:710.
- 57) Ota, K. and A. Yokoyama (1967) J. Endocrin., 38:251.
- 58) Barry, J. M. (1966) Outlook on Agriculture 5:129.