雄性荷爾蒙對於卵巢功能的影響

臺大醫學院 醫學系婦產科
陳美州 副教授

雄性荷爾蒙對於人體的生理有多方面的作用，也被認為是推動人類演化進展非常重要的因子。雄性荷爾蒙除了在男女影響大不同，在人生各個不同的時期（例如胚胎階段，胎兒階段，新生嬰兒，兒童期，青春期及成年期後皆有不同層面的影響）的表現與暴露不同皆會造成不同的表現。在新陳代謝等生理功能上，雄性荷爾蒙已知與肥胖，心血管疾病，肝功能異常與許多癌症如肝癌，攝護腺癌等的發生有關，對於女性生殖功能的影響，會增加流產率，造成不排卵及不孕的風險。其中，育齡期婦女最常見的多囊性卵巢症候群，更是將有高雄性荷爾蒙的檢驗值與臨床表現列入診斷此疾病的最重要的因子。

然而，生理上雄性荷爾蒙不是僅有單一來源，且其代謝過程中也會互相轉換以及產生各種不同強度的代謝產物，雖然都會作用在雄性荷爾蒙接受器上，但不同來源的雄性荷爾蒙與疾病的關聯性並不相同。而且，雄性荷爾蒙是濾泡發育所需的必要荷爾蒙，濃度太低時，會減少卵巢濾泡儲備的功能，但是太高卻會抑制排卵的功能。在女性，主要分泌雄性荷爾蒙的來源為卵巢及腎上腺，在臨床上我們觀察到高雄性荷爾蒙會與卵巢的濾泡數目和體積大小呈正相關，亦會與多囊性卵巢症候群婦女未來罹患各式代謝異常的風險有關。

在我們近期發表於2016年12月Scientific Reports (The effect of androgens on ovarian follicle maturation: Dihydrotestosterone suppress FSH-stimulated granulosa cell proliferation by upregulating PPAR-γ dependent PTEN expression).在這個研究中我們連續三個月投予DHT及DHEA等兩種不同來源的雄性荷爾蒙於即將進入青春期的大鼠，發現如同先前臨床上所觀察到的不同來源的雄性荷爾蒙會造成不同的代謝表現。使用DHT的大鼠，體重增加速度比較快及食物攝取量也比較高 (Figure 2)，其血脂肪、血糖、肝功能與身體脂肪的含量都比另外兩組來得高。其卵巢的表現也類似於臨床上的多囊性卵巢(Figure 1)，自發性排卵次數亦顯著減少 (Figure 3)，卵巢濾泡中的顆粒細胞之分裂與細胞周期會減緩或是停止 (Figure 4)，這些表現都證明了雄性荷爾蒙對於多囊型卵巢症候群的致病機轉應是有直接的作用。而經由細胞實驗我們也發現這種雄性荷爾蒙對於卵巢濾泡發育的影響主要是藉由雄性荷爾蒙接受器的媒介，活化PPAR-γ 及其下游的 PTEN 表現，進而抑制Akt的磷酸化和cyclin D1的表現，最後使得細胞週期停止在G2/M階段，使濾泡發育受到抑制，造成不排卵 (Figure 5)。

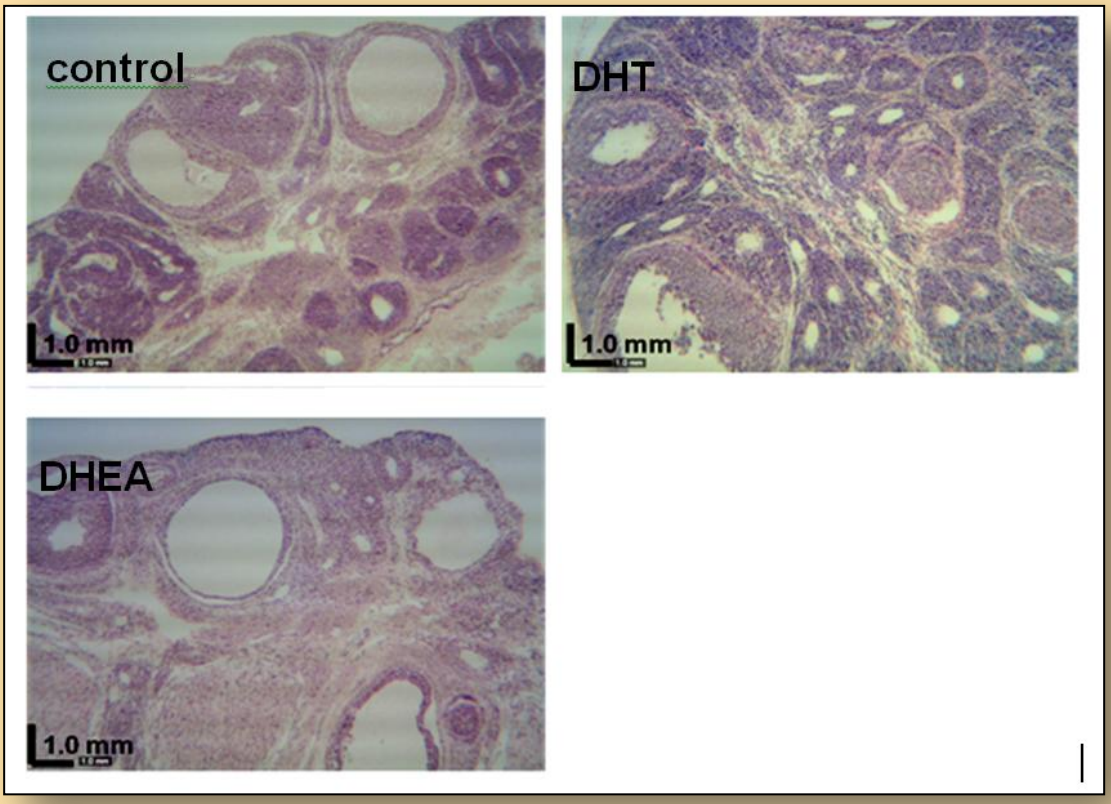


Figure 1

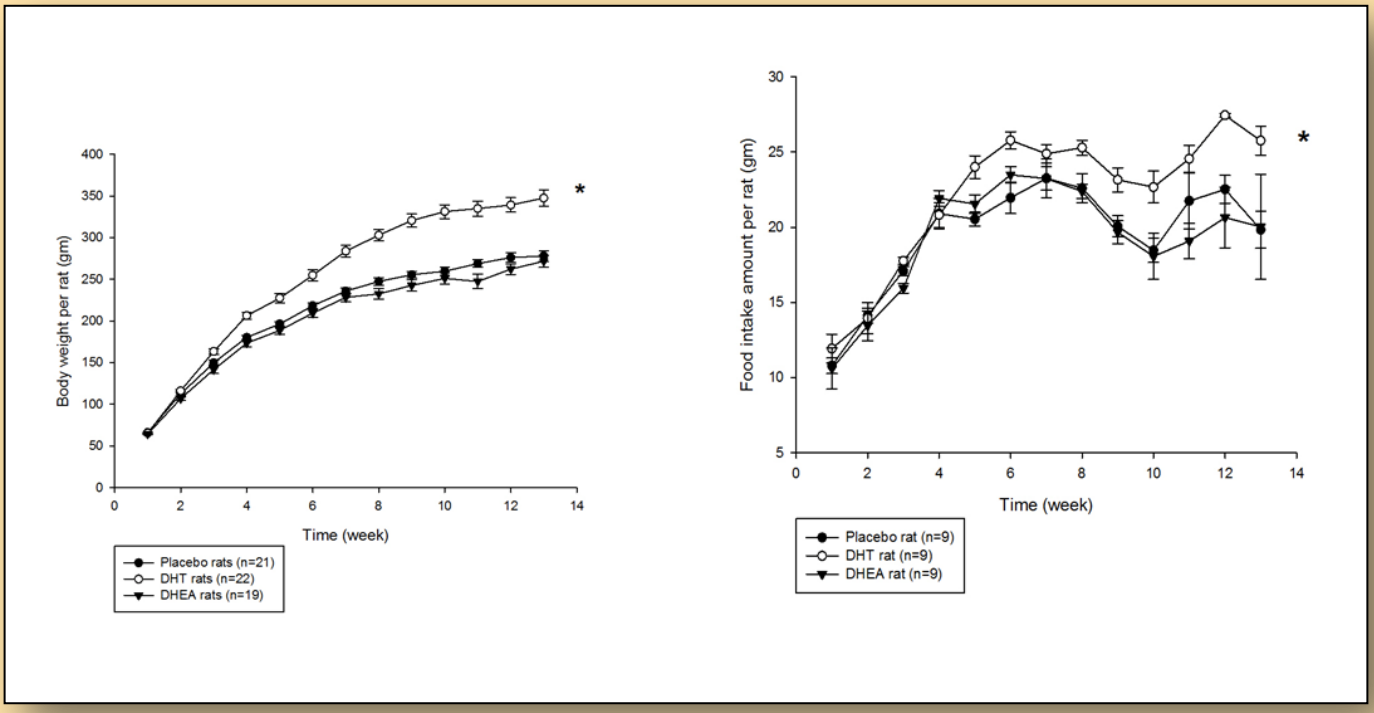


Figure 2

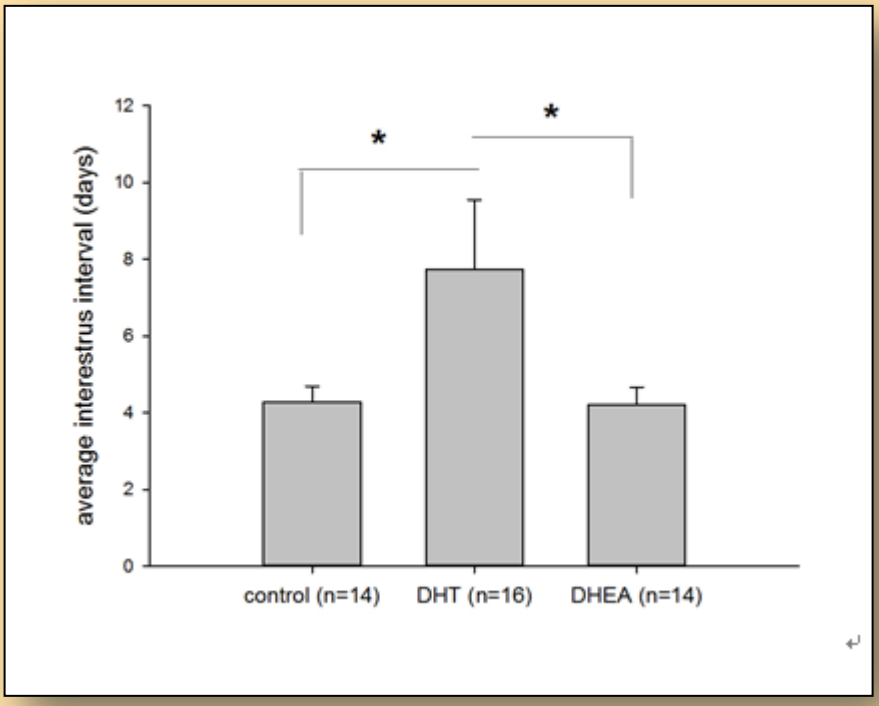
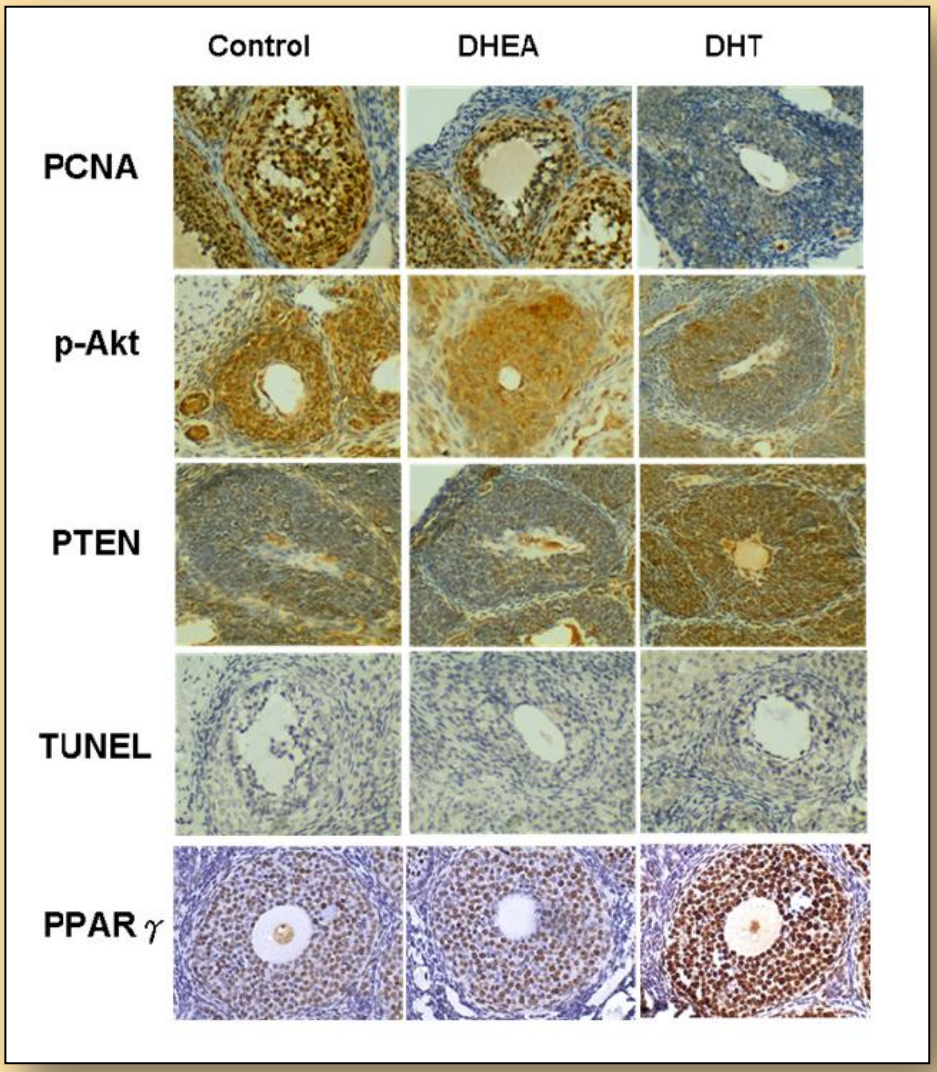


Figure 3


Control
DHEA
DHT
PCNA
p-Akt
PTEN
TUNEL
PPAR γ

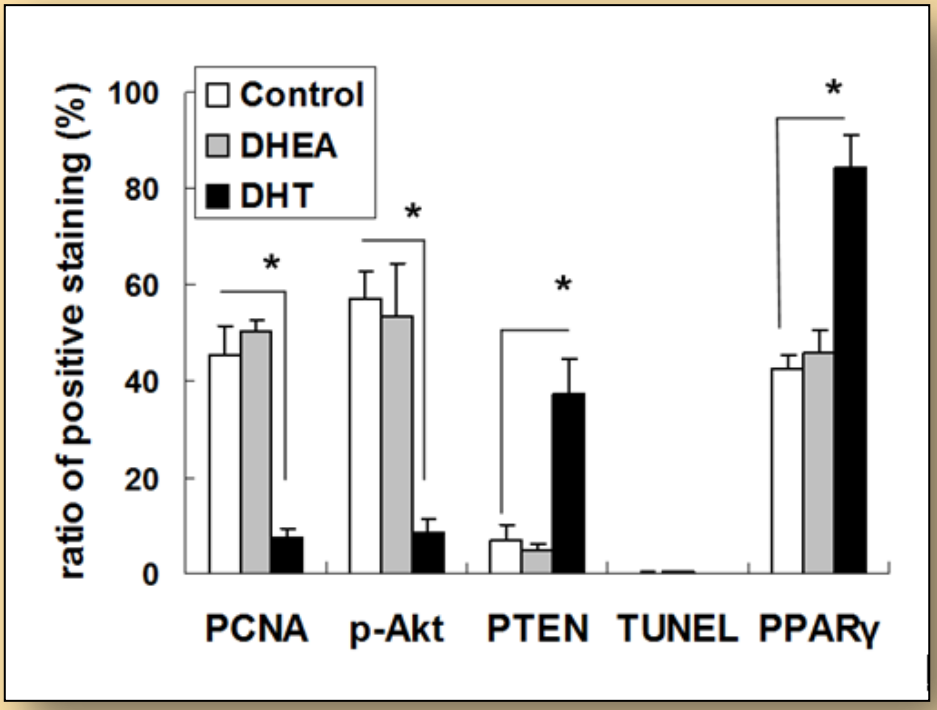

ratio of positive staining (%)
100
80
60
40
20
0
Control
DHEA
DHT
*
*
*
*
PCNA
p-Akt
PTEN
TUNEL
PPARγ

Figure 4

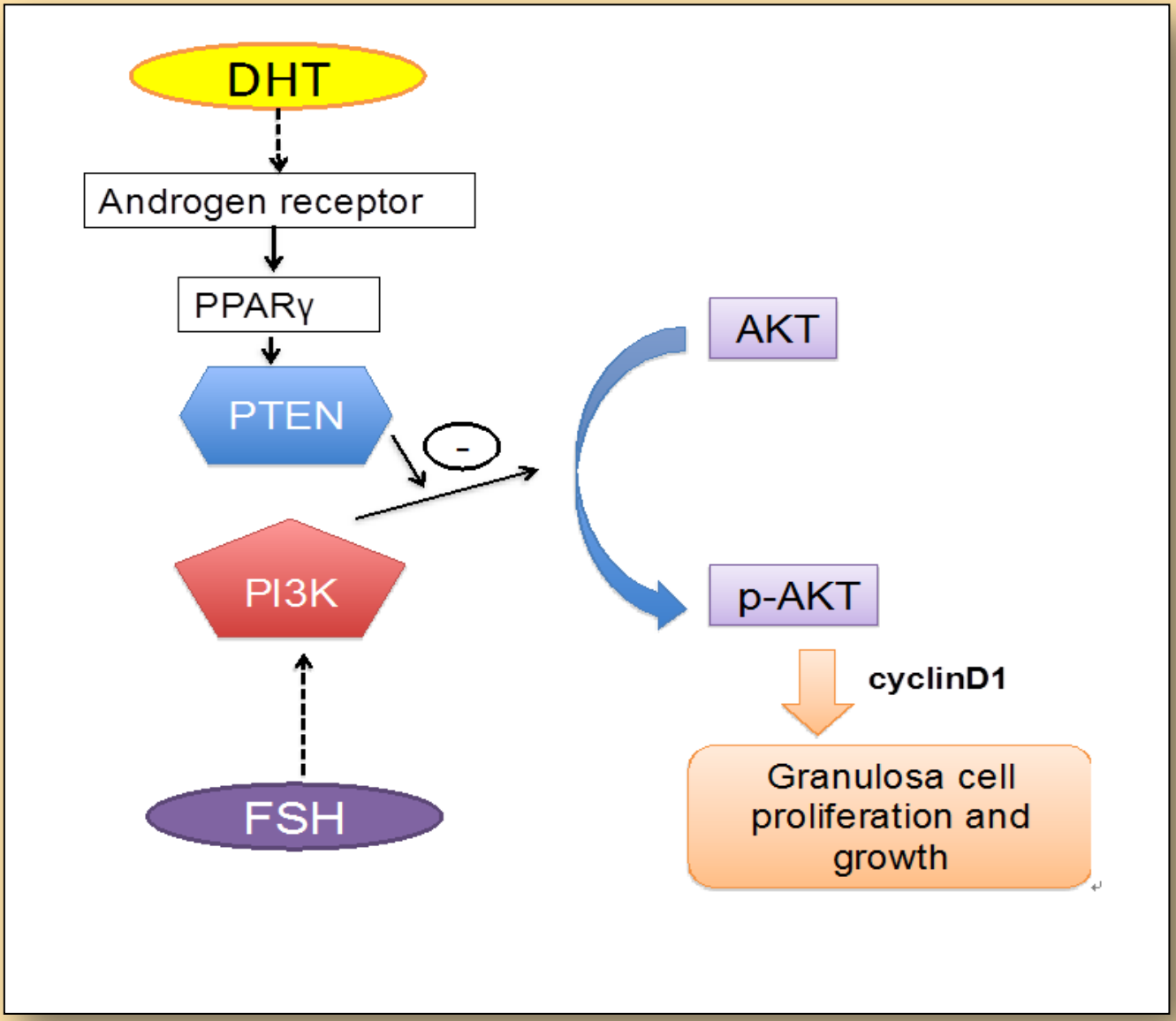

DHT
Androgen receptor
PPARγ
PTEN
-
PI3K
FSH
AKT
p-AKT
cyclinD1
Granulosa cell proliferation and growth

Figure 5

生物冷光活體影像研究生殖保存

陳啟煌副教授　台北醫學大學醫學系

人眼看不穿表皮，更看不見體內的器官，或是更小的細胞及分子。過去都是透過解剖，才有辦法認識與了解各種組織器官的樣貌、或是透過病理切片觀察得以明白細胞組織的病變。因此，為了能非破壞性地了解及顯現體內的結構及病變，往往需要仰賴能透視生物體的工具。「非侵入式影像」的問世對研究的重要性，已為世人所公認。從事人工生殖的臨床工作時，有感於體內及體外乃至活產一切都是活體觀察，因此從事轉譯醫學的動物實驗更有賴活體的觀察以增加研究的的張立及可性度,因此癌症病患接受化療及放射線治療的生殖保存系列研究長年以來有賴生物冷光表達基因(**reporter gene**)用於活體觀察性腺異種顆移植,冷凍保存移植,及精原細胞及組織工程的成效結合跨領域的研究有日漸增加趨勢，基因轉殖動物對於研究帶來即時與觀測的便利性。因此在執行九十七年度國科會計劃「以基因轉殖鼠冷光表現活體追蹤生殖保存與延續的動物模式」期間引進帶有冷光基因片段之基因轉殖鼠建立生物冷光(**bioluminescence**)實驗模式。

此類非侵入式觀察的特點有：**(Figure 1-5)**

1.針對同一隻實驗動物在時間上做連續性的觀察，可降低動物之間個體差異所造成的誤差

2.可同時定性及定量化

3.減少實驗動物的使用量 **(3R)**

4.觀察動物整體的變化

5.即時 **(real-time)**並可提早發現細胞或分子層次的變化 **(**例如癌細胞增生或是基因的異常表現**)**
更能真實反應生物體內的作用，因為如此讓活體影像系統逐漸受到重視並漸漸成為未來的實驗主流。