

インヒビンとエストラジオールによる 視床下部・下垂体・卵巢軸の調節機構

田谷 一善

東京農工大学農学部獣医学科家畜生理学教室, 岐阜大学大学院連合獣医学研究科基礎獣医学連合講座

はじめに

哺乳類の生殖形態は、動物種により異なる。哺乳類の繁殖戦略 (reproductive strategy) は、r 戦略と k 戦略に大別される (図 1)。k 戦略をとる動物は、大型で長命であるが、性成熟に時間がかかり、発情周期および妊娠期間が長く、産子数が少ない。一方、r 戦略をとる動物は、一般に小型で短命であるが、性成熟に達するのが早く、発情周期および妊娠期間が短く、産子数の多いのが特徴である。この繁殖戦略の違いの大きな特徴は、産子数の違いである。産子数の違いは、雌の卵巢からの排卵数の違いによるものであり、また、排卵数の違いは、すなわち発育卵胞数の違いである。本稿では、哺乳類の卵巢において、卵胞発育と排卵を調節する 2 つの卵巢ホルモン (インヒビンとエストラジオール) の生理作用に関する最新の知見について紹介する。

種に固有な排卵数

哺乳類の雌は、性成熟期に達するとそれぞれの種に固有の周期で固有の数の卵を排卵する。たとえば、ヒトやニホンザルは約 28 日、ウシやウマは約 21 日周期で 1 個の卵を、モルモット、ヒツジやヤギは 14~21 日周期で 2~4 個の卵を、ブタは約 21 日周期で 6~15 個の卵を、さらに、ラットやハムスターは 4~5 日周期で 12~16 個の卵



図 1 動物の繁殖戦略
ウマは k 戦略型、ゴールデンハムスターは r 戦略型を示す。

連絡先：田谷一善，東京農工大学農学部獣医学科家畜生理学教室，〒183-8509 府中市幸町3-5-8
TEL & FAX: 042-367-5767
E-mail: taya@cc.tuat.ac.jp

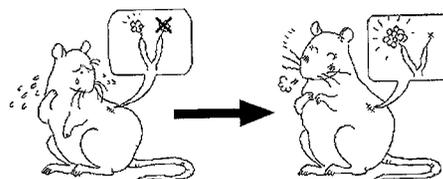


図 2 代償性排卵
ラットは、通常 4 日ごとに 12~15 個の卵を排卵する。外科的に片側卵巢を摘出しても 4 日後には、排卵数は半減せず残存卵巢から 2 倍の卵が排卵される。これを代償性排卵と呼び、単排卵動物でも多排卵動物でも同様の反応が起こる。

を排卵する。いずれの動物でも一対の卵巢の片側を摘出しても発情周期や月経周期が延長したり、排卵数が半減したりすることはなく、残された側の卵巢からその種に固有の数の卵が排卵される (図 2)。このような事実から、1 回の月経周期あるいは発情周期で排卵される卵の数は、それぞれの種に固有な数が遺伝的に決定されていることになる。しかし、正常に発情周期 (月経周期) を回帰している雌動物に、卵胞刺激ホルモン (FSH) 作用の強いホルモンを投与すると、その種に固有の数以上の多数の卵を排卵させることができる [1-3]。逆に、発情周期中に FSH の分泌レベルを低下させる処置を加えると、種に固有の数以下に排卵数を減少させることができる [4]。このような事実を考え合わせると、動物の排卵数は、下垂体から分泌される FSH の分泌量によって決定されていることになる。

卵巢機能を調節する 2 つの性腺刺激ホルモン

卵巢での卵胞発育は、FSH と黄体形成ホルモン (LH) の 2 つの性腺刺激ホルモンの協同作用によって促進される。FSH のリセプターは、卵胞顆粒層細胞に存在し、卵胞発育の初期には、大量の FSH を必要とするが、ひとたび胞状卵胞に発育した後は、基底レベルの FSH でその後の発育が維持される。また、卵胞発育の最終段階である成熟過程には、基底レベルの LH の上昇と LH パルス頻度の増加が重要である。

LH のリセプターは、卵胞の卵胞膜内膜に存在し、LH が作用すると卵胞膜内膜細胞はアンドロジェンを分泌

し、このアンドロゲンが卵巣顆粒層細胞に移行して、FSHの作用により活性化されたアロマトラーゼによりエストロゲンに変換される。このエストロゲンがさらに顆粒層細胞に作用してFSHのリセプター数を増加させFSHの作用を増強する。LHのリセプターは、発育初期の卵巣では、卵巣膜内膜のみに存在するが、卵巣が成熟するにしたがって顆粒層細胞にも発現が誘導される。FSHは、顆粒層細胞でのLHリセプターの発現を促進する。このように、卵巣では、FSHとLHの協同作用によって卵巣の発育が進み、成熟した卵巣から大量のエストロゲンが分泌され、このエストロゲンのポジティブフィードバック作用で視床下部から黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRHあるいはGnRH）、ついで下垂体からLHの大量放出（サージ）が誘起され、成熟卵巣は排卵する。従来から、FSHとLHの分泌調節に関しては、LHRHとステロイドホルモンのみによって調節されているものと考えられていた。しかし、FSHとLHの分泌はしばしば一致しないで分離する現象がみられ、LHRHとステロイドホルモンの調節作用のみでは説明が困難な現象があることが知られていたが、インヒビンの作用を加えることにより、説明が可能となった。インヒビンは、下垂体前葉に作用してFSHの分泌を抑制的に調節するが、視床下部でLHRH分泌を調節する作用はない。

インヒビンとエストラジオールの分泌パターン

雌では、卵巣機能の変化に伴って血中インヒビンとエストラジオール濃度が変化する。ここでは、多排卵動物としてゴールデンハムスターとヤギの発情周期中、単排卵動物としてヒトの月経周期中の血中インヒビンとエストラジオールおよび他の生殖関連ホルモンの分泌パターンを紹介する。

1) ゴールデンハムスター

ゴールデンハムスターは、正確に4日周期で12~16個の卵を排卵する多排卵動物である。成熟雌ゴールデンハムスターの発情周期中の血中インヒビンをインヒビンAおよびインヒビンBに分離して測定した成績を、図3に示した[5]。2種類のインヒビンの分泌パターンは若干異なっており、卵巣での卵巣発育と考え合わせるとインヒビンBは、比較的小型の卵巣からも分泌されるのに対し、インヒビンAは、主として排卵直前の大型卵巣から大量に分泌されるものと推察される。これらのインヒビンの血中パターンは、FSHと比較するとFSHの高い

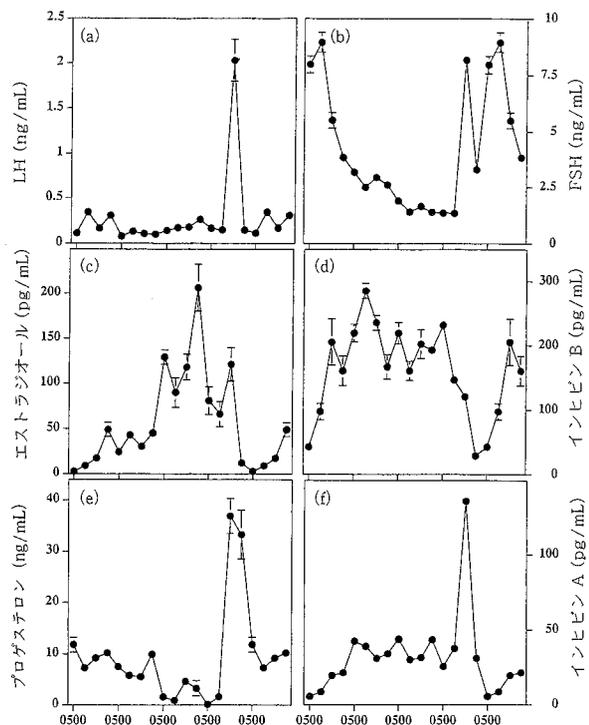


図3 ゴールデンハムスターの発情周期中の血中LH(a), FSH(b), エストラジオール(c), インヒビンB(d), プロゲステロン(e)およびインヒビンA(f)濃度の変化(5) 図中a~fは、左から発情期、発情休止期第1日、発情休止期第2日、発情前期および発情期の6時間間隔の結果を示した。

ときは、インヒビンが低く、逆にFSHの低いときにはインヒビンが高い負の相関関係が存在する。また、排卵後インヒビンBが速やかに上昇すると血中FSH濃度が低下することから、FSHの第2サージの終息にはインヒビンBの抑制作用が重要であろうと推察される。ゴールデンハムスターと同じような発情周期を示すラット[6, 7]でも、血中インヒビン濃度とFSH濃度の間に負の相関関係が認められる。

以上の結果から、多排卵動物であるゴールデンハムスターやラットでは、卵巣発育に伴って分泌されるインヒビンが下垂体からのFSH分泌量を常に抑制的に調節しているものと考えられる。

2) ヤギ

ヤギは、18~21日周期で1~4個の卵を排卵する多排卵動物であり、発情周期中で排卵から排卵までの間に2~5回の卵巣発育波(ウェーブ)が出現する(図4)[8]。すなわち、複数個の卵巣が発育を開始し(卵巣の動員)、やがてその中から数個の卵巣のみが発育を続け主席卵巣となる(主席卵巣の選択)。主席卵巣以外の卵巣は、やがて発育を停止して退行する。このようにヤギでは、1回の発情周期の間に「卵巣の動員」と「主席卵巣の選択」

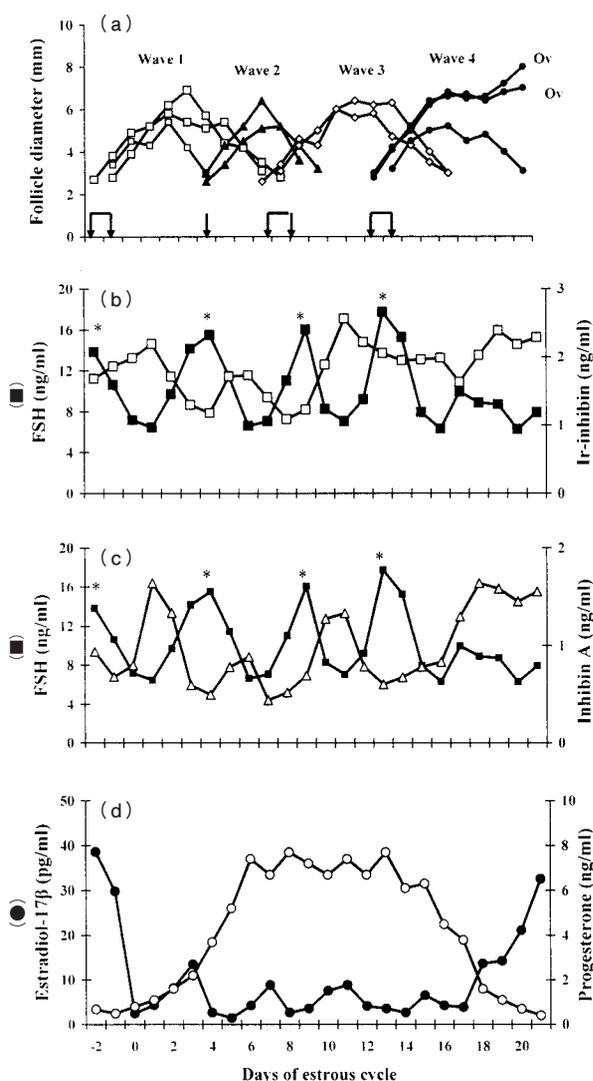


図4 ヤギの発情周期中における卵胞発育のウェーブ (a) と血中 FSH と Ir-インヒビン (b), FSH とインヒビンA (c), エストラジオールとプロゲステロン (d) 濃度の変化 (8)

の2種類の現象が起こる。図4には、ラジオイムノアッセイで測定したトータルインヒビン (Ir-inhibin) とインヒビンAが記述されているが、いずれのインヒビンも分泌パターンはFSHと負の相関関係を示している。また、各卵胞発育波出現の前には必ず血中FSH濃度の上昇があり、このFSHにより発育を開始した卵胞群から分泌されるインヒビンにより下垂体からのFSH分泌が抑制される結果、主席卵胞以外の卵胞は退行するものと考えられている。同様なインヒビンとFSHの関係はウシ [9-11], モルモット [12] やウマ [13] でも観察される。

3) ヒト

ヒトは、平均27日周期で排卵を繰り返す単排卵動物である。図5には、ヒト月経周期中のインヒビンAとイン

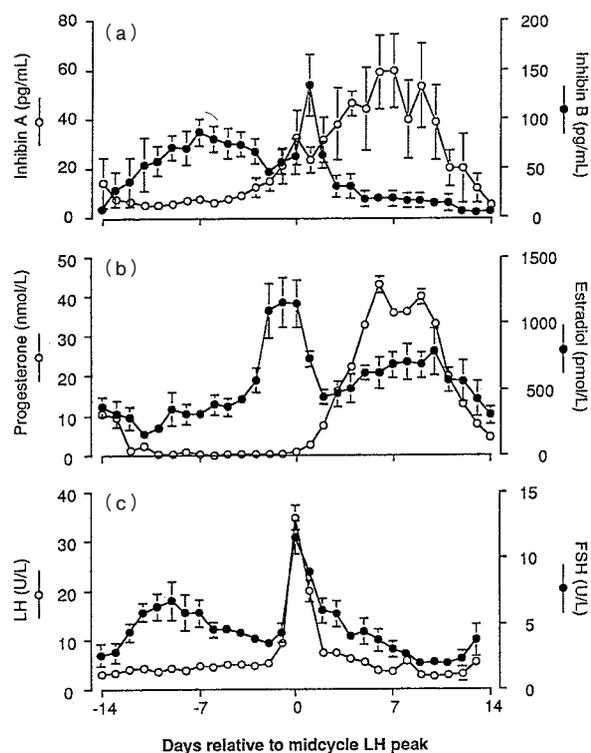


図5 ヒトの月経周期中の血中インヒビンAとインヒビンB (a), プロゲステロンとエストラジオール (b) およびLHとFSH (c) 濃度の変化 (14)

ヒビンBを分離測定した成績を示した[14]。ヒトでは、他の動物と異なり、黄体がインヒビンを分泌することが知られている。血中インヒビンB濃度は卵胞期に高いのに対し、インヒビンA濃度は黄体期に高く、インヒビンAとインヒビンBが異なった分泌パターンを示している。これまでの報告とも考え合わせるとヒトでは、卵胞が主としてインヒビンBを分泌し、黄体は主としてインヒビンAを分泌すると考えられる。血中FSH濃度の変化と比較すると、インヒビンB濃度が上昇する卵胞期後期およびインヒビンA濃度が上昇する黄体期共に血中FSH濃度は低値を示す負の相関関係にある。ヒトと同様な月経周期を示すニホンザル [15,16] やチンパンジー [17] でもインヒビンA、インヒビンBとFSHは同様な分泌パターンを示す。

内因性インヒビンとエストラジオール中和実験

発情周期中のインヒビンとエストラジオールの生理的役割を明らかにする目的で実施した実験の結果を紹介する (図6)。実験に際しては、あらかじめインヒビンあるいはエストラジオールに対する抗血清を作製し、これを動物に投与することにより免疫学的に内因性インヒビ

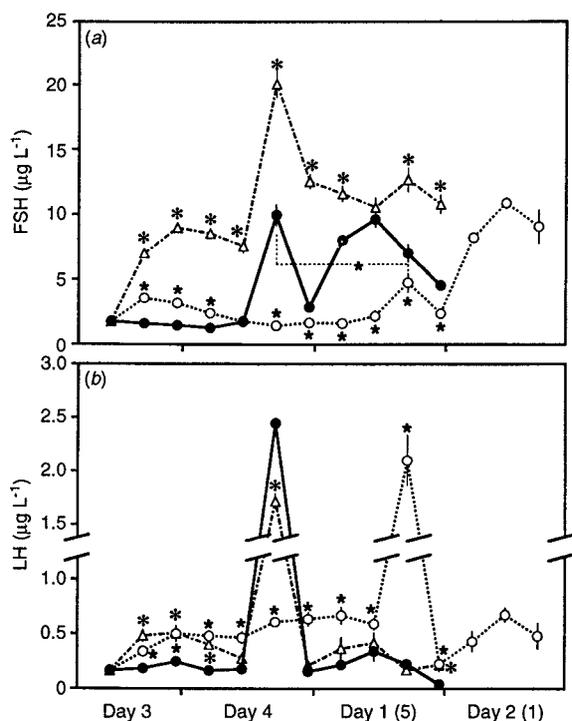


図6 ゴールデンハムスターの発情周期 Day3, 11時に抗エストラジオール血清 (○), 抗インヒビン血清 (△) あるいは正常ヤギ血清 (●) を投与した場合の血中 FSH (a) および LH (b) 濃度の変化 (19) *は, 対照群との有意差を示す.
Day 1: 発情期 (排卵日), Day 2: 発情休止期第 1 日, Day 3: 発情休止期第 2 日, Day 4: 発情前期

ンあるいはエストラジオールの作用を中和した場合の下
垂体からの FSH と LH 分泌量の変化および卵巣での卵
胞発育の変化を観察した。これにより卵胞発育における
インヒビンとエストラジオールの生理的役割について考
察した [18,19]。

インヒビンあるいはエストラジオールの抗血清を成熟
雌ゴールデンハムスターに投与すると, インヒビン抗血
清投与群 (インヒビン中和群) では血中 FSH 濃度が著
しく上昇するが, エストラジオール抗血清投与群 (エス
トラジオール中和群) ではわずかにしか上昇しない。表
1 には, インヒビン抗血清を投与したゴールデンハムス

ターの排卵数を示した。このようにインヒビン抗血清を
投与した動物では, 抗血清の投与量に依存して排卵数の
増加が認められるが排卵日は変化しない。一方, エスト
ラジオール中和群では, 基底レベルの LH が上昇し, LH
サージが 1 日遅れ, 結果として排卵日が 1 日遅れる。
しかし, 排卵数は増加しない。同様の現象は, ラット [20],
モルモット [21] ウシ [22-25], ウマ [26], ヤギ [27]
でも認められる。以上の実験結果から, インヒビンとエ
ストラジオールの生理的役割を考察すると以下のごとく
である。

インヒビンの生理的役割

1) 卵巣に発育する卵胞数を表すインヒビン

発情周期を示す雌動物では, 卵胞の発育に伴って血中
インヒビン濃度の上昇が認められる。このような発情周
期中の動物に FSH 様作用の強いホルモンを投与すると
その種に固有の排卵数を超えた数の卵胞の発育を促進す
ることが可能であることはすでに述べた [1-3]。このよ
うに卵巣に多数の発育卵胞を有する動物のインヒビン分
泌量は, どうなるであろうか。ゴールデンハムスターと
ウシにウマ絨毛性性腺刺激ホルモン (eCG) を投与して
卵巣に過剰数の卵胞を発育させたときの血中ホルモン濃
度の変化を調べると, いずれの動物においても, 卵巣に
過剰数の卵胞が発育している動物では, 血中インヒビン
濃度が著しく高い値を示すことが報告されている [1-3]。
また, 卵巣に多数の卵胞が発育して, 血中インヒビン濃
度が上昇している個体では, 血中 FSH 濃度が低値に抑
制される。ラットでも血中インヒビン濃度は卵巣での大
型健全卵胞数と平行して変化することが報告されている
[28]。

以上の成績を考え合わせると, 卵巣に発育する卵胞数
に相当する量のインヒビンが血中に放出されるものと考
えられる。言い換えると卵胞は, 発育の過程でインヒビ

表1 雄ゴールデンハムスターの Day2 (発情休止期第 1 日) 11時に抗インヒビン血清投与後の排卵数

抗インヒビン血清投与量 (µl)	排卵数 (n=5)
0	13.0±0.7
25	13.8±0.9
50	33.2±5.9*
100	50.0±4.1*
200	52.0±1.7*

* 対照群 (0 µl) との有意差を示す。

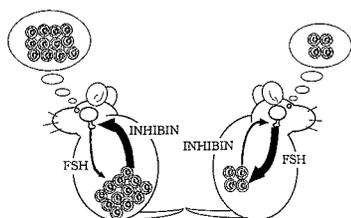


図7 インヒビンによる排卵数調節機構

雌は、下垂体前葉に伝えられる血中インヒビン濃度によって、卵巣に発育している卵胞数を感知し、種に固有の排卵数（発育卵胞数）を維持するようにFSHの分泌量を調節する。

ンを分泌することにより、卵胞の数を下垂体に伝達していることになる。

2) 排卵数調節ホルモン「インヒビン」

ここまで説明してきたように、卵巣に作用して卵胞数を増加させる主要なホルモンは、FSHである。FSHの分泌量を調節することにより発育卵胞数が調節される。したがって、FSHの分泌量を調節するホルモンすなわち「インヒビン」が発育卵胞数を調節する鍵となるホルモンであるといえる。図7に、「下垂体からのFSH分泌—卵胞発育—インヒビン分泌—FSH分泌量の調節」による排卵数調節機構の模式図を示した。下垂体は、卵巣に発育している卵胞から分泌されるインヒビンの量を、卵巣で発育する卵胞数として感知し、FSHの分泌量を調節する。これによって動物は、種に固有の発育卵胞数、すなわち排卵数を調節する。卵巣から分泌されるインヒビンの量が少量であれば、FSHの分泌量を増加して卵巣での発育卵胞数を増加し、その種に固有な卵胞数に達した時点でFSHの分泌量を基底レベルにまで抑制する。また、卵巣に過剰数の卵胞が発育した場合には、FSHの分泌量を速やかに低下し、それ以上の数の卵胞が発育しないよう調節するものと考えられる。もし、卵巣を外科的に摘出したり、あるいは何らかの理由で卵巣機能が停止した場合には、下垂体にはインヒビンの情報が伝達されないために、下垂体前葉は永久に大量のFSHを分泌し続けることになる。ヒトで閉経後に血中と尿中に大量のFSH様ホルモン（ヒト閉経期性腺刺激ホルモンhMG）が分泌されるのは、この理由による。以上の事実から、インヒビンは、①卵胞数の情報担体であり、②FSH分泌量の調節因子として作用し、FSHの分泌量を介して、③種に固有の発育卵胞数、すなわち排卵数を調節するホルモンであるといえる。

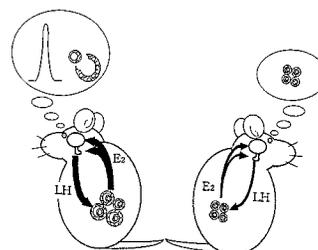


図8 エストラジオールによる排卵時期の決定機構

雌は、視床下部と下垂体前葉に伝えられる血中エストラジオール濃度によって卵巣に発育している卵胞の成熟度を感知し、排卵可能と判断した場合には視床下部からLHRH、ついで下垂体前葉からLHサージを放出し、成熟卵胞を排卵させる。

エストラジオールの生理的役割

インヒビンと同様に卵胞顆粒層細胞から分泌されるエストラジオールも、卵胞の発育に伴って分泌が増加するが、その分泌パターンはインヒビンとは異なる。図3、4および図5で示したように、いずれの動物でも血中インヒビン濃度は卵胞発育の初期から上昇するのに対して、血中エストラジオール濃度は、卵胞発育の後期に急激な上昇を示している。これは、卵胞発育の初期からインヒビン分泌が亢進するのに対して、エストラジオールは卵胞が十分に成熟した頃に分泌量が急激に増加することを示している。すなわち、「発育を開始した卵胞は、十分に成熟し排卵可能な状態にまで発育した情報をエストラジオールを情報担体として視床下部、下垂体に伝達し、LHRHの大量放出を誘起することにより下垂体からLHサージを誘起して成熟した卵胞を排卵へと導く」とものと考えられる。言い換えると、視床下部と下垂体は、卵巣に発育した卵胞の成熟度を卵巣から分泌されるエストラジオールの分泌量として感知し、排卵の時期を決定するものである。図8に、このようなエストラジオールとLHサージの関係を模式図で示した。

おわりに

本稿では、雌の卵巣機能を調節するメカニズムについてインヒビンとエストラジオールによる概念を紹介した。

卵胞顆粒層細胞は、2つのホルモンを分泌する。その1つは、従来から知られているステロイドホルモンであるエストラジオールであり、もう1つは、糖蛋白質ホルモンであるインヒビンである。それぞれのホルモンは、分泌源が同一の細胞であるにもかかわらず、分泌される

時期が異なり、かつ生理的役割も異なる。すなわち、発育初期の卵胞は、初めにインヒビンの分泌を開始し、卵胞が次第に成熟するに従って、エストラジオールの分泌量を増加する。すなわち、卵胞は発育した卵胞の数をインヒビンの分泌量として下垂体へ伝達し、FSH分泌量を抑制的に調節して自らの発育を調節するとともに、卵胞の成熟度をエストラジオールの分泌量として視床下部、下垂体へ伝達し、LHRHとLHのサージを誘発して成熟卵胞を排卵へと導くことにより種に固有な排卵数を調節している。また、免疫学的方法により人為的に1種類のホルモンの生物活性を不活化する処理（いわゆる人為的内分泌攪乱処理）を行うことにより、動物のもつ恒常性を変化させることが可能であることを紹介した。本稿で紹介した新しい過排卵誘発法、すなわちインヒビンの免疫学的中和法により、内因性FSHの分泌を増加させ、結果として多数の卵を排卵させる方法がこの1例である。このような内分泌攪乱は、動物にとっては異常な現象であるが、動物がもつ資源の有効利用等を考えた場合きわめて有用な方法となり得る。実際の臨床応用については、新たなインヒビンアンタゴニストの開発等により近い将来簡単な過排卵誘発剤が開発されることを期待している。

以上のように、本稿では卵巣から分泌され血液を介して視床下部や下垂体に作用するインヒビンとエストラジオールによるフィードバック調節機構について述べたが、近年この他にも各種成長因子類が卵巣内でパラクリンあるいはオートクリン的に卵巣機能を調節している事実が明らかにされている。インヒビンとエストラジオールも局所調節因子の1つである。

謝辞

本総説で紹介した研究成果は、1991年度チバ・ガイギー研究奨励金、平成8～10年度財団法人伊藤記念財団研究助成金、平成8～9年度社団法人畜産技術協会研究助成金、1994～1996年度および1999～2001年度日本学術振興会日米科学協力事業ならびに、文部科学省21世紀COEプログラムによる研究助成（E-1）によるものの一部である。

文献

- Kaneko H, Terada T, Watanabe G, Taya K, Sasamoto S (1990) Changes in peripheral levels of immunoreactive inhibin and gonadotropins in cattle induced to superovulate by porcine follicle-stimulating hormone. *Jpn J Anim Reprod* 36, 77-82.
- Kaneko H, Watanabe G, Taya K, Sasamoto S (1992) Changes in peripheral levels of bioactive and immunoreactive inhibin, estradiol-17 β , progesterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone associated with follicular development in cows induced to superovulate with equine chorionic gonadotropin. *Biol Reprod* 47, 76-82.
- Kishi H, Okada T, Otsuka M, Watanabe G, Taya K (1997) Changes in plasma concentrations of inhibin and estradiol-17 β in the golden hamster superovulated by equine chorionic gonadotropin (eCG). *J Reprod Dev* 43, 33-38.
- Noguchi J, Watanabe G, Taya K, Sasamoto S (1993) Suppression of basal secretion of FSH inhibits follicular development and maturation during the oestrous cycle of the rat. *J Endocr* 139, 287-293.
- Ohshima K, Kishi H, Itoh M, Watanabe G, Arai K, Arai K, Uehara K, Groome NP, Taya K (1999) Secretion of inhibin A, inhibin B and inhibin pro- α C during the oestrous cycle of the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *J Endocr* 162, 451-456.
- Watanabe G, Taya K, Sasamoto S (1990) Dynamics of ovarian inhibin secretion during the oestrous cycle of the rat. *J Endocr* 126, 151-157.
- Asai S, Ohta R, Shirota M, Sato M, Watanabe G, Taya K (2002) Reproductive endocrinology in Hatano high- and low-avoidance rats during the estrous cycle. *Endocrine* 18, 161-166.
- Medan MS, Watanabe G, Sasaki K, Groome NP, Taya K (2003) Ovarian dynamics and their associations with peripheral concentrations of gonadotropins, ovarian steroids and inhibin during the estrous cycle in goats. *Biol Reprod* 69, 57-63.
- Kaneko H, Kishi H, Watanabe G, Taya K, Sasamoto S, Hasegawa Y (1995) Changes in plasma concentrations of immunoreactive inhibin, estradiol and FSH associated with follicular waves during the estrous cycle of the cow. *J Reprod Dev* 41, 311-320.
- 金子浩之 (2002) 新しい家畜繁殖学, 卵胞発育の内分泌的調節と人為的制御. 臨床獣医臨時増刊号 20(3), 73-84.
- Kaneko H, Noguchi J, Kikuchi K, Todoroki J, Hasegawa Y (2002) Alterations in peripheral concentrations of inhibin A in cattle studies using A time-resolved immunofluorometric assay: relationship with estradiol and follicle-stimulating hormone in various reproductive conditions. *Biol Reprod* 67, 38-45.
- Shi F, Ozawa M, Komura H, Yang P, Trewin AL, Hutz RJ, Watanabe G, Taya K (1999) Secretion of ovarian inhibin, and its physiologic roles in the regulation of FSH secretion during the estrous cycle of the female guinea pigs. *Biol Reprod* 60, 78-84.
- Nagamine N, Nambo Y, Nagata S, Nagaoka K, Tsunoda N, Taniyama H, Tanaka Y, Tohei A, Watanabe G, Taya K (1998) Inhibin secretion in the mare: localization of inhibin A, β A and β B subunits in the ovary. *Biol Reprod* 59, 1392-1398.
- Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien PR, Rodger FE, Mather JP, McNeilly AS (1996) Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 81, 1401-1405.
- Nozaki M, Watanabe G, Taya K, Katakai Y, Wada I, Sasamoto S, Oshima K (1990) Changes in circulating inhibin

- levels during pregnancy and early lactation in the Japanese monkey. *Biol Reprod* 43, 444-449.
16. Shimizu K, Kojima C, Kondo M, Ito M, Watanabe G, Groome NP, Taya K (2002) Circulating inhibin A and inhibin B in normal menstrual cycle during breeding seasons in Japanese monkeys. *J Reprod Dev* 48, 355-361.
 17. Kondo M, Udono T, Jin WZ, Funakoshi M, Shimizu K, Itoh M, Herath CB, Watanabe G, Groome NP, Taya K (2001) Secretion of inhibin A and inhibin B throughout pregnancy and early postpartum period in chimpanzees. *J Endocr* 168, 257-262.
 18. Kishi H, Okada T, Otsuka M, Watanabe G, Taya K, Sasamoto S (1996) Induction of superovulation by immunoneutralization of endogenous inhibin through the increase in the secretion of follicle-stimulating hormone (FSH) in the cyclic golden hamster. *J Endocr* 151, 65-75.
 19. Kishi H, Okada T, Kawazu S, Otsuka M, Taya K, Watanabe G, Sasamoto S (1997) Effects of passive immunization against oestradiol-17 β and inhibin on the secretion of gonadotrophin in the cyclic golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Reprod Fertil Dev* 9, 447-453.
 20. Arai K, Watanabe G, Taya K, Sasamoto S (1996) Effects of passive immunization against estradiol on LH and FSH in the diestrous female rat. *J Reprod Dev* 42, 185-191.
 21. Shi F, Mochida K, Suzuki O, Matsuda J, Ogura A, Tsonis CG, Watanabe G, Suzuki AK, Taya K (2000) Development of embryos in superovulated Guinea pigs following active immunization against the inhibin α -subunit. *Endocrine J* 47, 451-459.
 22. Kaneko H, Nakanishi Y, Taya K, Kishi H, Watanabe G, Sasamoto S, Hasegawa Y (1993) Evidence that inhibin is an important factor in the regulation of FSH secretion during the mid-luteal phase in cows. *J Endocr* 136, 35-41.
 23. Kaneko H, Nakanishi Y, Akagi S, Arai K, Taya K, Watanabe G, Sasamoto S, Hasegawa Y (1995) Immunoneutralization of inhibin and estradiol during the follicular phase of the estrous cycle in cows. *Biol Reprod* 53, 931-939.
 24. Takedomi T, Kaneko H, Aoyagi Y, Konishi K, Kishi H, Watanabe G, Taya K (1997) Effects of passive immunization against inhibin on ovulation rate and embryo recovery in Holstein heifers. *Theriogenology* 47, 1507-1518.
 25. Akagi S, Kaneko H, Nakanishi Y, Takedomi T, Watanabe G, Taya K (1997) Ovarian response and FSH profile in cows following injection of various doses of inhibin antiserum. *J Vet Med Sci* 59, 1129-1135.
 26. Nambo Y, Kaneko H, Nagata S, Oikawa M, Yoshihara T, Nagamine N, Watanabe G, Taya K (1998) Effect of passive immunization against inhibin on FSH secretion, folliculogenesis and ovulation rate during the follicular phase of the estrous cycle in mares. *Theriogenology* 50, 545-557.
 27. Medan MS, Watanabe G, Sasaki K, Nagura Y, Sakaime H, Fujita M, Sharawy S, Taya K (2003) Effects of passive immunization of goats against inhibin on follicular development, hormonal profile and ovulation rate. *Reproduction* 125, 751-757.
 28. Taya K, Komura H, Watanabe G, Sasamoto S (1989) Peripheral blood levels of immunoreactive inhibin during pseudo-pregnancy, pregnancy and lactation in the rat. *J Endocr* 121, 545-552.