

## e 卵胞発育の実験的研究

和歌山医科大学産科婦人科学教室

仲野良介・佐々木謙司  
中山崇

ゴナドトロピンによる卵胞発育の機序については現在なお不明な点が多い。しかしながら、ゴナドトロピンによる過剰排卵を予防するためには、まず、卵胞発育機序の本態を究明することが重要な課題と考えられる。そこで、計量形態学的な立場から、ゴナドトロピンの卵胞発育に対する役割の検索を行った。

### 実験材料と方法

24日令のSprague - Dawley 系幼若雌ラットを恒温、恒湿、12時間照明、12時間遮光のもとで飼育を行い、飼料は自由摂取とした。

ゴナドトロピン製剤として、妊馬血清ゴナドトロピン(PMSG)、絨毛性ゴナドトロピン(HCG)を用い、また、抗エストロゲン剤としてclomiphene citrateを用いた。

実験群および実験動物数は対照群8匹、clomiphene 1mg 1 day 単独投与群8匹、clomiphene 5mg 1 day 単独投与群8匹、PMSG単独投与群9匹、PMSG-clomiphene 1mg 1 day 同時投与群9匹およびclomiphene 5mg 1 day 同時投与群8匹であった。

PMSG 10 IU, clomiphene 1mg 1 day あるいは5mg 1 day の皮下注射を行い、24時間後に断頭屠殺を行って、卵巣と子宮を摘出した。また、PMSG投与後48時間目にHCG 10 IUを皮下注射した例については実体顕微鏡下で卵管および卵嚢内の卵子数を算定した(図1)。

卵巣と子宮重量を測定した後、卵巣については形態学的検索のためにブアン固定、パラフィン包埋の後、5μの連続切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行った。

発育卵胞を第一次、第二次、第三次および成熟卵胞に分類し、卵細胞の核を認める卵胞すべてを5切片毎に算定した。

また、閉鎖卵胞についてはHimmelstein-Brawら(1976)の基準に従って分類し、閉鎖卵胞数の算定を行った。

血清エストラジオールは $^{125}\text{I}$ -radioimmune-assayにて測定した。

### 実験成績

(1) 幼若ラットの発育および閉鎖卵胞数に対するPMSGの作用

PMSG投与により発育卵胞総数は対照群に比して、増加傾向を示し、PMSG-clomiphene同時投与群は減少傾向を示した(図-2)。

また、各発育卵胞数について、対照群と比較すると、第一次卵胞ではPMSG単独およびPMSG-clomiphene同時投与群において明らかな減少が認められた( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ )。第二次卵胞ではPMSG単独投与群の減少傾向とPMSG-clomiphene同時投与群の有意な減少が認められた( $P < 0.05$ )。しかし、第三次卵胞ではPMSG単独投与群において増加傾向が認められたが、PMSG-clomiphene同時投与群では有意差は認められなかった。成熟卵胞ではPMSG単独およびPMSG-clomiphene同時投与群ともに明らかな増加が認められた( $P < 0.001$ ,  $P < 0.05$ )。PMSG-clomiphene同時投与群はPMSG単独投与群に比して、明らかな減少を示した( $P < 0.01$ )(図3)。

次に、莢膜細胞層の有無により分類した発育卵胞について対照群と比較検討を行った。莢膜細胞層の存在しない発育卵胞ではPMSG単独およびPMSG-clomiphene同時投与群ともに明らかな減少が認められた( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。他方、莢膜細胞層の存在する発育卵胞ではPMSG単独投与群においてのみ有意な増加が認められたが( $P < 0.05$ )、PMSG-clomiphene同時投与群は対照群とほぼ同じ値を示した(図4)。

閉鎖卵胞数は対照群と処置群との間に有意差を認めなかった(図3)。

(2) 幼若ラットの血清エストラジオールに対するPMSGの作用(図5)

血清エストラジオールはPMSG投与により著明な

増加を示したが、clomipheneの同時投与を行っても変化を示さなかった。

(3) 幼若ラットPMSG-HCG排卵の卵子数に対するclomipheneの抑制効果(図6)

過排卵による卵子数はclomipheneの投与により明らかな減少を示した( $P < 0.001$ )。

### 考案

幼若ラットにPMSGの投与を行うと、黄体化ホルモン(LH)の血中レベルは注射後52時間目から上昇し始め、54時間目にピークが出現するという報告がみられるので、今回の研究ではLHピークの出現前であるPMSG投与後48時間目に断頭屠殺を行った。

抗エストロゲン剤であるclomipheneの大量を用いると、エストラジオールの産生は不変かむしろ抑制されるというStählenら(1975)の報告はclomiphene投与により血清エストラジオール値は変化しなかったという今回の結果とよく一致している。しかし、大量のclomipheneを用いて実験を行ったが、体重減少および死亡の増加などは認められなかった。

PMSG投与を行うと、発育卵胞総数は対照群に比して増加傾向を示し、PMSG-clomiphene同時投与を行うと、減少傾向を示した。各段階の発育卵胞

数の検索を試みると、PMSGは初期の発育卵胞から高次の成熟卵胞への卵胞発育を促進したが、内因性エストロゲンを抑制すると、発育段階初期の発育卵胞の明らかな卵胞発育の抑制が認められた。また、第三次卵胞から成熟卵胞への発育の抑制が認められた。しかし、成熟卵胞数は対照群に比較すると明らかな卵胞数の増加を示した。

次に、内因性エストロゲン産生には莢膜細胞層が何らかの形で関与していることは事実と考えられるため、莢膜細胞層の有無による卵胞発育の違いについて検討を行うと、図4の如く、莢膜細胞層の有無により卵胞発育の異なることが示唆された。

エストロゲンを抑制すると、卵胞発育が抑制されることはPMSG-HCG排卵実験における排卵卵子数の減少の結果からも明らかである。

以上から、ゴナドトロピンによる卵胞発育は莢膜細胞層の有無により異なるが、いずれにしても内因性エストロゲンが卵胞発育に重要な役割を演じていることが計量形態学的立場から強く示唆された。

図1. 実験方法

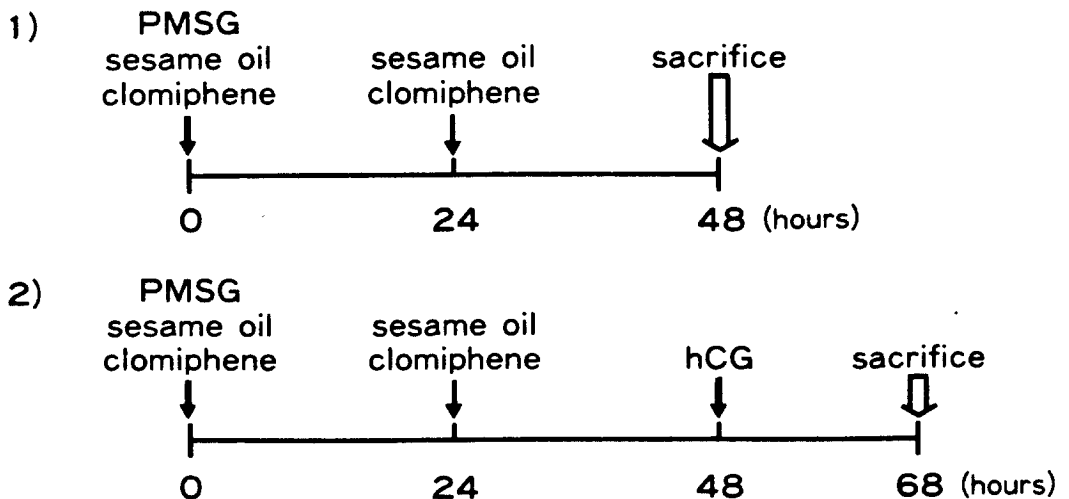


図2. 幼若ラット卵巣の発育卵胞数に対するPMSGとclomipheneの作用

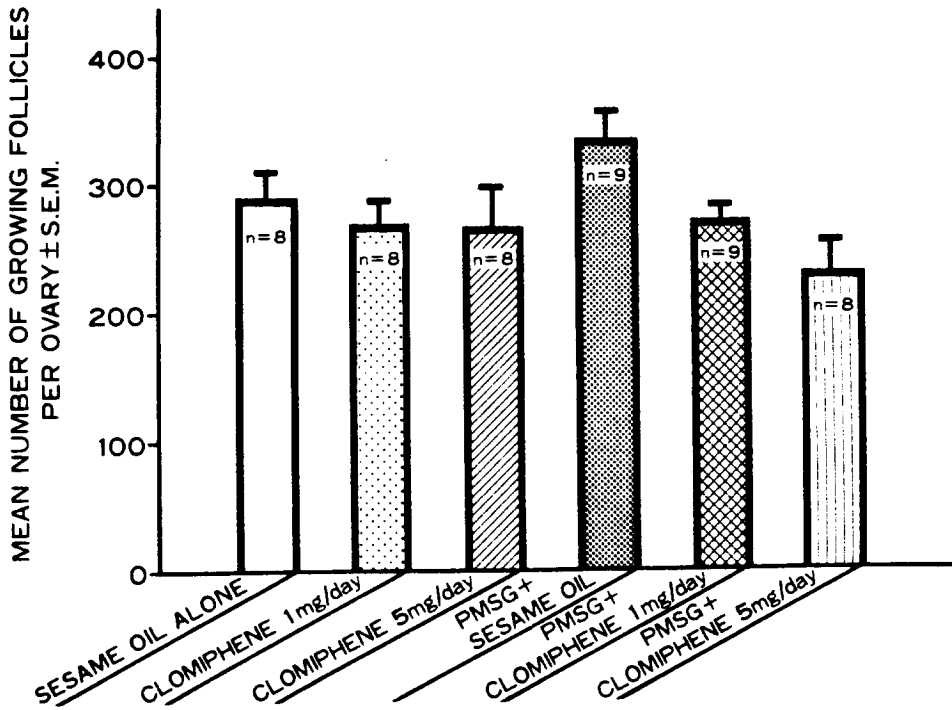


図3. 幼若ラット卵巣の第一次、第二次、第三次、成熟および閉鎖卵胞数に対するPMSGとclomipheneの作用

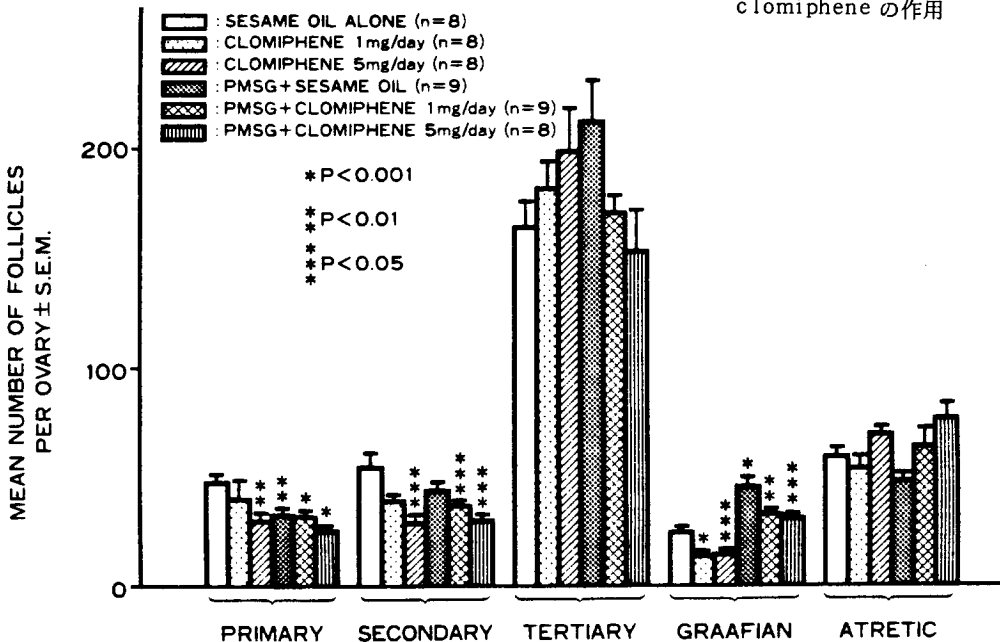


図4. 幼若ラット卵巢の莢膜細胞層の有無により分類した发育卵胞数に対するPMSGと

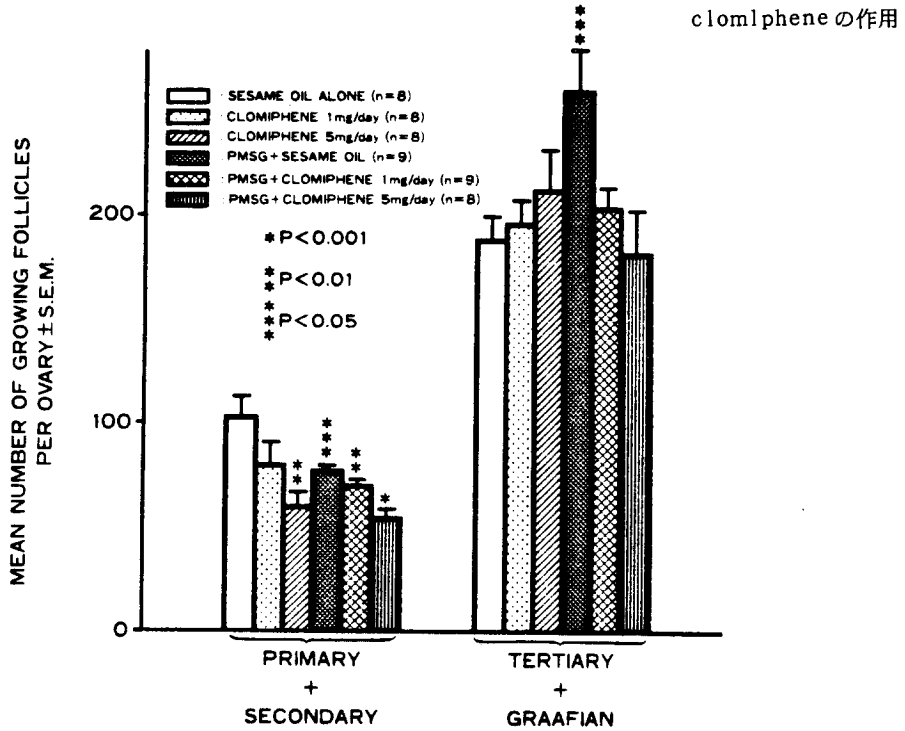


図5. 幼若ラットの血清エストラジオール値に対するPMSGとclopimpheneの作用

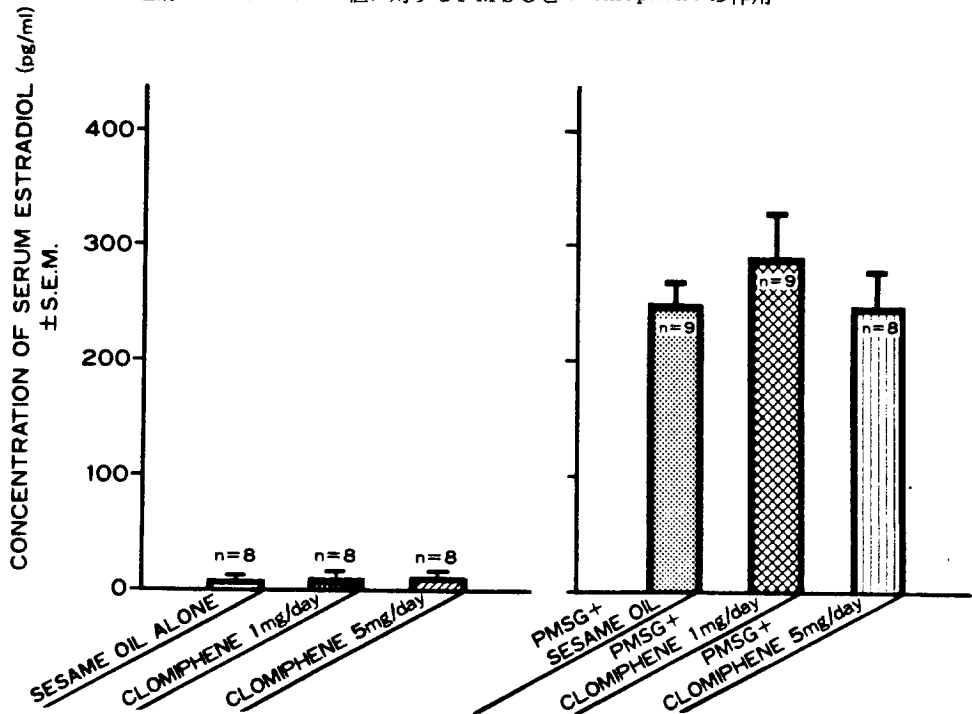
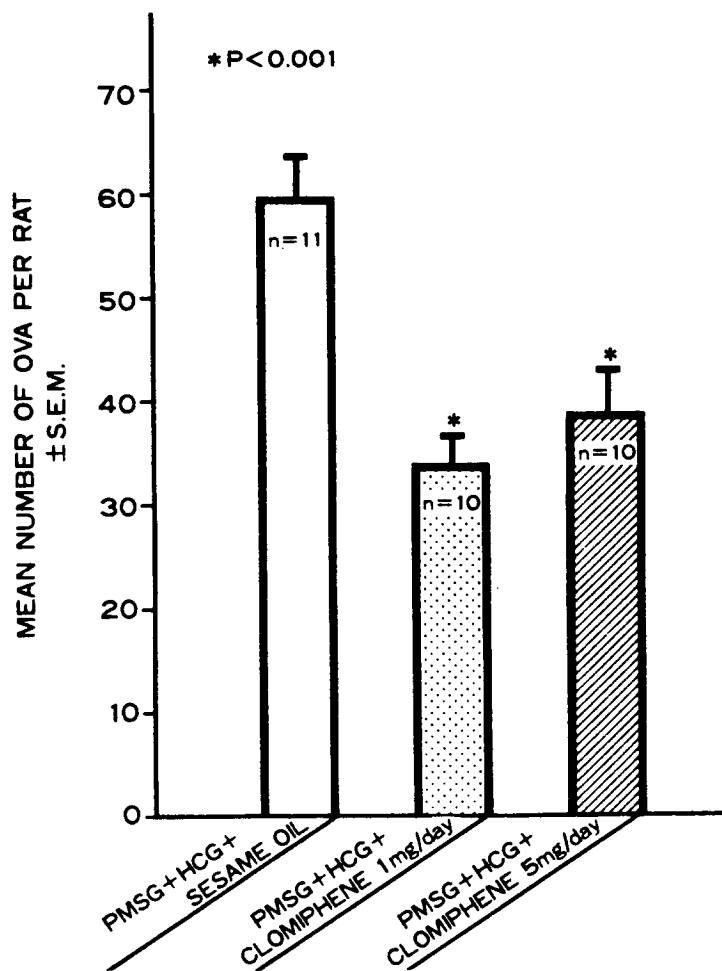


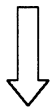
図6. 幼若ラットPMSG-HCG排卵の排卵卵子数に対するclomipheneの作用





## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



ゴナドトロピンによる卵胞発育の機序については現今なお不明な点が多い。しかしながら、ゴナドトロピンによる過剰排卵を予防するためには、まず、卵胞発育機序の本態を究明することが重要な課題と考えられる。そこで、計量形態学的な立場から、ゴナドトロピンの卵胞発育に対する役割の検索を行った。