

# 1 経口避妊薬服用後妊娠による心身障害発生に関する研究

## ③ 経口避妊薬の催奇性に関する発生学的、細胞遺伝学的研究

旭川医科大学生物化学教室

美 甘 和 哉 舟 木 賢 治

上 口 勇 次 郎

産 婦 人 科 学 教 室

芳 賀 宏 光 山 田 隆 一

### 研究目的

本研究代表者は最近ラット未着床胚盤胞の形態ならびに染色体分析法を開発し、排卵遅延によって生ずる退行変性卵から発生異常、染色体異常、特に多倍体が増加することを確認した。

LH分泌抑制による遅延排卵の結果生ずる卵の退行変性と経口避妊薬による抑制排卵後の卵の状態を同一視することはできないが、予定を越えて長期間濾胞内に滞留した卵に何等からの質的变化が生ずる可能性は否定出来ない。更に経口避妊薬の使用による性腺刺激ホルモン分泌不全は投薬停止後も継続する可能性がある。

Chinese hamster に経口避妊薬を長期間投与し、投与停止後の卵、初期胚、妊娠中期および妊娠末期の胎仔について、発生学的、細胞遺伝学的に何等かの異常を生ずるか否かを検討する。

### 研究方法

(1)今年度は、ステロイドホルモンが、濾胞卵の染色体に及ぼす影響を検討するにあたり、第1成熟分裂期の染色体異常行動、特に染色体不分離を誘起するか否かを調査する目的で第II成熟分裂中期染色体分析に焦点を絞った。従って先づ、未受精卵管卵の染色体分析法の改良開発を計った。従来応用されてきた卵の染色体標本作製法に比し、はるかに成功率、信頼度の高い方法の開発に成功した。しかもこの方法は単に未受精卵管卵のみでなく初期卵割胚の染色体標本作製にも応用し得ることが確認されたので、本研究の最も基礎的な技術的問題の解決が得られたと信ずる。

(2) Chinese hamster の正常の estrous cycle は極めて安定した4日型である。異常卵発生

頻度を検討する実験段階での経口避妊薬の投与量を決定する目的で予備実験を行い、図1に示すごとく、cycle に全く変化をおよぼさない量、cycle は変化するが排卵は完全には抑制しない量、排卵を完全に抑制する量を検討した。なお経口避妊薬として、今回は Norethisterone : Mestranol を 20 : 1 の割合で含有する内服錠を使用し、水で懸濁液を作り経口投与した。

(3) 経口避妊薬が卵巣卵の染色体に及ぼす影響を詳細に検討しようとするには、先づ種々の生殖生理学的条件下の cycle について正確な調査を行っておく必要がある。そこで本年度は①幼若個体の初発周期、②初産離乳後生理的に十分回復したと思われる第5周期、③初産直後で生理的回復不十分と思われる第1周期等について第II成熟分裂期の卵の染色体異常頻度の比較検討を行った。

### 研究結果

(1)我々が用いた染色体標本作製法によって、採卵した卵から分析可能な標本作製し得たのは85%強であった。残りの15%の大部分は標本作製中に卵の細胞膜の破損が認められ排除されたものであり、少数は染色体の拡散不十分なものである。成功した85%の卵は厳密な淘汰を経た完全な標本である(図2)。従来用いられて来た卵の作製法に比し、成功率においても信頼度においてもはるかにすぐれていると言える。

(2) 経口避妊薬予備実験の結果、5~20 $\mu$ g/day 投与(Norethisterone換算)では cycle は変化するが排卵は完全には抑制出来ず、排卵を完全に抑制出来る量は50~200 $\mu$ g/day の範囲にあることが判明した。これは体重比でヒトの約

40~150倍に相当する。

(3)この動物では偽妊娠時の diestrum 持続日数は平均9.3日であることが確められた。偽妊娠直後の周期における排卵数は平均6.5個であり、成熟個体の正常周期の排卵数7.3に比しやや少ない傾向が認められた。

(4)初産離乳後第5周期 (litter 15, 総排卵数 110), 初産離乳後第1周期 (litter 数 10, 総排卵数 80), 幼若個体初発周期 (litter 数 26, 総排卵数 142) における平均排卵数はそれぞれ 7.3, 8.0, 5.5であり, 幼若個体初発周期における排卵数は前2群に比し有意に少ない。一方, 排卵された卵の染色体異常の頻度はそれぞれ 4.4%, 11.1%, 5.0%であったがこの少数例の標本では3群間に有意差は認められなかった。

(5)上記3群において未排卵成熟卵胞が散発したが, この様な卵胞をもつ動物数はそれぞれ 0/15, 6/10, 12/26 であり, 後2群は前1群に比し, 有意に高い頻度を示した。これらの異常卵胞から取り出した卵の染色体異常の頻度は後2群においてそれぞれ 13.3%, 18.8%で, 排卵された卵の染色体異常頻度に比しやや高値の傾向を認めたが未だ統計的有意性の検定に耐える例数に至っていない。

## 考 察

経口避妊薬投与量に関しては, cycle に全く変化をおよぼさない上限, cycle は変化させるが排卵は抑制しない上下限, および排卵を完全に抑制する下限について, 今回はまだ明確な結論を得ることが出来なかったので今後なお検討を続けたい。今回の予備実験の結果, 体重比でみて, 排卵を完全に抑制するに必要な量はヒトの数十倍を要し, この薬品の作用に対して, Chinese hamster の estrous cycle がヒトの性周期に較べ, より安定していることが判明した。

前述したごとく, 初産離乳第5周期, 初産離乳後第1周期, 幼若個体初発周期における卵の染色体異常に関してはまだ有意差検定を行なうまでの例数に満たないので, さらに例数をふやす必要がある。

今後, 分娩直後の cycle, 老令個体の cycle,

偽妊娠後の cycle, 偽妊娠時に経口避妊薬を投与した後の cycle, 経口避妊薬投与後の cycle における卵の異常発生頻度の比較を多くの例数で検討する計画である。

## 要 約

(1) Chinese hamster について, 経口避妊薬投与予備実験を行った。

(2) 初産離乳後第5周期, 初産離乳第1周期, 幼若個体初発周期について, 第II成熟分裂期における染色体分析を行った。

(3) 今後の計画は種々の生殖生理学的条件下の排卵について, 第II成熟分裂期だけでなく, 初期, 後期の発生胚の調査をも加えて, 経口避妊薬の卵巣卵への影響を検討する。

## 附 図 の 説 明

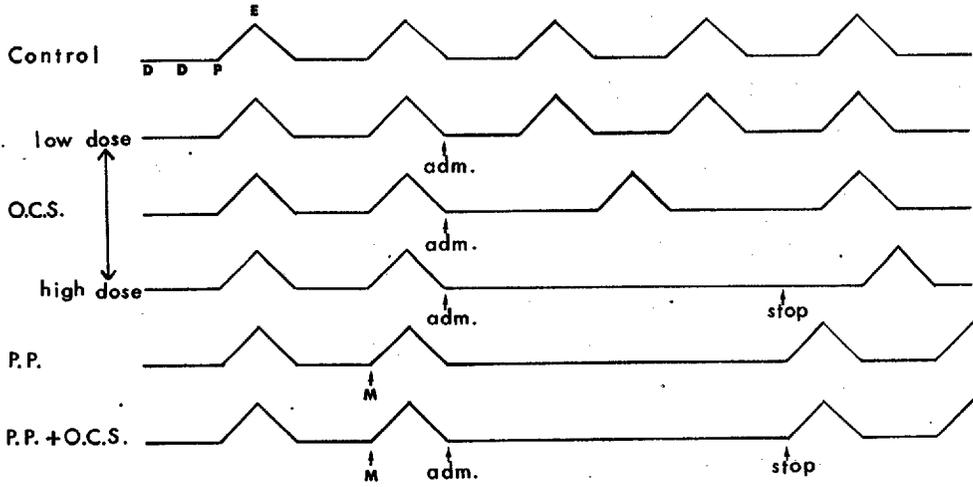
図1. 経口避妊薬を投与する際, 投与量の差によって起りうる cycle (O. C. S.), 偽妊娠時の cycle (P. P.) および偽妊娠時に経口避妊薬を投与した際の cycle (P. P. + O. C. S.) を schema で示す。

D, P, E はそれぞれ Diestrum, Proestrus, Estrus を, O. C. S. は Oral Contraceptive Steroid, P. P. は Pseudopregnancy M は Mating with a vasectomized male を意味する。

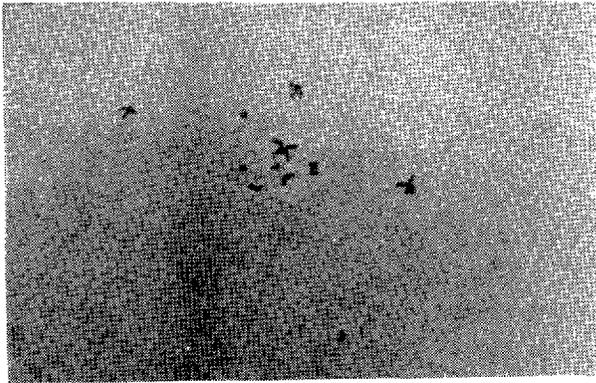
図2. Chinese hamster 卵の第II成熟分裂中期染色体標本。11個の2分染色体 (diad) のすべてが卵細胞質内に保持され, しかも適当に分散している。

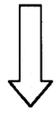
☒ 1

### PROJECT SCHEME TYPES OF ESTROUS CYCLE



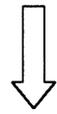
☒ 2





## 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



### 研究目的

本研究代表者は最近ラット未着床胚盤胞の形態ならびに染色体分析法を開発し、排卵遅延によって生ずる退行変性卵から発生異常、染色体異常、特に多倍体が増加することを確認した。

LH 分泌抑制による遅延排卵の結果生ずる卵の退行変性と経口避妊薬による抑制排卵後の卵の状態を同一視することはできないが、予定を越えて長期間濾胞内に滞留した卵に何等からの質的变化が生ずる可能性は否定出来ない。更に経口避妊薬の使用による性腺刺激ホルモン分泌不全は投薬停止後も継続する可能性がある。