

排卵誘発妊娠による心身障害発生に関する研究

ゴナドトロピンによる排卵誘発と卵の異常に関する研究

東京大学産婦人科

水野正彦 神保利春
佐藤孝道 安部正雄
是沢光彦

研究目的

排卵誘発剤は今日、不妊症の治療に広く用いられ、子宝に恵まれなかった多くの人々に妊娠・出産の喜びを与えている。しかし一方、誘発排卵妊娠に高い頻度で起る流産や多胎妊娠、あるいは先天異常との関係など未解決のまま残された問題は多く、早急な解明が望まれている。この問題の解明のてがかりとして、昨年度われわれは本研究班で、*intrafollicular overripeness* を伴う性周期の延長によって受精卵の異常が引き起されることを明らかにしたが、本年度はその *intrafollicular overripeness* が、ゴナドトロピンによる誘発排卵の場合にも、投与方法によっては起り得るか否かについて、下垂体摘出ラットを用いて検討した。

研究方法

小山の外耳道法により下垂体を摘出した *Wistar* 系成熟雌ラット (体重 180~240g) を用いた。摘出から 1~2 週間後、PMS 100 i. u. を投与し、その後、2日、3日、4日、5日、6日のいずれかの間隔で HCG 100 i. u. を投与し、濾胞の種々の発育段階で排卵を誘発した。PMS、HCG は、おのおの午後 2 時に、0.1 ml の 0.9% 生食に溶解して皮下注射した。HCG を投与した日の午後雄と同居させ翌日開腹し卵管内より卵を回収し排卵数につき検討した。また、腔内に精子の認められたラットから回収された卵については、位相差顕微鏡下で、形態異常の有無、侵入精子数、雌雄前核、極体の状態などについて観察した。受精卵については、さらにコルセミド、20% FCS の含まれる TC 199 で、37℃ 約 15 時間培養し、翌日染色体の分析を試みた。

研究結果

① PMS・HCG の投与間隔と排卵数 (表 1)

投与間隔 2 日のものでは排卵は認められなかった。これに対し、3日~5日のものでは全例に排卵が認められ、6日のものでは、3匹中 2匹に排卵が誘発された。一匹あたりの排卵数は、投与間隔 5 日のものが最高で、平均 3.15 個であった。

② PMS・HCG の投与間隔と卵の受精率 (表 2)

投与間隔が 3 日から 6 日の群で排卵し交尾をしたラットから回収したそれぞれ、131、143、65、16 個の卵につき位相差顕微鏡で検討した。その結果、投与間隔 3 日の群では 74% の卵に受精が確認されたが、4日、5日では約 43%、6日では 0% と、投与間隔の延長により受精卵の割合が有意に減少し ($P < 0.01$) 未受精卵が増加した。6日群では、すべて未受精であり、*fragmentation* と呼ばれる変性を起していた。

③ PMS・HCG の投与間隔と多精子侵入 (表 2)

受精卵のうち卵透明層内に多精子侵入の認められる卵の割合は、投与間隔 3 日群では 23.7% と最少であり、4日又は 5日群では、50% あるいはそれ以上の卵に多精子の侵入が認められた ($P < 0.01$)

④ PMS・HCG の投与間隔と多倍体の発生 (表 3)

受精卵につき染色体標本の作成を試み、一細胞期の分裂中期、もしくは前核が明らかに認められるものについて検討した結果、投与間隔が 3 日の群では、約 4.2% の頻度で多倍体が認められた。これに対し、4日では、7.9%、5日では 11.8% と多倍体の頻度は投与間隔の延長により増加した。また、これら多倍体のうち三倍体については、

受精卵子数より多精子受精が原因であると考えられた。

考 察

本研究の結果、下垂体が摘除され内因性のゴナドトロピンの影響がないラットでは、PMS・HCGによる誘発排卵においてその投与間隔が異常卵の発生に重要な役割を果たすことが明らかとなった。すなわち、本実験の場合、最も異常卵発生の頻度が少いのは投与間隔3日の場合であり、その延長により未受精卵、変性卵、多精子侵入卵、多倍体が増加した。これら、未受精卵、多精子侵入卵の増加はintrafollicular overripenessを伴う性周期の延長によっても認められる現象であり、卵胞が充分発育しているにもかかわらずLH surge(あるいはHCG投与)が遅れることが原因と考えられる。すなわち、PMS・HCGによる誘発排卵の場合にも卵胞がある適当な発育段階にある時にHCGが投与される必要があり、もしその投与が遅れば、異常卵発生の原因となり得ることが明らかになった。

この実験結果を単純にヒトにあてはめる訳にはいかないが、ヒトにおけるPMS・HCG、あるいはHMG・HCGによる排卵誘発の場合にも同様の現象が起り得ることは十分に考えられる。多倍体の発生は、それが子宮内でほとんど100%致死であるために流産の頻度を高めることはあっても社会的に問題となる先天異常の原因となることはまずない。しかし、intrafollicular overripenessは、動物実験で、多倍体以外の

先天異常の原因にもなることが報告されており、ヒトにおけるゴナドトロピンによる排卵誘発においても、この実験のようにintrafollicular overripenessに類似した現象が起り得るのか否かは、早急に解明される必要がある。

また、性周期やその他の内分泌諸条件のヒトと実験動物における相違から、従来、排卵誘発剤の催奇形性に関する適当な動物実験モデルが存在しなかったが、下垂体摘出ラットは、その一つの実験モデルになることが明らかとなった。

要 約

下垂体摘出ラットを用い、PMS・HCGによる排卵誘発の場合、HCGの投与が遅れるとintrafollicular overripenessと類似の現象が起り異常卵の発生頻度が増加することを明らかにした。

発 表 文 献

- 1) 佐藤孝道, 是沢光彦, 安部正雄, 神保利春, 水野正彦, 坂元正一:ゴナドトロピンによる排卵誘発と卵の異常に関する基礎的研究, 日産婦総会(秋田)1977. 5. (accepted)
- 2) K.SATO, M.KORESAWA, T.JIMBO, M.MI ZUNO, S.SAKAMOTO: Observations of embryonic development in the pregnancy following delayed ovulation and prolonged diestrus; VIII world congress of Obst. and Gynec, Mexico, 1976. 10

表1 The effect on ovulation of the interval between injections of PMS and HCG

Interval between PMS and HCG (days)	Total no. rats	No. rats ovulated	Average no. ova / ovulating rat (\pm SE)
2	5	($\frac{0}{0\%$)	0
3	8	($\frac{8}{100\%$)	16.6 \pm 5.0
4	13	($\frac{13}{100\%$)	17.5 \pm 2.5
5	8	($\frac{8}{100\%$)	31.5 \pm 4.4
6	3	($\frac{2}{66.7\%$)	19.5

SE: standard error

表2 The effect on fertilization of the interval between injections of PMS and HCG

Interval between PMS and HCG (days)	No. rats ovulated and mated	No. ova examined	Total no. ova fertilized	No. ova with monosperm	No. ova with supplementary sperm
2	0	0	0	0	0
3	7	131	($\frac{97}{74.0\%}$)	($\frac{74}{76.3\%}$)	($\frac{23}{23.7\%}$)
4	8	143	($\frac{62}{43.4\%}$)	($\frac{26}{41.9\%}$)	($\frac{36}{58.1\%}$)
5	3	65	($\frac{28}{43.1\%}$)	($\frac{14}{50.0\%}$)	($\frac{14}{50.0\%}$)
6	1	16	($\frac{0}{0\%}$)	0	0

表3 The effect on incidence of polyploidy of the interval between injections of PMS and HCG

Interval between PMS and HCG (days)	No. ova fertilized	No. ova studied	Diploid	Triploid	Polyploid Tetraploid	Total
3	97	($\frac{70}{72.2\%}$)	67	2*	1	($\frac{3}{4.3\%}$)
4	62	($\frac{38}{61.3\%}$)	35	3*	0	($\frac{3}{7.9\%}$)
5	28	($\frac{17}{60.7\%}$)	15	1*	1	($\frac{2}{11.8\%}$)

* polyspermic

↓ 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

排卵誘発剤は今日、不妊症の治療に広く用いられ、子宝に恵まれなかった多くの人々に妊娠・出産の喜びを与えている。しかし一方、誘発排卵妊娠に高い頻度で起る流産や多胎妊娠、あるいは先天異常との関係など未解決のまま残された問題は多く、早急な解明が望まれている。この問題の解明のてがかりとして、昨年度われわれは本研究班で、intrafollicular overripeness を伴う性周期の延長によって受精卵の異常が引き起されることを明らかにしたが、本年度はそのintrafollicular overripeness が、ゴナドトロピンによる誘発排卵の場合にも、投与方法によっては起り得るか否かについて、下垂体摘出ラットを用いて検討した。