

高年令妊娠による心身障害発生に関する研究

高年令婦人卵子の形態に関する電子顕微鏡的研究ならびに 老令動物を用いての卵子の機能についての検討

慶応義塾大学医学部産婦人科学教室

鈴木秋悦 小林善宗
依田和彦 柏渕成一
杉山修 大庭三紀子

研究目的

母体年令と先天異常発生の相関を、実証的に解明した研究はないが、最近の生殖遺伝学領域における幾つかの報告、とくに、受精卵の染色体分析、性細胞の老化変性過程の微細形態に関する研究などを通じて、その positive な相関は疑問の余地がないと思われる。

われわれは、昭和50年度の研究に引続いて、老令ラットを用い、老化にともなう生殖機能とくに卵巣の形態変化を中心とし、また、ヒトを含む卵子ならびに顆粒膜細胞の *in vivo* ならびに *in vitro* での老化過程に関する電子顕微鏡的研究を行った。

研究方法

1) 動物実験

老令ラットを用い、老化にともなう性周期の変動を同定したが、生後16-17カ月の老令ラットを実験に供した。昭和50年度の研究では、老令ラット卵巣への性腺刺激ホルモンの効果について検討をくわえたが、本年度は、主として、自然性周期を保持している老令ラットを用いて、その生殖機能を検討した。交尾実験、交尾後のフォローアップ、分娩経過、新生仔の検討にくわえて、摘出卵巣について光顕ならびに電顕的に、その微細構造を観察した。(資料作成法省略)

2) 高年令婦人の卵子、顆粒膜細胞ならびに卵胞環境に関する検討

婦人科的適応で開腹手術し、摘出された卵巣組織より、卵子、顆粒膜細胞、卵胞液などを採取し、生化学的形態学的な検討をくわえた。また、卵子ならびに顆粒膜細胞の老化過程の検討は、これら

の細胞を *in vitro* で培養し、培養後の老化形態について透過型ならびに走査型電子顕微鏡を用いて観察した。

研究結果

1) 動物実験

生後17-18カ月の老令ラット133匹の交尾実験では68匹交尾成功(51.0%)、中12匹について交尾後直ちに排卵を確認、排卵卵子数を検討した結果、左側61個 右側69個で、平均 10.8 ± 2.7 であった。交尾成功例56匹についての妊娠、分娩経過の検討では、中28例(50%)が自然分娩、9例が非妊娠(33.9%)、9例が流産(16.1%)したことが確認された。分娩27例の検討では、生存総胎仔数は91で、平均生存胎仔数は $3.4 / 1$ 匹で、性比は雄46、雌45(1:0.98)を示していた。また、平均生存胎仔体重は 4.95 ± 0.56 g、平均胎盤重量は 733.8 ± 225.4 mgであった。さらに、着床後の異常例に関する検討では、表の如く、生存率は53.5%で、外表奇形(趾血腫)を1例に認めた。

老令ラット卵巣の微細構造に関する観察では、老化の進行と共に顆膜細胞層の肥厚、基底膜の変化、卵子周囲の顆粒膜細胞の変性像が著明であったが、卵子そのものの形態には、写真1の如く比較的正常卵子の存在数が高かった。排卵後の卵子形態については、なお検討中である。

高年令婦人卵巣、とくに培養老化卵子ならびに顆粒膜細胞の微細構造の検討では、走査型電顕像では、透明層下の *vitelline membrane* 微絨毛の変性短縮化、透過型電顕像では細胞質内の諸小器官、とくにミトコンドリアに著変が認められた。

考 察

老化にともなう卵巣の変化については、従来、その組織変化の詳細が報告されてきていたが、先天異常発生の相関を考慮した場合、生殖機能という面から、卵子、顆粒膜細胞、卵胞液を含む卵胞環境そして排卵現象などの検討が重要な課題として注目されてきた。

しかしながら、動物実験のヒトへの応用という方法論の困難さを解決する道が少く、われわれが本研究で応用した *in vitro* での培養細胞への検討法が1つの方法論であろうと思われる。しかし、老化卵巣内での諸変化の培養条件下での再現性の問題もあり、なお多くの検討が残されている。

老令ラットの実験では、散発的でも正常周期が発来している動物では、とくに顕著な異常所見は明らかではなかったが、性周期停止後の完全老化ラットでは、性腺刺激ホルモンに対する感受性も著しく低下し、卵巣の形態に関しても、卵子を含む広範な変性像が著しく、この状態での排卵が可能である状況下での異常発生要因の高いことが類推された。

本研究は先天異常予防という最も重大な問題解明上も、さらに詳細に究明される必要がある。

要 約

老化にともなう卵巣の形態変化を中心として、機能面での問題を究明することを目的とした研究を行った。動物実験では、昭和50年度と同様、老令ラット自然周期存在群を用い、高年令婦人卵子ならびに顆粒膜細胞に関しては、*in vitro* での培養条件を応用した。

参 考 文 献

1) 学会発表

(1) 第21回日本不妊学会総会“卵胞閉鎖の過程に関する形態学的検討” 昭和51年10月28日、神戸

(2) 第21回日本不妊学会総会“人卵胞液の生化学的分析(第2報)” 昭和51年10月28日、神戸

(3) 第21回日本不妊学会総会“ヒト未受精卵透明層に関する生理化学的検討” 昭和51年10月28日、神戸

2) 学会シンポジウム

(1) 第21回日本不妊学会総会シンポジウム“受精—比較生物学的アプローチ”
受精に關与する卵子側因子の2, 3の問題点

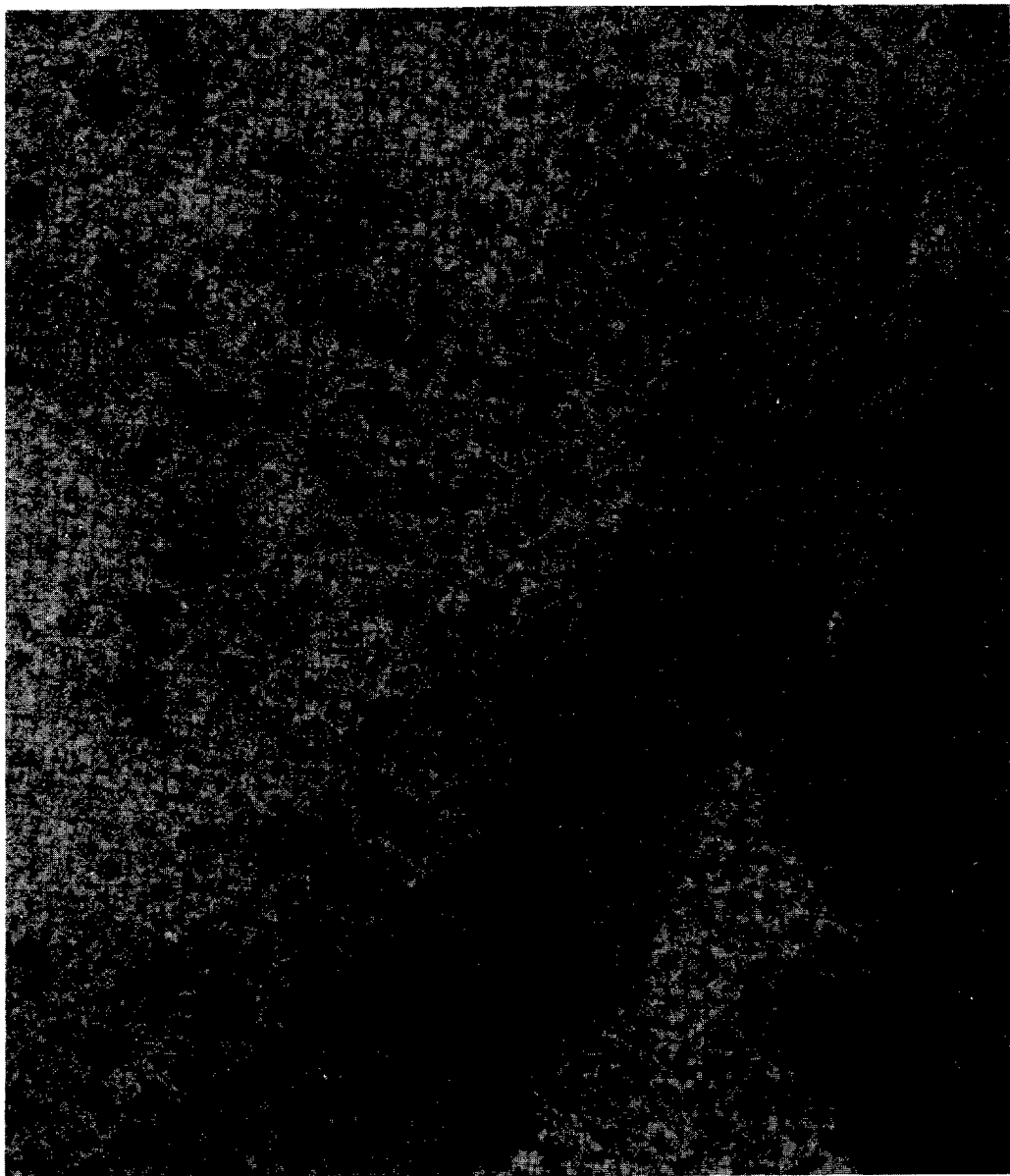
(2) International Symposium on Human Ovulation “Biochemical and Morphological Approaches to Follicular Milieu” at Detroit, U.S.A. april, 17, 1977 (expected)

表1

着床後の異常例

着床したと思われる例数 (平均)	生存率 (%)	分娩時に確認された 胎仔死亡例	外表異常
170 (6.3±3.4)	91/170 (53.5)	14	趾血腫 1例

写真1 老令ラット自然周期存在例の卵子ならびに顆粒膜細胞の電顕像,
G: 顆粒膜細胞, ZP: 透明層, O: 卵実質



↓ 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

母体年齢と先天異常発生の相関を、実証的に解明した研究はないが、最近の生殖遺伝学領域における幾つかの報告、とくに、受精卵の染色体分析、性細胞の老化変性過程の微細形態に関する研究などを通じて、その positive な相関は疑問の余地がないと思われる。