

排卵誘発妊娠による心身障害児 発生防止対策に関する研究

—ラット卵細胞成熟分裂に対するエストロゲンの意義—

京都大学医学部婦人科学産科学教室

森 崇英・高井 一郎
新居延 健二・森本 紀彦

1. 研究目的

卵胞内環境が卵胞の発育や成熟だけでなく、卵細胞そのものの成熟にも大きな影響をおよぼしているだろうことは、容易に想像できる。卵胞内のステロイド環境が、卵胞の発育に重要な生理的役割りを果していることが近明らかにされつつあるが、卵細胞の成熟に対する生理的意義については必ずしも明らかではない。さらに臨床的に排卵誘発処置をした場合、卵胞内ステロイドの microenvironment が生理的状态とかなり異なってくることも予想されるので、卵細胞に対する一種の母体外因として、その影響を見逃すわけにはいかないであろう。

哺乳動物の卵細胞は、第1成熟分裂途中である dictyate follicle で休止しているが、排卵刺激を契機として分裂が再開し、卵胞破裂直前までに第2成熟分裂中期まで分裂が進行する。この分裂再開機序は、ovarian physiology の重要な課題の1つであるが、とくに哺乳動物では詳細は不明のままである。

わたくしどもはさきに、成熟卵胞が排卵刺激をうけると、卵胞破裂前に卵胞内の各種性ステロイド産生が一過性に著しく亢進し、プロゲステロンとアンドロゲンがその後の卵胞壁の破裂に必須であることを実証してきた。そこで本研究では、このようなステロイド環境の激変のうち、エストロゲンが卵細胞成熟分裂にどのような意義をもっているかを検討した。

2. 研究方法

生後22日齢のウィスター系幼若雌ラットの5匹を1群として、PMS 5i.u. 単独投与またはPMS 5i.u. を皮下注射し56時間後にhCG 10i.u. を尾静脈から投与、hCG 投与後、6時間及び18時間で卵巣を摘出した。さらにエストロゲンの生物活性を免疫学的手法により中和することを目的として、家兔抗エストロン抗血清をPMS投与後、0、24、48時間後にPMS+hCG投与群ではhCGと同時に単回0.4 mlを尾静脈から投

与した。摘出した卵巣はブアン固定を行なったのち、連続切片(厚さ6 μ)を作成し、卵胞をその最大直径から、小(125 μ 以下)、中(125~250 μ)、大(250 μ 以上)の3群にわけ、卵核崩壊(GVB)を形態的指標として、成熟分裂を再開した卵細胞数を算定した。卵胞を大中小の3群に分けた根拠は、大卵胞はantral follicle、小卵胞はpreantral follicle、中卵胞はintermediate follicleに相当することがラット卵巣について証明されているからである。なお予備実験において、小卵胞群では再開像は全く認められなかったことを確認のうえ、算定の対象より除外した。また抗血清による中和効果を確認する目的で、RIAによる血中エストロゲン値の測定を経時的に行なった。本法の特長は高い抗体価の抗エストロン抗血清で、特異的に内因性エストロゲンを中和すること、したがってこれまでこの種の研究目的に採用されていたin vitro実験の方法論的制約を克服出来ることにある。

3. 研究結果

図1に示すごとく、末梢血中エストラジオール値は対照群と比較して、抗血清投与後1時間で測定可能限界以下に低下し、以後18時間目までのこのレベルを維持した。使用した抗エストロン抗血清は、エストラジオールと61.5%交叉するので、末梢血中エストロンも当然測定感度以下と想定された。これらの測定成績は、抗血清投与によって、内因性エストロゲンが少なくとも末梢レベルでは完全に中和されたことを示すものである。

まず、単独投与群と、PMS+抗血清投与群で再開率を比較すると、図2に示すごとく、中および大卵胞群ともに抗血清併用群で有意に高い値を示した。

つぎにPMS単独投与群と、PMS+hCG投与群を比較すると、図3に示すごとく、6時間後、18時間後いずれもPMS+hCG投与群で再開率は有意に増加した。さらにPMS+hCG投与群で、抗血清投与の

効果を比較すると、6時間後では、抗血清投与群で再開率はとくに中卵胞群において増加し、一方18時間後では中および大卵胞群ともに増加した。また hCG 投与後6時間から18時間のあいだの卵胞実数の変化をみると、とくに大卵胞群で有意の増加がみられたが、抗血清投与群ではこれらの変化は認められなかった。

4. 考 察

PMS 単独投与群と PMS+hCG 投与群との再開率を比較すると、hCG 投与によって著しく上昇しており、排卵刺激が同時に分裂再開刺激として作用していることが知られ、本実験の妥当性が確認された。無処置群および PMS 単独投与群では、再開率は常に大卵胞群で多いこと、また大卵胞内卵細胞は中卵胞内のそれと比較して hCG の刺激に反応しやすいことから、成熟分裂再開は卵胞の大きさによって著しく影響をうけることが推察された。PMS+hCG 投与群で抗血清の影響をみると、hCG 投与後6時間でみられた中卵胞群における再開率の増加が、大卵胞群では認められない事実から、大卵胞内卵細胞では hCG による分裂促進作用がより強く影響する結果、エストロゲンの分

裂抑制効果は発揮できないことを示すものと考えられる。hCG 投与後18時間で、抗血清投与により大卵胞群での再開率が増加することは、前述の結果と一見矛盾するようであるが、これは抗血清が中卵胞から大卵胞への発育を阻止することによる見かけ上のものであると解釈された。その根拠は hCG 投与後6時間から18時間の間に、対照群では大卵胞の実数が有意に増加しているのに対し、抗血清投与群ではこの増加が認められなかったからである。

5. 要 約

排卵誘発処置における卵細胞の microenvironment の変化を、一種の母体外因とみなすことができるので、排卵刺激による卵胞ステロイド環境の変化のうち、卵胞破裂前に著増するエストロゲンが、卵細胞成熟分裂再開におよぼす影響を、抗エストロン特異抗血清による免疫的中和法を用いて検討した。その結果、エストロゲンは、hCG の成熟分裂再開促進作用に拮抗して、とくに中卵胞内の成熟分裂再開に対し、抑制因子の1つとして作用していることが明らかとなった。

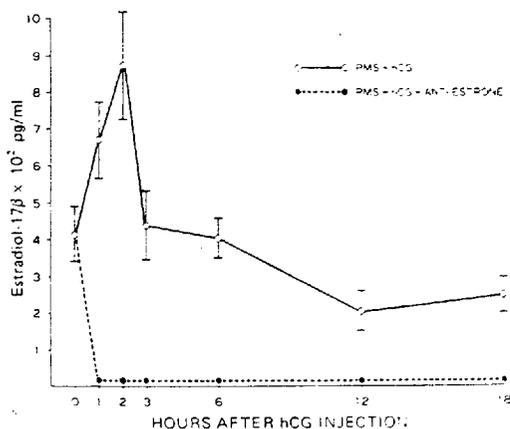


図1 末梢血中エストラジオール値におよぼす抗エストロン抗血清の効果

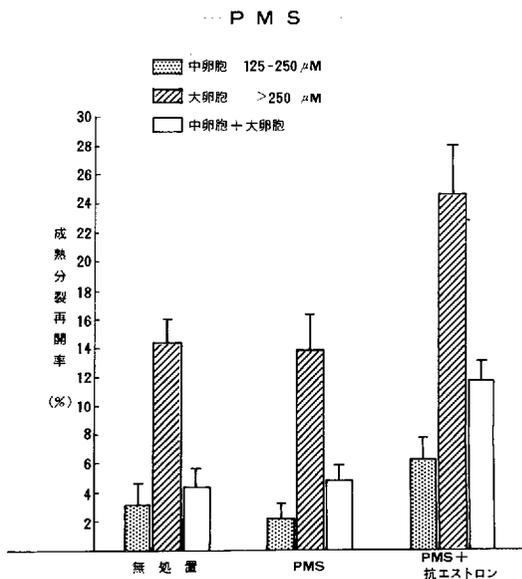


図2 ラット卵細胞成熟分裂におよぼす抗エストロン抗血清投与の効果

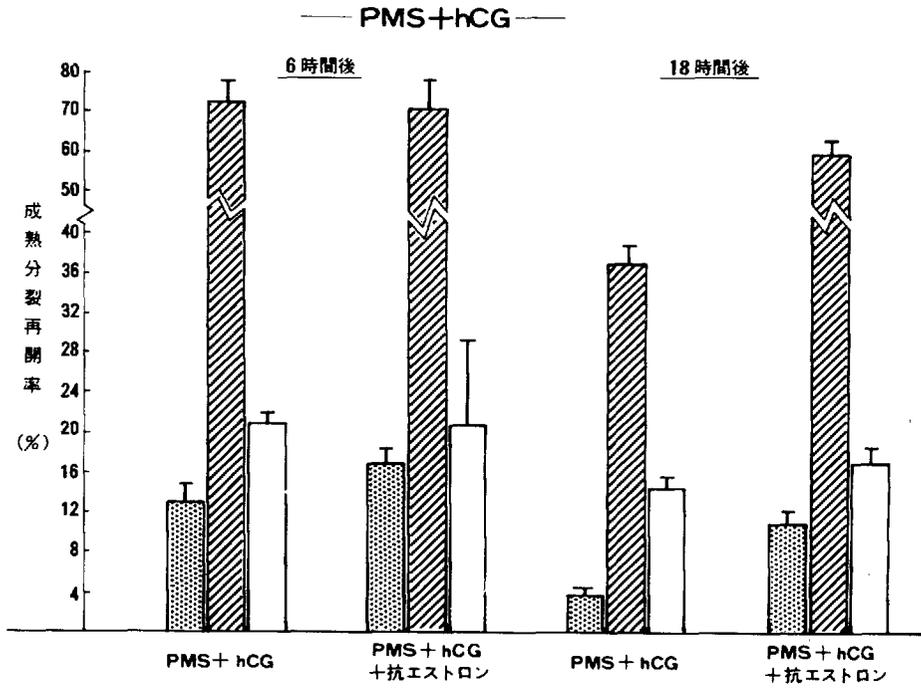
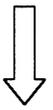


図3 ラット卵細胞成熟分裂におよぼす抗エストロン抗血清投与の効果



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



5. 要約

排卵誘発処置における卵細胞の microenvironment の変化を, 一種の母体外因とみなすことができるので, 排卵刺激による卵胞ステロイド環境の変化のうち, 卵胞破裂前に著増するエストロゲンが, 卵細胞成熟分裂再開におよぼす影響を, 抗エストロン特異抗血清による免疫的中和法を用いて検討した。その結果, エストロゲンは, hCG の成熟分裂再開促進作用に拮抗して, とくに中卵胞内の成熟分裂再開に対し, 抑制因子の 1 つとして作用していることが明らかとなった。