



Inhibitory effect of progesterone on follicular growth and induced superovulation in the rat

福田, 操男

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1981-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0330

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000330>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍) 福田 操男 (広島県)
 学位の種類 医学博士
 学位記番号 医博い第322号
 学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当
 学位授与の日付 昭和56年3月31日
 学位論文題目 Inhibitory Effect of Progesterone on Follicular Growth and Induced Superovulation in the Rat
 プロゲステロンの卵胞発育および誘発多発排卵に対する抑制効果

審査委員 主査 教授 東條伸平
 教授 溝口史郎 教授 岩井誠三

論文内容の要旨

緒言

エストロゲンやアンドロゲンが卵巣に直接作用を発現することは、今まで数多くの報告により明らかにされている。しかしながらプロゲステロンの卵巣への直接作用に関しては、否定的な報告が大多数をしめていた。そこでプロゲステロンの卵巣への直接作用の有無を明確にするため、今回の実験では下垂体無処置および下垂体摘除幼若ラットを用いて、外因性プロゲステロンの卵胞発育および誘発多発排卵に対する作用を検討した。

実験方法

実験動物としては下垂体無処置および下垂体摘除SD系幼若雌ラットを用いた。

下垂体無処置ラットによる実験系では、生後22日目にPMS 7.5iuを、その56時間後にHCGiuを皮下注し、さらにその20時間後に卵管内の卵子数を算定した。また切除した卵巣および子宮の重量を測定した。プロゲステロン(5mg/日)あるいは対照としてプロゲステロンの溶媒であるオイル(0.1ml/日)はPMS投与の3日前よりHCG投与時まで連日6回皮下投与した。その投与方法により①群：オイルを連日投与、②群：プロゲステロンを連日投与、③群：プロゲステロンをPMS投与まで連日投与後オイル投与、④群：PMS投与までオイルを、その後プロゲステロンを投与の4群に分けた。

下垂体摘除幼若ラットにおける実験系では、生後22日目に下垂体摘除を行い、その4日後の26日目よりHCG投与時の31日目まで対照としてのオイル(0.1ml/日)あるいはプロゲステロン(5mg/日)を連日6回皮下投与した。オイルあるいはプロゲステロンの投与方法により、下垂体無処置ラットによる実験系と同じく、①②③④4群に分けた。PMS 20iuは生後29日目に投与し、その56時

間後にHCG 10 iu を皮下投与し、さらに20時間後を開腹し、卵子数の算定および卵巢・子宮重量の測定を行った。卵巢は左側をブアン固定後H・E 染色を施して組織学的な検索を加えた。また右側卵巢はホモゲナイズして組織中のエストラジオールおよびプロゲステロン濃度を測定した。さらに腹部大動脈より血液を採取して、血清中のエストラジオールおよびプロゲステロン濃度をも測定した。

PMS 投与直前の29日令の卵巢組織におけるオートラジオグラムを作成して、Oocyte に核小体あるいはGerminal vesicle の認められる卵胞の顆粒膜細胞の³H—Thymidine Labelling index を算定した。

なお Autopsy 施行後すべてのラットを開頭して下垂体が完全に摘除されていることを確認した。

実験成績

下垂体無処置ラットによる実験系では、各群の平均排卵数はⒶ群13.4, Ⓑ群5.9, Ⓒ群7.2, Ⓓ群14.0, となった。また下垂体摘除ラットにおける各群の平均排卵数はⒶ群19.8, Ⓑ群4.8, Ⓒ群3.7, Ⓓ群18.7となり、下垂体無処置ラットによる実験成績と同様の結果が得られた。PMS投与前にプロゲステロンを投与したⒷⒸ群ではⒶ群に比して著明な排卵数の減少がみられた。しかしながらPMS—HCG 投与期間中にだけプロゲステロンを投与したⒹ群ではⒶ群との間に有意差は認められなかった。卵巢重量については、プロゲステロンの前投与を行ったⒷⒸ群でⒶ群に比して減少傾向がみられ、一方子宮重量に関しては卵巢重量とは逆にⒶ群よりもⒷⒸ群において増加傾向がみられた。Ⓐ群とⒹ群との間には、卵巢重量および子宮重量に関して有意の差は認められなかった。

PMS 投与直前の29日令下垂体摘除ラットの卵胞の顆粒膜細胞の³H—Thymidine によるLabelling index は、オイル投与群(0.1 ml × 4)では10.8%と良好であるのに対し、プロゲステロン投与群(5 mg × 4)では5.2%で、オイル投与群に比して著明な低値を示した。

HCG 投与後20時間目の下垂体摘除ラットの卵巢組織をみてみると、オイル投与群ではGraafian follicle および黄体が多く認められたのに対し、プロゲステロン前投与群ではGraafian follicle および黄体はほとんど認められなかった。

またHCG 投与後20時間目の血清中および組織中のエストラジオール濃度については、プロゲステロンの前投与を行ったⒷ群で、Ⓐ群に比して血清中で有意の低下を、そして組織中では減少傾向を示した。血清中および組織中のプロゲステロン濃度に関しては、血清中のものはⒷ群においてⒶ群に比して著明な高値を示したが、組織中のものでは両者間に有意の差は認められなかった。

考 察

従来までプロゲステロンの卵巢への直接作用は存在しないという報告が大多数をしめていた。事実今回の実験成績でもPMS—HCG 投与期間中にプロゲステロンを投与したのでは卵巢への直接作用は発現しなかった。しかしながらPMS 投与の3日前よりプロゲステロンを前投与すると、卵巢重量が減少し、多発排卵が抑制された。この実験成績は、プロゲステロンの卵巢への直接作用の存在を強く示唆しているものといえる。

プロゲステロンの前投与による多発排卵抑制の機序解明のため、PMS 投与直前にオートラジオグラムを作成して、卵胞の顆粒膜細胞の Labelling index を算定した。プロゲステロン前投与群で

対照群に比して有意な Labelling index の低下が認められた。この成績は、PMS 投与前にすでに、プロゲステロンの投与により顆粒膜細胞の増殖がおさえられて卵胞発育が抑制されていることを示している。

HCG 投与後20時間目の卵巣組織では、プロゲステロン前投与群で、Graafian follicle 及び黄体の存在が少なく、また、血清中及び組織中のエストラジオール値も対照群に比して低値を示していた。これらの実験成績は卵胞発育の抑制の結果生じたものと考えられる。

以上の実験成績より、プロゲステロンは顆粒膜細胞の分裂増殖を阻止することにより初期の卵胞発育を抑制し、その結果として多発排卵を抑制しうる可能性が示唆された。このことは無排卵症治療における多発排卵の防止法にひとつの示唆を与える知見である。

論文審査の結果の要旨

生理的には、ひとつの性周期に対応して卵巣で発育・成熟する卵胞数は動物によってほぼ定まっており、また LH サージにより誘導される排卵の数もきまっている。この排卵数がどのような機作によって固定されるのか、たとえば「ヒトでは何故に生理的に1個の排卵しか起らないのか」といった疑問に答え得る研究データの集積はなく、生殖内分泌学上の大きな研究課題となっている。一方、女性の内分泌異常の主要な疾患である無排卵症のゴナドトロピン療法時には、生理的状態とは異って稀ならず排卵が多発し、これが多胎妊娠の成立につながる。これを防止する方法を模索することも臨床生殖医学上の重要な研究課題となっている。

ところで、卵巣ではこのような卵胞の発育や排卵といった形態変化の他に、これと同調してステロイドホルモンが生成分泌され、生殖器の周期的变化や、そのフィードバック作用によって視床下部、下垂体系に性周期特有のバイオリズムを成立させている。この卵巣ステロイドの中、プロゲステロンがその生成の場である卵巣自体で、前述の卵胞の発育、排卵に直接どのような作用を發揮しているかを検討したのが、本論文の内容である。生理的な性周期においては、先行周期に成立した黄体が次周期の卵胞発育を調節している可能性がある。

そこで本研究で、申請者は下垂体摘除幼若雌ラットを用い、プロゲステロンとゴナドトロピンの種々の組み合せを用いて卵巣の反応を検討し、プロゲステロンの卵巣への直接作用をしらべた。

その結果、すでに FSH や LH の作用に反応し始めている卵巣では、プロゲステロンはその卵胞の発育に影響を及ぼし得ないが、FSH と LH の 2段投与前に、一定量のプロゲステロンで処置をしておくと、FSH と LH による卵胞の発育が抑制され、排卵数が著明に減少するのを確認することができた。この場合プロゲステロンにより、顆粒膜細胞層の $^3\text{H}-\text{Thymidine}$ に関する Labelling index は明瞭に低下し、また卵巣におけるエストロジエン ($\text{E}_2-17\beta$) の産生量も明らかに低下した。エストロジエンが顆粒膜細胞の増殖を促すことを、すでにこの申請者のグループは確認しているが、これとは逆にプロゲステロンは顆粒膜細胞の増殖を阻止することによって卵胞の発育を抑え、LH による多発排卵をも抑止することが、この研究によって明らかとなった。この知見は、生理的に

は既存の黄体が卵胞発育を抑制的に調節している可能性を示唆し、また臨床的には、排卵誘発療法の合理的なスケジュールの確立に有用なものとなる。

以上、本研究は、卵巣における卵胞の morphogenesis に関し、基礎・臨床両面にわたり有用な知見を提供したものであり、生殖医学の進歩に寄与するところが大きい。よって、申請者は医学博士の学位を得る資格があると認めた。