ラツテの正常性現象に伴う脂質（特にコレステロール及びレシチン）の消長

II 雌性ラツテに於けるコレステロールの消長

森 香 中

（鳥取大学農学部家畜生理学研究室）

Changes of lipids (especially cholesterol and lecithin) in the rat during the normal sexual life

II Changes of cholesterol in the female rats

KANAKA MORI

(Laboratory of Animal-Physiology, Faculty of Agriculture, Tottori University)

前報¹⁾に於いて、筆者は雄ラツテの正常性現象に伴う睪丸、副腎等の生殖内分泌器官のコレステロールについて実験を行い、これらの器官の機能状態とそのコレステロールとの間に密接な関係があり、又雄ラツテでは androgen の precursor がコレステロールであるという可能性の濃いことを推論したが、本報では雌ラツテについて行つた実験結果につき報告する。

卵巣機能とコレステロール含量との関係は妊娠中²⁾、或いは授乳中³⁾の黄体コレステロールの消長を調べたものの、黄体中のコレステロールに対する gonadotropin の効果を追究したもの⁴⁾、豚卵巣の正常性周期に於ける lipids の組織化学的研究⁵⁾等かあげられ、又副腎コレステロールと estrogen との関係は GREEP 及び JONES⁶⁾が詳細に検討しているが、正常性現象に伴う雌性動物の生殖内分泌器官のコレステロール消長については従来殆んど報告がない様である。

実験方法及び結果

実験動物は凡て可及的均一条件下に、前報の雄ラツテの場合と全く同様の食餌を以て当研究室で飼育された Wistar 系雌ラツテである。これらの中、生後から自然開口期迄を幼若群として生後より1週間毎に区分し、開口期以後を成熟群として10日毎に1ヶ月間区分した。この期間の個体は凡て陰垢像非発情期のもののみを選んだ。成熟個体の中から陰垢像によつて正常性周期を現わす略々同条件の一連の個体を選んで正常性周期群とし、1性周期間をD期（非発情期）、D～I期（非発情期から発情前期への移行型を示すもの、以下同様）、I期、I～II期、II期（発情盛期）、II～III期、III期（発情後期）、III～D期の8区分とした。更に成熟個体の中らなるべく等条件のもので陰垢検査がI期を示すものを雄と交配せしめ、陰径形成を以て妊娠第1日とし分娩迄を

1週毎に区分、分娩後離乳迄の産褥期間を1週毎に更に区分した。産褥期間は3週間と規制した。

以上の各ラツテにつき、その血液・卵巣・子宮・副腎・肝臓等のコレステロールを前報の雄ラツテの場合と全く同様に処理して定量した。即ち血漿コレステロールは SCHOENHEIMER 及び SPERRY の変法⁷⁾で、各臓器コレステロールは SCHOENHEIMER-SPERRY-CHANNEY の変法⁸⁾で定量した。但し妊娠中の子宮コレステロールは測定を中止した。それは他の時期の場合は子宮内容液をも含めて凡て子宮コレステロールとして定量したので、妊娠中には胎児コレステロールが子宮コレステロールに加算されてくるのを避けたためである。

以上のような実験方法の下に行つた各臓器コレステロール含量（実量）を第1表に綜括し、臓器内コレステロール濃度の変化を第1図（卵巣・子宮・副腎）及び第2図（肝臓・血漿）に示した。但し第1図で副腎コレステロール濃度のみは mg/副腎重100mg で表わした。

幼若群では第1表及び第1図に示される如く卵巣コレステロールは両型とも生後3週頃より激増し始めて第9週頃最高濃度を示し、第10週即ち陰開口直前に一時的の急減があるが、開口以後は殆んど一定値に恢復してくる。この間エステルコレステロールは生後3週及6週に特に著しい蓄積増加がみられ、陰開口直前の減少も甚だ急激である。正常性周期間中の卵巣コレステロールは両型とも盛期に著しく蓄積し、盛期から後期にかけて一時的の急減がある。これらの変化はエステルコレステロールに由来することも第1図に示される如くである。後期には遊離コレステロール濃度が増加してエステルコレステロール濃度は特に減少しているが、次の非発情期に向うにつれて漸次恢復してゆく。妊娠によつて総及びエステルコレステロールとも正常周期時（非発情期）より減少するが、妊娠の経過につれて漸増し、以後も漸増し

性現象と脂質

第1表 各臓器のコレステロール含量 (mg)

実験区分		実験動物 数	卵 巣		子 宮		副 腎	
			総コレステロール	エステルコレステロール	総コレステロール	エステルコレステロール	総コレステロール	エステルコレステロール
幼 若 群	生後第1週	66	0.0092±0.00003	0.0091±0.00002	0.004±0.0005	0.001±0.0002	0.35±0.05	0.07±0.01
	第2週	44	0.01±0.002	0.001±0.0001	0.01±0.003	0.003±0.0005	0.34±0.03	0.08±0.009
	第3週	36	0.07±0.009	0.06±0.007	0.04±0.006	0.01±0.003	0.45±0.04	0.24±0.04
	第4週	24	0.11±0.008	0.08±0.01	0.06±0.008	0.02±0.003	0.38±0.04	0.22±0.02
	第5週	15	0.12±0.01	0.09±0.01	0.08±0.01	0.03±0.005	0.42±0.05	0.20±0.03
	第6週	15	0.15±0.01	0.11±0.01	0.10±0.01	0.05±0.005	1.31±0.16	1.16±0.15
	第7週	15	0.16±0.01	0.13±0.02	0.14±0.02	0.06±0.009	0.83±0.10	0.59±0.09
	第8週	18	0.25±0.02	0.18±0.02	0.17±0.03	0.10±0.01	0.88±0.11	0.65±0.09
	第9週	14	0.31±0.03	0.23±0.02	0.18±0.03	0.12±0.02	0.81±0.10	0.53±0.07
	第10週	13	0.20±0.02	0.19±0.01	0.21±0.02	0.15±0.02	0.87±0.09	0.58±0.08
腔自然開口期		23	0.26±0.03	0.21±0.02	0.12±0.01	0.04±0.006	1.10±0.12	0.63±0.07
成 熟 群	腔開口後10日	10	0.26±0.03	0.22±0.02	0.12±0.02	0.05±0.006	1.04±0.11	0.63±0.08
	20日	13	0.28±0.02	0.23±0.03	0.13±0.02	0.05±0.005	1.00±0.09	0.60±0.08
	30日	11	0.30±0.03	0.24±0.02	0.15±0.03	0.06±0.007	0.99±0.14	0.57±0.06
正 常 性 周 期 群	D 期	12	0.44±0.03	0.38±0.03	0.05±0.008	0.01±0.003	1.11±0.12	0.61±0.07
	D~I 期	11	0.47±0.05	0.37±0.03	0.68±0.09	0.32±0.05	1.22±0.14	1.11±0.12
	I 期	14	0.49±0.04	0.40±0.05	0.49±0.06	0.23±0.04	1.03±0.10	0.85±0.10
	I~II 期	15	0.53±0.05	0.42±0.04	1.67±0.22	0.73±0.09	1.14±0.11	0.81±0.09
	II 期	15	0.75±0.06	0.63±0.05	0.65±0.07	0.18±0.03	0.98±0.10	0.54±0.06
	II~III 期	17	0.40±0.04	0.15±0.02	0.27±0.04	0.10±0.02	1.95±0.16	1.89±0.13
	III 期	13	0.39±0.04	0.19±0.02	0.22±0.03	0.08±0.01	1.82±0.14	1.19±0.10
	III~D 期	11	0.43±0.03	0.33±0.03	0.07±0.009	0.05±0.008	1.70±0.15	0.90±0.10
妊 娠 産 褥 群	妊娠第1週	11	0.40±0.04	0.31±0.03			1.08±0.10	0.81±0.09
	第2週	13	0.46±0.05	0.34±0.04			1.10±0.11	0.97±0.11
	第3週	12	0.51±0.07	0.39±0.05			1.15±0.10	1.10±0.10
	産褥第1週	16	0.70±0.10	0.64±0.09	0.31±0.05	0.16±0.02	1.17±0.18	1.11±0.14
	第2週	15	0.61±0.09	0.58±0.09	0.35±0.04	0.17±0.03	1.15±0.12	1.10±0.15
	第3週	11	0.57±0.08	0.54±0.07	0.39±0.05	0.20±0.02	1.14±0.10	1.06±0.11
	離乳期	9	0.65±0.07	0.60±0.08	0.41±0.05	0.22±0.02	1.12±0.11	1.05±0.12

第1図 卵巣・子宮・副腎のコレステロール濃度の変化

第2図 肝臓及び血漿のコレステロール濃度変化

つゝ離乳時には平常値に戻る。この間産褥初期に両型コレステロールとも一時的の濃度の減少がある。

子宮コレステロールは第1表及び第1図にみられる様に幼若群では生後より両型とも蓄積が漸増し膣開口直前に急激に低下し、以後は大きな変化はみられない様である。正常性周期間中は両型とも非発情期から前期の移行期に少々著しい蓄積がみられ、以後は漸減しつつ次の非発情期に移行してゆく様である。エステルコレステロールの総コレステロールに対する比は非発情期を除いて周期間中ずつとかなり低い。産褥期間の子宮コレステロールは平常時と大差なく離乳による著しい変化もない様である。

幼若群の副腎コレステロールは生後より漸減して第6週頃には両型(特にエステルコレステロール)の急激な蓄積があるが、これ以後は再び減少しつつ膣開口前後には略々一定するに至る。エステルコレステロールの総コレステロールに対する比率は生後より漸次高まるが、6週を過ぎると又低くなつてゆく様である。正常性週期間中副腎総コレステロールは盛期に向うにつれ減少して盛期に最低値をとるが、後期への移行期にかなり著しい蓄積が一時的に起る。これはエステルコレステロールによ

るものであることは第1表及び第1図より明かである。エステルコレステロールはこの他非発情期～前期にも一時的の増加がみられる。妊娠すると副腎コレステロール濃度は減少するが、両型とも妊娠並に産褥の経過につれて漸増し離乳時には平常値に復す。

肝臓コレステロール濃度の変化は第2図に示される如く幼若群では出生直後は著しく高いが、生長と共に急速に減少してゆき、膣開口後は一定となる様である。正常性周期間中の消長はかなり変動が多い。妊娠の進行につれて減少し妊娠末期から産褥初期の濃度は最低を保つ。

血漿コレステロールの消長は全実験期間を通じて第2図にみられる如くかなり複雑であるが、卵巢或いは副腎等のコレステロール濃度の大きな変動と或程度密接に対応している様に思われる。

考 察

未性成熟期間の雌ラツテの卵巢を支配するのがFSH及びLHであることは、前報の睾丸の場合と同様と考えられ、生後卵巢内に存在する未熟卵胞がFSHの作用によつて漸次发育し、成熟卵胞となればestrogenの生産が開始されて膣開口となる訳である。本実験にみられた未

性成熟ラツテの卵巣コレステロールの蓄積がFSH 或いはLHの単独又は協同作用によるものであるかどうかの検討は今後の研究に俟つ所が大きい。生後5週以後の雌ラツテ卵巣が殆んど例外なく多数の可視卵泡を有し、腔開口に近づくにつれてその数及び大きさを増していたこと等から考えると、卵泡发育と卵巣コレステロール蓄積との間に正比例的関係の存在するを思はせ、卵泡发育に重大な支配力をもつFSHとコレステロール蓄積との間に、更にはLHとの間にも何等かの有関性を推測出来る様である。このことは正常性周期間中の卵泡发育の急激な発情前期から盛期にかけての卵巣コレステロールの著しい増量にも適応できる様に思われる。

特に卵巣エステルコレステロールの腔開口前の著しい減少は、この頃から開始されていると思われるestrogen分泌のために著しくその需要を増大したestrogenのエステルコレステロールの転換、或いは排卵後分泌されるべきprogesterone生産のための準備等のために、大量のエステルコレステロールの消費が行われているためと考えられないこともない。コレステロールがestrogenの根源となることの推測は古くからなされている⁹⁾が、コレステロールがprogesteroneのprecursorである可能性は化学的に生物学的に或る程度立証されている¹⁰⁾様である。腔開口後の卵巣コレステロールの増加及び一定値の保持はGREEP及びJONES⁶⁾の報告の様にその分泌を開始したと思われるestrogenの作用によるものであらう。

未性成熟雌ラツテの副腎コレステロールの生後6週頃の一時的増量は、前報で雄ラツテの未性成熟期間のLHの分泌乃至分泌増量時期が生後4週頃と考察したのと同様に考えて、雌ラツテではそれが生後6週頃と推定すれば、GREEP及びJONES⁶⁾が指摘した様にこのLHによるものと考えられ、卵巣エステルコレステロールの生後6週頃の著増の1つの原因ともなり得ると思われる。これ以後の副腎コレステロール(特にエステル型)の減少は、LÖWENSTEINら¹¹⁾、BLOCH¹²⁾或いはSEEYE¹³⁾なども暗示している様に副腎エステルコレステロールがestrogen、或いはprogesterone、又は夫等のprecursorの転換がcorticosteroidsを経由して行われるために消費されたものと考えられよう。

全実験期間を通じての子宮コレステロールの変化は、estrogen、progesterone等との何等かの有関性の存在を思わせる様であるが、雄ラツテの副性器官の場合と同様にその詳細については今後の研究に譲りたい。

正常性周期間中の卵巣コレステロールの消長は、まづ前期頃から開始される卵泡发育と関連してFSHが、次に发育卵泡から分泌されるestrogenがGREEP及びJONES⁶⁾の報告の様に作用して卵巣コレステロール(殊にエステ

ル型)の蓄積が起り、盛期～後期に著しく需要の増大するprogesterone生産のためにそれが大量消費されて減少し、黄体形成後の後期にはEVERETT⁴⁾の指摘した様に黄体中にコレステロールが蓄積されて増量を招来したものと解釈できる様である。副腎コレステロールのこの期間の消長は丁度卵巣の夫れと逆の関係にある様にみえる(第1図)。これは副腎コレステロール→corticosteroids→estrogen 或いはprogesteroneの可能性の濃いことから推測すれば、コレステロールに関しては副腎は卵巣の貯蔵庫の様に働き、卵巣内のストックが消費しつくと副腎からの補給が行われるのであらう。

妊娠による卵巣及び副腎コレステロールの減少が末期に進むにつれて漸増するのは、妊娠維持のためのprogesteroneの必要量と反比例している様に思われ、これらの器官のコレステロールがprogesteroneのprecursorとなつてその分泌のために消費されている割合によつて起つた現象と解釈できる様である。産褥中期の卵巣コレステロールの減少は、妊娠終了迄LHの支配下にあつた黄体が分娩後泌乳のためのLTHの作用をうけるに至り、黄体中に蓄積されていたコレステロールがEVERETT⁴⁾の報告する様に減少したためと思われる。産褥末期にはLTHの支配も減少して旧に復するのであらう。

産褥初期の副腎コレステロール濃度の緩徐な増加は乳汁分泌と密接に関係^{14), 15)}したためなのかもしれない。離乳期に向つて漸次恢復しているが、これはラツテが妊娠・分娩・哺乳などの加重疲労から漸次恢復してゆく、SELYEの云うGeneral adaptation syndromeの恢復期にあたるためなのであらうか。

実験全期間を通じて雌ラツテの副腎コレステロール濃度は雄ラツテよりも高く、約2倍となつているが、この原因が雌雄ラツテの夫々の副腎機能の根本的差異に基づくものかどうかは不明である。

肝臓コレステロール濃度が生後よりラツテの生長と共に減少してゆくことは、雄の場合と同様でWILLIAMSら¹⁶⁾の報告と一致する。正常性周期間中の肝臓コレステロール濃度の消長や、血漿コレステロールの全実験期間を通じての消長が、卵巣・副腎等の内分泌器官コレステロールの大きな変動とかなり密接に対応していることは、estrogen、progesteroneのprecursorも亦androgenと同様にコレステロールであり、嘗てRONDONIら¹⁷⁾が報告した様にこの変化に肝臓が或程度密接に関係していることを思わせ、而もその過程にはFSH、LH、LTH、副腎機能等が複雑に関与していることを想像させるものである。

本報及び前報を通じて得られた結果は、GREEP及びJONES⁶⁾の推察する様にsexogenのprecursorがコレステロールであるばかりでなく、逆にsexogenがこの変化に

或程度の規制力をもっていることを思わせ、又雌雄ラツテに於ける副腎を挟んでの卵巢・辜丸のコレステロール(殊にエステル型)の消長の相似性は、PINCUSら¹⁸⁾の報告する様に androgen→estrogen, progesterone の可能性の濃いことを暗示する様である。

結 論

1 卵巢コレステロールは生後3週頃から著しく蓄積され始め9週頃最高となり、陰自然開口期直前に一時的に急減する。これらの著しい増加と減少はエステルコレステロールに由来するものである。エステルコレステロールは生後6週頃にも著しい増加を示す。

発情盛期は非発情期に比べ卵巢エステルコレステロールの著しい増加があり、盛期～後期には一時的急減がみられる。

妊娠によつて卵巢コレステロールは減少するが分娩後は漸増し離乳期には正常値に戻るが、産褥初期に若干の減少がある。

2 子宮コレステロールは生後より両型とも漸増して第9週頃最高値をとり、陰開口期に急減して以後はそのまゝ一定となる。

非発情期～発情前期にかなり増加するが以後は漸減して次の非発情期に向う。

3 副腎コレステロール濃度は生後より漸減するが、第6週頃特にエステルコレステロールの一時的増加がある。陰開口後は略々一定となる様である。

非発情期～前期と盛期直後に副腎エステルコレステロールの著しい蓄積がみられる。

妊娠により副腎コレステロールは減少するが、妊娠・産褥を通じて漸増し離乳期には略々平常値に復する。

4 肝臓コレステロール濃度は生後より漸減し、陰開口後は略々一定となる。正常性周期中の消長はかなり複雑である。

妊娠末期及び産褥初期は最低値を保つが、離乳期に向い平常値に戻る。

5 血漿コレステロールの消長は全実験期間を通じてかなり複雑であるが、卵巢・副腎等のコレステロール増減と或程度関連を保つた増減を示す様である。

報告を終るに当り御助言・御批判を頂いた恩師星冬四郎教授、終始激励・御鞭撻を頂いた高橋雷次郎教授並に佐藤幸雄教授に謹んで謝意を表し、実験遂行に絶大な支援を受けた研究室学生真庭・三谷・菅・上野の諸君の労を多とするものである。

尚ほ本実験は昭和27年度文部省科学研究助成金によつて行れたものであることを併記する。(1953.11.4受付)

文 献

- (1) 森 (1954) : 日畜会報., 24; 190.
- (2) LAQUEUR, G. L. et al. (1945) : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 60; 239.
- (3) MILLER, M. (1948) : Endocrinol., 42; 422.
- (4) EVERETT, J. W. (1947) : Endocrinol., 41; 354.
- (5) BARKER, W. L. (1951) : Endocrinol., 48; 772.
- (6) GREEP, R. O. & I. C. JONES (1950) : Recent Progress in Hormone Research, V, 197.
- (7) HAWK, P. B., OSER, B. L. & W. H. SUMMERS-ON (1951) : Practical Physiological Chemistry, 12th ed., 531.
- (8) NIEFT, M. L. & H. J. DEUEL, JR. (1949) : J. Biol. Chem., 177; 143.
- (9) BUTENANDT, A. & H. KUDSZUS (1935) : Z. physiol. Chem., 237; 75.
- (10) PERLMAN, W. H. (1948) : The Hormones. Vol. I, 408. Academic Press Inc., New York.
- (11) LÖWENSTEIN, B. E. & R. L. ZWEMER (1946) : Endocrinol., 39; 63.
- (12) BLOCH, K. B. (1945) : J. Biol. Chem., 157; 661.
- (13) SELYE, H. (1944) : Encyclopedia of Endocrinology. Vol. 1~4, Franks, Montreal.
- (14) NELSON, W. O. (1936) : Physiol. Revs., 16; 488.
- (15) NELSON, W. O., GAUNT, R. & M. SCHWEIZER (1943) : Endocrinol., 33; 325.
- (16) WILLIAMS, H. H. et al. (1945) : J. Biol. Chem., 161; 463, 475.
- (17) RONDONI, P., CARMINATI, V. & A. CORBELLINI (1936) : Z. physiol. Chem., 241; 71.
- (18) PINCUS, G. & W. H. PERLMAN (1943) : Vitamins & Hormones, 1; 294

Résumé

In the previous report the writer examined the changes of the amount of cholesterol in the reproductive endocrine glands of wistar strain male rats. In this report the outline of results in female rats is described. These results are summarized as follows;

1. The amount of ovarian cholesterol increases remarkably from about three weeks old and shows the maximum level on nine weeks old and decreases temporarily just before the period of opening of vagina. The onset of that re-

markable rise and this sharp fall are due to ovarian ester cholesterol, of which amount increases also at the age of about six weeks. Both types of cholesterol keep nearly constant after the period of opening of vagina. It is found that the amount of ovarian ester cholesterol shows the remarkable increase at estrus, but the sharp temporary decrease from estrus to metaestrus. The amount of ovarian cholesterol decreases by pregnancy but rises towards the end. Though ester cholesterol reduction occurs on the first of puerperium, it returns to normal at weaning.

2. The gradual rise of both types of uterine cholesterol is found from birth to the period of opening of vagina, but a sudden reduction occurs at the period of opening of vagina and thereafter the amount of cholesterol holds constant. The fair rise is seen from diestrus-proestrus, but the gradual fall continues thereafter to next diestrus.
3. The concentration of cholesterol in suprarenal body reduces gradually after birth and seems

to keep constant after the period of opening of vagina. In this course a temporary rise of ester cholesterol is found at the age of about six weeks. The remarkable accumulation of adrenal cholesterol is found during the period from diestrus to proestrus. The amount of adrenal cholesterol decreases at the onset of pregnancy, but rises gradually during pregnancy and continuous to rise for lying-in, and returns to normal at weaning.

4. The concentration of both types of liver cholesterol reduces gradually after birth, then seems to keep constant after the period of opening of vagina. The changes during normal sexual cycle are complicated. It reduces by pregnancy and shows the minimum level on the late pregnancy and the first puerperium, then returns to normal towards weaning.
5. The comparative involved changes of the level of plasma cholesterol are found throughout all periods of the experiments, but this rise and fall seems to corresponds with that in ovary or suprarenal body.

訂正： 第1, 2図のコレステロール mg/ 組織重 100mg は コレステロール mg/ 組織重 1g と訂正

外国文献抄録

Histochemical demonstration of succinic dehydrogenase in thin tissue sections by means of 2-(p-iodophenyl)-3-(p-nitrophenyl)-5-phenyl tetrazolium chloride under aerobic conditions

BJARNE PEARSON & VITTORIO DEFENDI (1954): J. Histochem. Cytochem. 2(4) 248-57.

Succinic dehydrogenase の組織内染色法は操作が煩雑で結果が不定であるので現在までに幾多の改良法が知られているがこれもその一つであつて、色素に標題の如き Tetrazolium chloride の iodophenyl と nitrophenyl の派生物を使用して発色させて良好な結果を得たと云う、又 Linderström-Lang cryostat を用いて切方を5μの厚さに切り又 incubation より以前は常に -20°C の

低温に置き aerob の状態で処置することに成功した。基質には sodium succinate の外に α-glycerophosphate, α-glycerophosphate+coenzyme I, 又 sodium malonate を用いて他の二三の脱水素酸酵素と区別しようとした。その結果腎臓等では succinic dehydrogenase と α-glycerophosphate dehydrogenase(DPN)(cytochrome) とは localization が異なることが明らかに分つた、然し α-glycerophosphate dehydrogenase の中 coenzyme I を必要とするもの (DPN) 必要としないもの (cytochrome) の区別は出来なかつた。又 malonate は succinic dehydrogenase を明らかに抑制したが他の二つの α-glycerophosphate dehydrogenase を抑制しなかつた。その他肝臓、心臓、唾液腺排泄管、副腎の glomerular zone で succinic dehydrogenase の反応が見られた。又この酵素は細胞の mitochondria と結合しているということであるが 5μ の厚さの切片でもそういうことは見られないようであつた。(森田重広)