ラットの偽妊娠期間に及ぼす脱落膜腫の影響

山田 二郎・森岡 宏至・市川 茂孝

(大阪府立大学農学部家畜繁殖学教室)

ラットにおいて妊娠後半に下垂体を除去した場合には妊娠は中絶しない^{1,2)}。ASTWOOD & GREEP³⁾ はラット胎盤に黄体刺激物質が存在することを証明した。これらのことから、妊娠黄体が偽妊娠期間よりも長く存続するのは、1 つには妊娠後半で黄体は胎盤からの luteotrophic な刺激を受けるためと考えられる。しかるに、ERSHOFF & DEUEL⁴⁾ は、たとえ胎児組織が存在しなくても、子宮に脱落膜腫を形成させるならば偽妊娠は正常妊娠の期間にまで延長することを示し、PECKHAM ら⁵⁾ も脱落膜腫による偽妊娠期間の延長を報告している。一方、子宮には黄体退行因子 (luteolytic factor) のあることが知られており⁶⁻¹⁰⁾、いくつかの報告^{7,8)} はこの黄体退行因子が子宮内膜にあることを示唆している。

本実験の結果は子宮内膜の脱落膜性変化によって偽妊娠期間が延長するが、一側子宮角が正常である場合には延長しないことを示した。

実験方法

使用動物とその管理：当研究室で累代繁殖した Wistar 系の成熟、処女雌ラットで、明時14時間（正午を中点）、暗時10時間、室温 20—30°C に調節した部屋で飼育して、性周期が連続2回以上規則正しい4日周期を示したものを実験に供した。

偽妊娠の誘起：実験期間中毎日1回午前中に腔垢を検査した。偽妊娠の誘起には腔垢が発情前期像を示した日の夕方精管結紮雄ラットの箱に入れ、翌朝腔栓を確認し、交尾の翌々日より腔垢が連続発情休止期像を示したものを偽妊娠とした。交尾後腔垢が最初に休止期像を示した日を偽妊娠の第1日とし、休止期像最後の日を偽妊娠の最終日とした。

脱落膜腫形成刺激：脱落膜腫形成刺激は機械的刺激に

Effect of deciduomata on the duration of pseudopregnancy in the rat.

YAMADA, J., H. MORIOKA & S. ICHIKAWA (Dept. Animal Reprod., Coll. Agric., Univ. Osaka Pref.). *Jap. J. Animal Reprod.* 11 (1), 1965.

よった。すなわち、エーテル麻酔下で、先端を弯曲、尖鋭にした針（径 0.5mm のピアノ線）を子宮角の分岐部より挿入し、antimesometrium 側の子宮内膜を卵管端より頸管端にわたって創傷した。

実験1：ラットを3群に分け、各群とも2—3回の正常性周期の間隔において連続3回偽妊娠させた。第2回目の偽妊娠を手術偽妊娠とし、各群はそれぞれ次のごとく処置して偽妊娠期間を比較した。

第1群 両子宮角を創傷

第2群 一側子宮角のみを創傷

第3群 偽手術

子宮の創傷手術あるいは偽手術は偽妊娠の第4日に行ない、術後4日目（偽妊娠の第8日）に開腹して脱落膜腫の状態を観察した。第1回目および第3回目の偽妊娠はなんらの処置もせず比較対照の資料とした。

実験2：14匹のラットを実験1と同様に両子宮角創傷群、一側子宮角創傷群、および偽手術の3群に分け、偽妊娠の第4日に子宮の創傷手術あるいは偽手術を行ない、第13日に屠殺して卵巣、卵管ならびに子宮を検査した。

実験成績

実験1

手術偽妊娠の第8日における開腹検査で、創傷した子宮角にはよく脱落膜腫が発達し、子宮全体がソーセージ状に腫張していた。脱落膜腫が子宮角の一部に局限したものあるいは結節状を呈したものは成績から除外した。また、創傷を加えなかつた子宮角にまれにはあるがわずかな膨らみが認められる例があつたが、これらも成績から除外した。各群12匹のラットについておのおの3つの偽妊娠の長さを第1表に示した。各個体の手術偽妊娠期間を手術前の正常偽妊娠期間と比較すると、第1群の手術偽妊娠期間はその個体の対照より3—11日長く、大部分（92%）は5日以上延長した。第2群および第3群のラットではそれぞれ平均2.1日および1.2日延長し、この延長はともに1%の危険率で有意であつた。第2群のラットで第1群と同程度の延長を示したものが2例

Table 1 Effect of induction of deciduomata and sham operation on the duration of pseudopregnancy.

Group	Rat No.	Duration of pseudopregnancy (days)		
		Before operation (I)	Operative (II)	Post-operative (III)
1 (Bi-lateral traumatization)	1	12	21	14
	2	11	19	13
	3	11	16	11
	4	11	16	12
	5	12	23	14
	6	10	18	11
	7	13	19	14
	8	12	17	13
	9	12	15	12
	10	13	19	16
	11	12	18	14
	12	12	19	14
	Mean $\pm$ S. E.	11.8 $\pm$ 0.25	18.3 $\pm$ 0.64	13.2 $\pm$ 0.42
2 (Uni-lateral traumatization)	13	11	12 R*	12
	14	10	12 L	11
	15	11	12 R	14
	16	11	13 L	12
	17	12	12 L	12
	18	12	14 L	14
	19	12	13 R	13
	20	13	15 R	16
	21	13	13 L	12
	22	11	18 L	17
	23	10	15 L	11
	24	11	13 R	13
	Mean $\pm$ S. E.	11.4 $\pm$ 0.29	13.5 $\pm$ 0.52	13.1 $\pm$ 0.54
3 (Sham operation)	25	11	15	12
	26	11	11	11
	27	10	12	12
	28	11	13	14
	29	12	12	12
	30	13	14	15
	31	11	12	14
	32	11	12	11
	33	12	13	11
	34	13	14	13
	35	14	14	14
	36	12	13	12
	Mean $\pm$ S. E.	11.8 $\pm$ 0.33	12.9 $\pm$ 0.34	12.6 $\pm$ 0.40

Roman numerals refer to successive pseudopregnancies.

* Traumatizad uterus, R : right horn ; L: left horn.

(No. 22 & No. 23) あったが、うち 1 例は第 3 回目の偽妊娠期間も 17 日で同様に延長した。

偽手術ラットの偽妊娠期間が術前の対照より有意に延長したので第 1 群および第 2 群の手術偽妊娠期間を偽手術群のそれと比較すると、第 1 群の偽妊娠期間の平均は第 3 群のそれより 5.4 日長く、両者の差は有意 ($P < 0.01$) であった。これに対し第 2 群の手術偽妊娠期間と第

3 群のそれとの間には有意差がみられなかった。

手術後に再び誘起された第 3 回目の偽妊娠の長さは各群とも第 1 回目の正常偽妊娠より僅かに長く、子宮創傷を行った第 1 群と第 2 群ではこの延長は有意 ($P < 0.01$) であった。

実験 2

偽妊娠の第 4 日に子宮創傷あるいは偽手術を行ない、

Table 2 Effects of induction of deciduomata and sham operation on the ovaries and uteri of pseudopregnant rats. Data were obtained from the rats sacrificed on the 13th day of pseudopregnancy.

Rat No.	Body wt. (g.)	Stage of vaginal smear	No. of ova osmall		Ovarian wt. (mg.)		Number and color of corpora lutea		Uterine wt. (mg.) per 100g. body wt.	
			Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left
Group 1 (bi-lateral traumatization)										
37	211	Diestrus	0	0	19	30	2, orange	7, orange	472	523
38	189	"	0	0	21	22	5, orange	5, orange	539	503
39	213	"	0	0	31	28	5, orange	4, orange	542	500
40	314	"	0	0	40	27	10, orange	3, orange	530	497
41	305	"	0	0	33	32	6, orange	5, orange	383	462
Group 2 (uni-lateral traumatization*)										
42	240	Diestrus	0	0	26	27	5, orange	4, orange	61	388
43	219	"	0	0	24	21	6, pale	4, orange	86	374
44	189	"	0	0	27	18	{5, orange 1, pale	2, orange	132	459
45	308	"	0	0	32	26	10, pale	3, pale	70	238
46	277	"	0	0	23	28	{3, orange 2, pale	{3, orange 4, pale	68	384
Group 3 (sham operation)										
47	235	Diestrus	0	0	29	29	4, pale	{3, orange 4, pale	73	70
48	200	Proestrus	6	2	26	21	5, pale	{1, orange 3, pale	76	73
49	235	Estrus	2	6	25	31	10, pale	5, pale	82	82
50	242	Diestrus	0	0	29	21	{1, orange 5, pale	0	60	81

* Left uterine horn was traumatized.

第13日に屠殺して卵巣と子宮の重量、黄体の性状ならびに排卵の有無を検査した結果を第2表に示した。腔垢は偽手術群の2例を除いていずれも屠殺時まで発情休止期像を示した。偽手術の4匹のうち2匹のラットでは屠殺日に発情が回帰し、このラットの卵管内には卵が認められた。卵巣重量は各群の間で差がなかった。黄体はいずれも直径1~1.5mmで、その数も各群の間で差はみられなかった。しかしながら、黄体の色を解剖顕微鏡下、反射光で観察した結果、両子宮角創傷ラットの黄体はいずれも淡い橙色を呈していたが、一側子宮角創傷および偽手術ラットでは黄体の大きさは両子宮角創傷ラットのそれと変わらないが白色を呈するものが観察された。

両子宮角創傷ラットの偽妊娠第13日の子宮には一様に脱落膜腫が発達しており、これは実験1の第1群あるいは第2群のラットで手術偽妊娠の第8日に観察した創傷子宮に匹敵する大きさであった。しかしながら、一側子宮角のみに脱落膜腫を形成したラットの創傷子宮角は両

子宮角創傷ラットの子宮に較べて小さく、体重100g当りの創傷子宮角の平均重量は第1群で $495.1 \pm 15.06\text{mg}$ 、第2群で $368.6 \pm 35.97\text{mg}$ で、両群の差は有意 ($P < 0.01$) であった。

考 察

正常ラットでは偽妊娠の終了にあたって一般に2通りの型で発情が回帰する。1つは腔垢が proestrus-estrus-diestrus と正常周期と同じ型を示すもの (I型) であり、他は最初の proestrus の翌日腔垢は角化を示さずに diestrus に移行したのち、正常性周期が回復する型 (II型) である。また、偽妊娠中に外科手術 (子宮創傷または偽手術) をうけたラットでは、最初にほとんどが角化細胞から成る estrus 像が現われることがある (III型)。予備実験として偽妊娠の末期に腔垢がはじめて proestrus 像を示した日の翌日 (III型のラットでは最初の vaginal estrus の日) 卵管内の卵の有無をしらべた

結果, I 型のラットでは 8 例中 7 例, II 型では 5 例中 3 例, III 型では 4 例全部に排卵が認められた。また, 実験 2 において, 偽妊娠第 13 日の屠殺日にはじめて proestrus 像を示したラットの卵管内に卵が認められた。これらの観察結果は, III 型のラットでは勿論, おそらく II 型のラットでも最初の排卵は腔垢上から偽妊娠中最後の diestrus の日の夜起ると考えられる。それ故, 最後の diestrus の日を偽妊娠の最終日とするのが妥当であろう。

本実験において一側子宮角のみに脱落膜腫を形成したラットの偽妊娠期間は偽手術ラットのそれと較べて有意な延長を示さなかった。われわれのこの結果は, 一側子宮角に脱落膜腫を形成して偽妊娠期間が延長したという ERSHOFF ら⁴⁾, PECKHAM ら⁵⁾, あるいは DE FEO¹¹⁾ の結果と一致しない。この相異がいかなる原因によるか明らかでないが, 用いたラットの系統間の差異によるのかも知れない。あるいはまた, ERSHOFF らおよび PECKHAM らは子宮内膜の刺激として子宮腔内に糸を通し, そのまま糸を残しておくという方法を用いたため, 子宮内異物としての糸の影響によるのかも知れない。本研究では黄体機能の直接的証明を行わなかったが, 実験 2 における偽妊娠第 13 日の黄体の肉眼的観察で, 一側子宮角のみに脱落膜腫を形成したラットの黄体は偽手術ラットのそれと類似して一部退行の様相を呈していた。また, この時期における創傷子宮角の重量は一側子宮角創傷群が両子宮角創傷群よりも有意に小さかった。ERSHOFF ら⁴⁾ は一側子宮角に形成された脱落膜腫は偽妊娠の第 10 日に退行の最初の徴候を示し, 第 12 あるいは第 14 日には脱落膜細胞は一層壊死の様相を呈すると述べている。これらのことから一側子宮角のみに脱落膜腫を形成したラットの黄体は偽妊娠の第 13 日頃にはすでに退行するように思われる。

両子宮角に脱落膜腫を形成したラットでは偽妊娠期間が有意に延長した。脱落膜腫形成によるこの延長はいかなる理由によるのであろうか。考えられる可能性として次の 3 つを挙げるができるかも知れない。

第 1 は脱落膜組織からの黄体維持因子の生産, 分泌の可能性である。しかし, 馬の myometrial cup のほかに母体性胎盤から性腺刺激ホルモンが分泌されるという報告はない。第 2 は脱落膜腫形成による子宮の拡張刺激の可能性である。しかしながら, 黄体の命数に及ぼす子宮拡張の効果はラットにおいては否定的である^{12,13)}。第 3 は内膜の脱落膜性変化による子宮の黄体退行因子消失の可能性である。PERRY & ROWLANDS⁹⁾ によれば, 不妊交尾後 5 日目に子宮を除去された Wistar 系ラットの偽妊

娠期間は平均 19.4 日で, 子宮除去前の偽妊娠期間より 6.5 日長かった。われわれは彼等と同じように Wistar 系ラットを用いて, 不妊交尾後 5 日目に両子宮角を創傷すると偽妊娠期間は子宮除去と全く同じように 6.5 日延長することを示した。

要 約

Wistar 系ラットを用いて, 偽妊娠期間に及ぼす脱落膜腫の影響をしらべた。

偽妊娠は精管結紮雄ラットと交尾させて誘起し, 交尾後腔垢が最初に発情休止期像を示した日を偽妊娠の第 1 日, 連続休止期像最後の日を偽妊娠の最終日とした。

偽妊娠の第 4 日に両子宮角を創傷し, 子宮全体に脱落膜腫を形成したラットの偽妊娠期間は平均 18.3 日で, 偽手術ラットの 12.9 日より有意に長かった。一方, 一側子宮角のみに脱落膜腫を形成したラットの偽妊娠期間は 13.5 日で, 偽手術ラットのそれとの間に有意差がみられなかった。

一側子宮角創傷および偽手術ラットの偽妊娠第 13 日における黄体には一部に退行性外観が観察されたが, 両子宮角創傷ラットではこのような白色化黄体はみられなかった。さらに, 一側子宮角創傷ラットの偽妊娠第 13 日における創傷子宮角の重量は両子宮角創傷ラットのそれより有意に小さかった。

これらの観察結果は両子宮角に脱落膜腫を形成させることにより偽妊娠黄体の命数が延長するが, 一側子宮角が正常である場合には偽妊娠黄体は正常時に退行することを示唆している。

(1964. 10. 9 受付)

文 献

- 1) PENCHARZ, R. I. & J. A. LONG: *Am. J. Anat.* **53**, 117, 1933.
- 2) SELYE, H., J. B. COLLIP & D. L. THOMSON: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **30**, 589, 1933.
- 3) ASTWOOD, E. B. & R. O. GREEP: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **38**, 713, 1938.
- 4) ERSHOFF, B. H. & H. J. DEUEL: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **54**, 167, 1943.
- 5) PECKHAM, B. M. & R. R. GREENE: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **69**, 417, 1948.
- 6) BRADBURY, J. T.: *Anat. Rec.* **70**, Suppl., 51, 1937.
- 7) HECHTER, O., M. FRAENKEL, M. LEV & S. SOSKIN: *Endocrinol.* **26**, 680, 1940.
- 8) BRADBURY, J. T., W. E. BROWN & L. A. GRAY: *Recent Prog. Hormone Res.* **5**, 151, 1950.
- 9) PERRY, J. S. & I. W. ROWLANDS: *J. Repr.*

- od. Fertil.* **2**, 332, 1961. 10) SILBIGER, M. & I. J. T. : *Endocrinol.* **29**, 393, 1941. 13) GREENE, R. ROTHCHILD : *Fed. Proc.* **20**, 186, 1961. 11) DE FEO, R. : *Endocrinol.* **29**, 1026, 1941. V. J. : *Endocrinol.* **72**, 305, 1963. 12) BRADBURY,

Summary

Using the Wistar strain rats, the authors investigated the effect of deciduomata on the duration of pseudopregnancy.

Pseudopregnancy was induced by mating with vasectomized males. The first day of vaginal diestrus after mating was designated day one and the last day of the successive diestrus the last day of the pseudopregnancy. Deciduomata was induced by traumatization of the endometrium on the 4th day of pseudopregnancy.

The average length of pseudopregnancy of the rats bearing the massive deciduoma in the bi-lateral uteri was significantly prolonged to 18.3 days, compared with 12.9 days of the sham-operated control rats. On the other hand, no significant prolongation of pseudopregnancy was observed in the rats bearing uni-lateral deciduomata.

In the bi-laterally traumatized rats, no regressive corpus luteum was observed on the 13th day of pseudopregnancy, though some of the corpora lutea of both the sham-operated and the uni-laterally traumatized rats exhibited already a retrogressive aspect at this time. Moreover, on the 13th day of pseudopregnancy the weight of the decidual uterus of the uni-laterally traumatized rats was significantly smaller than the uterus of the bi-laterally traumatized rats.

These observations indicate that the induction of deciduoma in the bi-lateral uteri prolongs the life-span of corpora lutea and that when the uni-lateral uterus was left without treatment their corpora lutea might regress at the normal time.