ラットの排卵時期に対する卵胞ホルモンの影響について

豊 田 裕・江 藤 禎 一

(東大農学部家畜生理学研究室)

性周期において卵巣ホルモンが下垂体の分泌機能を如何に調節しているかと云う問題は、以前から数多くの研究の対象となつているにも拘らず、いまだ不明の点が多いように思われる。従来、この問題を解明すべくラットを用いてなされた研究の多くは、相当長期間の連続処置に基づくもののようであつた^{1,2)}。しかし投与期間の長短によつて現われる反応が著しく異なることは既に指摘されている所であり³⁾、4日或は5日を単位とするラットの性周期について考察するにはこれに対応する短期間の投与が有意義である。かかる目的に沿う最も簡単な実験は、性周期内の種々の時期に卵巣ホルモンを投与しその結果性周期がどのようにずれるかを観察することであろう。この簡単な実験が、初期の研究者達によつてほとんどかえりみられなかつた一つの大きな原因は、ラットの排卵現象が明確に把握されていながつた為と考えられる。

然るに、近年 EVERETT 等の研究によつてこの点の解明は大いに進みラットの排卵も兎などと同様中枢神経系の支配下に発現することが明らかになつた^{4,5)}。更にこの排卵誘起機構の興奮性にはほぼ 24 時間の周期性が備わつていように見える^{5,6)}。かくして卵巣ホルモンの投与による性周期のずれを排卵時期の移動に着目して検索することに興味が持たれる。

これに関連し、卵胞ホルモンを用いて従来なされた実験を概観するに、MERCKEL & NELSON⁷⁾が正常雌ラットの発情期に投与して黄体の賦活と新しい黄体形成の抑制とを観察し、また EVERETT も 5 日周期ラットの発情休止期第 2 日の投与で排卵が約 24 時間促進されることを見出し LH の放出が刺激されたことを証明しているが⁷⁾、他の時期に関しては第 3 日になると促進効果がなくなること及び第 1 日では偽妊娠状態が誘起されることを指摘している程度で⁹⁾、投与時期と反応との関係を系統的に調べその結果から正常性周期の推察を試みた実験は未だ十分なされていないようである。ここに我々は極めて規則正しい性周期を画いている 4 日周期のラットを用い、その周期の全域に亘つて卵胞ホルモンの投与時刻

と排卵時期の移動との関係を検索し性周期の調節機構を理解する手掛りを得ようと試みた。

実験方法

使用動物はすべて当研究室累代繁殖の Wistar 系成熟雌ラット(体重 150~240g)で、第 1 表中、動物番号が 140 以上のものは実験開始の約 1 カ月前から午前 5 時点燈午後 7 時消燈の照明時間調節棚内で飼育していたものである。使用せんとする動物については毎日一度、陰垢検査を行つて性周期を観察し、陰垢像の正確な 4 日周期が 2 度以上連続した直後の周期において、すべての実験を行つた。この周期が偶発的に不規則になる率は、照明時間非調節群で 5.8%，調節群で 2.8%に過ぎない。これらわずかの不規則化はすべて周期の延長であり、短縮した例は我々の観察中には 1 例もなかつた¹⁰⁾。従つて、本実験に使用した周期が偶発的に短縮する可能性は、殆んどないものと考えられる。延長する場合には、休止期が延びるものと、発情期又は発情前期が延長するものがあるが、前者がその大部分を占める。

正常な 4 日周期は、発情休止期像を示す日が 2 日一発情休止期前半(Ⅳ期)及び発情休止期後半(Ⅴ期)一と発情前期像を示す日(Ⅰ期)及び発情期を示す日(Ⅲ期)それぞれ 1 日とで構成されている。このような規則正しい周期を画いている動物においては、Ⅰ期の日の午後 2 時から 4 時の間に視床下部に興奮が起り、その刺激によつて下垂体から LH が放出され、その夜、規則正しく排卵の起こることが確認され¹¹⁾、実際の排卵時刻は検査されていないが、人工照明により昼夜を逆転した際の結果から考え、午前 1~3 時頃と推定される¹²⁾。本実験においては、この視床下部興奮の時刻から次回の興奮時刻迄を性周期の一単位と見做し、この間の種々の時期に投与された卵胞ホルモンが次回の LH 放出によつて起こるべき排卵に与える影響を検索した。

卵胞ホルモンは結晶 estrone を用いた。EVERETT 或は MERCKEL & NELSON が用いたのは estradiol benzoate (前者 50 µg; 後者 400~500RU) であり、これと estrone の効力を比較するのは困難であるが、一応ここでは主に 150 µg の投与量で注射時刻に基づく反応の相違の比較を行つた。このほかにもいくつかの用量を

The effect of estrogen on the ovulation time in the cyclic rat. TOYODA, Y. & T. ETO (Lab. Vet. Physiol., Fac. Agric., Univer. Tokyo) *Jap. J. Animal Reprod.* 4, (4).

第1表 卵胞ホルモン投与による性周期の変化

動物 番号	注射 量 μg	腔 垢 像										剖検 時刻	子宮 水腫 数	排卵 判定	動物 番号	注射 量 μg	腔 垢 像										剖検 時刻	子宮 水腫 数	排卵 判定																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
		I	III	VI	V ₂	I	III	VI	V ₂	I	III						I	III	VI	V ₂	I	III																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
無処置																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		</

註 ↓↑ 卵胞ホルモン注射

+ 部検

網面は腔垢像

*1 卵胞ホルモン注射時刻

△ Nembutal 注射 (14 時)

上段 発情期

切断端より貯溜液の流

▽ 同上 (16 時)

中段 発情前期及び

*2 出の見られるもの +

— — — — — 正常排卵時刻

発情後期

程度の著しいもの +

下段 発情休止期

*3 開腹の際左側卵巢及び

卵管剔出, 排卵なし

判定 -1, +1 は, 夫々 1 日遅延或は促進を意味する

用いたので、結局、本実験で使用した量は 1.5~500 μ g であつた。これらの estrone は夫々が 0.15cc 中に含まれるよう (500 μ g のみ 0.3cc) 落花生油に溶し、第 1 表に示された各時刻に単一皮下注射した。

注射後は朝夕 2 度陰垢検査を行つて観察を続け、適宜の時期にエーテルで殺し、排卵の有無、子宮、卵巢の状態等を観察した。排卵の有無は卵管内卵子の存否によつた¹⁸⁾。子宮水腫は子宮腔内に水分の貯溜が見られ、切断端より貯溜液の流出したものを(+)、その程度の著しいものを(++)と記載した。卵巢の一部は、Bouin 固定、パラフィン包埋によつて 10 μ の連続切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色を行つて排卵の判定を確認するほか、黄体所見を排卵時刻推定の参考にした。

一部の動物については、排卵の見られると思われる日の午前 8 時から 11 時の間にエーテル麻酔下で開腹して卵管を観察し、透明に膨脹した部分の認められたものは陽性として剖検に処し、堅く緊つた状態のものは排卵しなかつたものとしてその後も生存せしめ、観察を続けた。

視床下部興奮抑制剤としては Abbott 製 Nembutal (pentobarbital sodium) を用い、40mg/kg の腹腔内注射を行つた。

実験結果

実験結果を一括して第 1 表に示す。我々が排卵の判定に用いた卵管内卵子は、正常周期における排卵の際には排卵の起こつた日の朝、即ちⅢ期の午前中に見られるものである。これらはⅢ期の夕方には未だ認め得るが、その周囲を稠密に取囲んでいた顆粒膜細胞が既に不鮮明になり卵子は卵管内を移動し易くなつてゐる。更にその翌朝になると我々の方法では認め得なくなる。従つて、午前中の剖検で卵管内卵子の明瞭に認められたものでは排卵はその前夜に起こつたものとほぼ推定し得る。本実験においては、この排卵所見に基づき、他に種々の点を考え合わせて排卵時期の移動に関し判断を下したのであるが以下その判定の吟味を中心に若干の補足を加える。

1. 発情前期 (Ⅰ期) 午後投与例 (第Ⅰ群)

Ⅰ期の午後 5 時に投与した。この時刻には排卵の爲の LH 放出は既に終つてゐる管であり、この際の排卵が正常通りに起こつたことは陰垢像からも明らかに示されている。即ち、翌日 (投与後第 1 日) は予定通り発情期像を示し、投与後第 2 日 (Ⅳ期予定日) には角化及び有核上皮の中に白血球を混じた発情後期像を示し、発情期像の延長は見られなかつた。第 3 日には休止期像が現われ次回発情期像の出現も正常より 1~2 日遅れた。この発情期に解剖して検査するに、両例の卵巢に新しい黄体が

確認された。これらの黄体においては内英膜と顆粒膜との境をなしていた基底膜が全く消失し顆粒膜層内への毛細血管の侵入が顕著である。細胞層は周辺ほど黄体化の傾向を示して明るく、中心に行くほどヘマトキシリンに濃染する。あるものでは中心腔は不規則な形をして小さく細胞の配列は排卵当時の様相を残していて破裂口の位置を認め得る。他のものでは破裂口は全く閉じて認められず中心腔は拡大して内面の凹凸は少くなり中に液を含む。周囲の濃染していた細胞層は消失して黄体化は一番内側にまで及び細胞の配列は整然としてくる。血管が内壁近くまで達していることもある。これらの状態は PEDERSON¹⁴⁾ が 4 日周期のラットで排卵後それぞれ 8~10 時間、12~13 時間の黄体として記述したものに对应する。これらのことから本群では、排卵は剖検の前夜、即ち正常よりも 1 日又は 2 日遅れて起こつたものと推定される。

2. 発情期 (Ⅲ期) 投与例 (第Ⅱ群)

Ⅲ期の午前及び午後に 150 μ g を投与した。翌朝は、有核及び角化上皮とわずかな白血球から成る陰垢像を示し、その日の夕方から翌日にかけて発情期像が現われたが、正常な場合に発情前期が現われる筈の第 3 日にはすべてが休止期になり以後この状態が 2~3 日続いた。従つて発情期は正常の場合よりも 2~3 日遅れて出現する。この時期に剖検し、全例に排卵を認めた。

投与後 32~40 時間で現われる発情期像は、投与した卵胞ホルモンの直接作用によるもので、次のことから排卵を伴ふものと考えられる。もし、ここで排卵が見られるとすれば卵巢は前日、即ちⅣ期相当日に LH の作用を受けねばならない。しかしこの時期には、性腺刺激ホルモン (HCG) に対する卵巢の感受性¹⁵⁾も、下垂体の排卵ホルモン含量¹⁶⁾も極めて低いのである。更にこの点を確認する為、別に、Ⅲ期の午後 5~6 時に 150 μ g の投与を受けた 4 例を、投与後 38 (Ⅴ期予定日午前 7 時)、42 (同正午)、48 (同午後 6 時)、60 (Ⅰ期予定日午前 5 時) の各時間に殺し排卵を検査した。卵管拡張、排卵共、全例陰性であつた。依つて本群では次に起こるべき排卵が約 2 日又は 3 日遅延したと判定される。

遅延効果は午後投与例において最も著しかつたので、この時期に 15 及び 1.5 μ g を投与し投与量と遅延効果との関係を検索した。その結果、投与量の減少に伴つて遅延日数も減ずることが認められ、1.5 μ g では陰垢像、排卵時期共に全く変化を認めなかつた。従つて、ここに現われた遅延効果は投与された卵胞ホルモンの作用に基づくものであつて、注射に伴う非特異的な刺激によるものでないことが明らかである。

なお, No. 464 (15 μ g) 及び No. 466 (1.5 μ g) の 2 例は陰垢像から排卵時期を判断したものである。

3. 発情休止期前半 (Ⅳ期) 午前 1 時投与例 (第Ⅲ群)

投与時刻の陰垢像は変異が大きく、ほとんど角化上皮のみのものから、角化上皮が消失し有核上皮と白血球だけのものに至るまで種々の移行型が存在する。しかしその大部分は LONG & EVANS¹⁷⁾ の metestrus に対応するものと見做され、恐らくこのあたりで発情期像から休止期像へのかなり急激な移行が行なわれているものと推察される。投与時の陰垢像と遅延日数との間に明瞭な関係は見られなかつた。

4. Ⅳ期午前 5 時～午後 5 時投与例 (第Ⅳ～Ⅶ群)

Ⅳ期の午前 5 時から午後 5 時までの種々な時刻に投与した。その結果、発情休止期像を示す日は短縮され、正常周期においては発情前期像を呈示すべき日にほとんどが発情期像を示した。大部分のものはこの時期に解剖して排卵の有無を検査した。

午後 0 時 30 分迄に投与した 31 例 (第Ⅳ～Ⅶ群) 中 10 例に排卵を認め、卵巣には新しい黄体が確認された。依つてこれらの動物では排卵が約 1 日早められたと判定される。促進されない動物における排卵の時期を知る為に、午前 5 時投与例 (第Ⅳ群) 中、開腹観察で排卵陰性と判定された 4 例をその後も生存せしめ、翌日即ちⅢ期予定日に剖検したところ全例に排卵を認めた。従つて促進されなかつたものの排卵時期は正常通りであると判断される。なお No. 396 は開腹の際、左側卵管の判定が困難であつたのでこれを卵巣と共に摘出し排卵の有無を検査したが陰性であつた。翌朝の剖検により右側卵管に 7 箇の卵子を認めた。

投与時刻が午後 5 時以後になると促進効果は得られなくなる。しかしこの場合、一日程でなく例えば半日位促進されることも考えられるので、第Ⅶ群 Nos. 192 & 193 の 2 例をⅠ期予定日の午後 10 時に剖検したが、排卵は見られず、子宮は強度の充血、水腫を示し、充血した卵巣には大きな卵胞の存在を肉眼で認め得た。No. 193 の卵巣には preovulatory swelling の過程にある 10 箇の卵胞を認めた。従つてこれらの動物においては排卵が間近にせまっていることが示される。翌朝剖検した 2 例 (Nos. 180 & 182) では排卵が明瞭に認められた。これらのことから排卵の時期は正常通りであると推定されるが、更に、この場合における視床下部興奮の時刻も正常と変りないか否かを確める為に、Ⅰ期予定日の午後 2 時及び午後 4 時にそれぞれ 2 例を Nembutal で麻酔し、翌朝剖検した (第Ⅶ群)。2 時に注射された例では排卵は見られず、卵巣には大きな卵胞が多数存在するのみで新

第 2 表 卵胞ホルモン投与による排卵時期の移動

注射日	注射時刻	注射量 μ g	排卵時期の移動					平均
			-3	-2	-1	0	1	
発情前期	17.00	150		1	1			-1.5
発情期	9.00	150	1	2				-2.3
	17.00	150	4	1				-2.8
	"	15		1	2			-1.3
	"	1.5				3		0
発情 休止期 前半	1.00	150		2	4	1		-1.1
	5.00	500				6	7	0.25
	9.00～	50-500				10	2	0.41
	10.00	50-500				5	1	0.17
	12.00	150-250				17		0
発情休止 期 後半	9.00	150-250				5		0
発情前期	9.00	250				2		0

しい黄体は認められなかつた。4 時に注射を受けたものには排卵及び新しい黄体が明瞭に認められた。従つて視床下部の興奮時刻は午後 2 時から 4 時の間であつて正常と変りないことが示される。以上の結果から、午後 5 時投与例では視床下部の興奮時刻も排卵時刻も変化を受けないことが知られた。

Ⅰ期予定日の剖検で排卵の認められなかつたもの 9 例 (Nos. 96, 110; 93; 362, 364; 177; 115, 511, 及び 482) につき組織検査を行つたが新しい黄体は全く認められなかつた。このような排卵の促進されなかつた動物においては LH が 1 日早く放出されなかつたのか、或は LH 放出の促進は起こつたが放出量が少い為に排卵に到らなかつたのかが問題になる。もし後者であるならば、不十分な LH の作用の跡が認め得るものと考え、卵胞壁の黄体化、preovulatory swelling の徴候等に注目して鏡検したが、LH の作用の跡を明瞭に認めることは出来なかつた。恐らく、かかる動物においては LH の放出が 1 日早く起り得たとしても極めて微量であつたと推察される。

以上の結果より、本実験群においては、早朝から正午附近までに投与を受けたもののうち、一部のものにおいて排卵が約 24 時間促進されるが、他は変化を受けないものと判定される。

なお、別に、午後 5 時に 150 μ g の投与を受けた 2 例について投与後の陰垢像を観察したところ、2 例共投与後第 2 日 (Ⅰ期予定日) の夕方には発情期像になり、翌日 (Ⅲ期予定日) も正常通り発情期像を示し、第 4 日 (Ⅳ期予定日) には休止期像が現われ翌日も休止期像であつて正常周期と殆ど変らなかつた。うち 1 例はその後観察を続けたが以後規則正しい 4 日周期を 7 回くり返し正常と全く変らなかつたので観察を切つた。

5) 発情休止期後半 (Ⅴ期) 投与例 (第Ⅷ群)

Ⅴ期の午前 9 時に 250 μ g (3 例)、9 時 20 分に 150 μ g

第1図 Estrone (50~500 μ g) の投与時刻
(横軸)と排卵時期の移動(縦軸)との関係

(2例)を投与し、うち2例はI期予定日に、他の3例はIII期予定日に剖検した。前者に排卵は認められず、後者には見られたので排卵時期は正常通りと推定される。

発情休止期に投与した量は結局 50~500 μ g であったが、この範囲では投与量による反応の差は認められなかった。従つて第2表及び第1図では一括して記載した。

6) 発情前期 (I期) 午前投与例 (第X群)

I期の午前9時に 250 μ g を投与し翌日剖検して正常通り排卵を認めた。この場合、排卵数が多いに拘らず子宮がI期の状態を示していたのは、投与された卵胞ホルモンが直接子宮に働いた為と考えられる。

一般に、子宮の状態と排卵の有無の間には明瞭な関係が存在し、排卵したものでは水分貯溜がなく正常周期のIII期に見られる状態を示し、排卵の見られなかったものでは、充血、水腫が顕著でI期に近い状態を示していた。しかし排卵数の少ないもの(例 Nos. 112 & 156)では、むしろI期に近い状態を示していた。これらの動物においては、排卵に到らなかった卵胞から卵胞ホルモンの分泌が継続しているものと思われる。

以上を要約すると、estrone の投与時刻と排卵時期の移動との間には次のような関係が存在する(第2表、第1図)。

- 1) 発情期から発情休止期に移る時期の夜中から早朝にかけて遅延効果は急激に減退し促進効果が現われる。
- 2) 促進効果は、投与時期が次の排卵に近づくと消失する。
- 3) 遅延効果は発情期午後にも最も強く、それよりもさかのぼると減退の傾向を見せる。
- 4) 排卵はほぼ 24 時間を単位として移動するようにみられる。

考 察

卵胞ホルモン(以下卵胞ホと略)の下垂体分泌機能に

対する作用を、その投与期間に着目して概観すると、一般に促進効果は短期間投与に限つて現われ、長期に亘つて投与を続けた場合には常に抑制効果の現われる傾向が見られる³⁾。このことから卵胞ホの作用は下垂体性腺刺激ホルモン¹⁵⁾の放出を刺激することであると推察が BROWN 等¹⁵⁾によつてなされた。この考えに依れば、長期間投与の際の抑制効果は、それが出尽してしまつた状態と解され、長期間投与の際に下垂体の性腺刺激ホルモン含量が低下すること¹⁹⁻²¹⁾もよく説明される。しかし、卵巣の重量又は組織像に抑制効果が現われるには黄体形成等の刺激効果に比し長期間を要する為、短期間投与では検出困難であつたのかも知れない。実際、同じ期間の投与で刺激、抑制の両効果が得られている²²⁻²⁴⁾。ここでは、正常性周期において卵胞ホが下垂体の分泌機能にいかん抑制し、又促進しているかが問題である。

また、投与量の大小によつても反応の著しく異なることが示されており^{23,24)}正常性周期の調節機序を理解するには生理的範囲の投与量を用いることが望ましい。本実験において使用した量は、例えば去勢雌ラットに発情期腔垢像の誘起に必要な量²⁵⁻²⁷⁾などに比し遙かに多量であるが、これの投与によつて排卵が遅れたもの(No. 383)においても、変らなかつたもの(前述)においても、その後の周期に混乱は見られず正常通りであつたこと、及び卵巣からの卵胞ホが既に血中を循環していると思われるV期又はI期に投与したのでは影響のないこと等から生理的範囲を甚しく超えたものではないと推察される。

以上のことから、本実験の成績は正常周期における卵胞ホの作用を推察するに際し十分役立ち得ると考えられるので、以下若干の考察を試みる。

ラットではモルモット等と同様、卵胞は一周期のほぼ全期間を通して発育を遂げ排卵に到ると云われている²⁸⁾。BOLING 等²⁹⁾の観察によれば、正常性周期において排卵すべき卵胞は前の排卵の直前頃から発育を開始し以後発情休止期の間はほぼ一定の速度で成長を続けることが示されている。一方、我々が性周期の各時期に去勢し以後の腔垢像を観察した結果によれば(未発表)、N期の午前10時に去勢したものは発情前期も発情期も全く現われなく、V期の午前10時に行つた場合には翌日は予定通りに発情前期を示すが、翌々日の朝には既に発情休止期の像を示している。I期の午前10時去勢では正常通り翌朝発情期を示す。従つて卵胞ホルモンの分泌は、恐らくN期の夕方からV期の早朝にかけて開始されるものと推察される。正常性周期における子宮所見からもほぼ同様のことが推察される¹⁶⁾。本実験の成績をこれらの事実と対照すれば次の関係が導かれる、即ち卵胞ホの分泌が

始まる少し前に外部から卵胞ホを与えると排卵は促進される、未だ分泌開始までに間のある時期に与えたのでは抑制される、分泌が開始されてから与えても効果がない。

この結果は、幼若ラットに卵胞ホを比較的短期間投与した際の反応に極めて類似している。PRICE & ORTIZ²⁹⁾の結果によれば、非常に幼い時期から注射を開始した場合には卵巣の発育は全く阻止されるが、注射の開始時期が春機発動に近づくにつれて抑制効果は減退して刺激効果が現われ、卵巣は対照に比して重量を増し黄体形成が見られる。この黄体形成が下垂体からの LH 放出に基づくことは明瞭である³⁰⁾。FEVOLD 等³¹⁾は FSH 及び HCG と卵胞ホとの協同作用を吟味して幼若動物に卵胞ホを投与した場合、下垂体からは LH が分泌されていることを証明した。多数の研究者が観察している卵胞ホ連続投与による幼若卵巣の発育停止は FSH の分泌抑制に帰せられている^{1,2)}。かくして、幼若動物に投与された卵胞ホの作用は FSH 分泌の抑制と LH 分泌の促進であることが示される。未だ未熟な卵胞は FSH の分泌抑制によつて成長を阻止され、より発育した卵胞は予定よりも早く LH の作用を受け排卵が促進される。

本実験の結果に、上の関係をそのまま当てはめることが可能である。排卵遅延効果はⅢ期の夕方に最も著しかったから、性周期内で FSH が卵胞の成熟に最も必要なのは恐らくこの附近であろう。この期間を経て成熟した卵胞はやがて卵胞ホの分泌を開始し、それは下垂体の FSH 分泌を抑え、LH 分泌を促す。この時期になつてから卵胞ホを投与すれば、それによつて LH 分泌の促進は加速され排卵が早められる。この推論は MOORE & PRICE³²⁾の唱道以来、性周期の説明として広く知られているものと同一考えである。

しかし、この考えは少くともラットに関しては幾つかの点で再検討されねばならない。

第一に、排卵を起こさせる性腺刺激ホルモンは、卵胞ホの刺激によつて直接に分泌されるものではなく、視床下部からの刺激によつて短時間内に下垂体から放出されるものである。この視床下部の興奮性はほぼ 24 時間の周期性を備えており、麻酔によつて興奮を抑えれば翌日の同時刻迄興奮は起こらない。しかし、この間卵胞は維持され、卵胞ホの分泌は継続しているのである⁵⁾。従つて、卵胞を成熟させ卵胞ホを分泌させる性腺刺激ホルモンと排卵を起こさせる性腺刺激ホルモンとは、一応、別な機構の支配の下に分泌されると考えねばならない。

第二に、上述の場合、前者が FSH であり後者が LH であるとも断定し得ない。下垂体別出幼若雌ラットの卵巣から卵胞ホを分泌させるには FSH だけでなく LH も

必要であるから³³⁾、性周期内において卵胞から卵胞ホを分泌させる過程にも LH が働いていると推察される。排卵ホルモンとして放出されるものが LH だけであると云う証明も未だない。

かくして、現段階では次の様に推察するのが妥当と思われる「卵胞ホルモンは、排卵を起こさせる性腺刺激ホルモンの放出機構に対しては促進的に働き、卵胞を成熟させる性腺刺激ホルモンの分泌機構に対しては抑制的に働くのではなからうか」。

次に、卵胞ホ自身が、直接働いたのか、或は何等かの形で間接的に作用したのが問題になる。本実験では、外部から与えたホルモンの外に、動物の卵巣自身から分泌されたものも同時に体内を循環していることに注意せねばならない。従来、ラットを用いて卵胞ホによる LH 分泌の促進を示した実験は、筆者の知る限りにおいて、すべてこの状態のものであつた。然るに BRADBURY³⁴⁾は幼若ラットに卵胞ホを投与し、投与後 72~96 時間で下垂体の性腺刺激ホルモン含量が低下し、それに続いて卵巣重量が増加することを観察しているが、投与の 24~48 時間前に去勢したものでは性腺刺激ホルモンの放出を意味する含量の低下が得られぬことを報じている。卵胞ホ以外の何物かが性腺刺激ホルモンの放出に必要であることを、この結果は示しているように思われる。従つて投与された卵胞ホが卵巣から分泌されている何物かと協同して働く可能性、或は卵巣機能に影響することによつて間接的に働いている可能性などについても十分考慮せねばならない。

卵胞ホルモンがラットの黄体を賦活することは古くから知られている^{7,9,34~36)}。MARCKEL & NELSON⁷⁾は正常性周期の発情期に 400~500RU の estradiol benzoate を単一投与し偽妊娠様の状態を誘起した。正常性周期内の黄体は、排卵後発情休止期の終り頃迄は賦活され得る状態にあることが示唆されているので³⁷⁾、卵胞ホの作用機構の中で、それが黄体を賦活し黄体ホルモンの分泌を刺激する経路が重要な役割を演じているように思われる。

黄体ホルモンがラットの発情及び排卵を抑制することは周知の事実である^{38~40)}が、更に EVERETT⁹⁾は 4 日或は 5 日周期ラットの発情休止期に黄体ホルモンを投与して次の排卵に対する影響を調べ、投与時期によつて反応が全く異なることを示した。即ち 4 日周期の休止期第 1 日に投与すると次の排卵を 1 日遅らせるが第 2 日投与では影響がない、更に第 3 日 (5 日周期の場合) になると排卵を 1 日促進させる。注目すべきことは、投与時期に伴う排卵時期の移動が卵胞ホを投与した場合に 1 日遅れた形で相似していることである。

本実験での促進効果も遅延効果も、体外から投与された卵胞ホと、それに刺戟されて体内で分泌された黄体ホルモンとの協同作用の結果と見るのが最も妥当と思われる。勿論、この遅延効果が卵胞成熟の抑制に基づくものか、黄体の賦活に依るものかは、本実験の範囲内では決定し得ないが、恐らく両者共、起こっていると思像される。性腺刺戟ホルモンの分泌抑制と黄体刺戟ホルモン(催乳ホルモン)の分泌促進とが相伴つて起こることは十分考えられる。

本実験で得られた排卵の抑制は EVERETT 或は MERCKEL & NELSON が得たものに比し遙かに弱いものである。前川⁹⁶⁾の実験によれば estrone は estradiol benzoate に比しラットの黄体刺戟作用が弱いことは示されているが、DURY & BRADBURY⁴¹⁾は 30~100 μ g の estrone で偽妊娠に相当する長期間の発情休止期を得ているので、卵胞ホルモンの種類に基づくとも考えられない。動物の感受性の違いなどに問題があるものと思われる。

卵胞ホの直接の作用点を吟味することは本実験の範囲外である。卵胞ホが下垂体からの LTH 分泌を刺戟することによつて黄体を賦活するのか、黄体に作用して LTH に対する黄体の感受性を高めることによるのかは未解の問題と思われる。促進効果に関しては、発情物質が卵胞に直接働いて下垂体性腺刺戟ホルモンと協働作用を呈することが示されているので、42, 43) 本実験の促進効果においても、卵胞ホの直接作用が何等かの役割を演じている可能性を無視することは出来ない。

(1958. 12. 20. 受付)

文 献

- 1) FEVOLD, H. L.: in ALLEN (Ed.): Sex and internal secretions, 2nd Ed. 966, Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1939. 2) BURROWS, H.: Biological Actions of Sex Hormones, 2nd Ed. Cambridge Univ. Press, 1949. 3) BRADBURY, J. T.: *Endocrinol.* **41**, 501, 1947. 4) EVERETT, J. W., C. H. SAWYER & J. E. MARKEE: *ibid.* **44**, 234, 1949. 5) EVERETT, J. W. & C. H. SAWYER: *ibid.* **47**, 198, 1950. 6) EVERETT, J. W. & C. H. SAWYER: *ibid.* **45**, 581, 1949. 7) MERCKEL, C. & W. O. NELSON: *Anat. Rec.* **76**, 391, 1940. 8) EVERETT, J. W.: *Endocrinol.* **43**, 389, 1948. 9) EVERETT, J. W.: *Anat. Rec.* **94**, 517, 1946. 10) 江藤(禎)・豊田(裕)・星(冬): 本誌 **3**, 113, 1958. 11) 江藤(禎)・豊田(裕)・星(冬): 本誌 **4**, 83, 1958. 12) 尾川(昭)・鈴木(善): 本誌 **3**, 75, 1957. 13) 江藤(禎)・今道(友)・星(冬): 本誌 **1**, 11, 1955. 14) PEDERSON, E. A.: *Am. J. Anat.* **88**, 397, 1951. 15) ETO, T. & T. IMAMICHI: *Endocrinol. Japon.* **2**, 149, 1955. 16) 江藤(禎)・豊田(裕)・星(冬): 本誌 **4**, 86, 1958. 17) LONG, J. A. & H. M. EVANS: *Memoirs of the Univ. California* **6**, 1, 1922. 18) BROWN, W. E., J. T. BRADBURY & E. C. JUNGCK: *Am. J. Obst. Gynec.* **65**, 733, 1953. 19) LEONARD, S. L.: *Endocrinol.* **21**, 330, 1937. 20) HELLBAUM, A. A. & R. O. GREEP: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **63**, 53, 1946. 21) GREEP, R. O. & I. C. JONES: *Rec. Prog. Hor. Res.* **5**, 197, 1950. 22) PRICE, D. & E. ORTIZ: *Endocrinol.* **34**, 215, 1944. 23) COLE, H. H.: *ibid.* **39**, 177, 1946. 24) BYRNES, W. W. & R. K. MEYER: *ibid.* **49**, 449, 1951. 25) HAIN, A. M. & J. M. ROBSON: *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **57**, 337, 1936. 26) BURN, J. H. & G. K. ELPHICK: *Quart. J. Pharmacy & Pharmacol.* **5**, 192, 1932. 27) D'AMOUR, F. E. & R. G. GUSTAVSON: *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* **57**, 472, 1936. 28) HISAW, F. L.: *Physiol. Rev.* **27**, 95, 1947. 29) BOLING, J. L., R. J. BLANDAU, A. L. SONDERWALL & W. C. YOUNG: *Anat. Rec.* **79**, 313, 1941. 30) HOHLWEG, W. & A. CHAMORRO: *Klin. Wsch.* **16**, 196, 1937. 31) FEVOLD, H. L., F. L. HISAW & R. O. GREEP: *Am. J. Physiol.* **114**, 508, 1936. 32) MOORE, C. R. & D. PRICE: *Am. J. Anat.* **50**, 13, 1932. 33) EVANS, H. M. & M. E. SIMPSON: in PINCUS (Ed.): *The hormone* **2**, 351, Academic Press, 1950. 34) HOHLWEG, W.: *Klin. Wsch.* **13**, 92, 1934. 35) SELYE, H., J. B. COLLIP & D. L. THOMSON: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **32**, 1377, 1935. 36) MAEKAWA, K.: *J. Fac. Sci. Univ. Tokyo, Sec. IV*, **7**, 573, 1956. 37) NIKITOVITCH-WINER, M. & J. W. EVERETT: *Endocrinol.* **62**, 522, 1958. 38) SELYE H., J. S. L. BROWNE & J. B. COLLIP: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* **34**, 492, 1936. 39) PHILLIPS, W. A.: *Am. J. Physiol.* **119**, 623, 1937. 40) SLECHTA, R. F., M. C. CHANG & G. PINCUS: *Fertil. & Steril.* **5**, 282, 1954. 41) DURY, A. & J. T. BRADBURY: *Am. J. Physiol.* **139**, 135, 1943. 42) SIMPSON, M. E., H. M. EVANS, H. L. FRAENKEL-CONRAT & C. H. LI: *Endocrinol.* **28**, 37, 1941. 43) PAYNE, R. W. & R. H. RUNSER: *ibid.* **62**, 313, 1958.