

脾内卵巢移植からみた老齢動物の間脳-下垂体-卵巢系機能

和歌山医科大学産科婦人科学教室 (主任: 一戸喜兵衛教授)

出口 信 幸

On the Function of Hypothalamo-pituitary-ovarian Axis in Aged Female Mice with Experimental Intrasplenic Ovarian Homograft

Nobuyuki DEGUCHI

Department of Obstetrics & Gynecology, Wakayama Medical College, Wakayama

概要 生殖能の加齢による停止から老死するまでの老齢雌動物の性内分泌機能を知る目的で、妊孕齢限界が450日齢、平均寿命が550日齢であるC57BL/6Jマウスを使用し、その脾内卵巢移植実験を通じて老齢動物の卵巢や下垂体の内分泌機能および性上位中枢のfeedback機構の有無について観察した。

1) 去勢した成熟齢マウスの脾内に、同系マウスの500日齢の老齢卵巢と100日齢の成熟齢卵巢を同時に並列移植し、宿主の去勢による豊かなgonadotrophin環境下で、移植された両卵巢が如何なる反応差を示すか観察した。移植成熟齢卵巢は移植3, 5, 15週を通じて腫大が著明で、卵胞の著しい発育と盛んな黄体形成を認めた。しかし同時に並列移植した老齢卵巢には成熟卵胞も、黄体形成も全くみられず、卵巢の変性吸収が著明であった。

2) 500日齢以上の雌老齢マウスで卵巢を除去した群と、卵巢をそのまま保存した群にわけてそれぞれに成熟齢卵巢を脾内に移植し、老齢下垂体からのgonadotrophinの影響について比較観察した。しかし卵巢の存否とは関係なく、脾内移植卵巢はいずれも移植後3~5週で著しく腫大し、その反応は宿主が去勢成熟齢マウスの場合となら変らず、著しい卵胞成熟と活発な黄体形成を認めた。一方、老齢宿主自らの卵巢は退行変性が強く、原始、未熟卵胞をまれにみるだけであった。

3) 老齢マウス卵巢を卵巢嚢から除去して成熟齢卵巢を交換移植した後、成熟齢卵巢を脾内に移植すると、脾内卵巢は移植後3, 4, 6週での卵胞発育、黄体形成は老齢脾内移植卵巢に比して強く抑制される点が明らかとされた。

以上、雌マウスは加齢にともなつてその卵巢は老化して機能は廃絶するが、老齢マウス性上位中枢は生涯にわたつて排卵を導くに足るgonadotrophin分泌能を保有しており、卵巢ステロイズに対するfeedback機構も潜在的に保持され続けていることが推測された。

Synopsis The function of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis in aged mice past reproductive age was studied following intrasplenic ovarian homografts. 1) Ovariectomized mature mice (C57BL/6J strain) were individually subjected to parallel intrasplenic transplantation of the ovary of 500 day old mice and ovary of 100 day old mature mice. Responses of these transplanted ovaries to abundant gonadotrophin in the ovariectomized mature host were then compared histologically from 3 to 15 weeks. As a result, mature ovaries showed a marked response to gonadotrophin with abundant Graafian follicles and corpora lutea, while aged ovaries showed marked degeneration and absorption. 2) Mature ovary grafted onto aged female spleen showed marked response to aged host gonadotrophin revealing numerous Graafian follicles and corpora lutea, whether the aged host had ovaries or not. 3) Following oophorectomy and orthotopic homograft of mature ovaries into the ovarian bursa, mature ovary was grafted onto spleen of aged mice. Mature ovary in spleen, however, showed a marked inhibition of a follicular growth and luteum formation 3, 4, and 6 weeks after transplantation.

Thus, even reaching the end of life span, the hypothalamo-pituitary axis of aged female mice was assumed to maintain sufficient gonadotrophin secretion to induce ovulation and to preserve a feedback mechanism for ovarian steroids.

緒 論

婦人の加齢にともなう卵巢機能廃絶の成因については、視床下部—下垂体系の性上位中枢における老化が先行し、これが卵巢機能に反映するためなのか、または卵巢が性上位中枢と無関係に自らその機能を停止するのか、あるいは両者の老化が併発するためなのか、論議が未だ残され、すつきりとした説明がない。

閉経後の婦人の尿中下垂体 gonadotrophin (PGH と略す) 値が異常に昂進していることは Henderson¹²⁾ らの古い業績も含めて周知の事で、従来なんとなくそれは卵巢の老化が先行してかかる positive feedback 現象がおきているのだらうと考えられ、とくに疑問をもたれることもなかつたが、ここ数年来 radioimmunoassay による血中 LH, FSH をはじめとする内分泌域での測定技術が急速に発達するにおよんで Faiman¹¹⁾, Odell¹⁵⁾, Saxena¹⁷⁾, 青野¹²⁾, 一戸⁸⁾らによる閉経後の PGH 分泌が詳細とされ、視床下部—下垂体—卵巢系の加齢現象にあらためて検討が加えられつつある。

著者は妊孕期を終えた老齢マウスにおいても PGH 分泌が去勢雌成熟齢動物と同様に異常に亢進することを窺いえたので、この動物を通じて加齢と性内分泌の問題について検討した。このため、まず去勢により増加する成熟齢雌動物 PGH に対して、老齢卵巢が成熟齢卵巢なみに感受性を保持しているか否か、逆にまた老齢動物の下垂体から分泌される PGH は成熟齢卵巢にどの程度作用しうるものか、また老齢動物の卵巢は自らの PGH 分泌になんらかの影響をもつか、さらに老齢動物を去勢し成熟齢卵巢を正位 (orthotopic) に交換移植した場合、移植成熟齢卵巢から分泌される性ステロイドに、老齢性上位中枢の feedback 機構は対応しうるか否か、などの問題を卵巢脾内移植実験により追求した。

実験材料ならびに実験方法

1) 実験動物および飼育環境

実験に使用した動物は C57BL/6J 系マウスで、Jackson 研究所より和歌山医大動物飼育室に入つ

て30代以上経過したものである。飼育は恒温、恒湿、12時間照明、12時間遮光の下でなされ、飼料は自由給水にオリエンタル酵母 K.K. 製固型飼料 MF を自由摂取とした。この管理条件下で加齢による雌生殖機能の廃絶という reproductive life span の基準を明確とするため、加齢と妊孕能の関係、加齢と卵巢組織学上の老化現象らにつきあらかじめ詳細に調査研究した。

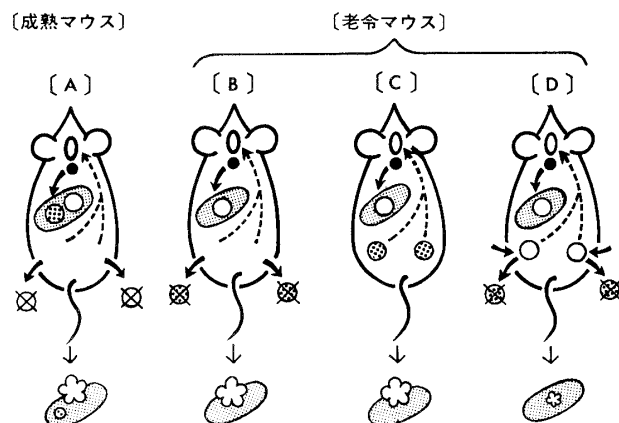
2) 脾内卵巢移植および卵巢囊内卵巢移植

本研究における目的追求のため Biskind⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾ が創案した脾内卵巢移植法を利用した。これは去勢動物の脾内移植卵巢から分泌される性ステロイドが門脈を経て肝で非活性化されるため、性上位中枢は性ステロイドから全く解放され、positive feedback として盛んな PGH 分泌がおこり、一方的に脾内卵巢に働きかける。したがってその卵巢の組織像から下垂体での PGH 分泌状況を知ることができるという system である。この方法を本実験に利用するため、sodium pentobarbital 0.03mg—0.04mg/gr の腹腔内麻酔を行つた後、背部より左右1cm程度の切開を加えて卵巢を摘出し、あらためて同系マウス卵巢を脾側面より脾膜直下に移植した。

また卵巢剔除後の卵巢囊内への正位卵巢移植は、同様の麻酔のもとに Stevens¹⁸⁾ の方法に準じて行つた。

3) 脾内卵巢移植のグループ分け

図1 マウスにおける脾内卵巢移植と内分泌環境の模式図



A 群：100～200日齢の成熟齢マウス（C57BL/6J）を去勢，脾内にこれら成熟齢マウスと約同日齢の同系マウス卵巢と460日齢以上の老齢マウス卵巢を，ほぼ同重量で並列移植し（図1，A），3週，5週，15週後に脾を剔出して両卵巢を組織学的に比較検討した。

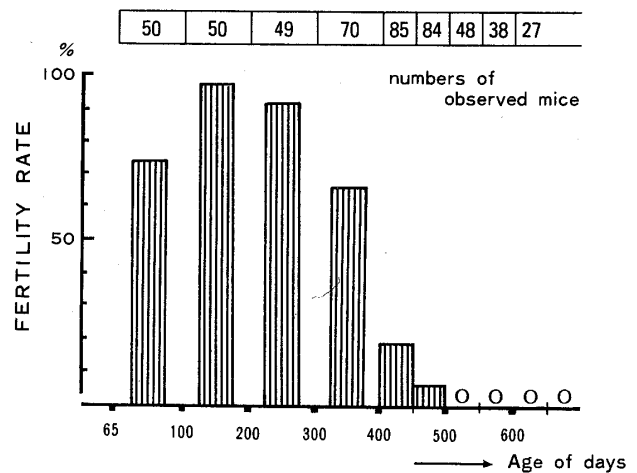
B 群：老齢動物を宿主とし去勢後，脾内に成熟齢卵巢を移植（図1，B）した群である。

C 群：老齢動物で卵巢をそのまま保存しつつ脾内に成熟齢卵巢を移植（図1，C）した群である。B，C群ともに3週，4週，5週後に脾内あるいは保存卵巢の形態について組織観察を行った。

D 群：老齢動物の卵巢を剔出後，同卵巢嚢内に成熟齢卵巢を交換移植し，さらにあらためて成熟齢卵巢を脾内に移植（図1，D）した群で，3週，4週，6週後の卵巢組織形態の変化を検討した。

なお脾剔出に際しては脾が他組織と癒着していないかを確認，癒着のないもの（90%）に限り検討の対象とした。したがって脾内卵巢より分泌される性ステロイドが体循環系にもれるような血行路をもつ例は全部除外された。

図2 C57BL/6J マウスの加齢と妊孕能



実験成績

(I) 雌マウスの加齢と生殖能

生存動物数が50%となる時点をもつてlife spanの平均日齢とすると，C57BL/6J 雌マウス（167頭）におけるそれは約550日齢であつたが，加齢と妊孕能（502頭）の関係については，400日齢を越すと妊孕能は急に減衰することがわかつた。すなわち成熟齢雄を配して雌動物の妊孕能を調査すると，401～450日齢では85頭中15頭（19%），451～500日齢ではさらに激減し僅か84頭中5頭

表1 C57BL/6J マウスの加齢にともなう卵巢組織の変化
(無作為に選んで実験に供された300日齢以上の24例の卵巢組織の観察成績である)

Host の Age (日)	卵 胞				内 莢 膜 細胞	黄 体			変 性	Host の Age (日)	卵 胞				内 莢 膜 細胞	黄 体			変 性
	原始 卵胞	未 成熟	成 熟	卵胞内 出血		初 期	開 花	変 性			原始 卵胞	未 成熟	成 熟	卵胞内 出血		初 期	開 花	変 性	
307	+	+	+	-	-	-	+	-	-	500	+	+	-	-	-	-	-	+	+
309	+	+	+	-	-	-	+	+	-	507	+	+	-	-	-	-	-	+	+
365	+	+	+	-	-	+	+	+	-	512	+	+	-	-	-	-	-	+	+
422	+	+	-	-	-	+	-	+	+	519	+	+	-	-	-	-	-	-	+
422	+	+	+	-	-	-	-	-	+	525	+	+	-	-	-	-	-	-	+
430	+	+	+	+	-	-	-	-	+	528	-	+	-	-	-	-	-	-	+
455	-	+	+	-	-	-	-	+	+	537	+	-	-	-	-	-	-	-	+
473	-	-	-	-	-	-	-	+	+	545	-	-	-	-	-	-	-	-	+
473	+	-	-	-	-	-	-	+	+	569	+	-	-	-	-	-	-	-	+
474	+	+	-	-	-	-	-	+	+	579	-	-	-	-	-	-	-	-	+
475	-	+	-	-	-	-	-	+	+	600	-	-	-	-	-	-	-	-	+
490	+	+	-	-	-	-	-	+	+	629	-	-	-	-	-	-	-	-	+

(6%)の動物のみが生殖能を示し、500日齢を越えると、もはや妊娠、分娩は確認できなかった(図2)。

一方加齢からみた本系マウスの卵巣組織学上の変化は、まずおよそ350日齢を過ぎると卵巣髄質に変性斑が出現し、加齢の進行につれこれが皮質全面に拡がり、500日齢以上では一見変性組織塊と化し、萎縮が著しい。また成熟卵胞は450日齢を越すとほとんど消失し稀に原始、未熟卵胞を散見するにとどまり、黄体も400日齢ころまでに多くは消失する。これらの組織学上の変化は、上記の加齢の進行上にみられる生殖能の推移とよく一致する(表1)。

以上から C57BL/6J 系マウスの reproductive life span は、500日齢がおよその限界で、生殖能からみた老齢を450日齢以上とみなした。

(II) 老齢卵巣の去勢成熟齢雌 gonadotrophin に対する感受性

実験方法A群の条件下で、去勢した平均132±35(SD)日齢の成熟齢雌マウス(n=14)の脾内に、これとほぼ同日齢の成熟齢卵巣および老齢卵巣(平均490±19日齢)を、同じ重量にして並列

移植した。すなわちこれによつて成熟齢動物の豊富な PGH に対し、全く同じ条件下におかれた日齢だけ異なる両卵巣の組織学的変化を、移植3週、5週、15週後に比較観察した。

移植した成熟齢卵巣は肉眼的にも肥大が著明となり、組織学的にも表2に示されたように、移植3週、5週、15週後と全例に著明な卵胞発育が認められ、また黄体形成も71%(10/14)にみられ機能の活発さがうかがわれた。

これに反し並列移植された老齢卵巣では、肉眼的にも退縮が著しく、表3にみられるように移植当初に原始卵胞、未熟卵胞を認めるが、5週以後には消失し、卵巣全域にわたつて変性吸収像が著明であり、成熟卵胞や黄体形成は僅か2例に散見されたに過ぎなかつた。これら老若卵巣の実態を比較したのが写真1、2であつて、移植後15週経過した成熟齢卵巣には、旺盛な卵胞発育や卵胞内出血と共に黄体形成がみられるが、一方の老齢卵巣では変性、吸収がきわめて著しい。このように去勢成熟齢マウスの豊富な PGH に、成熟齢卵巣は高い感受性を示すのに、同じ環境下の老齢卵巣はもはや反応性を欠いていた。

表2 去勢成熟齢雌マウスの脾内に移植された成熟齢卵巣の組織学的変化

移植日数	移植卵巣の Age (日)	卵 胞					内 黄 体		変 性
		原始卵胞	未成熟	成熟	顆粒膜細胞	卵胞内出血	初 期	開 花	
3 週	118	+	+	+	+	+	+	+	—
	121	—	+	+	—	+	+	+	—
	121	+	+	+	+	—	—	—	—
	121	+	+	+	+	—	+	—	+
	121	+	+	+	+	+	+	—	—
	121	—	—	+	+	—	+	+	—
5 週	89	+	—	+	+	+	+	+	—
	89	+	+	+	+	+	—	—	—
	89	+	—	+	+	+	+	+	—
	145	+	—	+	+	+	+	—	—
	145	+	+	+	+	+	+	—	—
	165	—	+	+	+	+	—	—	—
15週	201	—	+	+	+	—	+	+	—
	201	—	—	+	+	—	—	—	—

表3 去勢成熟齢雌マウスの脾内に移植された老齢卵巣の組織学的変化

移植日数	移植卵巣		卵 胞					内 黄 体		変 性
	移植時 Age (日)	別出時 Age (日)	原始卵胞	未成熟	成熟	顆粒膜細胞	卵胞内出血	初 期	開 花	
3 週	490	512	—	—	—	—	—	—	—	+
	490	512	—	—	—	—	—	+	—	+
	490	512	—	+	—	—	—	—	—	+
	492	516	—	+	—	—	—	—	—	+
	492	516	—	—	—	—	—	—	—	+
	495	517	+	+	+	+	+	—	—	+
	521	543	+	+	—	—	—	—	—	+
	460	495	—	—	+	—	+	+	+	+
5 週	460	495	—	—	—	—	—	—	—	+
	460	495	—	+	—	—	—	+	+	+
	516	552	—	—	—	—	—	—	—	+
	516	552	—	—	—	—	—	—	—	+
	490	592	—	—	—	—	—	—	—	+
15週	490	592	—	—	—	—	—	—	—	+

(Ⅲ) 老齡マウスの下垂体 gonadotrophin に對する成熟齡卵巢の反応

1) 実験分類B群での 531～691日齡の老齡マウスにおいて、卵巢剔除 (n=10) 後、脾内に成熟齡卵巢 (97～167日齡) を移植して3週、4週にわたつて組織学的に経過観察を行つた。その結果全例の移植卵巢に顕著な成熟卵胞を認め、また移植22日以後では黄体も内莖膜細胞の活発化とともに高い頻度で80% (8/10) に認めえた (表4)。

2) 実験分類C群での 475～600日齡の老齡マウス (n=7) において、卵巢を保存しつつ、その脾内に成熟齡卵巢を移植し、移植3週、4週、5週後に組織学的観察を行つた。結果は去勢した老齡宿主下にある卵巢所見と全く同一で、全例において著明な卵胞発育がみられ、肉眼的にも肥大が著しい。また黄体形成においても、3週後の1例を除いて、全例に認められ、実験B群と一致した。しかし宿主の老齡マウスの保存卵巢は、わずか1例の卵巢に成熟卵胞が認められただけで、他はすべて卵巢の変性萎縮が強く、卵胞は遺残していても未熟のものばかりであつた (表5)。

写真3, 4は移植後5週経過した 528日齡の老齡マウス自らの既存卵巢と、その脾内に移植された 155日成熟齡卵巢を比較したものである。老齡宿主の卵巢は変性萎縮が著明で、たとえまれに卵

巢形骸を認めた場合も変性が強く機能形態を認めえない (写真3)。これに対し脾内の移植された成熟齡卵巢には著しい細胞の発育と黄体形成が観察される (写真4)。このように雌老齡マウスの分泌する PGH は成熟齡卵巢に著しい刺激を与うるにもかかわらず、自己の卵巢はもはやこれに反応を示さなかつた。

(Ⅳ) 卵巢ステロイズと老齡マウス性上位中枢

実験分類D群の老齡マウス卵巢囊内に成熟齡卵巢を交換移植し生着した場合、さらにその脾内に成熟齡卵巢を移植した群 (n=7) において、移植3週、4週、6週後に両移植卵巢の組織学的観察を行つた。脾内成熟齡卵巢は肉眼的にも退行萎縮が著しいが、組織学的に卵巢囊内に交換移植された成熟齡卵巢と比較すると、囊内卵巢は卵胞発育、黄体形成ともに成熟齡マウスの一般の卵巢像となんら変りなく旺盛であつたが、これにひきかえ脾内卵巢の活性は低調であつた (表6)。

この差異は卵巢を保存したままの成熟齡マウスで、自己卵巢とこの脾内に移植された同日齡卵巢にみる差異と全く同じ関係にあることがわかつた (表7)。すなわち宿主の老齡、成熟齡に関係なく、一般に囊内に機能の活発な卵巢の存在する条

表4 去勢老齡マウスの脾内に移植された成熟齡卵巢の組織学的変化

移植日数	HostのAge (日)	卵 胞				黄 体			変 性
		原始卵胞	未成熟	成熟	卵胞内出血	内莖膜細胞	初期	開花	
21日	554	+	+	+	+	+	+	-	-
21日	563	+	+	+	+	-	-	-	-
22日	531	+	-	+	+	+	-	-	-
22日	555	+	+	+	+	+	+	-	-
22日	548	+	+	+	+	+	+	-	-
24日	554	+	+	+	+	+	+	-	-
24日	644	+	+	+	-	+	+	-	-
24日	611	+	+	+	+	+	+	-	-
29日	556	+	+	+	+	+	-	+	-
29日	691	+	+	+	+	+	+	-	-

表5 卵巢を保存した老齡マウスの脾内に移植された成熟齡卵巢と自己の既存卵巢の組織学的変化

移植日数		卵巢のAge (日)	卵 胞				内莖膜細胞	黄 体			変 性
			原始卵胞	未成熟	成熟	卵胞内出血		初期	開花	変性	
3週	移植卵巢 (既存卵巢)	181	+	+	+	+	+	-	+	-	-
		475	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
4週	移植卵巢 (既存卵巢)	181	+	+	+	+	-	-	+	-	-
		519	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
5週	移植卵巢 (既存卵巢)	156		+	+	-	-	-	+	-	-
		528	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
6週	移植卵巢 (既存卵巢)	155	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		600	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
7週	移植卵巢 (既存卵巢)	161	+	+	+	+	+	-	+	+	-
		512	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)
8週	移植卵巢 (既存卵巢)	161	+	+	+	-	+	+	+	-	-
		525	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
9週	移植卵巢 (既存卵巢)	161	+	+	+	+	+	+	-	-	-
		569	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)

表6 老令動物を去勢して成熟齡卵巢を卵巢囊内に交換移植したマウスでの脾内に移植された成熟齡卵巢と囊内の卵巢とにみられた卵胞发育黄体形成の差異

卵胞发育	移植経過	3 週	4 週～6 週
	1. 脾内卵巢	+ # #	- - - #
黄体形成	2. (囊内卵巢)	(+)(+)(#)	(-)(-)(#)(#)
	移植経過	3 週	4 週～6 週
卵胞发育	1. 脾内卵巢	- - +	- - + +
	2. (囊内卵巢)	(+)(#)(#)	(+)(#)(#)(#)

表7 卵巢を保存したままの成熟齡マウスの脾内に移植された成熟齡卵巢と自己保存卵巢との間にみられた卵胞发育, 黄体形成の差異

卵胞发育	移植経過	3 週	6 週
	3. 脾内卵巢	- - +	- - - +
黄体形成	4. (保存卵巢)	(+)(+)(#)	(-)(+)(#)(#)
	移植経過	3 週	6 週
卵胞发育	3. 脾内卵巢	- - -	- - - +
	4. (保存卵巢)	(#)(#)(#)	(-)(+)(#)(#)

件下では, 脾内移植卵巢の活性度は写真5にもみられるように著しく微弱である事実がわかった。したがって老齡マウスの性上位中枢も成熟齡マウスのそれ同様に, 囊内移植卵巢からの性ステロイドに対する feedback 機構が保持されていることが間接的ながら推測された。

一方またこの脾内卵巢を, 卵巢を保存または去勢したB群, C群の老齡動物脾内移植の成熟齡卵巢での旺盛な卵胞发育や黄体形成と比較してみると, いかに厳しい抑制がなされているか, まさに一目瞭然である(表8, 9)。すなわち囊内移植卵巢の機能発現をもつて老齡マウスでは PGH 分泌が調節抑制されて脾内移植卵巢は老齡卵巢保存あるいは去勢群とは対蹠的な刺激反応の低下がみられ(表8), あたかも成熟齡マウスにおける 卵巢保存の条件下での脾内卵巢反応(表9)に類似し, 老齡性上位中枢の PGH 分泌調節状態を充分推測しうる。

表8 老齡去勢マウスにおいて成熟齡卵巢を交換移植した後脾内に移植された成熟齡卵巢(3)と老齡マウスの脾内(1), または老齡去勢マウスの脾内に移植された成熟齡卵巢(2)間での卵胞发育, 黄体形成の差異

〔成熟卵胞〕	移植経過	3 週	4 週～6 週
	1. 老 齡	+ #	+ # # # # #
	2. 老齡一去勢	# # # # # #	# # # # # #
〔黄体形成〕	3. 老齡—若齡卵巢移植	+ # #	- - - +
	移植経過	3 週	4 週～6 週
	1. 老 齡	+ #	- + + # # #
〔成熟卵胞〕	2. 老 齡一去勢	- - + + #	+ # # # # #
	3. 老齡—若齡卵巢移植	- - +	- - + +

表9 卵巢を保存したままの成熟齡マウスの脾内に移植された成熟齡卵巢(4)と去勢成熟齡マウスの脾内に移植された成熟齡卵巢(5)間での卵胞发育, 黄体形成の差異

成熟卵胞	3 週	5 週 ～
4. 成熟一去勢	+ # # # # #	# # # # # #
5. 成熟—卵巢保存	- - +	- - - +
黄体形成	3 週	5 週 ～
4. 成熟一去勢	- + # # # #	- - - + + # # #
5. 成熟—卵巢保存	- - -	- - - +

考 案

冒頭にもふれたようにひとり諸内分泌腺にさきがけて起る卵巢の aging が, 間脳一下垂体系の加齢による変化と如何なる関係をもつて進行するのか興味深い問題であるが, この点に関して先人の貴重な報告がある。去勢老齡ラットに成熟齡卵巢を移植しても性周期は回復されず, 老齡卵巢を移植した去勢成熟齡ラットに性周期が持続する事実をみた九嶋⁹⁾によれば, 卵巢の aging はむしろ上位中枢の老化によつてひきおこされるものと想定された。また Poliak¹⁶⁾も閉経後4～30年経過した5名の婦人に HCG 50,000IU を授与して, 5例中4例に活発なステロイド生成刺激がうかがわれ,

尿中 estrogen の著増と、1例に尿中 pregnanediol の増量を認め、しかも組織形態学的に黄体組織様および正常黄体と変らぬ酵素の局在を認めて、pregnanediol の由来について報告している。すなわち老齢卵巢といえども適当な balance の FSH-LH 量をもつてすれば機能は回復するという考えが提示された。

しかし著者の実験成績にもみられるように、老若両卵巢が去勢成熟齢マウスの大量の PGH の下に、全く同じ条件での内分泌的曝露を受けながら、成熟齢卵巢は活発な反応を示すのに対して一方の老齢卵巢は無反応のまま、ただ変性退縮の一途を辿るという反応差を確認した。このことは老齢卵巢は成熟齢卵巢ならでは旺盛な排卵活動をなす PGH を与えられても、もはや結合あるいは作用面での復元をなしえないことを立証するものである。

一方去勢の有無とは関係なく、老齢マウスの脾内に移植された成熟齢卵巢でのきわめて活発な卵胞発育や黄体形成から、生殖齢をはるかに越えた老齢動物でも、成熟齢動物同様にその視床下部—下垂体系には排卵を誘発しうるに十分な PGH 分泌能をもつことが証明された。すなわち老齢雌マウスでは排卵を起こすのに十分な PGH が分泌されているのに対し、自己卵巢は去勢状態で全く働かず、性上位中枢のみが健在で卵巢情報に対して生涯 positive feedback を持続していることを示唆するものである。

次にまた (IV) において卵巢嚢内に in situ に移植された成熟齢卵巢から分泌される性ステロイドに対して、老齢動物の negative feedback の存在を説明する成績、すなわち PGH 分泌は抑制調節されて脾内成熟齢卵巢反応が微弱化するのがみられた。

以上のような老齢動物における性上位中枢の潜在機能の健在さについては、全く別の立場からこれを立証した一戸⁴⁾13)14) の報告がある。すなわち妊孕齢を遙かに越え、卵巢が組織学的に完全に変性している老齢マウスにおいて、その卵巢を成熟齢マウス卵巢と交換移植すると腔角化周期が回復

するばかりでなく、成熟齢マウス同様の頻度で雄をうけ入れ、驚くべきことに妊娠分娩にいたる事実が証明されている。一方また高齢婦人においても 0.3mg/day の ethinylestradiol 3 日間の授与により、増量していた LH レベルが約50%に調節減少させられると Odell¹⁵⁾ が報告しており、また教室の一戸⁶⁾、吉田⁷⁾らも老齢婦人における estrogen, gestagen に対する negative feedback 機構の状態をもとめて、老齢婦人での下垂体 PGH 分泌亢進状態が、微量の estrogen の授与で著明に抑制されること、および同時に FSH/LH 値もほぼ成熟齢婦人値に復帰する事実が明らかとされている。これらの報告は本研究とともに、生殖齢をはるかに越えたヒトや動物における、性上位中枢の潜在能の一面について充分説明しているものといえよう。

稿を終るに臨み、御指導御校閲戴いた恩師一戸喜兵衛教授に深謝致します。

写真説明

写真1 去勢成熟齢マウス (201日齢) の脾内に並列移植した老、若両卵巢 (移植後 102日目)

写真2 去勢成熟齢マウス (201日齢) の脾内に並列移植した老、若両卵巢移植後 (102日目) の組織変化

右は発育肥大の著しい成熟齢卵巢、左の矢印は変成吸収されつつある老齢卵巢。

写真3 宿主の老齢マウス (512日齢) における既存卵巢で変性、萎縮が著しい。

写真4 老齢マウス (512日齢) 脾内に移植された成熟齢卵巢で盛んな卵胞発育と黄体形成をみる。

写真5 卵巢嚢内に成熟齢卵巢を移植した老齢マウス (553日齢) の脾内移植卵巢 (矢印) で、下部の orthotopic に移植された卵巢と比較すれば、その活動の抑制は明瞭である。

文 献

1. 青野敏博, 南川淳之祐, 河村憲一, 谷沢 修, 倉智敬一: ヒト下垂体性 FSH および LH の Radioimmunoassay による測定. 日産婦誌, 24: 821, 1972.
2. 青野敏博, 南川淳之祐, 河村憲一, 市位 光, 谷沢 修, 倉智敬一: Radioimmunoassay によるヒト血清中 FSH および LH の年令的変動. 日産婦誌, 24: 62, 1972.
3. 一戸喜兵衛, 吉田 裕, 金丸英彦, 横田栄夫: 老令婦人の血清 LH, FSH と LH-RH 授与による下垂体機能の検討. 日産婦誌, 25: 293,

- 1973.
4. 一戸喜兵衛, 横田栄夫, 出口信幸, 小倉和子, 岡田雄一, 中山 崇 : 老令動物と成熟卵巣交換移植. 第17回日本不妊学会学術集会講演集: 195, 1972.
 5. 九嶋勝司 : 更年期阻止. 産婦人科治療, 13 : 709, 1966.
 6. 吉田 裕, 金丸英彦, 出口信幸, 横田栄夫, 一戸喜兵衛 : 老令婦人における授与性ステロイドと間脳一下垂体系 feedback 機構について. 日産婦誌, 25 : 839, 1973.
 7. 吉田 裕 : 老令婦人の視床下部一下垂体一卵巣系機能の研究. 日産婦誌, 26 : 37, 1974.
 8. Biskind, G.R.: The inactivation of estradiol and estradiol benzoate in castrate female rats. *Endocrinology*, 28: 894, 1941.
 9. Biskind, M.S. and Biskind, G.R.: Development of tumors in the rat ovary after transplantation into the spleen. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 55: 176, 1944.
 10. Biskind, M.S. and Shelesnyak, M.C.: Effect of vitamin B complex deficiency on inactivation of ovarian estrogen in the liver. *Endocrinology*, 30: 819, 1942.
 11. Faiman, C. and Ryan, R.J.: Radioimmunoassay for human follicle stimulating hormone. *J. Clin. Endocrinology*, 27: 444, 1967.
 12. Henderson, W.R.: The gonadotrophin activity of the anterior pituitary gland in relation to increased intracranial pressure. *The British Medical Journal*. May, 21: 1094, 1938.
 13. Ichinoe, K., Yokota, H. and Okada, Y.: Offspring from aged mice grafted with young ovaries. VIII World Congress on Fertility and Sterility, (Abstracts No: 474) Buenos Aires, 1974.
 14. Ichinoe, K., Yokota, H., Deguchi, N., Ogura, K. and Okada, Y.: Offspring from aged mice grafted with young ovaries. *Fertility and Sterility*, ICS 394: 450, 1976.
 15. Odell, W.D., Ross, G.T. and Rayford, P.L.: Radioimmunoassay for luteinizing hormone in human plasma or serum. *J. Clin. Invest.*, 46: 248, 1967.
 16. Poliak, A., Jones, G., Goldberg, B., Solomon, D. and Woodruff, J.D.: Effect of human chorionic gonadotrophin on postmenopausal women. *Am. J. Obst. and Gynec.*, 101: 731, 1968.
 17. Saxena, B.B., Demura, H., Gandy, H.M. and Peterson, R.E.: Radioimmunoassay of human follicle stimulating and luteinizing hormones in plasma. *J. Clin. Endocrinology*, 28: 519, 1968.
 18. Stevens, L.C.: Survival of ovarian grafts in castrated and unilaterally ovariectomized female mice. *Transpl. Bull.*, 2: 45, 1955.

(特別掲載 No. 4140 昭52・2・15受付)

出口論文附图〔I〕

写真 1

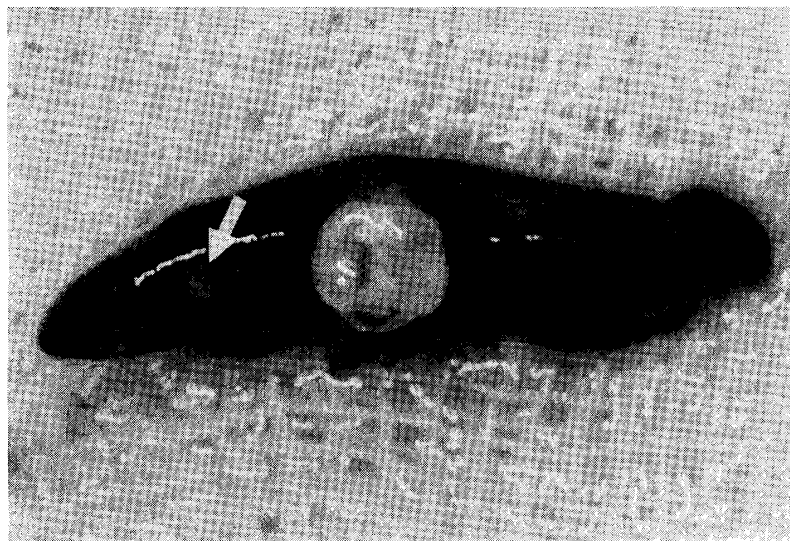


写真 2

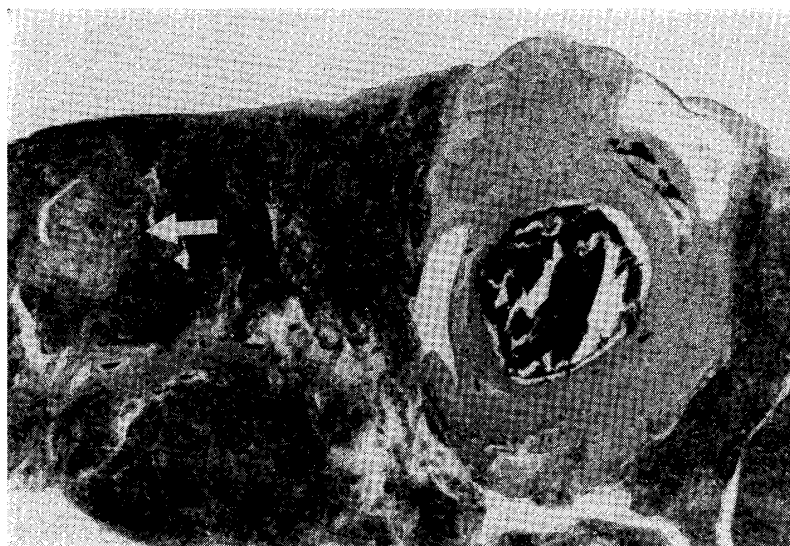
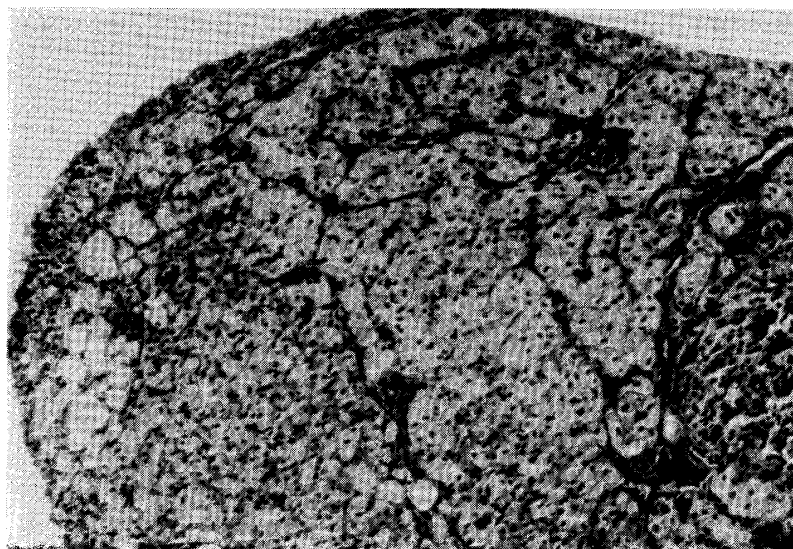


写真 3



出口論文附图〔Ⅱ〕

写真4



写真5

