

158. 排卵時家兎卵巣中 cathepsin B₁ 活性に及ぼす indomethacin の影響

(京都大)

本橋 亨, 森川 博史, 岡村 均
万井 正章, 西村 敏雄

研究目的: 排卵現象発現機構に卵胞におけるコラーゲン分解酵素が関与していることは家兎およびヒトにおける我々の報告も含め近年明らかになりつつある。殊に我々は家兎において排卵時卵胞壁中の cathepsin B₁ 活性が排卵に向けて時間的に特徴的なパターンを示しつつ変化することを報告し、本酵素の卵胞破裂への直接的な関与を強く示唆したのであるが、今回は本酵素活性発現過程への prostaglandin (PG) の関与につき更に明らかにしようとした。

方法: 成熟雌家兎に生理食塩水に溶解した hCG 100 IU を耳静脈より投与し直後に indomethacin 60mg を 0.1M リン酸緩衝液 (pH8.0) に懸濁させ同経路より投与、その後 6~20 時間に至る間に開腹して卵巣を摘出しホモジナイズ後 3,000g, 10 分間遠心した上清を酵素源とし、cathepsin B₁ 活性を α -N-benzoyl-DL-arginine-2-naphthylamide HCl を基質として測定した。

成績: hCG のみの投与を行つた対照群においては投与後 9 時間までに本酵素活性は上昇し、以後排卵に向け急激な減少を示すが、hCG と同時に indomethacin の投与をうけた群では対照群と同様に 6 時間頃より活性の増加を開始し、以後活性減少を示すことなく 9 時間以後 17 時間に至るまではほぼ同一レベルを維持した。このことは indomethacin 投与群において PG 合成が抑制される結果、卵胞壁中の fibrocyte 中の lysosome に増加してきた cathepsin B₁ が、PG により labilize されることなく一定値に至るまで増加を続けた結果と解釈される。このことは Yang らの報告による hCG 投与後の家兎卵胞液中 PGF₂ α の変動と併せ考えると排卵機構における PG の直接的な関与を更に裏付ける成績である。

159. 多嚢胞性卵巣における cyclic AMP 動態に関する研究

(長崎大)

大谷 勝美, 中野 竜夫, 吉田 至誠
加瀬 泰昭, 石丸 忠之, 三浦 清麿
山辺 徹

目的: poly cystic ovary (PCO) の steroid 生成の特異性について cAMP を中心とした gonadotropin の messenger 機構について検討し、電顕所見との対比を試み

たい。

方法: ① PCO 7 例, 正常周期 32 例, 閉経期 12 例および老年期 4 例の卵巣を対象とし、組織中の cAMP は、I¹²⁵ ScAMP-TME kit を用いた RIA にて測定した。なお coefficient variation は、intra assay で 3.37~8.23% であつた。血中 steroid は、RIA にて測定した。② messenger 機構について (a) 卵巣 cAMP と尿中 estradiol (E₂) 血中 testosterone (T) の濃度、(b) theophylline, hCG, hLH, hFSH, NaF, PGE₂ 添加後の cAMP と incubation medium 中の E₂ accumulation を測定して、receptor-adenylate cyclase と phosphodiesterase の活性をそれぞれ比較検討した。③ 以上の成績と電顕所見を対比し検討した。

成績: ① 卵巣 cAMP 組織濃度は、PCO 0.43 $\pm$ 0.14, 正常周期の月経期 0.75 $\pm$ 0.10, 卵胞期 0.89 $\pm$ 0.31, 黄体期 1.16 $\pm$ 0.40, 閉経期 1.92 $\pm$ 0.10 および老年期 0.53 $\pm$ 0.04 Pmol/mg tissue で PCO は老年期レベル以下の低値を示したが、血中、尿中 steroid 値の低下は認められなかつた。② 種々の添加実験による cAMP accumulation は、PCO と正常周期卵巣の間に有意差を認めなかつた。このことより PCO において receptor-adenylate cyclase 系の異常はなく、phosphodiesterase の亢進が示唆された。③ しかし PCO の中でも血中 T が高値のものは、theophylline 添加による cAMP の上昇は軽度で、組織濃度も低値であることからある程度の gonadotropin receptor site の障害がある可能性が示唆された。④ 対照卵巣と PCO において種々の添加実験による incubation medium 中の E₂ accumulation に差がないこと、また電顕所見で PCO 細胞の mitochondria, pinocytosis, Golgi 装置の発達などは対照の増殖期卵巣より著明であることから、PCO における protein kinase 活性化以後の E₂ 生成機能の障害は認め難かつた。⑤ 以上のことより PCO における steroid 生成の異常機序の一要因が phosphodiesterase 活性亢進に基づく cAMP 組織濃度の低下にあることが推定された。

質問

(九州大) 楠田 雅彦

1. incubation には卵巣 (特に PCO の場合) 組織のどの部分を使用されたのですか? 間質, 卵胞など

2. 血中 T 値の高い 3 例の T 分泌源はどのこととお考えですか? 正常値群 4 例との間に臨床的所見の差異はありますか。

3. T 高値群に cAMP の accumulation が低い (?) 理由は?

答弁

(長崎大) 大谷 勝美

① 厳密には卵胞部分と間質部分に分離して、それぞれを測定すべきですが、私共は両者を一緒にして incubation しております。

② デキサメサゾン抑制 test, HCG 負荷 test 等をしておりませんのではつきりわかりませんが¹⁷-KS 6分画の¹¹-deoxy 分画が3例で上昇しており、T分泌は卵巣である可能性が強いと思います。3例中2例に多毛などの男性化徴候を認めました。

③ Speculation の域を出ないのですが、gonadotropin receptor site の障害がでてくるのではないかと思います。が今後検討すべき問題と思います。

160. 子宮頸部の修復上皮について特に DNA 量とストグラムからみた修復機序について

(東京杏雲堂病院)

山本久美夫, 杉下 匡, 天神 美夫
(慈恵医大) 西浦 天宜

婦人科領域の細胞診の false-positive の原因の一つに Repair cell に対する over diagnosis がある。

Repair cell は、非常な active な核所見を示し、N/C 比大で、著明な anisonucleosis 及び macronucleoli を有し、悪性基準を満たすために、悪性細胞との鑑別が非常に難しい事がある。今回、我々は、Repair cell の本質的解明のために、生検後、子宮全剝後、及び冷凍療法後の Repair cell の細胞学的、組織学的及び核 DNA 量の研究を行なった。

扁平上皮領域の Repair としては子宮腔部の生検後の repair 及び子宮全剝後の Repair があるが、これらは、両者共、3～5日目頃に細胞所見が著明になり、7～10日目頃には、完全に治癒の傾向を示す。これらを DNA ヒストグラムの点から考えると、3～5日目頃には、S 期・G₂ 期に相当する細胞が多数見られ、G₁ 期及び機能相の細胞は少ない。7～10日目には G₁ 期及び機能相の細胞が多くなり、S 期及び G₂ 期の細胞は少なくなる。

これに対して、広範なびらん面に施こされた Cryosurgery 後に出現する Repair cell は、2週目頃に最も著明な変化を示し、1ヵ月以上になると、正常の化生細胞又は扁平上皮細胞との鑑別は困難になる。DNA ヒストグラムから見ても、2週目に最も S 期及び G₂ 期の細胞

の出現頻度が高くなり、1ヵ月以上では2体・体・域の細胞 (G₁ 期又は機能相) が非常に高頻度になる傾向を示している。

161. 子宮腔部びらん治癒機転に関する腺細胞の増殖動態について

(大阪市立大) 田村 明敏, 海野 隆彦
山片 重房, 須川 信

子宮頸部腺上皮は、その大部分が粘液産生型の極めて分化した細胞より成り、組織構造よりみても、増殖能を有する細胞の存在が見うけられず、細胞新生に関し、多くの疑問を残している。一方頸部上皮の新生補修に関し、その役割を果たすものとして、予備細胞の意義が認められているが、その起原についても、明確な解釈が下されていない現況にある。このような問題が整理されていない最大の理由は、正常腺上皮に細胞分裂像を見出すことが困難であることによると考えられる。そこで我々は、人為的に、頸部腺細胞に細胞増生を誘発し、その機能・形態的变化と増殖動態の解析から、いわゆる予備細胞形成の機序について検討を行なった。

まず頸部腺上皮に小切開を加えフィルムを挿入固定し、また小 Probe による局所凍結を加えて、当核部における増殖腺細胞の形態的变化を光顕的、電顕的に追跡し、組織化学、autoradiography, DNA の顕微濃度測定によつて、細胞の増殖と分化の動態を解析した。

腺上皮の再生に際して、腺細胞には、核の大型化と核小体の出現がみられ、DNA 合成の開始と粘液産生の停止が起り、次いで不整形の細胞へと幼若化して細胞分裂が発現するようになる。このような細胞の新生と増殖には、腺上皮下の予備細胞の存在を必要とせず、また間質組織には関連なく行われ、とくに間質に変性が生じている場合には、あたかも癌の浸潤の如き旺盛な増殖を示す。以上の結果を、未分化な間質を伴う胎児の子宮頸部腺上皮と対比考察すると、予備細胞は頸部腺細胞の幼若化によつて生じるものであり、間質がその増殖と分化に関与している可能性が示唆される。このらうな観点に立つと、増殖能を保持したまま、未分化な状態にとじ込められた腺細胞が、扁平上皮化生遂行細胞であると同時に、発癌の母細胞であるとする従来の考察に対して、はじめて合理的な解釈が与えられる。