

去勢、産褥、及び産褥去勢授乳ラットの下垂体 FSH, LH 分泌の動態

東京大学医学部産科婦人科学教室（主任 小林 隆教授）

長 井 伸 生

概要 女性性機能の最も重要な現象である排卵を左右する下垂体前葉FSH, LH分泌について、内分泌学的に最も dynamic な状況下に於ける雌ラットを対象としてその動態を解明せんとし、同一群の材料につきFSHに対しては, Steelman-Pohley の HCG-augmentation 法を, LHに対しては Parlow のOAAD法を用いて同時に測定し次の如き結果を得た。

(1) 正常成熟雌ラット去勢後、前葉FSH, LH含有量は共に逐日的に著明な増加傾向を少くとも60日目まで示す。即ち去勢により卵巢ステロイドの影響が除かれると negative feed back 的に性上位部は機能亢進状態となり、前葉FSH, LH共、同様に著増することが確かめられた。

(2) 胎児と共に多様なホルモンの産生源である胎盤が急激に排出される分娩は、母体の内分泌環境に重大な影響を与えると思われるが、ラット等の分娩後排卵はそれを象徴する1つの現象と考えられる。此の時の前葉FSH, LH分泌の動態を追求した研究は全くみられない。分娩後排卵は産褥1日の夜から2日の朝までの間に起るが、前葉LH含有量は妊娠末期の高値から産褥1日にわけて有意に著減し、この時血中に放出されて排卵を惹起するものと考えられる。FSH含有量は妊娠末期の高値から産褥2日に始めて有意な減少を示すが、FSH, LHの減少の時間的ズレの分析は排卵機序の解明にとつて興味深いものと思われる。授乳期間中の前葉FSH, LH含有量は比較的低いレベルに維持され、卵巢の所見からその血中レベルも低いものと考えられる。

(3) 授乳が性機能に大きな影響を与えることはよく知られているが、前葉FSH, LH分泌に対する去勢による促進的効果と授乳による抑制的効果を同時に作用せしめたところ、去勢によるFSH, LH含有量の増加は、十分な授乳によつて強く抑制されることが確認された。此の機序の解明は性機能調節の上で重要な手がかりを与えるものと思われる。

I. 緒 言

女性性機能の中心である排卵が下垂体前葉の Gonadotropin (以下Gと略す) によつて決定的に左右されることは今日異論のないところである。このG分泌が視床下部による中枢性調節を受け²³⁾³⁰⁾³⁶⁾、それは下垂体門脈を経て前葉に達する mediator または hypothalamic hormone とも称される Gonadotropin Releasing Factor (GRF) の作用によること、GRFが一種の polypeptide と考えられること³⁶⁾等が各方面の研究により明らかにされつつある。前葉Gはその作用差によりFSH (卵胞成熟ホルモン) とLH (黄体形成ホルモン) とに分けられ、それぞれ異なる構造をもつ物質であることが広く認められているが、実際の性現象に關与するFSH, LHの分泌動態の究明により、性現象に特有な形態的変化の内部に潜む機能的変動の実態を動的に把握することがで

き、これによつてはじめてGRFの分析も論議も誤りなくすすめることが可能である。然し、FSH, LHはその構造の詳細が未だ不明な蛋白性ホルモンがあるためにその定量は生物学的測定法に頼らざるを得ず多くの制約を受けている。従来は幼若マウス子宮重量法による総Gの測定が多く用いられていたが Steelman-Pohley (1953)⁴⁹⁾によるHCG-augmentationを行なう幼若ラット卵巢重量法がFSH測定法として信頼性が高く、また Parlow (1961)⁴¹⁾による卵巢アスコルビン酸減少法が、LH測定法として特異性、感度、再現性等の点で優れていることが認められるに到り、FSHとLHを分離してそれぞれの動態並びにそれらの組み合わせの仕組みを把握し得るようになった。著者はこれらの方法についてわれわれの実験条件に則して検討を加えるとともに、これらを用いて雌性性機能に於て最も dramatic かつ dynamic な

内分泌的変動を伴うも考えられる幾つかの現象をえらんで、FSH, LH分泌の動態を同一群の雌ラットにつき同時に測定することによつて解明せんとし、次のごとく興味ある知見を得た。

II. 実験方法

A) 下垂体前葉乾燥粉末の作製：

ラットを断頭屠殺し、直ちに下垂体を剔出し後葉を除き、torsion balance で重量を測定した後、冷却した acetone を入れた homogenizer で homogenize し、一昼夜氷室内に保存した。遠沈 2,000r.p.m. 5 分間後沈渣を真空ポンプを接続した乾燥器内で完全に乾燥し、 -20°C の deepfreezer 内に保存した。測定直前にこれを適当な濃度に生理的食塩水に溶解して用いた。

B) FSH 測定法：

Steelman-Pohley の卵巢重量法に準じて行なつた。実験 I では Wistar 系、実験 II, III では Sprague-Dawley 系の 26 日令の雌ラットを用い、検体を実験 I では 50i.u., 実験 II, III では 25i.u. の HCG (ゴナトロピン；帝国臓器) とともに総量 3 ml の生食溶液として、1 日 2 回、1 回 0.5ml 宛連続 3 日間背側頸部に皮下注射した。standard として NIH-FSH-S 2 を用いこれも同様に処理して注射した。第 1 回注射後 72 時間を経て ether により麻酔し、開腹、両側卵巢を剔出し、周囲の組織を除き torsion balance で重量を測定した。実験 I では 3 点法 (検体 1, NIH-FSH-S 2, 1, HCG のみ 1) を、実験 II, III では 5 点法 (検体 2, NIH-FSH-S 2, 2, HCG のみ 1) を採用した。検定動物は 1 群 6 匹とし測定値は全て、NIH-FSH-S 1 に換算して表現した。横軸に FSH standard の量を、縦軸に卵巢重量を plot して得た標準曲線は、Wistar 系および Sprague-Dawley 系ラットについて、それぞれ図 1、図 2 のごとくである (図 1、図 2)。測定値の統計的処理は、Bliss の式⁶⁾にしたがって、その平均値と 95% 信頼限界を算出した。

C) LH 測定法：

Parlow の卵巢アスコルビン酸減少法に準じて行なつた。25 日令の Wistar-Imamichi 系の雌ラ

図 1 The regression line of HCG augmentation method

Rat: Wistar (21 day old)
5 animals at each dose level
HCG-dose: 50 IU per animal
FSH-standard: NIH-FSH-S2
 $b = 260.75 \pm 120.84$ $S_b = 57$ $t = 4.58$
 $V_{DR} = 72.39$ $V_e = 303.5$ $F = 0.239$
 $S = 17.41$ $\lambda = 0.067$

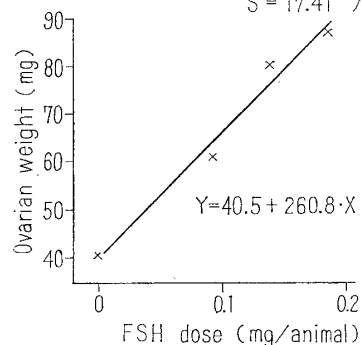
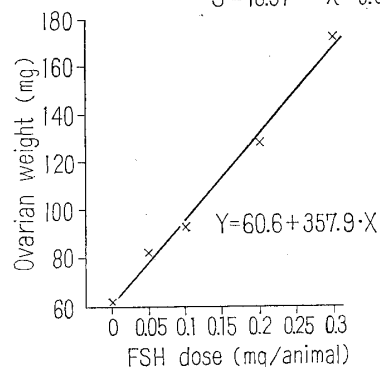


図 2 The regression line of HCG augmentation method

Rat: Sprague-Dawley (26 day old)
6 animals at each dose level
HCG-dose: 25 IU per animal
FSH-standard: NIH-FSH-S2
 $b = 357.87 \pm 23.46$ $S_b = 31.50$ $t = 11.39$
 $V_{DR} = 119.6$ $V_e = 345.35$ $F = 0.346$
 $S = 18.57$ $\lambda = 0.052$

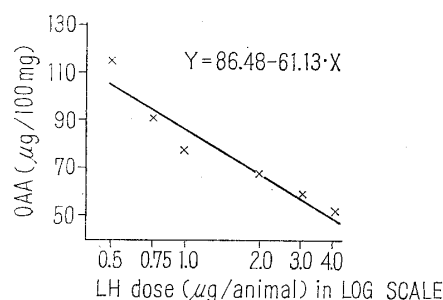


ットに PMS (セロトロピン；帝国臓器), 75iu/匹, を皮下注射し 60 時間後に HCG (ゴナトロピン；帝国臓器) 30i.u./匹を皮下注射して多数の黄体を新生せしめ検定動物とした。HCG 注射後 6 日を経て、検体および standard (NIH-LH-S 8) を適当な濃度になるように生理的食塩水に溶解し、ether で軽く麻酔したラットの体重 100 g 当り 1 ml の割合で、大腿静脈内に注射し、4 時間後、左側卵巢を剔出し、周囲組織を除き、tor-

sion balance で重量を測定した後、冷却した4% trichloroacetic acid 6ml 内で homogenize する。これにつき、2-4-dinitrophenylhydrazine を用いる Schaffert & Kingsley⁵⁰⁾の方法によつてアスコルビン酸含有量を測定した。検定動物は一群6匹とし、4点法(検体2, standard 2)を採用し、Blissの式に⁶⁾したがつて、下垂体1コ当りのLH重量の平均値およびその95%信頼限界を算出した。測定値はすべてNIH-LH-S1に換算して表現した。横軸にLH standardの用量の対数をとり、縦軸に卵巣アスコルビン酸の重量をplotして得た標準曲線は図3のごとくである(図3)。

図3 The regression line of OAAD method

Rat: Wistar-Imamichi
6 animals at each dose level
LH-standard: NIH-LH-S 8
 $b = -61.13 \pm 11.07$ $S_b = 5.42$ $t = 11.28$
 $VDR = 289.36$ $Ve = 112.07$ $F = 2.58$
 $s = 10.58$ $\lambda = 0.173$



D) 組織標本の作製:

下垂体、卵巣、子宮、副腎等は、剔出後、torsion balance で重量を測定し、10% formalin に

固定、paraffine 包埋した。染色にはPASおよびHematoxylin-Eosinを用いた。

III. 実験成績

〔実験I〕成熟雌ラット去勢後のFSH, LH分泌の推移

(A) 緒言: 去勢によつてある種の動物、ことにラットの下垂体前葉に去勢細胞と称せられる肥大した好塩基性細胞が多数出現することは周知の事実である¹⁾⁸⁾⁹⁾¹⁷⁾²²⁾³⁸⁾⁴⁸⁾。この特有な形態学的変化が、機能的には下垂体前葉のGonadotropin分泌の亢進を意味することについては多くの証拠がある⁷⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁸⁾²¹⁾²⁷⁾²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾³⁸⁾⁴²⁾⁴⁷⁾⁵³⁾⁵⁴⁾。著者は成熟雌ラット去勢後の下垂体前葉のFSH, LH含有量を、ほど週を追つて60日目まで同一群につき同時に追求することにより、この興味ある現象をさらに詳細に分析することを試みた。

(B) 実験材料並びに実験方法: 4ないし5日の正常な性周期を示すWistar系の成熟雌ラット(体重160~180g)を用い、室温で固型飼料と水を自由に与えて飼育した。全てのラットをether麻酔下に背部より去勢し、去勢後第7, 14, 21, 28, 40, 50, 60日目に断頭屠殺し、下垂体前葉を前記のごとく処理して、FSH, LH含有量を測定した。

(C) 実験成績:

1) FSH含有量: その平均値は、去勢後逐日的に顕著な増加を示した。去勢後21日目の値は正常性周期の対照群の値(47.0: 10.2~81.5)に比して有意に高い(95%信頼限界), (表1, 図4)。

表1 Anterior pituitary weight and FSH content in the castrated adult female rats

Days post-ovariectomy	Number of rats	Body wt. (g)*	Ant. pit. wt. (mg)*	FSH (μg/gland)**	95% Confidence limits
7	21	162.3±4.10	5.97±0.32	105.0	53.1~169.1
14	21	169.1±3.34	5.68±0.26	131.3	81.3~203.1
21	21	163.5±4.74	5.70±0.25	192.9	137.2~293.8
28	21	169.3±3.99	6.36±0.20	144.7	96.8~197.8
40	21	184.2±6.57	6.68±0.25	199.5	149.9~261.7
50	21	195.1±6.20	6.48±0.25	163.6	115.5~219.5
60	21	191.3±5.98	6.74±0.27	233.0	180.8~302.2

* mean±S.E. of mean

** μg/gland of NIH-FSH-S1

表2 Anterior pituitary weight and LH content in the castrated adult female rats

Days post-ovariectomy	Number of rats	Body wt. (g) *	Ant. pit. wt. (mg) *	LH (μ g/gland)**	95% Confidence limits
7	21	162.3 $\pm$ 4.10	5.97 $\pm$ 0.32	11.5	6.4~20.4
14	21	169.1 $\pm$ 3.34	5.68 $\pm$ 0.26	32.0	11.5~55.8
21	21	163.5 $\pm$ 4.74	5.70 $\pm$ 0.25	71.1	39.4~128.6
28	21	169.3 $\pm$ 3.99	6.36 $\pm$ 0.20	80.8	44.0~147.8
40	21	184.2 $\pm$ 6.57	6.68 $\pm$ 0.25	87.6	62.4~123.2
50	21	195.1 $\pm$ 6.20	6.48 $\pm$ 0.25	101.3	71.2~143.4
60	21	191.3 $\pm$ 5.98	6.74 $\pm$ 0.27	117.7	82.7~168.6

* mean $\pm$ S.E. of mean** μ g/gland of NIH-LH-S1

図4 Pituitary FSH content in the castrated adult female rats

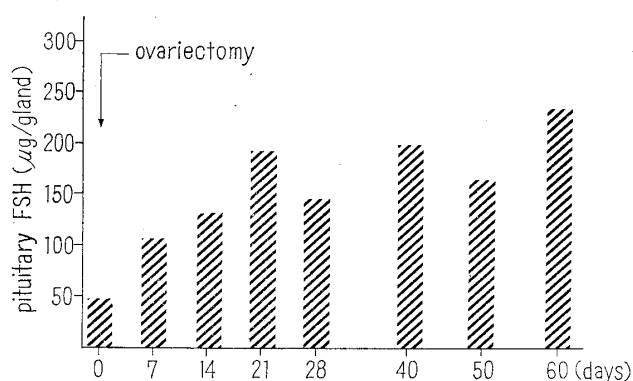
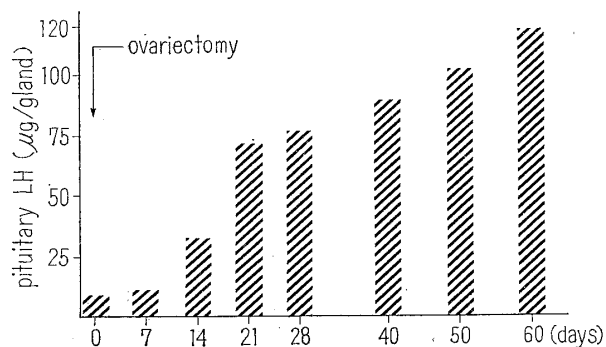


図5 Pituitary LH content in the castrated adult female rats



2) LH含有量: FSHに於けると同様, その平均値は去勢後著しい増加傾向を示し, 去勢後21日目の値は正常性周期の対照群の値 (9.0: 6.1~12.0) に比して有意に高い (95%信頼限界), (表2, 図5). 平均値の推移からみると, FSHはLHよりも少々早く増加傾向を示すが, 後には

LHの増加傾向の方が著しくなるように思われる. 組織標本には顕著な去勢前葉像の形成が認められた. すなわち, 去勢により卵巣ステロイドの影響が除かれると negative feed back 的に性上位部は機能亢進状態になり, 前葉のFSH, LH含有量はともに増大することが確かめられた.

〔実験Ⅱ〕 妊娠末期, 分娩, 産褥時のFSH, LH分泌の推移——特に分娩後排卵について——

(A) 緒言: 妊娠, 分娩, 産褥, 授乳という一連の現象は, 雌性動物にとって, 最も dynamic かつ dramatic な過程として重大であることはいうまでもない. 特に分娩によつて胎児とともに, 多様なホルモンの産生源である胎盤が急速に排出されるために, 母体の内分泌環境は著しく変動するであろうことは想像に難くない. ラットをはじめとして多くの動物にみられる分娩後排卵は^{43) 33) 44)}, このホルモン環境の変動を象徴する1つの現象と見ることができる. この興味ある現象は古くから知られているが, これを下垂体 Gonadotropin 分泌の推移から観察した研究は少く, 特にFSH, LHを厳密に分離して同一群につき追求した研究は全くない. また授乳時には一般に排卵は抑制される³³⁾のが常であるが, この時期に於ける下垂体FSH, LH分泌の模様を知ること興味深い.

(B) 実験材料並びに実験方法: Wistar 系の妊娠末期および産褥0日 (分娩当日), 1, 2, 3, 7, 14, 21日のラットを断頭屠殺し前葉FSH, LH含有量を測定した. 仔は出生当日体重を測定し, 吸乳効果を一定にするために各母ラットに6

表3 Numbers and organ weights of the late pregnant and puerperal rats and their litters

Days Post-partum	Mothers							Litters				
	No. of rats	Body wt. (g)*		Ov. wt. (mg) *	Ut. wt. (mg) *	Adr. wt. (mg) *	Ant. pit. wt. (mg) *	No. of litters		Body wt. (g)*		
		Init.	Fin.					Birth	suckl.	Init.	Fin.	F—I
(Late pr.)	7	261.8 ± 8.8	—	83.9 ± 4.34	—	52.9 ± 2.42	5.43 ± 0.29	—	—	—	—	—
0	10	204.0 ± 12.4	—	89.6 ± 6.52	2123.0 ± 127.4	66.7 ± 6.29	6.33 ± 0.63	8.4 ± 0.43	6	5.5 ± 0.71	—	—
1	11	202.9 ± 7.6	202.5 ± 8.4	83.5 ± 4.13	1741.7 ± 139.3	69.9 ± 5.30	6.45 ± 0.41	8.7 ± 0.69	6	5.6 ± 0.23	6.1 ± 0.34	0.5
2	10	212.7 ± 10.4	220.8 ± 8.7	85.0 ± 3.86	968.1 ± 64.0	65.0 ± 3.64	7.14 ± 0.56	9.0 ± 0.66	6	5.5 ± 0.20	6.4 ± 0.34	0.9
3	10	172.3 ± 3.6	174.2 ± 4.3	68.4 ± 2.28	478.2 ± 42.9	52.3 ± 2.50	5.36 ± 0.29	7.9 ± 0.50	6	5.5 ± 0.27	7.1 ± 0.41	1.6
7	10	213.4 ± 8.7	206.9 ± 8.8	60.0 ± 2.18	275.1 ± 11.6	65.0 ± 4.15	6.57 ± 0.45	10.7 ± 0.52	6	5.2 ± 0.10	10.6 ± 0.44	5.4
14	11	229.2 ± 12.3	194.8 ± 9.0	57.0 ± 2.71	183.4 ± 10.1	69.4 ± 4.70	7.26 ± 0.48	9.0 ± 0.42	6	5.2 ± 0.23	16.8 ± 0.55	11.6
21	11	236.2 ± 8.3	212.2 ± 7.3	68.5 ± 2.38	252.8 ± 27.9	59.2 ± 3.16	5.98 ± 0.41	8.2 ± 0.67	6	5.5 ± 0.19	31.5 ± 0.87	26.0

* mean±S.E. of mean

匹宛とし、母ラット屠殺時に再び仔の体重を測定し、その増加をもつて哺乳効果の示標とした。各母仔ラットはそれぞれの cage に入れ、固型飼料と水および野菜で飼育した。母ラット屠殺日まで連日1日2回膣脂膏を検査した。剔出した卵巣は組織学的検索を行ない、排卵、新生黄体の有無に注目した。

(C) 実験成績：(表3)

1) LH含有量：妊娠末期の値は非妊ラットの値に比してきわめて高い。産褥0日にはこの高値から低下し、産褥1日には有意に減少する(95%信頼限界)。産褥2日には僅かに増加傾向を示す

が、その後は授乳期間中、すなわち産褥21日まで比較的低いレベルを保ち、有意な消長を示さない。他方、妊娠に特有な粘液化した膣脂膏が産褥1日に始めて有核上皮細胞を含む proestus の像を示し、産褥2日に到ると完全角化を呈する。さらに卵巣には産褥2日に、卵胞腔を残存する、分娩後排卵によると思われる新生黄体が認められる例が多かつた(表4、図6)。これらの所見から本実験では、多くの例で産褥1日の夜から2日の朝にかけて分娩後排卵がおきていると考えられる。したがって妊娠末期の高いLH含有量が産褥1日にかけて有意な低下を示すことは、分娩後排卵を

表4 Pituitary FSH and LH contents in the late pregnant and puerperal rats

Days Post-partum	Number of rats	Ant. Pit. wt. (mg) *	FSH (μg/gland) **	95% Confidence limits	LH (μg/gland)***	95% Confidence limits
Late pr.	7	5.43±0.29	109.2	82.0~141.2	22.1	13.7~35.2
0	10	6.33±0.63	78.6	54.7~110.2	10.4	6.9~15.6
1	11	6.45±0.41	72.4	48.8~102.4	5.0	3.4~8.5
2	10	7.14±0.56	30.0	3.0~54.0	7.5	5.0~11.2
3	10	5.36±0.29	58.7	34.7~86.0	5.9	3.9~8.8
7	10	6.57±0.45	30.0	3.0~54.0	13.1	8.5~20.1
14	11	7.26±0.48	53.6	29.5~80.0	10.4	7.6~14.4
21	11	5.98±0.41	64.1	41.0~94.2	11.6	8.4~15.8

* mean±S.E. of mean

** μg/gland of NIH-FSH-S 1

*** μg/gland of NIH-LH-S 1

図6 Pituitary LH content in the puerperal lactating rats

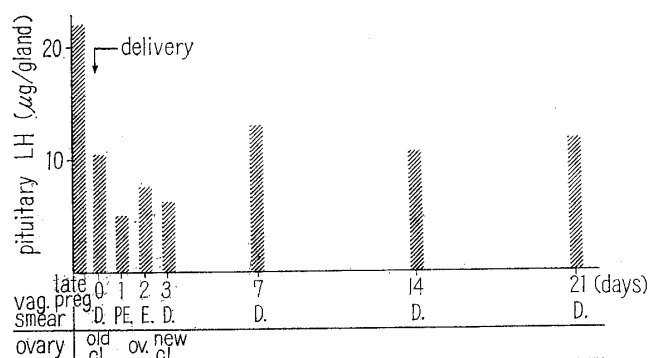
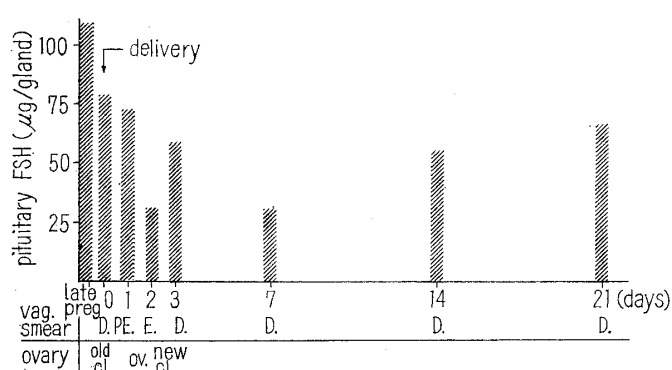


図7 Pituitary FSH content in the puerperal lactating rats



おこすのに必要なLHの血中への放出を表わしているものと考えられる。

2) F S H含有量：妊娠末期の値は、非妊時の値よりも遙かに高い。産褥0日にその平均値はこの値から僅かに低下するが有意ではない。産褥1日には、LHの有意な低下に反し、F S Hは有意には減少せず、産褥2日に到つて始めて有意な低下を示す(95%信頼限界)。産褥3日には僅かに上昇する。LH, F S H両者の減少に、時間的ズレが存在することの分娩後排卵に対する意義は明らかではないが、この点の分析は排卵機序を追求する上に1つの興味ある事実を提供するものと思われる。産褥7日にF S Hの有意な低下が認められたが、その後は授乳期間中、比較的低いレベルで推移し、有意の変動はみられなかつた(表4, 図7)。

授乳期間中F S H, L H含有量ともに比較的低いレベルに維持され、卵巢重量の著減と、卵胞発

育の抑制という組織所見から、F S H, L Hの血中への放出も低いものと考えられることから、授乳時には、F S H, L Hの産生と放出がともに抑制されると思われる。この点については実験Ⅲに於てより一層明らかにする。

〔実験Ⅲ〕 泌乳と性機能——去勢産褥ラット下垂体F S H, L H含有量におよぼす授乳の影響——

(A) 緒言：授乳が性機能現象に大きな影響を与えることは、授乳性無月経のような臨床的事実からも知られているが、動物実験的にラットの授乳期非発情や⁸³⁾、去勢前葉の抑制¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾²⁶⁾²⁸⁾³²⁾などの現象によつても支持されている。ここでは、下垂体前葉F S H, L Hに対する去勢による分泌促進の効果と、授乳による抑制的效果を同時に作用せしめて、その変動を追求し、性ステロイドのごときホルモン性因子以外で、性機能系に影響をおよぼし得る因子としての授乳の意義を検討した。

(B) 実験材料並びに実験方法：Wistar 系ラットを妊娠せしめ、一匹宛飼育箱に入れ、室温で固型飼料と水および野菜を自由に与えた。産褥3日まで正常の哺乳力を有することを確認、その日に正常産褥授乳対照群(Ⅲ)を除く全母ラットをether 麻酔下に去勢し、授乳禁止群(Ⅰ)と、授乳群(Ⅱ)とに分けた。授乳群(ⅡおよびⅢ)では吸乳刺激を均一にするために乳仔数を母ラット1匹当たり6匹とした。産褥17日(去勢後14日目)に全母ラットを断頭屠殺し、下垂体前葉のF S H, L H含有量を測定した。実験期間中の授乳効果の示標として、乳仔の体重増加を測定した。同時に下垂体、子宮、副腎の組織学的検索も行なつた。

(C) 実験成績：母ラットは正常の体重増加を示した。卵巢重量(産褥3日)、子宮、副腎の重量(産褥17日)は、去勢禁乳群と去勢授乳群との間に有意差は認められなかつた。しかし去勢禁乳群の下垂体前葉重量は去勢授乳群のそれに比して有意に高く、去勢群の子宮重量は、正常対照群のそれより有意に低い。去勢授乳群の乳仔の体重は正常の増加率を示し、去勢は哺乳力に大きな差を与えないことが認められた(表5)。

表5 Numbers and organ weights of the castrated suckling, non-suckling rats and non-castrated suckling rats

Group	No. of rats	Mothers						Litters				
		body wt.(g)*		ovarian*	uterine*	adrenal*	ant. pit.*	No. of* litters		body wt.(g)*		
		initial	final	wt. (mg)	wt. (mg)	wt. (mg)	wt. (mg)	birth	suckling	initial	final	f-i
castrate non-suckling	10	172.0 ± 8.3	196.6 ± 6.8	67.3 ± 2.15	111.5 ± 5.19	58.7 ± 2.97	6.98 ± 0.37	9.2 ± 0.56	—	6.8 ± 0.23		
castrate suckling	10	184.4 ± 7.6	194.1 ± 8.5	65.8 ± 2.71	111.4 ± 6.61	55.8 ± 2.88	5.63 ± 0.56	8.4 ± 0.42	6	6.2 ± 0.20	19.0 ± 0.45	12.8
non-castrate suckling	11	196.2 ± 10.1	192.3 ± 7.2	58.5 ± 2.88	180.1 ± 11.6	59.7 ± 3.15	6.13 ± 0.51	9.0 ± 0.45	6	6.1 ± 0.19	19.3 ± 0.55	13.2

* mean±S.E. of mean.

† weighed when castrated.

表6 Anterior pituitary weight and FSH content in the castrated suckling, non-suckling rats and non-castrated suckling rats

Group	No. of rats	ant. pit. wt.(mg)*	FSH (μg/gland)**	95% confidence limits
castrate non-suckling	10	6.98±0.37	183.4†	154.9 ~ 214.0
castrate suckling	10	5.63±0.56	82.5†	72.6~92.8
non-castrate suckling	11	7.26±0.48	53.6††	29.5~80.0

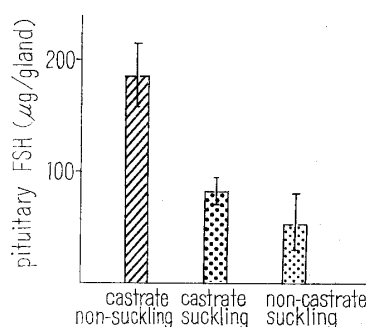
* mean±S.E. of mean.

**μg/gland of NIH-FSH-S 1

† 5 point assay.

†† 3 point assay.

図8 Pituitary FSH content in the castrated suckling, non-suckling rats and non-castrated suckling rats. Columns are the mean values and vertical lines 95% confidence limits



1) FSH含有量：去勢禁乳群の値は去勢成熟雌ラット（14日目）の値とほぼ等しい高値を示し，去勢授乳群では，無処置授乳群の値と有意差のない低値を示した（95%信頼限界），（表6，図8）。

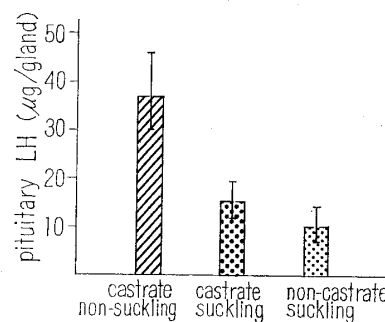
表7 Anterior Pituitary weight and LH content in the castrated suckling, non-castrated suckling rats

Group	No. of rats	ant. pit. wt. (mg)*	L.H. (μg/gland)**	95% confidence limits
castrate non-suckling	10	6.98±0.37	37.2	30.0~46.0
castrate suckling	10	5.63±0.56	15.5	12.5~19.1
non-castrate suckling	11	7.26±0.48	10.4	7.6~14.4

* mean±S.E. of mean.

**μg/gland of NIH-LH-S 1

図9 Pituitary LH content in the castrated suckling, non-suckling rats and non-castrated suckling rats. Columns are the mean values and vertical lines 95% confidence limits



2) LH含有量：FSHと同様に，去勢禁乳群の値は去勢成熟雌ラット（14日目）の値とほぼ等しい高値を示し，去勢授乳群の値は無処置授乳群の値と有意差のない低値を示した（95%信頼限界），（表7，図9）。すなわちFSH，LHともに2つの授乳群の値は，禁乳群の値より有意に低い。下垂体前葉の組織像の観察によると，去勢禁

乳群では多数の好塩基性細胞の肥大したいわゆる去勢細胞が認められたが、去勢授乳群には、ほとんど認められなかつた。すなわち卵巢ステロイドの欠落によつて惹起される性上部位の反応——下垂体 FSH, LH の分泌亢進——が、ステロイドのごとき hormonal な侵襲とは全く異なる neural な刺激である授乳によつて抑制されることが示されたのである。

IV. 考 按

間脳下垂体卵巢系によつて巧妙に調整される雌性機能の中心である排卵の機序を解明することは、単に実験内分泌学上の興味にとどまらず、臨床的にもきわめて重要な課題である。このためには、下垂体前葉 FSH, LH 分泌の動態を詳細に究明することが最も重要な方法論であり、最近注目を浴びている視床下部性 Gonadotropin Releasing Factor (GRF) の観点から研究する場合にも、この点の分析が不可欠である。しかし FSH および LH はその構造の詳細が未だ不明な蛋白ホルモンであるために精密な化学的測定が不可能であり、またその抗原性に着眼した Immunoassay あるいは Radioimmunoassay にも免疫学的活性と生物学的活性の関係等問題点が少くない。したがつて現状では多くの制約はあるが生物学的測定法に頼らざるを得ない。従来多用された幼若マウス子宮重量法では総 Gonadotropin の動態をうかがうことはできるが、FSH, LH を分離、測定してそれぞれの動態を把握しなければ、さらに詳細な分析はできない。そこで多くの方法が提出されたが、FSH に対しては Steelman-Pohley の HCG-augmentation 法⁴⁰⁾が、LH に対しては Parlow の OAAD 法⁴¹⁾が今日最も信頼性の高い方法とされている。そこで著者はこれらの方法を用いて、著しい内分泌的変動を伴うと考えられる現象を選んで、FSH, LH 分泌の動態を追求したのである。

(1) 去勢：性中枢へ feed back する卵巢ステロイドを shut out する去勢時の FSH, LH の変動を同一群の前葉を材料とし、同時に継時的に長期にわたって測定し、従来種々の方法によつて

認められて来た去勢効果すなわち前葉 G 分泌増加をさらに詳細に分析した。その結果、ほかの方法による報告³⁸⁾とほぼ同様に、FSH, LH はともに前葉含有量の著増することが確かめられ去勢後 60 日までは、その傾向が維持されることが明らかになった。すなわち成熟雌ラットの前葉 FSH, LH 含有量の去勢に応ずる態度は、ほぼ同様な増加傾向である。最近 Parlow (1964)⁴²⁾も前葉および血清中の FSH, LH が去勢後増加することを報告した。

(2) 分娩—産褥：ラットをはじめある種の動物では分娩後間もなく排卵がおきる⁴³⁾³⁸⁾⁴⁴⁾。Blandau と Soderwall (1941)⁴⁾は分娩時刻と分娩後排卵との時間的關係について研究した。また、近年 Hoffmann と Schwartz (1965)²⁴⁾は分娩後排卵の時期について再検討し、それを正常性周期ラットの排卵の時期と比較し、下垂体剔除と種々の麻酔剤を用いて、分娩後排卵に関与する LH 放出の timing を推定し、排卵は分娩後の最初の午後におきるように思われると述べている。著者はわれわれのラットについて分娩後排卵の時期とそれに伴う前葉 FSH, LH 含有量の動態を追求し、この現象をさらに詳細に解明せんとした。その結果、膣脂膏完全角化像および卵巢の新生黄体像から、産褥 1 日の夜から 2 日の朝までに分娩後排卵がおきることを、前葉 LH 含有量は妊娠末期の高値から産褥 1 日にかけて急減することが確かめられ、この時分娩後排卵を惹起するに足る LH 量が循環血中に放出されることが考えることができる。妊娠中には卵胞発育はあつても排卵がなく²⁰⁾³⁸⁾³⁷⁾⁴⁶⁾、分娩直後に排卵するという事実は、妊娠時に排卵量の LH 放出を抑制していたある因子が分娩によつて取り除かれることを示唆している。これには多様なホルモンの産生源である胎盤（胎児、妊娠黄体）がおそらく重要な役割を演じているのであろう。一方、FSH 含有量が産褥 2 日に到つて、始めて妊娠末期の高値に対して有意に減少するが、この FSH と LH の減少（放出）の時間的ズレが分娩後排卵に対してもつ意義は不明であるが、最近 Tyler と Casida (1964)⁵²⁾が分娩後の牝牛の

前葉F S H, L H含有量について同様な傾向を報じているのは興味深い. あるいは妊娠中に僅かずつ放出されるF S Hにより既にある程度まで発育していた卵胞を²⁰⁾³⁷⁾⁴⁶⁾, 分娩後排卵させるのには, その時にF S Hに比してL Hの高い血中濃度が要求されるためなのかもしれない. いずれにしても, これは排卵機序の研究上1つの興味ある事実であると思われる.

(3) 授乳が性機能に大きな影響をおよぼし, ことに授乳は排卵を強く抑制することはよく知られている³³⁾. 実験Ⅱによれば, 授乳期間中の前葉F S H, L H含有量は, 正常性周期時の値と有意差はないが, その平均値は比較的低いレベルで推移し, しかも卵巢重量が減少し, 卵胞発育が強く抑制されているところから, その血中レベルも低く, おそらく, 吸乳刺激により, 視床下部を介して下垂体のF S H, L Hの産生と放出がともに著しく抑制されるものと考えられる.

(4) この興味深い吸乳刺激の性機能におよぼす効果を一層強く拡大して示す事実がある. すなわち実験Ⅰに示したラット前葉の去勢効果は, 欠落した卵巢ステロイドの投与により抑制することができるのみならず, 質的に全く異なる授乳によつても抑制的影響を受けることを示す多くの実験がある¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾²⁶⁾²⁸⁾. Desclin と Grégoire(1937)¹⁴⁾は去勢した授乳および禁乳ラットの腎臓に幼若卵巢を移植した. 授乳群では移植卵巢は小さく, 黄体はなく若い卵胞を含むのみであつた. 禁乳群では移植卵巢は増大し, 多数の黄体で満されていた. これで授乳が前葉G活性を抑えんと考えられるが, Desclin³⁾は禁乳群に prolactin を投与しても授乳群と同じ結果は得られないことから, これは prolactin が主因ではないとした. 産褥ラットの脾臓内に幼若卵巢を移植した実験も同様な結論を導き出した²⁵⁾²⁶⁾. 伊藤 (1960)²⁶⁾は去勢産褥ラットの前葉総G量を幼若マウス子宮重量法により測定し, その値が授乳により著減することを明らかにした. Rothchild (1960)⁴⁵⁾は吸乳刺激が中枢神経系を経て下垂体のF T H (F S HとL H) 分泌を抑制すると主張している. Parlow と Roth-

child (1960)⁴⁰⁾は授乳により前葉L H量が減るとし, McCann 等 (1961³⁴⁾, 1964³⁵⁾)は去勢時の血漿L Hの増加が授乳により抑制されると発表し, Parlow (1964)⁴³⁾は去勢ラットの前葉および血清のF S H, L H量の増加が授乳によつて抑制されると報じている. Sadler と Browning (1961)⁵¹⁾は去勢雌マウスの眼球内に移植した卵巢におよぼす吸乳の効果を観察し, 下垂体からのF S H放出は授乳期間中も低レベルが続いており, L Hはほとんど放出されないことを示唆している. 実験Ⅲでは, 下垂体F S H, L H活性におよぼす去勢の促進的效果と吸乳刺激の抑制的效果とを共存せしめて, その重効果を観察した. 去勢禁乳ラットでは著増する値が, 授乳によりF S H, L Hともに低下し, 去勢効果が授乳によつて強く抑制されることが確認された. この際, 授乳は去勢によつてほとんど影響されない. この結果から, 卵巢ステロイドを介さずに神経性刺激である授乳系を通じて, 前葉F S H, L H分泌ひいては性機能全体を調節し得る可能性も示唆される. あるいは吸乳刺激が求心的に視床下部に達し, 前葉G分泌抑制をもたらす何等かの視床下部性物質の産生ないし放出を惹き起すのかもしれない. また, この機序と, prolactin 分泌機序, あるいは下垂体後葉ホルモン分泌機序, さらにはA C T H等ほかの前葉ホルモンの分泌機序との関係をも含めて, このような視床下部レベル, あるいはR F レベルでの神経内分泌のエネルギー変換の機序の解明は興味深い今後の研究領域と思われる.

V. 結 論

排卵現象の解明に不可欠な下垂体F S H, L H分泌の動態を追求すべく, 雌ラットの同一材料につき, F S Hには Steelman-Pohley の HCG-augmentation 法を, L Hには Parlow の O A A D 法を用いて測定し次のごとき結果を得た.

(1) 成熟雌ラット去勢後, 下垂体F S H, L H含有量は逐日的にともに顕著な増加を示す.

(2) 分娩後排卵を中心として測定すると, 下垂体L H含有量は妊娠末期の高値から産褥1日にかけて有意に低下し, これが分娩後排卵をおこす

L H量の血中への放出を意味すると考えられる。F S Hは産褥2日にはじめて有意に減少するが、この時間的ブレの意義の解明は排卵機序の研究上重要なものと思われる。

(3) 授乳期間中、F S H、L H分泌はともに抑制される。

(4) 去勢によるF S H、L H分泌の増加は、神経性刺激である授乳により強く抑制される。この機序の解明は、排卵を中心とする性機能調節の上で重要な手がかりを与える可能性を暗示するものとして、単に実験内分泌学的のみならず臨床的にもきわめて興味深い。

擧筆するに当たり、御懇篤な御指導および御校閲をたまわった恩師小林教授に深甚なる謝意を表する。また、小林助教授を始め、種々御協力をいただいた第6研究室の各位、並びに実験助手の諸氏に深く感謝する。

なお、本研究は昭和40年第38回日本内分泌学会総会、昭和41年第39回日本内分泌学会総会、及び昭和42年第40回日本内分泌学会総会、並びに昭和42年第7回日本医学学会総会に於て発表された。

本研究の一部は、文部省科学研究費並びに Population Council N.Y. からの Grant (Grant No. M-64, 117 : M-65, 117) の援助を受けた。

文 献

- 1) Addison, W.H.F.: J. comp. Neurol, 28 : 441, 1917. —2) Astwood, E.B. & R.O. Greep: Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 38 : 713, 1938. —3) Averill, S.C., Ray, E.W. & Lyons, W.R.: Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 75 : 3, 1950. —4) Bolling, J.L., Blandau, R.J., Wilson, J.W. & Young, W.C.: Proc. soc. exp. Biol. Med. 42 : 128, 1939. —5) Blandau, R.J. & Soderwall, A.L.: Anat. Rec. 81 : 419, 1941. —6) Bliss, C.I.: Biometrics. 12 : 491, 1956. —7) Clark, H.M.: Anat. Rec. 61 : 193, 1935. —8) Desclin, L.: Compt. rend. soc. Biol. 144 : 552, 1933. —9) Desclin, L.: Arch. Biol. 45 : 503, 1934. —10) Desclin, L.: Compt. rend. soc. Biol. 122 : 447, 1936. —11) Desclin, L.: Compt. rend. soc. Biol. 133 : 457, 1940. —12) Desclin, L.: Arch. debiol. Paris. 56 : 261, 1945. —13) Desclin, L.: Endocrinology. 40 : 14, 1947. —14) Desclin, L. & Grégoire, C.H.: Compt. rend. soc. Biol. 126 : 250, 1937. —15) Engle, E.T.: Amer. J. Physiol. 88 : 101, 1929. —16) Evans, H.M. & Simpson, M.E.: Amer. J. Physiol. 89 : 371, —17) Fichera, G.: Arch. ital. biol.

- 43 : 405, 1905. —18) Greep, R.O. & Jones, I.C.: Recent Progr. Hormon. Res. 5 : 197, 1950. —19) Greep, R.O.: Sex and Internal Secretion, 3rd ed. 258. E. Williams & Wilkins Co., Baltimore. 1961. —20) Greenwald, G.S.: Endocrinology, 79 : 572, 1966. —21) Hohlweg, W. & Dohrn, M.: Wiener Arch. f. Inn. Med. 21 : 337, 1932. —22) Halmi, N.S.: Endocrinology. 47 : 289, 1950. —23) Harris, G.W.: The Neural Control of the Pituitary Gland; Edward Arnold. London, 164, 1955. —24) Hoffman, J.C. & Schwartz, N.B.: Endocrinology, 76 : 620, 1965. —25) 今道友則・江藤禎一・星合四郎：内分泌, 1 : 48, 1954. —26) 伊藤一哉：日産婦誌, 12 : 503, 1960. —27) 小林隆：内分泌 I, 35 : 655, 1940. —28) 小林隆：世界週報, 336 : 9, 1941. —29) 小林隆：内分泌のついで 1 : 169, 1952. —30) 小林隆：日産婦学会宿題報告, 1956. —31) Kobayashi, T., Kobayashi, T., Tsuyuguchi, M. & Nagai, N.: Endocrinol. Japon. 12 : 289, 1965. —32) Kobayashi, T., Kobayashi, T. & Nagai, N.: Endocrinol. Japon. 13 : 319, 1966. —33) Long, J.A. & Evans, H.M.: The oestrus cycle in the rat and its associated phenomena, Univ of California Press, Berkeley, California, Memoirs of the Univ. of California. Vol. 6. 1926. —34) McCann, S.M., Graves, T. & Taleisnik, S.: Endocrinology, 68 : 873, 1961. —35) McCann, S.M. & Ramirez, V.D.: Recent Progr. Hormon. Res., 20 : 143, 1964. —36) 水野正彦：日産婦誌, 18 : 526, 1966. —37) Nelson, W.O.: Science, 70 : 453, 1929. —38) Purves, H.D. & Griesbach, W.E.: Endocrinology, 56 : 376, 1955. —39) Paesi, F.J.A., de Jangh, S.E., Hoogstra, M.J. & Engelbregt, A.: Acta endocrinol. 19 : 49, 1955. —40) Parlow, A.F. & Rothchild, I.: Proc. Endocrine Soc. 89, 1960. —41) Parlow, A.F.: Human Pituitary Gonadotropins, A. Albert. 111, Charles C. Thomas, Springfield, 300, 1961. —42) Parlow, A.F.: Endocrinology, 74 : 489, 1964. —43) Parlow, A.F.: Recent Progr. Hormon. Res. 20 : 171, 1964. —44) Runner, M.N. & Ladman, A.J.: Anat. Rec. 108 : 343, 1950. —45) Rothchild, I.: Endocrinology. 67 : 9, 1960. —46) Swezy, O. & Evans, H.M.: Science. 71 : 46, 1930. —47) Smith, P.E., Seuringhaus, A.E. & Leonard, L.: Anat. Rec. 57 : 177, 1933. —48) Seuringhaus, A.E.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 31 : 1178, 1934. —49) Steelman, S.L. & Pohley, F.M.: Endocrinology. 53 : 604, 1953. —50) Schaffert, R.R. & Kingsley, F.R.: J. Biol. chem. 212 : 59, 1955. —51) Sadler, W.A. & Browning, H.C.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106 : 558, 1961. —52) Tyler, W.J. & Casida, L.E.: J. Reprod. Fertil. 8(1) : 85, 1964. —53) Wolfe, J.M.: Amer. J. Anat. 50 : 351, 1932. —54) Westman, A.: Acta obst. gynec. scand. 17 : 235, 1937.

(No. 2067 昭42・9・4 受付)