

外因性 LH と新生仔卵巣の morphogenesis

Effect of Exogenously Administrated Ovine Pituitary Luteinizing Hormone on Ovarian Morphogenesis of the Rat

神戸大学医学部産科婦人科学教室 (主任 東條伸平教授)

林 要 Kaname HAYASHI

古 結 一 郎 Ichiro KOKETSU

仲 野 良 介 Ryosuke NAKANO

概要 生後第3日目から第7日目まで NIH-LH-S₁₃ を連日10i.u. 投与し, ラット新生仔卵巣の morphogenesis と steroidogenesis に及ぼす作用を組織学的または組織化学的に検討した結果, 次のとき成績が得られた.

- 1) 新生仔期に外因性 LH を投与することにより第一次間質腺の早期形成が見られた.
- 2) このさい卵胞閉鎖の見られないことから, 第一次間質腺の早期形成は外因性 LH が未分化間質細胞に作用して, その分化能を促進した結果と推定される.
- 3) このほかおそらくは内因性 FSH の協同作用下で外因性 LH は卵胞の発育を促進させる作用があり, ことに定型的な第三次卵胞の形成は外因性 FSH 投与下に比しより良好であった.

はじめに

さきにわれわれは新生仔期ラット卵巣の発育過程において, 外因性 FSH が新生仔卵巣の形態分化を促進させ, とくに第三次卵胞以前の発育段階における小卵胞に対しても上皮増殖作用のあることを報告した.

ところで最近の Brandau (1970) の報告によれば, 新生仔期のマウスに HCG を投与し, 間質細胞の NADPH 産生系酵素活性の有意の増強を見たといわれる.

このことは附記するまでもなく, 外因性 HCG 投与による新生仔期卵巣における第一次間質腺の早期形成を意味しており, 第一次間質腺の組織由来を考察する上で興味深い.

今回著者らは生後3日目より外因性 LH を投与し, あらためて LH の新生仔期卵巣の morphogenesis やその steroidogenesis に与える作用を検討し, 興味ある結果が得られたので以下報告する.

実験方法

生後1日目, 3日目, 7日目, 14日目の Sprague-Dowley 系ラット卵巣を可及的に連切し組織学的

検索を行なうと共に, 生後3日目から連日 NIH-LH-S₁₃ (ovine-pituitary LH) 10 i.u. を皮下投与し, 生後7日目に屠殺, その卵巣所見を対照群と比較した.

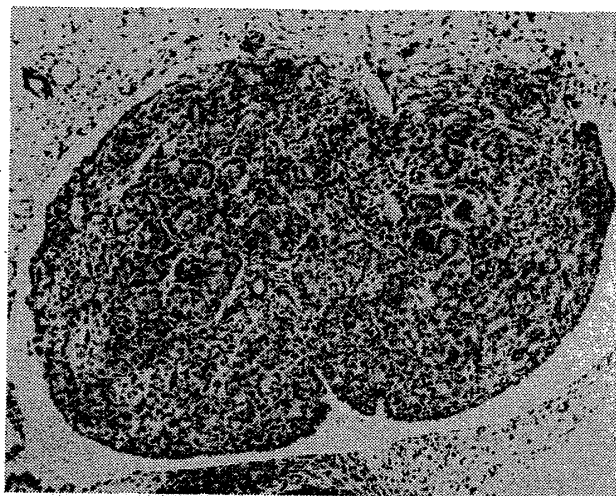
染色は hematoxylin-eosin 染色, Mallory-Azan 染色, Gitter 染色を行ない, 一部 3 β -HSD (Wattenberg 氏法), LDH (Nachlas の変法), G-6-PDH (Nachlas の変法) 染色を実施した. また卵胞の発育段階の判定は古結の方法に準じて行ない, また卵胞上皮の mitosis index の算定を実施した.

実験成績

生後1日目の対照卵巣では, 既報した如く, 密集する卵細胞集団とその間に介在する少量の未分化間質細胞, さらに胚上皮などが卵巣の主要な組織要素であるが, 生後3日目で原始卵胞や第一次卵胞の出現が認められた.

さらに生後7日目では, 卵胞上皮数が21~80個を数える第二次卵胞 (LDH 活性陽性, G-6-PDH 活性陰性) が出現し (写真1), 生後14日目にはじめて卵胞上皮数が81個以上を数える第三次卵胞 (LDH, G-6-PDH 活性ともに陽性) の出現がみ

写真1. 対照7日目卵巣の組織所見 (H.E. 染色)
中心部程卵胞の発育は良好であるが、第三次卵胞はまだ認められない。



られた。

他方、LH投与群においては、すでに生後7日目卵巣で、その卵胞発育状態は対照の生後14日目卵巣と比較してやや不良であるが、明らかに卵胞腔を形成する第三次卵胞の出現がみられ、このような第三次卵胞の基底膜の外側には紡錘状あるいは類上皮様の内莖膜細胞が形成され、他方明瞭な透明帯の形成も認められた (写真2)。

すなわちLHを投与した生後7日目卵巣の卵胞発育状態は、生後7日目対照卵巣では10~20個の

写真2. (A) LH投与群の7日目の卵巣組織所見 (H.E. 染色)

明らかに卵胞腔のある第三次卵胞が出現している。このような卵胞では透明帯の形成もFSH投与時に比しより明瞭である。



写真2. (B) LH投与群の7日目の卵巣組織所見 (H.E. 染色)

写真2 (A) の拡大像

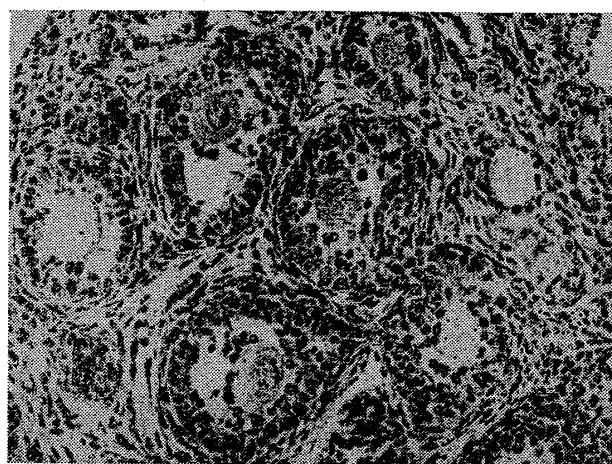
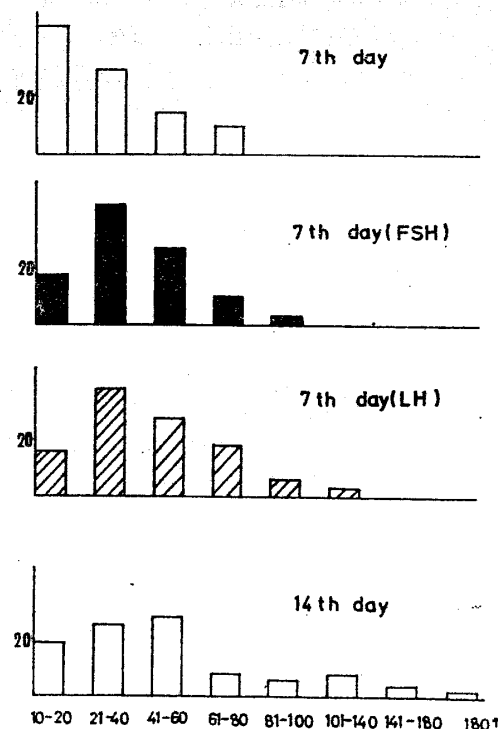


図1. 外因性 gonadotropin 投与下の卵胞発育状態

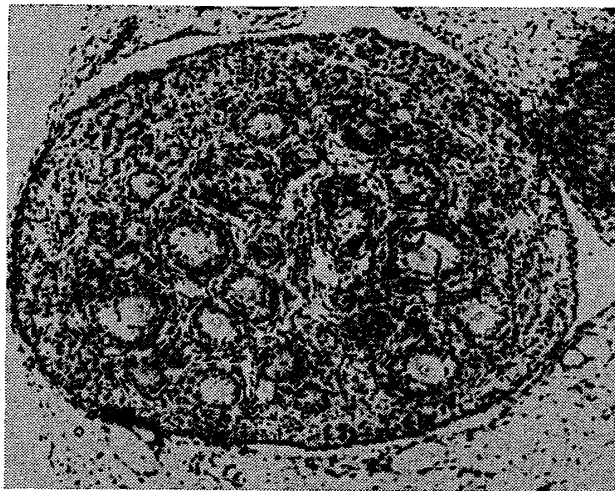


Count of follicles per ovary according to the number of granulosa cells in the section where the nucleolus of the oocyte was seen.

卵胞上皮数をもつ第一次卵胞が最も多く、その最大卵胞も第二次卵胞であつたのに対し、本群においては卵胞上皮数21~40個、41~60個の卵胞上皮数をもつ第二次卵胞が多数を占めており、こうした卵胞の発育分布はFSH投与時とはほぼ同様な傾

写真3. FSH投与群7日目の卵巣組織所見
(H.E. 染色)

明らかに卵胞腔のある第三次卵胞が出現している。しかし第一次間質腺の形成は明瞭でない。



向を示すといえるが(写真3), LH投与時にみられる特異的な所見として, 101個以上の卵胞上皮をもつ比較的大きな卵胞が少数ながら出現していた(図1)。

そしてまたこれら発育卵胞における enzymic patterns は正常14日目卵巣のそれと一致する所見が得られた。

さらに卵胞上皮の mitosis index について検討を加えた結果, 対照7日目卵巣の第二次卵胞上皮では1.57%, 14日目卵巣の第三次卵胞は2.13%, LH投与群の7日目卵巣の第二次卵胞上皮は1.62

写真4. LH投与群7日目の卵巣の 3β -HSD 活性
島嶼状または円錐状の第一次間質腺に強い 3β -HSD 活性が認められる。

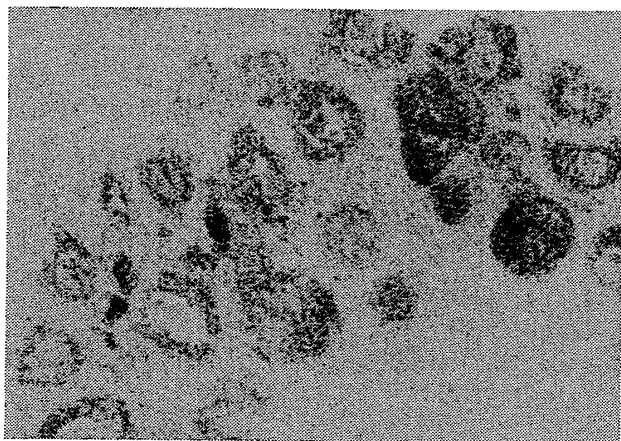


写真5. LH投与群7日目の卵巣の G-6-PDH 活性
第一次間質腺, 内茨膜細胞に強い G-6-PDH 活性の局在がみられ, 第三次卵胞上皮にも G-6-PDH 活性が出現している。

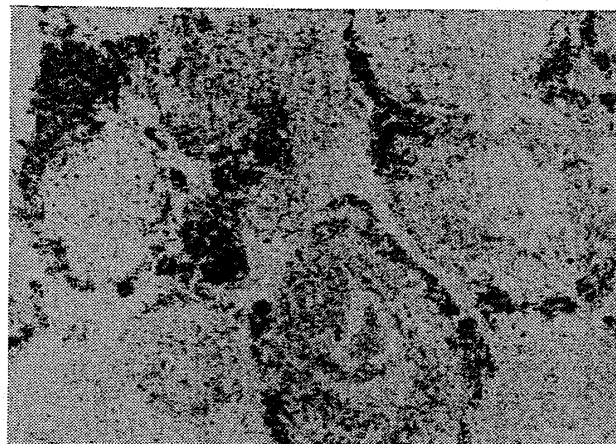
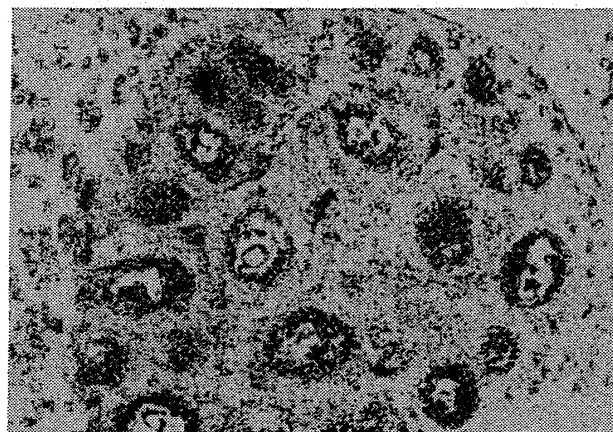


写真6. LH投与群7日目の卵巣の LDH 活性
卵胞上皮で強い活性がみられる。しかし第一次間質腺の活性は第三次卵胞上皮に比べて弱い。



%, 第三次卵胞上皮は2.02%という結果を得, またFSHを投与した7日目卵巣卵胞上皮における第二次, 第三次卵胞の mitosis index はそれぞれ1.81%, 1.85%であった。

間質組織においてはすでに明瞭な第一次間質腺の形成がみられ, 肥大した間質細胞は島嶼状, あるいは円錐状に分布しており, その胞体には強い 3β -HSD, G-6-PDH, LDH 活性が検出できた(写真4, 5, 6)。

考 案

以上の我々の結果から, まず第一に新生仔期卵巣において外因性LHの投与を行なうと第一次間

質細胞の分化が促進されることが明らかである。すなわち、正常7日目ラット卵巢の卵巢間質では、間質細胞はなお未分化の状態にとどまり、 3β -HSD, G-6-PDH 活性は殆んど検出されないのに対し、LH投与下では、前記したように明瞭な 3β -HSD, G-6-PDH 活性の局在する第一次間質腺が認められたからである。

また第二に、おそらくは内因性FSHとの協作用のもとに外因性LHの投与は卵胞発育促進にも関与しているとの成績も得られた。

すでに述べているようにLH投与下の卵胞発育状態に関しては、21~40個、41~60個の卵胞上皮数をもつ第二次卵胞がその主体であることはFSH投与下卵巢と同様であるが、前者の場合FSH投与時と比較して61~80, 81~100個の卵胞上皮数をもつ卵胞がとくに多く、ことにFSH投与下では認められなかつた101以上の卵胞上皮数をもつ卵胞が少数ながら認められた。またこの際LH投与群ではFSH投与群に比し卵透明帯や卵胞腔の形成が明らかに顕著であつたが、本所見はLHの卵胞細胞に対する分泌亢進作用の結果と理解することが可能である。

他方この際の卵胞上皮の mitosis index について検討してみると、対照14日目卵巢の第三次卵胞のそれとはほぼ等しい値を示すことから、本実験条件下ではLHの投与によつて卵胞閉鎖が惹起されたとは考えられない。

また卵胞上皮の組織化学的所見について考察してみると、対照7日目卵巢の第二次卵胞のG-6-PDH 活性は極めて弱く、またFSH投与下の7日目卵巢での第三次卵胞上皮のG-6-PDH 活性も比

較的弱かつたが、LH投与下の第三次卵胞のG-6-PDH 活性は前二者に比較して明らかに高く、正常14日目卵巢にはほぼ相当する活性がみられた。

このような第三次卵胞においてみられるG-6-PDH活性のかたまりは、この際前述の mitosis index が増加するという知見を考慮すれば、この時期卵胞にみられる急速な上皮増殖能と関連した核酸合成の亢進を推測させる知見であつて、少なくとも外因性LH投与下における第一次間質腺の形成が卵胞閉鎖に由来するものでないことは著者らのこの検索結果から明瞭であると思われる。

結 語

我々は生後3日目ラットにLH10 i.u. を投与し、7日目に屠殺し以下のような結果を得た。

- 1) 新生仔期に外因性LHを投与することにより第一次間質腺の早期形成が見られた。
- 2) この形成機序に関しては外因性LHは直接未分化間質細胞に作用し、その分化能を促進することによると結論を下すことができる。
- 3) 外因性LHはおそらくは内因性FSHとの協同作用のもとに卵胞発育促進作用があり、ことに卵胞腔の形成や透明帯の形成はFSH投与下に比しより良好であつた。

おわりに東條伸平教授の御指導、御校閲に心から感謝の意を表します。

文 献

Brandau, H. (1970): Gonadotropins and Ovarian Development (Butt, W.R., et al ed.) Livingstone, Edinburgh and London.

林 要他 (1972): 日産婦誌, 24, 215.

古結一郎 (1972): 日本内分泌学会雑誌, 48, 101.
(No. 2566 昭47・9・4 受付)