

シンポジウム

Prostaglandins と卵巣機能

とくに黄体機能との関係

東京大学医学部産科婦人科学教室(主任 坂元正一教授)

助教授 木 川 源 則

共同研究者

水口 弘司, 佐藤 和雄, 渡辺 晴夫, 桑原 慶紀, 木下 勝之, 森 宏之, 目崎 登
安水 洗彦

古くから黄体は妊卵着床の態勢を準備するうえで必須のものであることが知られていたが, その機能を調節する因子或いは機構の研究が活発になつたのは比較的最近であり, 調節因子には刺激する因子(luteotropic factor)と消退させる因子(luteolytic factor)の2つがあり(表1), しかも調節機構には種属差のあることが明らかにさ

響を基礎的に検討したので, その成績を以下に述べる. 尚本実験では血中或いは組織中の FSH, LH, prolactin, estradiol-17 β , progesterone (以下 P), 20 α -dihydro-progesterone (以下 20 α -OH-P), PGE₁, PGF_{2 α} および cyclic AMP が測定されたが, すべて radioimmunoassay によつた.

表1 黄体機能を調節する因子

- | |
|--------------------------|
| I) 刺激する因子 (luteotropic) |
| (1) Prolactin |
| (2) FSH |
| (3) LH |
| (4) HCG |
| (5) Estrogen |
| (6) Prostaglandin |
| II) 消退させる因子 (luteolytic) |
| (1) Prolactin |
| (2) LH |
| (3) Luteolysin |
| (4) Prostaglandin |

れて来た. しかし, 尚調節機構の全貌が明らかにされたわけではなく, 今後の研究に待たねばならない疑問点が多々残されている.

最近, 種を問わず生体内に広く分布し, しかも多様な生理作用を示すprostaglandins (以下PG) とくに F_{2 α} がラット, モルモット, ウサギ, ヒツジ, サルなど多くの種属で luteolytic に作用することが証明され俄かに注目を浴びるにいたつた. 勿論, この作用はfertility controlの手段としての応用という極めて現実的な要求から期待されたのみでなく, PGこそ種属差のない黄体機能調節因子であると生殖生理学の基礎面から期待されたことによる.

われわれも PG の卵巣機能とくに黄体機能に及ぼす影

ラット黄体機能の調節

1) Prolactin, LH 分泌と黄体機能

PGの黄体機能に及ぼす作用について述べる前に, prolactin およびLHによる黄体機能の調節についてのわれわれの実験成績を述べる.

(1) 正常性周期を示すラットを連続照明下に飼育すると, 照明開始後約4週間で腔スミアは連日角化像を示すようになる. HCG 20IU 1回投与により排卵し, 約2日静止期の像を示すが, 再び角化像となる. このラットでは黄体の機能が活性化されないことを示している. しかしHCG投与翌日いいかえると排卵日と想定される日より estradiol benzoate (以下 E.b.) (5 μ g/日) の連日投与により, 腔スミアは静止期の像を示すようになる. すなわち偽妊娠が誘発される. 偽妊娠6日の血中P値は対照の約10倍の高値を示す(図1).組織学的にも腔上皮には粘液化現象が認められ, 黄体機能は estrogen により活性化されたことを示している.

(2) Estrogen 投与偽妊娠ラットの血中 prolactin 値は対照値に比し有意に増している(図2).

(3) 連続発情ラットに於て LH-RH 10 μ g, 1回投与により排卵を誘発し, 1群は LH-RH 投与翌日よりE.b.を投与し, 他の1群は LH-RH 投与4日後から E.b.を投与し, 偽妊娠6日の血中Pおよび 20 α -OH-Pを測定した(表2). E.b. 6日投与群の血中Pは対照及び E.b. 3日投与群の値に比し約15倍上昇した. 血中20 α -OH-P

図1 Stimulation of Corpus Luteum Function by Estrogen Treatment in Pseudopregnant Rats under Constant Illumination

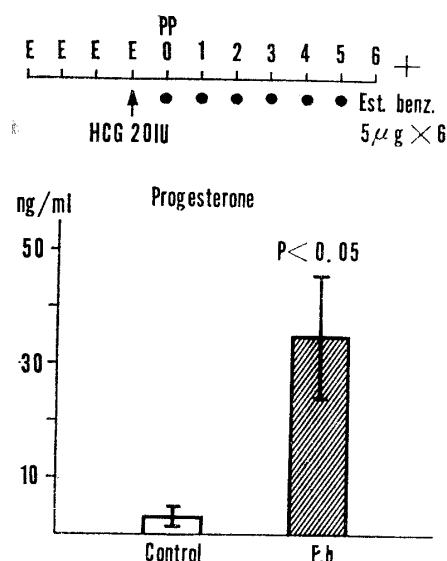
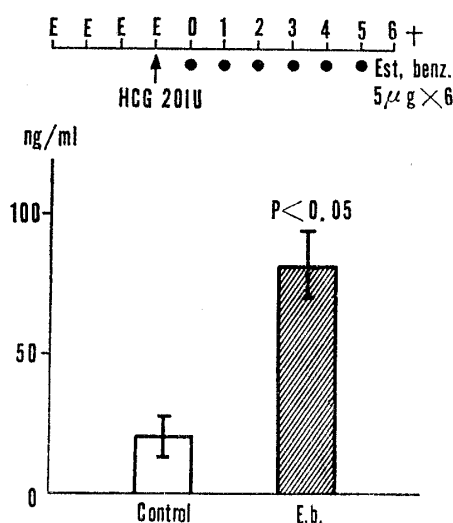


図2 Elevation of Plasma Prolactin Levels by Estrogen Treatment in Pseudopregnant Rats under Constant Illumination



は対照で高値を示し、E.b. 投与群ではそれより低値を示した。このことはE投与を排卵後3日以内に開始しないと黄体機能は刺激されないことを意味している。

(4) LH-RH 投与12時間後より下垂体からの prolactin 分泌を抑制する作用のある ergocornine(100μg/100g 体重)を12時間毎8回投与すると E.b. を LH-RH 投与翌日より連日投与しても偽妊娠6日の血中P値は上昇せず、有意に低下した。20α-OH-P 値は著しく上昇し(図3),腔スミアは角化像を示した。したがって、ラッ

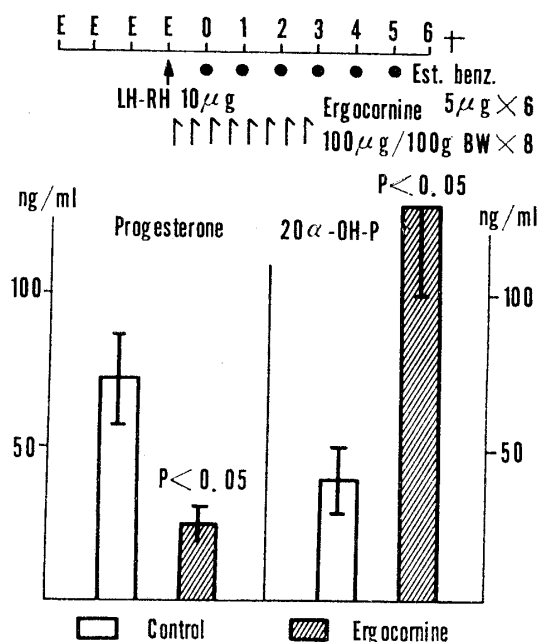
表2 連続発情ラットの黄体機能

	例数	Progesterone (ng/ml)	20α-OH-P (ng/ml)	P/20α-OH-P
対 照	4	7.2± 2.5 *	127.9± 41.6	0.07± 0.02
E.b. 6 回	5	108.4± 15.5**	79.6± 5.8	1.35± 0.14**
E.b. 3 回	4	6.5± 1.7	71.6± 10.4	0.08± 0.02

* Mean ± SE

** 対照及び E.b. 3 回群に対し、P < 0.005で有意

図3 Effects of Ergocornine on Corpus Luteum Function in Pseudopregnant Rats under Constant Illumination



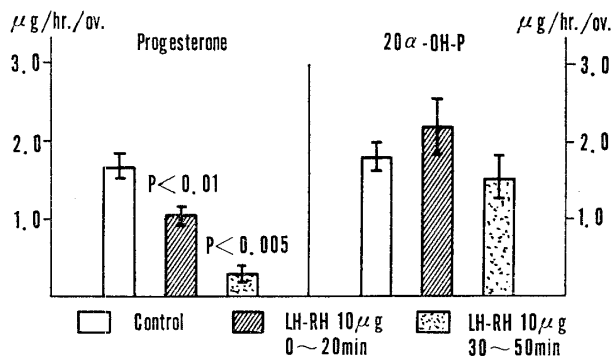
トでは排卵後3日以内に prolactin が分泌され、その tropic な刺激を受けなければ黄体は消退すると考えられる。

(5) 正常性周期を示すラットの子宮頸部を発情期に機械的に刺激すると偽妊娠が誘発される。われわれのラットの平均持続期間は12.5日であつた。偽妊娠8日令のラットの卵巢静脈に canulation して採血し、progesterin secretion rate (以下 P S R) いいかえると卵巢静脈血中に1時間に分泌される progesterin の量に及ぼす prolactin の影響を検討した。生理的食塩水に溶解した NIH-牛-prolactin の股静脈内投与により、Pは対照の約3.6倍 (P < 0.025) 20α-OH-P は対照の約3.7倍 (P <

0.05) 上昇した。しかしながら投与量を $500\mu\text{g}$ に増量すると P は対照の約 $1/2$ ($P < 0.025$) に減少した。 $20\alpha\text{-OH-P}$ は対照と殆んど同じ値であった。この成績は, prolactin は少量では luteotropic に, 大量では luteolytic に作用することを示している。

(6) LH の P S R に及ぼす影響を検討した。 LH-RH $10\mu\text{g}$ を偽妊娠 8 日令ラットの股静脈に投与し, 卵巢静脈血中の LH を測定すると対照値は $14.8 \pm 1.7\text{ng/ml}$, 投与直後より 20 分間採血した群では $30.2 \pm 8.9\text{ng/ml}$, 投与 30 分後より 20 分間採血した群では $70.2 \pm 25.3\text{ng/ml}$ と, LH-RH 投与後時間の経過と共に増加した。この場合の P は図 4 に示す如く, LH-RH 投与後時間の経過と共に

図 4 Progesterin Levels in Ovarian Vein Plasma of 8-day Pseudopregnant Rats after LH-RH Injection

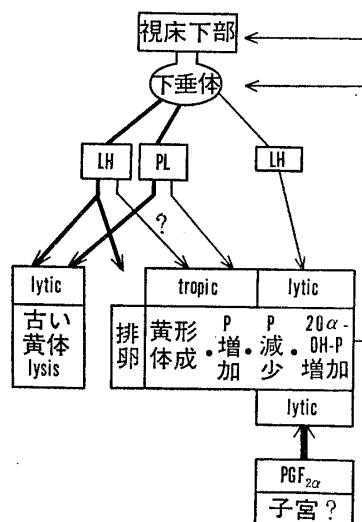


有意の減少を示した。しかし $20\alpha\text{-OH-P}$ は有意の変化をしなかつた。このことは LH はある程度量が増すと luteolytic に作用することを示している。

小 括

ラットでは発情前期に LH および prolactin の surge が起ることが知られている。この大量に分泌される LH および prolactin は古い黄体に lytic に作用するものと考えられる (図 5)。この LH surge により排卵するが, 排卵直後に子宮頸部が刺激されると prolactin が分泌され, この luteotropic 作用により黄体は機能を営むようになり P 産生が増してくる。この場合の LH は, 後に述べる in vitro での incubation 実験の成績からは prolactin 刺激をうけた黄体には少量で tropic に作用するものと考えられる。排卵直後に prolactin 刺激をうけないと黄体の機能は開花せず退化してしまう。ラットの偽妊娠黄体の寿命が約 2 週間であることは, tropic 作用をうけ開花した黄体でも機能は 2 週間で退化することを意味して

図 5 ラット偽妊娠黄体の調節



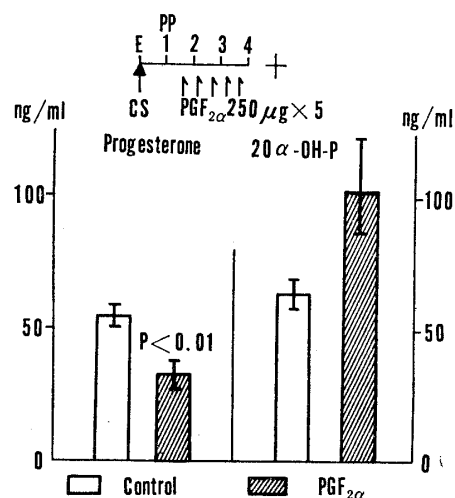
いる。しかしながら, 黄体の退化が自律的に起るか, 或いは luteotropic factor の消退によるか, または luteolytic factor の作用によるかは未だ明らかでないが, 上述のわれわれの成績は LH が lytic に作用する 1 つの因子であることを示唆している。しかし, この点において問題となるのは PG の luteolytic 作用である。

2) PG の黄体消退作用

(1) 子宮頸部の機械的刺激により偽妊娠を誘発したラットに偽妊娠 2 日目より $\text{PGF}_{2\alpha}$ 1 回 $250\mu\text{g}$, 12 時間毎 5 回投与すると 4 日目の膣スミアは静止期の像を示すが, 血中 P は対照に比し有意に減少し, $20\alpha\text{-OH-P}$ は上昇した。

このことは黄体の P 産生が減少し, 代替的にホルモン

図 6 Effects of $\text{PGF}_{2\alpha}$ on Plasma Progesterin Levels in Pseudopregnant Rats



活性の弱い $20\alpha\text{-OH-P}$ の産生が増加することにより、総 progestin(P と $20\alpha\text{-OH-P}$ の和) 産生は低下していないことを意味している。いいかえると黄体機能に質的变化(1種のluteolysis)が起きたことを意味している。

(2) しかし $\text{PGF}_{2\alpha}$ を偽妊娠2日より同じように投与し、その後投与せず偽妊娠7日に採血し、血中Pと $20\alpha\text{-OH-P}$ を測定すると、対照値に比し有意の変化を示さなかった。すなわち $\text{PGF}_{2\alpha}$ の作用により一時的に黄体機能に生じた質的变化が回復したことを示している。

(3) 偽妊娠5日より $\text{PGF}_{2\alpha}$ を $250\mu\text{g}/\text{回}$ 、5回投与された偽妊娠7日のラットの血中P及び $20\alpha\text{-OH-P}$ は対照に比し著しく低下した(図7)。黄体機能は完全に消

図7 Effects of $\text{PGF}_{2\alpha}$ on Plasma Progesterone Levels in Pseudopregnant Rats

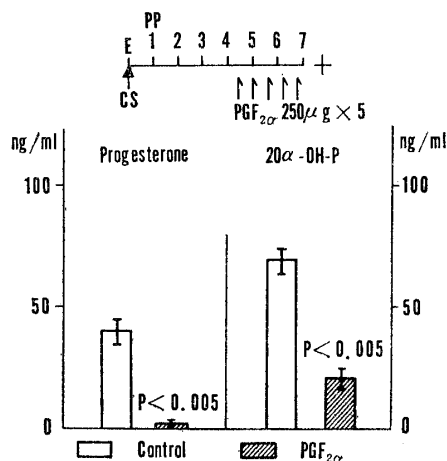
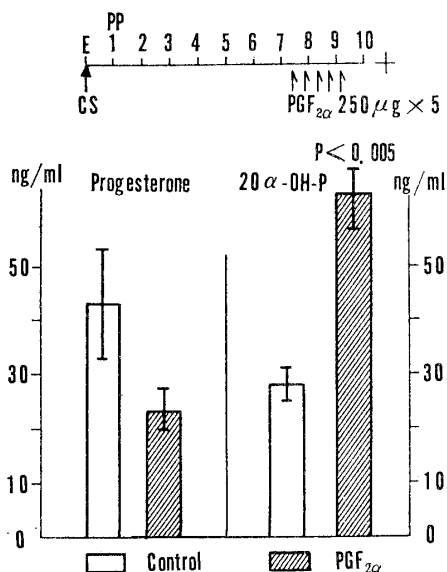


図8 Effects of $\text{PGF}_{2\alpha}$ on Plasma Progesterone Levels in Pseudopregnant Rats

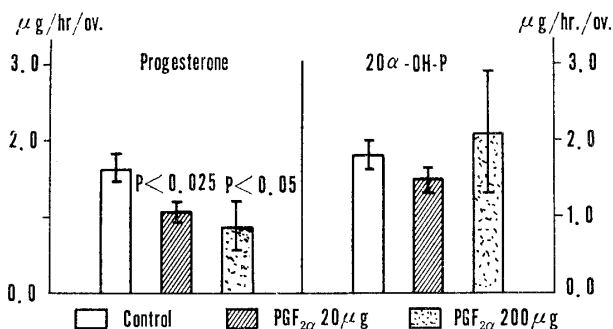


退したことを意味している。

(4) 偽妊娠7日より $\text{PGF}_{2\alpha}$ を $250\mu\text{g}/\text{回}$ 、5回投与された偽妊娠10日ラットの血中Pは対照に比しやや低下し、 $20\alpha\text{-OH-P}$ は有意に上昇した(図8)。腔スミアは偽妊娠9日に既に角化像を呈し、卵巢の組織所見では新しい黄体形成が認められた。このことは $\text{PGF}_{2\alpha}$ 投与後間もなく偽妊娠黄体は退化し、そして排卵が起つたことを示している。興味あることは $\text{PGF}_{2\alpha}$ により卵胞の発育が抑制されていないことである。

(5) 偽妊娠8日ラットの卵巢静脈血P S Rに及ぼす $\text{PGF}_{2\alpha}$ の影響を検討した。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ $20\mu\text{g}$ の股静脈投与によりP S Rは有意に減少した。投与量を $200\mu\text{g}$ に増すとより減少する傾向を示した。 $20\alpha\text{-OH-P}$ の分泌にはこの量では影響を及ぼさなかった(図9)。この成績から外

図9 Progesterone Levels in Ovarian Vein Plasma of 8-day Pseudopregnant Rats after $\text{PGF}_{2\alpha}$ Injection



因性 $\text{PGF}_{2\alpha}$ はそれ程量が多くなくても lytic 作用を発揮すると考えられる。尚 PGE_2 $20\mu\text{g}$ 投与はP及び $20\alpha\text{-OH-P}$ の分泌に全く影響を示さなかった。

(6) 偽妊娠8日ラットへのHCG 3IU 静脈内投与は卵巢静脈血P S Rを有意に増加させた。しかし $\text{PGF}_{2\alpha}$

図10 Progesterone Levels in Ovarian Vein Plasma of 8-day Pseudopregnant Rats after HCG Injection

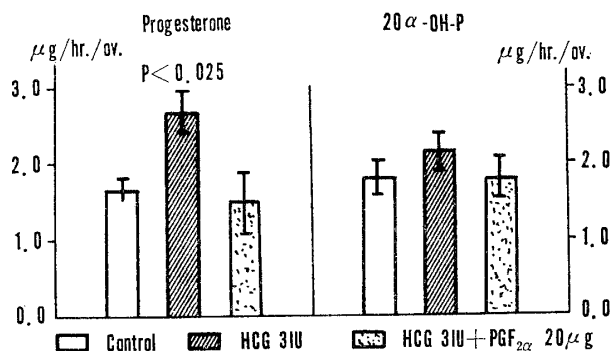
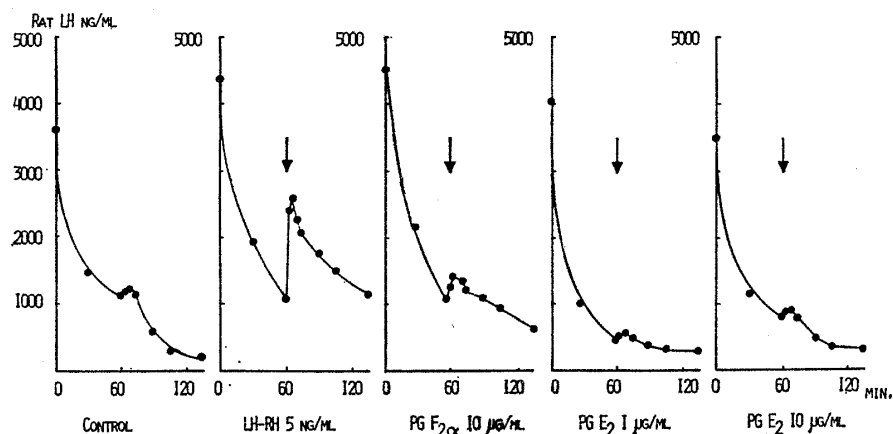


図11 Pituitary LH Releasing Activities of Prostaglandins in Vitro (Superfusion)



20 μ g の同時投与によりこの上昇作用は抑制された。HCG 単独投与および HCG+PGF_{2 α} 投与は 20 α -OH-P 分泌には全く影響を及ぼさなかつた (図10)。HCG の tropic 作用と PGF_{2 α} の lytic 作用は拮抗するものと考えられる。

小 括

以上の成績から外因性 PGF_{2 α} は luteolytic に作用することが明らかである。しかし発生する luteolysis の内容は、P 及び 20 α -OH-P の動きから分析すると一様でなく、PGF_{2 α} の投与量および黄体の age により決定されるものと考えられる。投与量が比較的多くても age の若い黄体は P 産生減少、20 α -OH-P 産生増加、総 progesterin 産生変化なしという一過性の lytic 反応を示し、古い黄体は P 及び 20 α -OH-P 両者減少という完全且永久的な lytic 反応を示す。投与量が少なくなると古い黄体でも P 産生減少、20 α -OH-P 変化なしという反応を示す。また外因性 PGF_{2 α} はそれ程量が多くなっても lytic 作用を発揮するものと考えられる。

3) PG と Prolactin, LH 分泌

われわれの成績は prolactin の少量は tropic に、大量は lytic に作用し、LH の比較的大量は lytic に作用することを示しているから、PGF_{2 α} の lytic 作用が prolactin 或いは LH 分泌を介するかは大きな問題である。

(1) 偽妊娠5日より PGF_{2 α} 250 μ g/回、5回投与し、luteolysis を発生したラットの血中 prolactin は対照と殆んど同じ値を示した。また LH は対照より低下していた。しかし有意ではなかつた。

(2) 偽妊娠7日より PGF_{2 α} 250 μ g/回、5回投与し、血中 P がやや低下し、20 α -OH-P が上昇したラットの血中 LH 及び prolactin は発情前期にみられる surge に匹

敵する値を示した。

(3) 偽妊娠4日より E.b. 5 μ g/回連日投与し、視床下部・下垂体系を抑制し、7日より PGF_{2 α} 250 μ g/回、5回投与したラットの血中 LH は対照と殆んど同じ値であり、prolactin は僅かに上昇したが有意ではなかつた。このラットの卵巢組織所見では新しい黄体の形成は認められていない。

(4) 去勢雌ラットの下垂体前葉を in vitro で superfusion technique (medium TC 199) を用いて incubate し、PG の LH 放出効果を検討した。図11に示す如く、LH-RH 5 ng の flush は著しい LH 放出効果を示すが、PGF_{2 α} 及び E₂ の 10 μ g flush は殆んど LH 放出効果を示さなかつた。

(5) 既に述べた如く、偽妊娠8日ラットで PGF_{2 α} の卵巢静脈血 P S R に及ぼす影響を検討したが、このラットの卵巢静脈血中 LH は PGF_{2 α} 20 μ g および 200 μ g 投与で対照値よりやや減少していた。

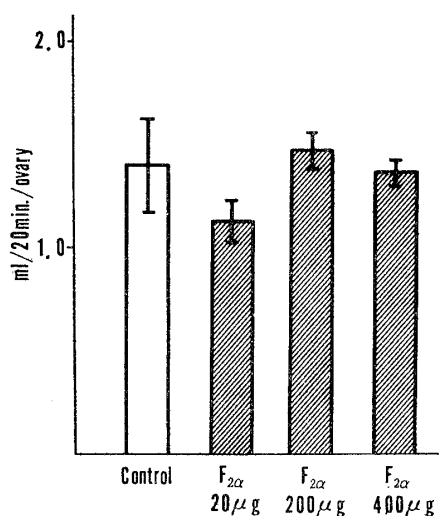
小 括

PGF_{2 α} の投与により luteolysis となつた偽妊娠ラットの血中 LH および prolactin の値から判断すると、PGF_{2 α} は直接下垂体に作用して prolactin および LH 分泌を促し、その結果間接的に luteolysis を起すのではなく、直接卵巢に作用して luteolysis を起すものと考えられる。

4) PG と卵巢静脈血流量

Pharris および McCracken は PG は卵巢の血管系を収縮させ、血流量を減少することにより、lytic 作用を発揮すると主張している。そこでわれわれもこの問題を検討した。

PGF_{2 α} の卵巢静脈血中 P S R に及ぼす影響を検討し

図12 Effects of $\text{PGF}_{2\alpha}$ on Ovarian Venous Flow Rate in 8-day Pseudopregnant Rats

た実験に於ける卵巣静脈からの採血量は図12に示す如く、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 20 μg , 200 μg , 400 μg 投与群いずれも対照と殆んど同じ値であつた。この採血量の成績からは $\text{PGF}_{2\alpha}$ は卵巣静脈血流量に影響を及ぼさないと考えられる。しかしこの実験からは黄体の微細循環の血流量に起こる変化は明らかでないから、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ の lytic 作用が黄体組織或いは黄体細胞への直接作用によるものでなく、黄体組織への血流量減少による hypoxia 或いは anoxia によるとの説を否定できない。

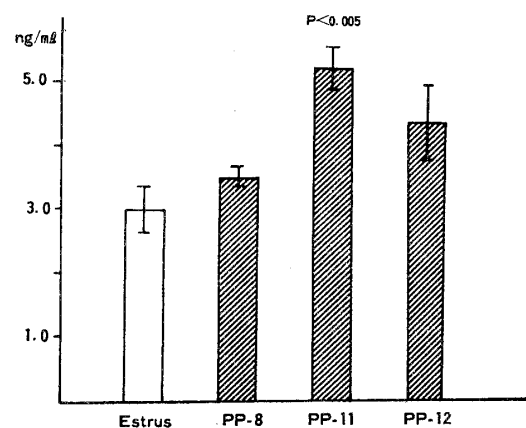
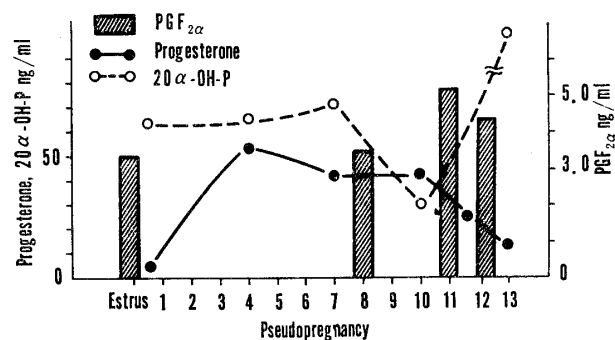
ただ偽妊娠7日から $\text{PGF}_{2\alpha}$ 250 $\mu\text{g} \times 5$ 回投与した実験で、血中 LH が高く、卵巣に新黄体の形成があり、しかも血中 P および 20 α -OH-P が可成りの量が認められたことは $\text{PGF}_{2\alpha}$ は卵胞の発育を抑制しないことを意味している。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 投与ラットで黄体退化と卵胞発育が併存する事実を血流量の減少から如何に説明するか今後の問題である。

5) 子宮卵巣静脈血中 P G

子宮と卵巣を灌流する血流中の $\text{PGF}_{2\alpha}$ すなわち内因性 $\text{PGF}_{2\alpha}$ の動態を知る目的で、子宮卵巣静脈血中の $\text{PGF}_{2\alpha}$ を測定した。

発情期すなわち子宮頸部に機械的刺激を与えた日の値を対照値とすると偽妊娠8日の値は差がなく、11日に有意に上昇した。尚12日は11日に比してやや低くなつた(図13)。

図14は血中 P 及び 20 α -OH-P と $\text{PGF}_{2\alpha}$ の動態を模式図にしたものである。P が低下し、20 α -OH-P に変化がおこる時期に一致して $\text{PGF}_{2\alpha}$ が増している。この

図13 $\text{PGF}_{2\alpha}$ Levels in Utero-Ovarian Vein Plasma of Pseudopregnant Rats図14 $\text{PGF}_{2\alpha}$ and Progestin Levels in Rat Plasma during Pseudopregnancy

ことは内因性 $\text{PGF}_{2\alpha}$ が生理的にラット黄体の調節に関与していることを示唆しているように思われる。しかし $\text{PGF}_{2\alpha}$ の産生部位、産生刺激、子宮で産生されるとすれば輸送経路、最小有効量など尚多くの問題点が今後に残されている。

6) P G と cyclic AMP

P G の黄体cyclic AMP レベルに及ぼす影響をin vitro で検討した。P G の作用メカニズムと関連する問題である。実験方法の概略は次の通りである。20~40mgの卵巣或いは黄体組織を TC-199 培地 2 ml を用いて、37°C, 95% O_2 -5% CO_2 下に60分 preincubation し、その後同条件下に P G 或いは gonadotropin などを加えて20分間 incubation, 終了後組織のみ熱湯浴中の 6% TCA に浸して酵素反応を終了させ、ホモジェナイズし、組織中の cyclic AMP を radioimmunoassay で測定した。

(1) 29日令幼若ラットに PMS 75IU, 60時間後に HCG 30IU 投与して黄体を形成させ、HCG 投与5日後に卵巣組織 cyclic AMP に及ぼす gonadotropin と P G

図15 Effects of Gonadotropins and Prostaglandins on Ovarian Cyclic-AMP Levels of Immature Rats treated with PMS-HCG

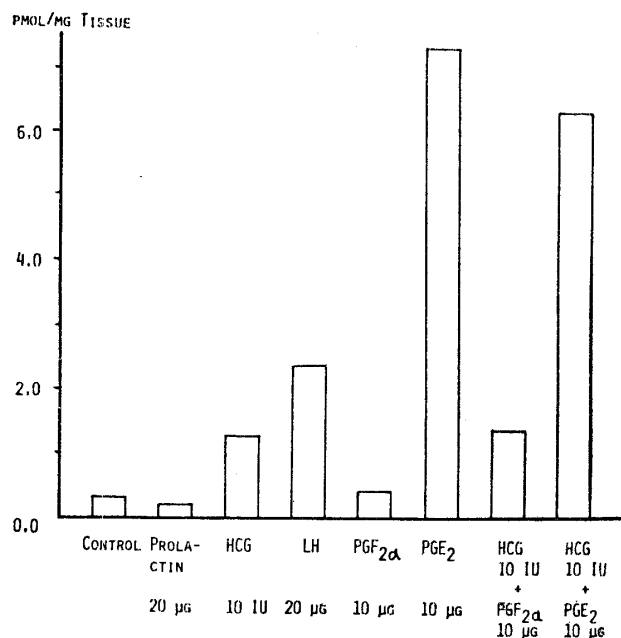
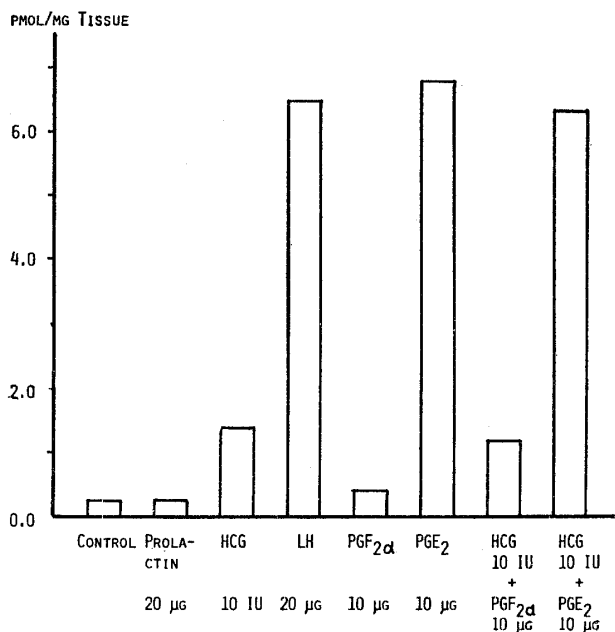


図16 Effects of Gonadotropins and Prostaglandins on Ovarian Cyclic-AMP Levels of Immature Rats treated with PMS-HCG and Cervical Stimulation



の影響を検討した。図15に示す如く, prolactin 20µg/ml, PGF_{2α} 10µg/ml は殆んど影響を及ぼさなかつた。HCG 10IU/ml, 牛 LH 20µg/ml, PGE₂ 10µgは cyclic AMP

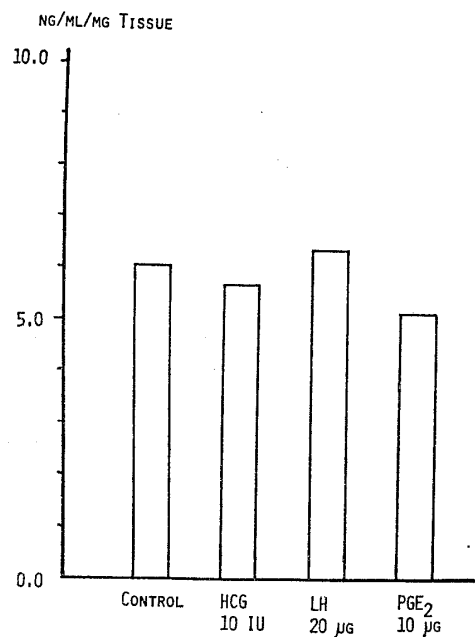
濃度を上昇させた。顕著なのは PGE₂ であつた。この濃度ではHCGとE₂には additive な効果は認められなかつた。またHCGの cyclic AMP 上昇作用は PGF_{2α} で抑制されなかつた。

(2) HCG投与翌日に子宮頸部に機械的刺激を与えたラットの卵巢 cyclic AMP に及ぼすPG及びgonadotropinの影響は図16に示す。前の実験成績と比較してLHにより cyclic AMP が著しく上昇していることが目立つ。

(3) HCG及びPGE₂の cyclic AMP 上昇作用には dose-response の関係が認められた。

(4) 組織内の cyclic AMP 濃度を測定する場合の incubation 時間は20分であるが, 2時間行ない培地内の progesterone 濃度を測定した。子宮頸部刺激を受けないラット卵巢のP産生はHCG, LH, PGE₂により増加しなかつたが(図17),頸部刺激を受けたラット卵巢のP産

図17 Effects of HCG, LH and PGE₂ on Ovarian Progesterone Synthesis in Vitro of Immature Rats treated with PMS-HCG

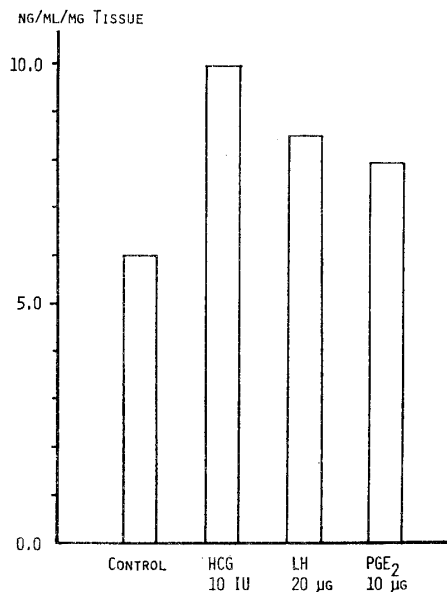


生は増加した(図18)。

小 括

prolactin, PGF_{2α} は黄体 cyclic AMP 濃度に影響を及ぼさないようである。したがって prolactin の tropic 作用, PGF_{2α} の lytic 作用は cyclic AMP を介するものではないと考えられる。HCG, LH, PGE₂は黄体cyclic AMP 濃度を上昇させる。しかし子宮頸部刺激の有無に

図18 Effects of HCG, LH and PGE_2 on Ovarian Progesterone Synthesis in Vitro of Immature Rats treated with PMS-HCG and Cervical Stimulation



より cyclic AMP の増加と P 産生に差があることは興味ある事実である。このことは cyclic AMP 増加→P 産生増加に移行するには黄体の conditioning が必要であることを示している。HCG, LH, PGE_2 が tropic 作用を発揮するには予め黄体は conditioning されていることが必要であつて、conditioning する因子は恐らく prolactin であろうと思われる。 $PGF_{2\alpha}$ が lytic に、 PGE_2 が tropic に作用し、しかも前者が cyclic AMP を介さず、後者が cyclic AMP を介する事実は黄体機能の調節機構の複雑さを示している。

ヒト卵巣機能と PG

緒言のなかでも述べたように P G が生殖生理学の臨床面の興味ある研究対象となつた理由は、その luteolytic 作用の fertility control の手段としての応用が期待されたからである。しかしながら文献的にはヒトに於ける P G の luteolytic 作用については否定する成績が多い。われわれのラットに於ける実験成績から明らかな如く、投与実験で P G の lytic 作用を証明するには可成り多くの量を投与しなければならない。ヒトではラットに於けると同じ量を投与することは副作用の点で不可能である。また in vitro の実験で証明するにしても正常卵巣を集めることは容易なことではない。したがつてヒト卵巣機能の調節への P G の関与の問題は今後尚多くの面から検討されなければならない。

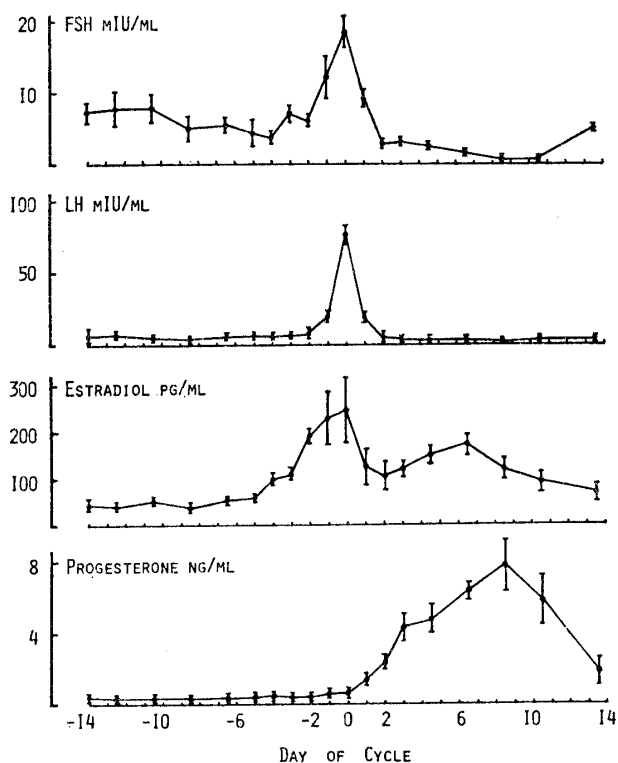
1) 正常月経周期婦人血中 P G の動態

間接的ではあるが、P G と卵巣機能との関係を示唆する証拠となり得るであろうとの考えから正常月経周期の血中 LH, FSH, estradiol, P と P G の動態を検討した。

正常月経周期周期婦人から1周期の間連続的に肘静脈より採血し、血中ホルモンを測定した。

(1) 図19は6例の平均値を示している。LH peak日

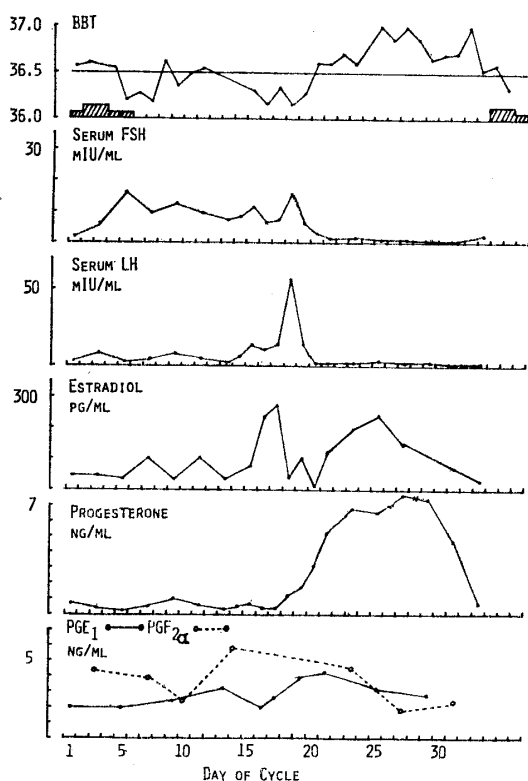
図19 Mean Plasma FSH, LH, Estradiol and Progesterone Concentrations During 6 Normal Ovulatory Cycles Synchronized Around the Day of the LH Midcycle Peak



を0としてその前後の日に従つて plot した。FSHは卵胞期初期に高く、排卵前期に向つてやや下降したあと再び上昇し、LH peak に一致した midcycle peak を示し、下降し、黄体期は低値を維持する。LHはmidcycle に鋭い peak を示す。黄体期は卵胞期に比し低値を持続する。estradiol は卵胞期中期より排卵期に向つて上昇し、midcycle に1つの peak を形成し、排卵期後一旦下降したのち黄体期中期に再び peak を示し、月経期に向つて下降した。PはLH peak の日から上昇し1つの山を形成、卵胞期に比し高値を示す期間は約14日であつた。

(2) 図20は33日周期婦人の血中ホルモンと PGE_1 お

図20 Y.S., 21 years in age 33 days of spontaneous ovulatory cycle



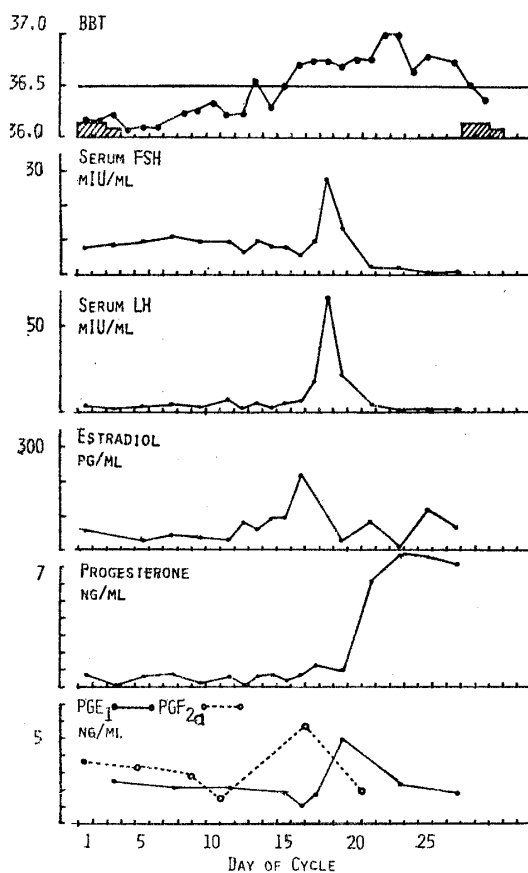
および $F_{2\alpha}$ の動態を示す。LH, FSHの peak は一致し、その前日に estradiol は peak を示している。LH peakの日からPは上昇し、黄体期は15日である。BBT 曲線とホルモンの動きがよく一致している。

PGE_1 は周期中2～4 ng/ml の値を維持し、とくに排卵期に peak を形成することはない。 $PGF_{2\alpha}$ は3～6 ng/ml の値を維持している。特に月経前期或いは月経期に増加していることはない。

(3) 図21は27日周期婦人のホルモンと PGE_1 および $F_{2\alpha}$ の動態を示す。LHとFSHの peak は一致し、その前々日に estradiol の peak が認められる。BBT上は黄体期は13日であるが、Pの動きからは9日である。LH, FSH peak はBBT上高温相の時期に認められた。BBTとホルモンの動きが一致していない。 PGE_1 は卵胞期に動きを示さず、LH peak に一致して peak を示している。 $PGF_{2\alpha}$ は estradiol の peakに一致した peak を示す。

(4) 25日周期周期の1例では、FSH, LH, estradiol の順に1日のずれをもつた peak が認められ PGE_1 は周期の2日目と12日目に2つの peak を示した。12日の peak は LH peak と一致していた。

図21 M.O., 23 years in age 27 days of spontaneous ovulatory cycle



(5) 37日周期の1例では卵胞期が延長したが、LH および FSH peak は認められ、両者が一致した。estradiol は卵胞期中期から漸増し、LH peak に一致して高値を示したが、peak を形成しなかつた。Pは LH peak の日から増加した。 $PGF_{2\alpha}$ は1～3 ng/ml の値を維持し、周期を通じて peak は認められなかつた。

小 括

以上の成績が示すように、PG固有の周期的変動パターンは認められなかつた。性周期に関与するホルモンとPGの動態についての結論は今後の綿密な分析に待たねばならない。この場合われわれの経験からするとPGの動きには可成り個人差が認められるので、ホルモンとの相関は個々の例のPGとホルモンの動きを綿密に分析したうえで求めなければならないであろう。またPGは生体内に広く分布し、非特異的刺激で容易に産生され、しかもホルモンではないから特定の target organ を持たない。したがって卵巣機能とPGの関係を認識するうえで重要なのは卵巣組織のPG濃度であつて、末梢血PG濃度からその関係を検討すること自体無理な発想と云えるかも知れない。

2) P Gと黄体 cyclic AMP

子宮筋腫、卵巣腫瘍などにより開腹手術をうけた患者のうち、既往歴から月経周期が正常と考えられる症例の剔出卵巣から黄体組織を採取し実験に用いた。黄体期の stage の判定は手術直前の血中 P 濃度と最終月経を参考にして行なった。

(1) 黄体期を初期、中期、末期の3つに大別した。実験方法はラット黄体 cyclic AMP に関する実験の方法に準じた。牛 LH 20 μ g/ml, HCG 10IU/ml は cyclic AMP を増加させないが、PGE₂ 10 μ g/ml は著しく増加させた。PGF_{2 α} 10 μ g/ml には何等作用を認められなかった (図22)。

図22 Effects of Gonadotropins and Prostaglandins on Cyclic-AMP Levels of Human Corpus Luteum (Early Luteal Phase)

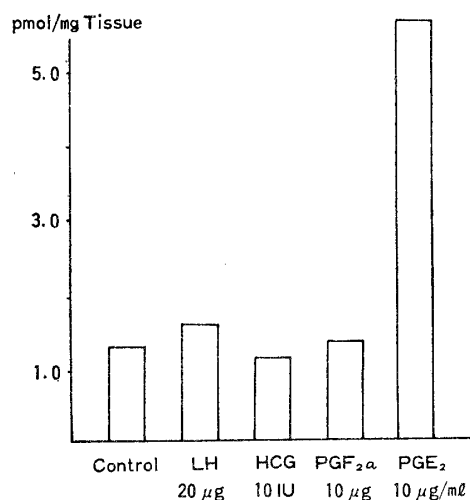
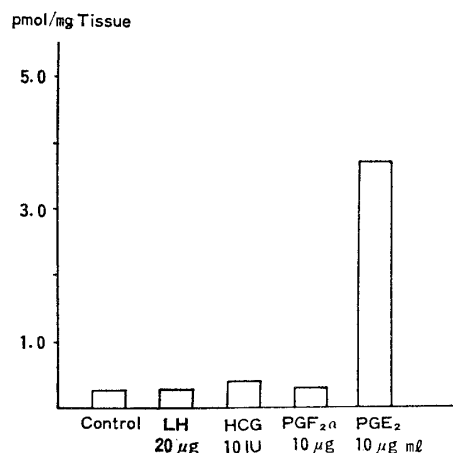


図23 Effects of Gonadotropins and Prostaglandins on Cyclic-AMP Levels of Human Corpus Luteum (Late Luteal Phase)



(2) 中期黄体も PGE₂ にのみ反応し, cyclic AMP は増加した。

(3) 末期黄体も PGE₂ にのみ反応した (図23)。黄体の age が進むと cyclic AMP 濃度は低くなる傾向が認められた。

小 括

ヒト黄体 cyclic AMP は PGE₂ によく反応し増加する。ラット黄体 cyclic AMP を上昇させた濃度の HCG に対してヒト黄体 cyclic AMP が反応しなかつたが、この点は今後検討しなければならない。

まとめ

P Gは生体内に広く分布し、多様な生物活性を示し、しかもホルモンと異なり標的臓器を持たないことを特徴としている。このことは P Gが生体機能の調節に重要な役割りを果していることを意味していると共に、その生理作用の複雑さ或いはその研究の難しさを示唆している。

われわれは P Gの黄体機能に及ぼす作用を検討したが、まず黄体機能の調節機構をわれわれなりに整理し、理解し、そのうえで P Gの果す役割りを明らかにしようと試みた。

(1) 偽妊娠ラットに投与された PGF_{2 α} は luteolytic 作用を発揮する。投与量が少なくても黄体の age が進んでいるとその作用は顕著になる。

(2) PGF_{2 α} による luteolysis は下垂体からの LH 或いは prolactin 分泌を介する二次的なものではないと考えられる。

(3) PGF_{2 α} 投与により卵巣静脈血流量は減少しない。

(4) 卵巣静脈血中 PGF_{2 α} は黄体の退化期に上昇する。

(5) PGF_{2 α} の lytic 作用は cyclic AMP を介さない。

(6) PGE₂ には tropic 作用が認められ、この作用は cyclic AMP を介する。

(7) ヒト正常月経周期中の血中ホルモンと PGE₁, F_{2 α} の相関については結論は得られなかつた。

(8) ヒト黄体 cyclic AMP は PGE₂ により上昇する。PGF_{2 α} にはこの作用は認められない。

本研究発表の機会を与えられた明石前会長、野嶽会長ならびに会員に謝意を表します。御指導、御鞭撻を賜った坂元正一教授、小林隆名誉教授に深く感謝致します。

種々御教示を賜った農学部鈴木善裕教授に感謝致します。

実験助手の方々の献身的努力並びに progesterone, estradiol 抗体の提供をうけた帝国臓器、神戸川；牧野両博士の御厚意に感謝致します。