

氏 名 (本籍)	うめ 梅	つ 津	もと 元	あき 昭 (宮城県)
学位の種類	農	学	博	士
学位記番号	農	博	第 6 4	号
学位授与年月日	昭和 4 5 年 1 月 8 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当			
研究科専攻	東北大学大学院農学研究科 (博士課程) 畜産学専攻			
学位論文題目	雌ラット性成熟到来の機序に関する 内分泌学的研究			

論文審査委員 (主 査)

教授	竹内 三郎	教授	西田 周作
		教授	津田 恒之

# 論文内容要旨

## 序 論

動物は出生後、成長を継続する過程のある時点において生殖器官が発達し、機能的となり、やがて子孫を生産し得るよう充分な完成をみる。この一連の過程において生殖器官がその機能を開始するに至つた時期を性成熟到来（春期発動期）と称する。

高等動物の繁殖機能を支配する機構には、中枢——下垂体——性腺系を含む内分泌系（性機能系）が関与するとされており性成熟の到来もこれらの機能が一定の発達を来たした結果と考えられる。

近年、雌ラットにおいて、性機能と中枢神経系との関係を研究する分野が進展し、性成熟の問題に関してもこの分野の研究が多くみられる。しかしながら、これらは性機能の中枢支配そのものの研究に重点がおかれており、前述の性機能系の相互関係からの研究は行われていない。本論文では、性機能系の夫々の発達の様相を相互の関連において解析し、性成熟到来の機序を解明しようとした。さらに、具体的には、初回排卵を性成熟到来の指標とし、その機序を神経系を含む内分泌学的アプローチにより解明することに重点を置いた。なお排卵は卵巢機能が発達、成熟するための最終目的となるものであるが、この初回排卵自体を中心として、性成熟到来の機序を知ろうとする試みは従来行われていない。

## 第1章 雌ラットの性成熟到来に関する基礎的研究—腔開口、腔垢像および排卵について

ラットの性成熟到来の指標として、従来用いられている腔開口という現象が初回排卵とどのような関係にあるかを調べ、また、性成熟到来前後の卵巢機能の変化を調べた。さらに、腔開口時の腔垢像についての記載がないので腔垢像と排卵との関係をも合せて検討した。ラットはWistar系の子（乳子数整8匹にそろえた）を用い、生後3週令で離乳（離乳後は飼料としてブーレットB・・・全購連 を与えた）、以後、次の項目の観察を行い、以下の結果を得た。

1) 腔開口日令： $36.9 \pm 4.1$ 日（平均値 $\pm$ S, D.）

腔開口時体重： $105.5 \pm 15.0$ g

2) 腔開口時に腔垢に発情期像の現われる割合： $50.3\%$

3) 膈開口日から発情期像出現に至る日数： $1.6 \pm 2.1$ 日

4) 発情期像出現における排卵陽性率： $85/96$  (88.5%)、他の膈垢像のものでは排卵しているものが少なかった (12.3%)。

5) 初回排卵時排卵数： $10.0 \pm 3.2$ 個

以上の結果から、膈開口は初回排卵と密接な関係があることを確認した。

## 第2章 雌ラットの性成熟到来に至る卵巢重量および子宮重量の変化

雌ラットの15日令より膈開口および初回排卵前後までの卵巢重量および子宮重量を測定し、それらの変化から性成熟到来に至る卵巢のエストロゲン分泌能の変化を推察しようとした。特に性成熟到来前後のもの(33~36日令)は膈開口の有無、エストロゲン分泌の亢進を示す子宮貯溜液の有無により分類して測定した。このことに関しては従来数値的な報告が殆んど行われていない。

結果は第1図に示す通りで、性成熟過程において、卵巢重量は21日令前後に急激な増加を開始し、以後ゆるやかな増加を示し、性成熟到来直前(子宮貯溜液の存在するもの33~36日令)にさらに有意な増加を示した。子宮重量は、15日令から31日令にかけてゆるやかに増加し、性成熟到来直前に3倍近くにも急激な増加を示し、この時期にエストロゲン分泌の亢進が考えられた。

## 第3章 雌ラットの性成熟到来に至る卵巢の濾胞の発達について

第2章で得られた卵巢重量の変化が卵巢の濾胞の発達とどのような関係にあるかを知ることを目的とし、幼若状態および性成熟到来前後の濾胞の大きさを卵巢の連続切片を作成して調べた。このような分類を行つた上記の観察も従来みられない。

結果は第1表に記す通りで、21日令前後に100 $\mu$ 以上の長径を持つ卵胞が急増し、以後31日令まで大きな変化を示さなかつた。性成熟到来直前の子宮貯溜液の存在する卵巢の濾胞は350~399 $\mu$ のものではあつたが、排卵時にはこの大きさの卵胞は減少していた。以上、第2章でみられた21日令前後における卵巢重量の急増は卵胞の急激な発達と密接な関係があることが示唆され、初回排卵直前にも卵胞のさらに進んだ発達があることが推定された。

#### 第4章 幼若雌ラットにおける性腺刺激ホルモンに対する卵巢の感受性 について

幼若時から性成熟到来直前に至る卵巢の性腺刺激ホルモンに対する感受性の変化を排卵誘起を指標として検討した。従来、幼若ラットの性腺刺激ホルモンに対する性腺の反応性は、性腺刺激ホルモン測定のための生物学的検定、または過排卵の誘起を主たる目的として研究されており、この反応性を検討することにより、性成熟到来の機序を探るにはなお不十分である。従つて性腺刺激ホルモンに対する卵巢の反応性を指標としての性成熟を検索するため主として次のような性腺刺激ホルモンの処理を行った。

1) PMS (妊馬血清性腺刺激ホルモン) 30 IU、HCG (絨毛性性腺刺激ホルモン) 10 IU、併用処理 (PMS注射後56時間にHCG処理、以後18~24時間に剖検)

2) PMS 30 IU、処理 (注射後72~76時間に剖検)

3) PMS 3 IU、処理 (注射後72~76時間に剖検)

4) HCG 20 IU、処理 (注射後72~76時間に剖検)

5) HCG 2~50 IU、処理 (注射後20~24時間に剖検)

1)~4)の排卵陽性率の変化は第2図に示した。図から明らかごとく、卵巢重量および卵胞の大きさが急激に増加し始める21~23日令に排卵が開始し、以後は安定した排卵陽性率がみられた。1)のPMS、HCG併用処理群は2)のPMS単独処理群よりわずかではあるが有意に早く排卵を開始した。3)では、この処理により安定して得られる排卵を第1章における初回排卵と比較したさい、排卵数、卵巢重量において差がないので、本法は生理的な“初回排卵”の誘起法であることが確認された。4)では、HCG処理後72~76時間目に剖検することによりPMS 3 IU処理と同様に排卵が生ずることを見出し、この排卵は、HCG処理により、何らかの形で卵胞が刺激され成熟した結果生ずるものと推察された。5)では、成熟ラットにおいて、HCG注射後安定した排卵がみられるにもかかわらず、性成熟到来以前のラットでは排卵がおこりにくいため、外部からの排卵ホルモンに反応し得るほど卵胞が成熟していないことが判明した。

以上、本章ではPMSなどの卵胞を刺激するホルモンにより排卵は21～23日令に開始し、以後安定して排卵が誘起されるが、外部からの排卵ホルモンのみでは十分な排卵が得られないため、幼若時における排卵には卵胞の成熟を先行させることが必要であることが判明した。

## 第5章 雌ラットの性成熟到来に至る下垂体排卵ホルモン含量の変化および性成熟到来前後の血中LH（黄体形成ホルモン）の変化について

本章では初めに雌ラットの性成熟到来に至る下垂体の排卵ホルモン含量の測定を行った。従来、この過程における下垂体の性腺刺激ホルモン含量を直接排卵を指標として測定したものはみられない。発情休止期後半の成熟ラットに検体の下垂体を摩砕し食塩水に懸濁した物を、皮下または静脈注射することにより誘起される排卵陽性率をもつて排卵ホルモン（以下“排ホ”）含量を示すこととした。両注射法による結果を合せ考察すると、下垂体“排ホ”含量は15日令から21日令に約2倍に急増し、以後初回排卵直前まで大きな変化はみられず、初回排卵時にはそれ以前の含量の $\frac{1}{8}$ 以下に急に減少した（第2表）。

次に、初回排卵前後の血中LH含量として卵巣アスコルビン酸の減少率を対照群と比較したところ、子宮貯溜液の存在するものおよび初回排卵時のものは有意の減少を示し、血中にLHの放出が認められた。

## 第6章 幼若雌ラットにおけるPMS処理による排卵の機序について

第4章において、幼若雌ラットにおいてPMS 3 IU処理により、初回排卵と類似した排卵が得られた。従つてこのPMS処理による排卵の機序を追求することにより性成熟到来（初回排卵）の機序の解明が期待出来る。

25日令ラットを用い、PMS 3 IU注射後、ネムブタール処理による排卵の有無および下垂体“排ホ”含量を調べ、PMS処理による排卵が中枢系を介するか否かを検討した。ネムブタール処理においては、第3表の通りで、PMS注射後52時間では殆んど排卵を抑制し、55時間では全く抑制出来なかつた。PMS注射後74時間

目の下垂体“排ホ”含量(第4表)は、ネムブタールで排卵を抑制したものより低いため、内因性の排卵ホルモンを放出せしめたことが判明した。これらのことから、PMS3IU 処理による排卵も中枢系が関与することが知られた。27日令以後31日までのラットを用いた同様のPMS処理のさいの下垂体“排ホ”の減少と比較したところ、27日以後のラットの“排ホ”の減少は25日令のものより顕著であり(第5表)、初回排卵時の減少(第5章)に似ていることを発見した。下垂体“排ホ”の増減は中枢機能系の支配を受けているので、上記の結果より25日令処理と27日令以後処理のラットの中枢機能に大きな差があるものと思われる。

## 第7章 総括……雌ラットの性成熟到来に関する性機能系(中枢—下垂体—性腺系)の発達および相互作用

本論文では、従来雌ラットの性成熟到来の指標とされていた陰開口と初回排卵との関係が密接であることを確かめ、さらに性機能系の各々の発達を“排卵”を主たる指標として調べた。本論文の各章の結果を総合し、雌ラットの性成熟到来(初回排卵)の機序を論ずると以下のようになる。

### (1) 生後21日令前後まで

卵巣重量および卵胞の大きさに急激な増加がみられたことからFSHの分泌が亢進し始めたことが推定され、中枢機能系に特徴的発達があらわれたことが推察される。また、外因性のPMSに反応して排卵の誘起が開始される。さらに、この時期に“排ホ”が下垂体に十分に蓄積される。

### (2) 21日令以後性成熟到来前後まで

この時期ではFSHの分泌はゆるやかに継続し、卵胞を刺激し続ける。その結果、卵胞より分泌されるエストロゲンにより、子宮重量はゆるやかに増加し続ける。またこの時期は外因性のPMSなどの卵胞刺激性の性腺刺激ホルモンによる排卵は安定して誘起されるが、HOGなどの外因性“排ホ”によつては排卵が十分に生ずる程に卵胞は成熟していない。また下垂体“排ホ”含量もほぼ一定に保たれる。

### (3) 性成熟到来直前および初回排卵時まで

中枢機能系がさらに進んだ成熟に達した結果、FSHの急激な分泌がみられ、卵巣

および卵胞を強く刺激する。この結果エストロゲンの分泌が亢進し、中枢に作用して下垂体から“排ホ”を放出せしめ、初回の排卵が行われる。この時期には、エストロゲンに対する中枢の感受性も増加しており、下垂体“排ホ”を多量に放出する。

第1表 雌ラットの性成熟到来に至る卵巢の  
濾胞の分布状態

日 令	卵巢数	卵 胞 の 長 径 ( μ )						
		100~	150~	200~	250~	300~	350~	400~
19	6	0.8*						
21	5	24.0	6.0	1.0	0.8			
23	4	37.5	36.8	14.0	6.0	3.0	0.3	
25	4	21.0	25.8	16.0	10.5	0.5	0.3	
29	4	20.8	14.0	11.5	6.5	1.3	0	0.3
31	5	22.0	17.6	10.8	9.0	2.4	0.4	
未膈開口 子宮液-	7	32.3	22.3	12.3	8.0	2.3	0.6	0.1
未膈開口 子宮液+	5	33.0	28.6	8.6	4.0	4.4	3.2	0.2
初回排卵時	4	15.0	20.5	14.3	4.8	2.3	0.5	

※ 平均卵胞個数

第2表 幼若および初回排卵前後のラットの  
下垂体排卵ホルモン含量(静脈注射法による)

日 令	幼若ラットの下垂体個数			
	1	1/2	1/4	1/8
	排 卵 率			
15			9/10	1/9
21			5/5	10/11
29			3/3	9/10
35 (未膈開口 子宮液-)				7/12
35 (未膈開口 子宮液+)				5/6
35.6 (膈開口 初回排卵)	4/7	0/9		



第3表 幼若ラットのPMS3IU処理による  
 排卵に及ぼすネムブタールの影響  
 (PMS注射後52~55時間にネムブタール注射)

	排 卵 率
ネムブタール(52時間)	1/10
" (54時間)	6/10
" (55時間)	10/10
PMS注射のみ	6/6

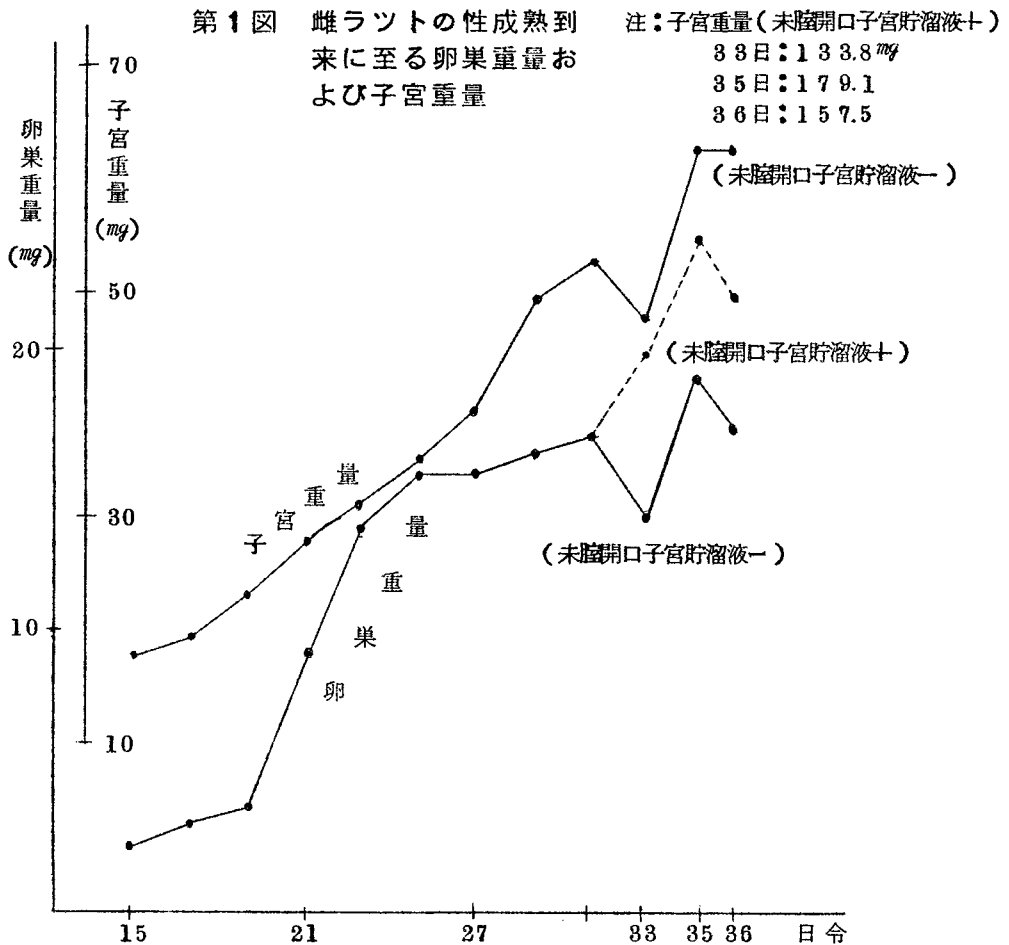
第4表 幼若ラットにPMS3IU処理後74  
 時間における下垂体排卵ホルモン含量

25日令にPMS処理	幼若ラットの下垂体個数		
	1/4	1/8	1/10
	排 卵 率		
ネムブタールで排卵を抑制したもの	4/4	8/10	4/6
排卵のみられたもの	6/7	6/10	1/6

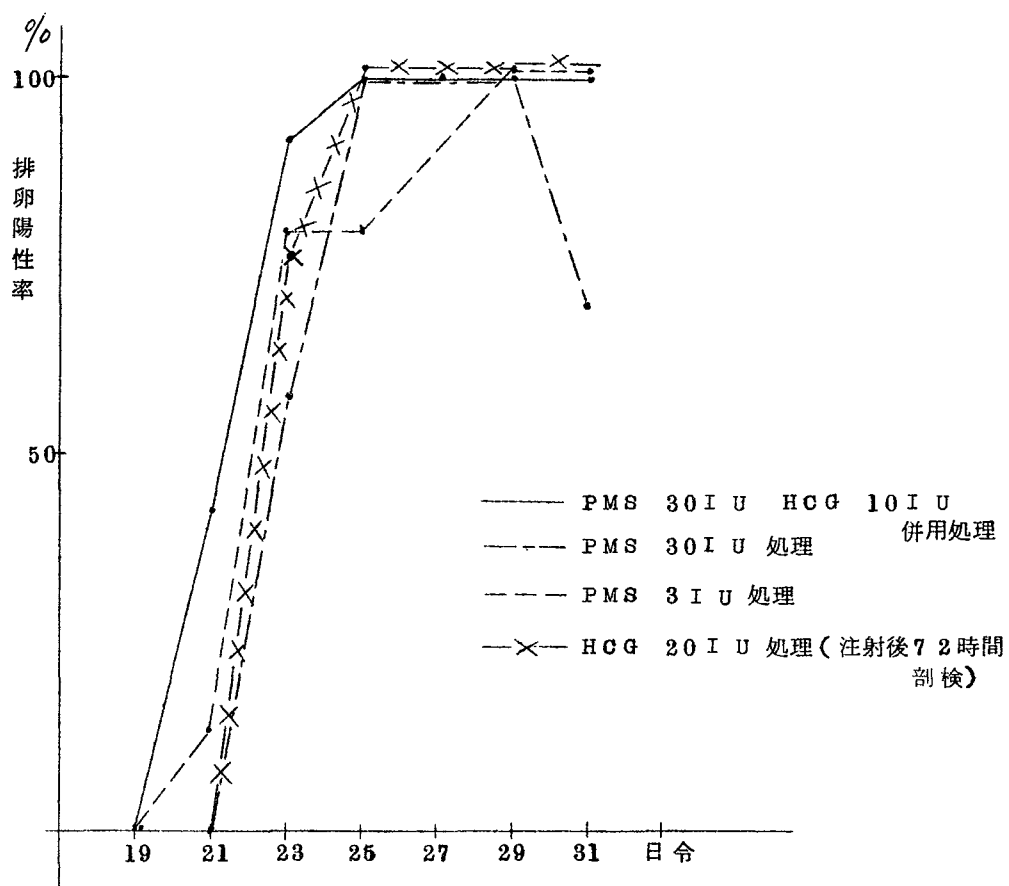
31日令にPMS処理	幼若ラットの下垂体個数		
	1/2	1/4	1/8
	排 卵 率		
ネムブタールで排卵を抑制したもの	-	5/5	5/10
排卵のみられたもの	1/6	0/7	-

第5表 各日令におけるPMS3IU 処理による  
排卵時の下垂体排卵ホルモン含量 (PMS  
注射後74時間剖検)

PMS注射日令 (解剖日令)	幼若ラットの下垂体個数		
	1/2	1/4	1/8
	排 卵 率		
25 (28)	—	11/13	10/16
27 (30)	2/7	2/14	1/8
29 (32)	3/5	3/11	1/6
31 (34)	1/10	0/11	—



第2図 PMSおよびHCGによる幼若ラットの  
の排卵に及ぼす影響



## 審査結果の要旨

性成熟に中枢神経系が重要な役割を有することは多くの研究より推定されているが、中枢、下垂体および性腺の各々の発達とそれらの相互の関連において性成熟到来に関する内分泌学的研究は行われていない。

本論文は幼若雌ラットを用い初回排卵を性成熟の到来の指標とし、中枢—下垂体—性腺の発達の様相を相互の関連において解析し、性成熟の機序を解明したものである。

著者はまず、雌ラットの性成熟到来の指標として、従来用いられている膣開口およびその時の膣垢像と初回排卵との関係を求め、膣垢上の発情期像と排卵が密接な関係にあることを示し、この発情期像が膣開口（平均36.9日）後約2日以内に現われることから、膣開口と初回排卵との関係も密接であることを確認した（第1章）。次に、幼若時から初回排卵に到る性腺の発達（卵巢重量、卵胞の大きさ）、副性器の発達（子宮重量）を調べ、21日令前後には性腺、初回排卵前後にはさらに性腺および副性器の顕著な発達のあることを認めた（第2、3章）。排卵を指標として性腺刺激ホルモンに対する卵巢の感受性の変化を調べた結果、卵胞刺激性のホルモンに23日令以後安定した排卵反応を示したが、排卵ホルモンには反応しにくいことから、初回排卵に到るには卵胞の成熟が先行することが必要であることが知られた。また、23～31日令において、PMS（妊馬血清性腺刺激ホルモン）3IU処理により初回排卵と同様な排卵誘起法を得た（第4章）。下垂体の排卵ホルモンおよび血中LH（黄体形成ホルモン）の日令による変化を追求した結果、前者は21日令には十分に蓄積し、排卵時に急減し、後者は排卵時に血中に認められた（第5章）。

PMS、3IU処理による排卵を初回排卵の模型と考え、その機序を知るために、PMS注射後中枢神経抑制剤を適時に使用することにより、排卵が抑制された。このことから、この排卵に中枢神経系が介在することを確認した。さらにPMSによる排卵時の下垂体排卵ホルモン含量が27日以後で、初回排卵時のそれと同様に急減することから、この時期に中枢機能に大きな変化があることが推定された（第6章）。以上の結果より、雌ラットの性成熟到来に至る過程において、性機能系の各器官の機能の変化が21日令前後に顕著に現われ、さらに初回排卵直前に大きな変化があるという2つの特徴的な時期があることを確認した。しかしながら、初回排卵直前の時期よりさらにわずかに先んじて、中枢神経系は排卵誘起に十分な機能を備えるものと考えられた。

以上のように本研究は性成熟到来を中枢神経系—下垂体—性腺の内分泌学的な面より解明し、その成果には多くの新知見を含み、畜産学上貢献する所が大きい。よって、審査委員一同は論文提出者に農学博士の学位を授与する価値があるものと判定した。