

氏 名（本籍） はら や ひろ のぶ
原 谷 博 信

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 3 1 3 3 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 10 年 9 月 9 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 62 年 3 月 31 日
帝 京 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 過 排 卵 誘 発 時 に お け る 活 性 酸 素 の 動 態 と 性 周 期 の
変 化 に 関 す る 研 究

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員 教 授 矢 嶋 聰 教 授 笠 井 憲 雪

教 授 林 典 夫

論文内容要旨

【研究目的】

成熟雌ラットを実験モデルに用い、過排卵誘発時の性周期の変化および活性酸素の消去系であるフリーラジカル・スカベンジャーの動態を検討し、過排卵誘発時の卵胞発育過程におけるフリーラジカルの動態の解明を試みた。

【研究結果】

1. 過排卵誘発時の血中エストラジオール値、およびプロゲステロン値

エストラジオール値はhCG投与後48時間後にピークを認めた。プロゲステロン値はhCG投与後96時間後にピークを認めた。110-130日齢ラットでは、322-367日日齢ラットに比較してすべての時点でエストラジオール、プロゲステロンとも高値を示した。

2. 過排卵誘発時の性周期変化

1) 日齢の異なるラットに対して過排卵誘発を行った場合の比較：110-130日齢のコントロールのラットでは、発情休止期が2日であった。50-70日齢のラットに過排卵誘発を行った場合の発情休止期は 5.89 ± 0.78 日 (mean \pm SE) と延長した。110-130日齢のラットに過排卵誘発を行った場合の発情休止期は 9.41 ± 1.37 日 (mean \pm SE) と延長した。両群の間に $p < 0.01$ で有意差を認めた。

2) 3回連続過排卵誘発：110-130日齢の3回過排卵誘発を行ったラットでは最終の発情休止期が 10.82 ± 1.30 日 (mean \pm SE) となり、1回誘発群と3回誘発群の間に $p < 0.001$ で有意差を認めた。

3. 過排卵誘発時のSOD投与の影響

PMSG/hCGを用いた過排卵誘発を行ったのち生理食塩水を投与した110-130日齢のコントロールラットでは発情休止期が 9.31 ± 1.18 日 (mean \pm SE) であったのに対し、PMSG/hCGを用いた過排卵誘発を行ったのちSODを投与した110-130日齢のラットでは発情休止期が 5.80 ± 0.79 日 (mean \pm SE) で、両群の間に $p < 0.001$ で有意差を認めた。

4. 過排卵誘発時の卵巣中SOD測定

1) Cu, Zn-SODの測定：Cu, Zn-SOD値のピークはhCG投与後48時間であった。322-367日齢ラットのCu, Zn-SOD値のピークも同様にhCG投与後48時間であった。110-130日齢ラットのCu, Zn-SOD値と322-367ラットのCu, Zn-SOD値を比較すると、全ての時点で322-367日齢ラットのCu, Zn-SOD値が高値を示した。

2) Mn-SOD の測定 : Mn-SOD 値のピークは hCG 投与後 48 時間であった。322-367 日齢ラットの Mn-SOD 値のピークは hCG 投与後 36 時間であった。110-130 日齢ラットの Mn-SOD 値と 322-367 日齢ラットの Mn-SOD 値を比較すると、全ての時点で 322-367 日齢ラット Mn-SOD 値が高値を示した。

【 考 察 】

今回の実験で、過排卵誘発を行った場合は、それまで 4 日周期であった性周期で発情休止期が延長することが確認された。この結果より、過排卵誘発が卵巣内環境に影響を与え、性周期の回復を阻害したことが推測される。過排卵誘発を 3 回繰り返すことで発情休止期がさらに延長したことから、頻回の過排卵誘発が性周期の開発に対しより強い影響を引き起こすことが考えられる。また、日齢の異なったラット 2 群に対する過排卵誘発では、発情休止期は加齢の進んだラットでより延長することが確認され、加齢によって過排卵誘発の影響を受けやすくなることが示唆される。

フリーラジカル・スカベンジャーを過排卵誘発後に投与する実験では、SOD を投与することにより延長していた発情休止期が短縮されることがわかった。このことはフリーラジカルによって障害された性周期が、フリーラジカル・スカベンジャーの投与によって回復する可能性を示唆している。また、フリーラジカル・スカベンジャーの動態は過排卵誘発施行の有無により全く異なっていると考えられ、特に加齢による変化が顕著であり、加齢時の卵巣では、通常はあまり存在していないフリーラジカルが過排卵誘発により過大に産生されているものと考えられる。

審査結果の要旨

不妊症の治療法としての過排卵誘発法は、現在広く用いられるようになってきた。しかし、過排卵誘発法を連続した周期で施行すると卵胞発育が十分でないことは経験的に知られているが、その機序については未だ解明されていない。

また、フリーラジカル自体は生体内のあらゆる部位に存在し、卵巣に関しては、主として排卵機構に対する研究がなされてきたが、過排卵誘発法にまで言及したものはない。

本研究では、ヒトにおいて不妊治療に用いられる過排卵誘発法が、正常な性周期に及ぼす影響をまず検討し、次に種々の疾患での動態が知られるようになったフリーラジカル、およびフリーラジカル・スカベンジャーに着目し、ラットによる動物実験モデルを用いて新しい効率的な過排卵誘発法の有用性を検討した。

性周期の確立した成熟ラットに対して PMSG および hCG による過排卵誘発を行い、その性周期の変化を記録、解析し、過排卵誘発を行うことにより、それまで安定していた発情休止期が延長することを明らかにした。また、日齢が進むほど、また過排卵誘発回数が多いほど過排卵誘発による発情休止期が延長した。このことは過排卵誘発自体が性周期の回復を阻害しているものと考えられ、加齢、誘発回数などの要因により大きな影響を受けるものであることが判明した。

次に成熟ラットに対して PMSG および hCG による過排卵誘発を行い、hCG 投与後にフリーラジカル・スカベンジャーのひとつである SOD を投与し、発情休止期の変化を記録、解析した。SOD を投与することにより延長していた発情休止期の短縮が観察され、フリーラジカルによって障害された性周期が、フリーラジカル・スカベンジャーの投与によって回復することより、これを用いたヒトの不妊治療における頻回の過排卵誘発法への応用の可能性が示唆された。

成熟ラットに対して PMSG および hCG による過排卵誘発を行った後、卵巣内に存在する SOD を測定した実験では、日齢が進むほど発現する SOD 量が多いことより、加齢とともにより多く産生されているフリーラジカルが、反応が低下している卵巣において、より多くの排卵を促すための生体の反応であることが考えられた。

以上本研究は、過排卵誘発法の性周期に与える影響につきはじめて言及し、フリーラジカル・スカベンジャーの過排卵誘発時の動態を解明したものであり、新しい効率的な過排卵誘発法への道を開くとともに、加齢に伴う卵巣機能の解明にも応用されるものと期待され、学位に十分値するものと判断される。