

氏名・(本籍) 須 戸 龍 男 (滋賀県)  
学位の種類 医学博士  
学位記番号 医博第81号  
学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当  
学位授与年月日 平成2年3月24日  
学位論文題目 排卵過程における過酸化脂質およびFree Radical Scavengers  
活性の変動と Scavenger Enzymes による排卵阻害効果  
— 過排卵処理幼若ラットにおける検討 —

審 査 委 員 主査 教授 野 崎 光 洋  
副査 教授 吉 田 吉 信  
副査 教授 小 玉 正 智

## 論 文 内 容 要 旨

### 〔目 的〕

排卵過程のうち卵胞破裂現象は、超微形態学および prostaglandins (PGs) などの生化学的検討より、炎症類似の状態により引き起こされる事が示唆されているが、未だその機序には不明の点が多い。近年、活性酸素 (FR) およびFRによって産生される過酸化脂質 (LPO) が炎症の起因物質として作用する事が報告されており、これらと卵胞破裂との関連を疑わせるが、その報告は見られていない。そこで排卵過程における FR および LPO の影響を検討する目的で、過排卵処理した未成熟ラット卵巣における、① LPO およびその scavengers の変動を検討し、② scavengers 投与および vitamin E (V.E) 欠乏状態における排卵数の変化を観察した。

### 〔方法および結果〕

#### (1) 過排卵処理ラット卵巣における LPO 濃度および scavengers 活性の測定

生後25日齢のWistar系ラットを、pregnant mare serum gonadotropin (PMSG) および human chorionic gonadotropin (hCG) にて過排卵処理し、hCG 投与後の0~48時間後に卵巣を摘出し、試料として処理した。

- ① LPO 濃度の測定は抽出脂質による TBA 反応にて求めた。LPO 濃度は排卵直前に一過性のピークを示したが、それ以外の変動は見られなかった。
- ② superoxide dismutase (SOD) 活性は epinephrine 酸化阻止反応法により求めた。SOD 活性は hCG 投与後速やかに上昇し、排卵期に最大値を得た。

- ③  $\alpha$ -tocopherol (還元型V.E)濃度は、Pascouらの方法により求めた。V.E濃度は排卵直前より増加し、排卵後さらに急激に増加した。
- ④ glutathione peroxidase (GSH-PX)活性はYasumotoらの方法にて求めた。GSH-PX活性はhCG投与後3時間後に上昇したが、以後の著明な変動は見られなかった。
- (2) 過排卵処理幼若ラットの排卵数の算定

排卵数の比較は次の条件で行った。

- ① scavengers投与群は、hCG投与3時間後にSOD単独、catalase (CAT)単独、またはSODとCATの同時投与を行った。
- ② V.E欠乏群は、21日齢よりV.E欠乏食を自由摂取させた。
- 幼若ラットの過排卵処理は(1)と同様に行った。またいずれの群もhCG投与20時間後に開腹し、実体顕微鏡にて卵管膨大部中の卵細胞数を算定し、対照群(過排卵処理のみの群)と比較した。
- SOD単独投与群は対照群に比べ有意に減少した。SODとCAT同時投与群はさらに減少傾向にあった。CAT単独投与群は対照群と有意差は見られなかったが、減少傾向にあった。短期V.E欠乏ラットでは、排卵数は逆に増加した。

#### 〔考 察〕

排卵現象は、LH-surgeにより誘起され、一般的にはPGsにより卵胞破裂を引き起こすと考えられている。しかし、このようなPGs合成のtriggerは明らかではない。今回の検討で、過排卵処理幼若ラット卵巣において、hCG投与後速やかにSOD活性が上昇し、LPO濃度が排卵前に一過性のピークを形成する事が明らかとなった。この事は、SOD活性の急激な上昇をも上回る大量のFRがhCG投与後生成されるためと考えられた。in vitroにおいてFRおよびLPOがPGsの産生を促す事が報告されており、排卵前卵胞周囲に見られる炎症類似の変化は、このFRおよびLPOにより、直接的に、またはPGsの合成を介して間接的に引き起こされ卵胞破裂に至るものと示唆された。この様な解釈は、今回のin vivoの検討でも支持された。即ち、過排卵処理ラットにおいて、SODおよびCATの投与によりFRおよびLPOの発生を減少させた系では、対照群に比べ排卵数は減少し、短期にV.E欠乏としFRおよびLPOの発生を増加させた系では、逆に排卵数は増加した。この事から、FRおよびLPOが卵胞破裂に密接に関与する事が強く示唆された。

#### 〔結 論〕

過排卵処理幼若ラットにおける卵胞破裂現象にはFRおよびLPOが関与する事が示された。

## 学位論文審査の結果の要旨

排卵の際の卵胞破裂は炎症類似の状態により引き起こされることが示唆されているが、その機序には不明な点が多い。近年活性酸素およびそれに依って生じる過酸化脂質がPGsの合成を促し、炎症の起因为物質として作用することが知られてきた。そこで、これらと卵胞破裂との関連を追求したのが本研究である。

既に確立された方法として未成熟ラットに FSH および LH を投与して過排卵を起こさせ、LH 投与直前から経時的に摘出した卵巣組織について、(1)過酸化脂質濃度は TBA 法で排卵直前のみ一過性増加を示すこと、(2)この過酸化物を排除する種々の scavenger 物質の変動を測定し、① superoxide dismutase (SOD) 活性は epinephrine 酸化阻止反応でみると LH 投与後速やかに上昇し、その後の排卵期に最大値となること②還元型 vitamin E 濃度は Pascouらの方法では排卵直前より増加し、排卵後更に増加すること③ glutathioneperoxidase 活性は Yasumoto 法によれば、LH 投与後 3 時間（排卵前）で上昇し、以後、変動のないことをそれぞれ確認した。

一方、scavenger 投与ラットにおいては、LH 投与後に① SOD 単独投与で排卵数の減少すること②それに catalase を同時投与すると更に減少すること③ catalase 単独投与でも減少傾向をしめすこと等を見いだした。また、逆に scavenger 物質である vitamin E の欠乏によっては、排卵数の増加することを見いだした。

本研究は排卵時の卵巣組織の局所断裂は、直接の排卵刺激である LH surge が卵胞周囲に活性酸素および過酸化脂質の産生をきたし、炎症類似の状況を惹起させることに基づくことを明らかにしたもので、排卵現象の解明に資する所大であり、医学博士の学位授与に値すると認められる。