

## 細胞分離永久標本による卵管上皮細胞の研究

## IV 女性ホルモンが家兎卵管の無線毛細胞、無糸分裂および2核細胞数に及ぼす影響

昭和34年9月15日受付

信州大学医学部第一解剖学教室(指導:尾持昌次教授)

鈴木章平

## Studies on the Tubal Epithelial Cells by Means of the Permanent Preparations of Isolated Cells.

## IV On the Influences of Female Hormones upon the Numbers of Ciliated Cells, Amitotic and Binucleate Cells in the Tubal Epithelia of the Rabbits.

by

Shohei Suzuki

Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Shinshu University  
(Director: Prof. Sh. Omochi)

## 緒言

ヒトの卵管上皮は特有な周期的変化を営むことは既に認められているところであるが、著者はそれを細胞分離永久標本により確認し①②③、かつそれらの周期的変化が卵巣ホルモンの作用に帰せらるべきものであると考えた。即ち卵胞ホルモンの影響によつて線毛細胞は増加し、無糸分裂および2核細胞等もまた増し、一方黄体ホルモンの支配をうけてその逆の現象が見られるとしたわけであるが、それならば実験的に卵胞および黄体ホルモンを投与して上記各編に見られたような周期的変化を同様の所見がみられるものかどうか。本編はこれを実験的に証明し、かつそれによつて前編の裏付けともしようとの意図の下に行われたものである。

## 材料および研究方法

材料はすべて成熟した雌性家兎で合計14羽を次のような群に分け、対照例以外はそれぞれ次に述べるように各種ホルモンを注射した。なおこの注射薬および用量は渡部④⑤の家兎の胎脂膏および基礎体温についての研究を参考として決定した。

① A群(対照群):- 体重約2,000g平均の成熟雌性家兎で、ラボナル麻酔の下に開腹し左側卵管を採取した。この際1羽が妊娠中であることが判明したのでこれを除き、残った4羽をもつて対照群とした。

② B群:- 左側卵管採取後の上記A群にそれぞれ卵胞ホルモンを1回2万単位ずつ隔日に注射、合計5回10万単位を投与したものである。これによつて各家兎は確実に発情に至り卵管採取時に卵管の発赤、腫

脹、等の発情症状を確認し得た。

③ C群:- 別の成熟家兎5羽に性腺刺激ホルモンとしてツナホリン5家兎単位を注射したものである。これによつて排卵を起す事実は例えば妊婦尿を注射することによつて排卵を起すの同一の原理であり、もちろん標本採取時に排卵、出血点の存在などを認めた。

④ D群:- 上のC群の左側卵管採取後、同一個体に黄体ホルモンを2単位ずつ5回注射したものである。

⑤ E群:- 妊娠末期の家兎で、分娩予定2-3日前もしくは分娩と同時に左側の卵管を採取したものである。家兎の妊娠期間は約1ヶ月であつて、このように長期にわたつて黄体ホルモンが作用した場合の影響を調査しようとしたものであるから、特別に注射等は行わなかつた。

⑥ F群:- 上記妊娠家兎の分娩後約半月経過したものから残つた右卵管を採取したものである。産褥期になれば当然卵胞ホルモンが作動し始めるべきものであるが、特別その他に注射は行わなかつた。

以上のようにAとB、CとD、EとFの各群はそれぞれ同一個体であつて、最初全身麻酔の下にいずれも左側卵管を切除し、次いで必要な処置または期間後に、残つた右卵管を屠殺時に採取し、各群の間に起る個体差による誤差をなるべく少なくするように努めた。但しこの場合ヒトと同じ操作で良好な標本が得られるか不明であつたので、予備実験として家兎8羽を用い、標本の作製法、細胞の性状、種類、また線毛細胞の大略の百分比などを調査してみた。即ち標本採取

後たゞちに生理的食塩水中で血液、粘液、その他の汚物を洗浄し、小尖力をもつて内腔を切り開いて1/2アルコールに浸け、振盪分離するのであるが、分離液に浸けたらあまり時間をおくことなくすぐ振盪し、15~20分持続したものが最もよい分離状況を示した様子であつた。それ故に以下の本実験は大體そのように行つて標本を作成し、ヒトの場合と同じくヘマトキシキエオジンの重染色を施した。

#### 自家所見

1) 家兎卵管分離標本に見られる細胞の種類  
家兎においてもヒトの場合と同じく線毛細胞および無線毛細胞が見られ、後者は更に分泌細胞を始めとし、小桿細胞および著者のいうところの移行型がみられた。これら諸細胞の形態、性状等は殆どヒトのそれと

同一所見を呈しているので、改めて詳細を述べることはしない。

2) 線毛細胞数がホルモン注射によつて受ける変動、

第1表はヒトの場合と同様、卵管膨大部における線毛細胞数を百分比であらわしたものである。故に前編と同様に無線毛細胞はその残部を占めることとなる。そこで相隣る群の間と、対照との間の差の有意性の検定をF分布を用いて行つてみると次のような事がいえると思う。まず対照A群(発情前期に相当する)、それに卵胞ホルモンを注射したB群(当然完全に発情期に入つている)との差は  $F'_0 = 13.588$  で  $F_0^1(0.55) = 5.99$  より大きく、5%の危険率で有意であり、卵胞ホルモン注射は明かに線毛細胞数の増加を来すことが判つた。

次にシナホリン注射により人工的に排卵させたC群と、このB群の間では  $F'_0 = 22.052 > F_0^1(0.01) = 11.26$  で1%の危険率でも差の有意性が認められたが、C群と対照A群の間には有意性が認められなかつた。そこでこのC群と、それに更に黄体ホルモン注射を行つたD群との間の有意差の有無の検定を試みたところ、 $F'_0 = 8.00 > F_0^1(0.05) = 7.71$  で有意性が認められた。これは人工的に黄体ホルモンを投与したものであるが、次に妊娠によつて自然に発生した黄体によつてどのような影響をうけるかをみたところ、この妊娠例E群と人工的排卵例C群の間には5%の危険率で有意差があり(両群の母分散が異なるためt分布を用いて  $t_0 = 4.59 > t_{0.05} = 3.15$  の結果を得た)、また対照A群とE群の間にも  $F'_0 = 19.305 > F_0^1(0.05) = 12.25$  でやはり有意差が認められた。故にE群では明かに線毛細胞数はこれら両群より少なく、従つて自然の妊娠黄体も長期に作用すると次第に線毛細胞数を減少させることが判明した。参考のためその後の産褥期の線毛細胞数も調査したが、これはやはり個体差が強く平均してE群との間に有意差はなかつた。

3) 無糸分裂および二核細胞の出現率がホルモン注射により蒙る影響、

第3編<sup>④</sup>にも述べたように、二核細胞および無糸分裂は、その細胞の活動性を裏付けるものと考えられるので、これらホルモンは線毛細胞数の増減のみならず、その細胞活動にも影響を及ぼすことが推察されるのである。第2表は前記の各群別に無糸核分裂および二、三核細胞の出現率を示したものである。まず無糸核分裂数の各群間の差の有意性を検定してみたが、これは総計においてもあまりに数が少なかつたせいかな

第1表 家兎卵管上皮の線毛細胞百分比

	標 番	本 号	線毛細胞 百分比	平 均
(A) 対 照 群	A 1		58.0%	55.5%
	A 2		55.2	
	A 3		54.4	
	A 4		54.3	
(B) オ ン バ 注 射 群 モ	B 1		61.0	63.5
	B 2		69.2	
	B 3		60.5	
	B 4		63.3	
(C) 人 工 的 排 卵 群	C 1		55.0	55.38
	C 2		56.8	
	C 3		56.7	
	C 4		54.4	
	C 5		53.8	
(D) プ 射 ロ ゲ ン 注	D 1		54.6	52.9
	D 2		51.6	
	D 3		53.4	
	D 4		58.4	
	D 5		46.5	
(E) 妊 娠 群	E 1		30.0	38.4
	E 2		55.4	
	E 3		39.8	
	E 4		24.4	
	E 5		42.4	
(F) 産 褥 群	F 1		54.2	42.54
	F 2		63.0	
	F 3		23.6	
	F 4		21.1	
	F 5		50.8	

第2表 家兎卵管上皮細胞の無糸分裂および2-3核細胞出現率(%)

	標本番号	無糸分裂				2.3核細胞
		くびれ期	中隔期	離断	計	
(A) 対照群	A 1	0	0	0	0	9
	A 2	1	0	0	1	6
	A 3	1	0	0	1	9
	A 4	0	1	0	1	10
(B) オンパ注射ホルモ	B 1	1	0	1	2	16
	B 2	1	0	0	1	19
	B 3	0	0	0	0	15
	B 4	0	0	0	0	13
(C) 人工排卵群	C 1	0	1	0	1	6
	C 2	1	0	0	1	7
	C 3	0	0	0	0	10
	C 4	2	0	0	2	7
	C 5	0	0	0	0	4
(D) プ注射ロゲニン	D 1	0	0	0	0	4
	D 2	0	0	1	1	6
	D 3	1	0	1	2	8
	D 4	0	0	0	0	5
	D 5	0	0	1	1	7
(E) 妊娠群	E 1	0	0	0	0	4
	E 2	0	0	0	0	3
	E 3	0	0	0	0	4
	E 4	0	0	0	0	6
	E 5	0	0	0	0	2
(F) 産褥群	F 1	1	0	0	1	6
	F 2	0	0	0	0	8
	F 3	0	0	0	0	10
	F 4	1	0	0	1	7
	F 5	0	0	0	0	5

の有意性は認められなかつた。次に二、三核細胞数の合計につき同様に差の有意性を各群間につき検定した結果は次のようであつた。即ち対照A群と卵胞ホルモン注射B群との間には  $F'_0 = 22.73 > F'_0(0.01) = 13.74$  で1%の危険率で有意差があり、このホルモンは明かに二核細胞数の増加を招来することが判る。また人工的排卵を起させたC群とこのB群との間にも  $F'_0 = 33.177 > F'_0(0.01) = 12.25$  で有意差があり、C群において明かに減少することが判つた。A-C群間には有意差はない。さてこのC群とそれに更に黄体ホルモンを注射したD群との間には差の有意性はなく、二核細胞が黄体ホルモンにより積極的に減少する

ことはなさそうである。しかし長期にわたり黄体ホルモンが作用すると二核細胞は次第に減少するものらしく、妊娠E群と対照群Aとの間には  $F'_0 = 19.305 > F'_0(0.01) = 12.25$  で明かに有意差が認められる。またこのE群とさきのC群との間にも  $F'_0 = 6.520 > F'_0(0.05) = 5.32$  にて有意差があるので、二核細胞は明らかに妊娠側の方が少いことがわかる。産褥F群は妊娠E群との間にも有意差があるから ( $F'_0 = 9.80 > F'_0(0.05) = 5.32$ )、妊娠の終結即ち分娩と共にやくも細胞の活動が高まつてくることが推察される。なお本研究では有糸分裂も無糸分裂後の胞体分割も認めることが出来なかつた。

考 察

元来兎はヒトの場合と異り、いわゆる月経周期を有せず、従つて通常は排卵せずまた月経を有しないものである。即ち家兎はいわゆる発情周期を営むものであつて、成熟せる家兎は発情期に至り交尾するに及んで始めて排卵し通常そのまま妊娠するに至る。従つて黄体形成は妊娠黄体としてのみ見られ、ヒトのように月経周期の一環として黄体を形成することはないといわれている。また粘膜上皮細胞もその種類、その分布状態につき定説はないような有様であつたので、先ず第一に基礎実験として分離標本作成の方法および細胞の種類、線毛細胞の大略の百分比等につき検索した。即ち標本作成法は殆どヒトにおけると同様の方法で所期の結果が得られ、分離標本における細胞の種類、百分比なども大体ヒトの場合と同様であることを認め、次の各ホルモンを注射する本実験の段階に移つたわけである。また家兎に卵胞ホルモンを注射した場合の所見として、渡辺<sup>⑥</sup>は胎脂膏に大核細胞が増加し、胎粘膜は肥厚し、かつ胞体は背が高くなることを認め、これはすべて発情症状と同一であると説き、卵胞ホルモンの発情物質としての価値を認めている。P. Coffier<sup>⑦</sup>も卵胞ホルモンはいかなる周期においても全性器に増殖性変化を起し、殊に卵管ではそれが高度であると説いている。このように卵胞ホルモンは家兎に相の如何を問わず発情を起させ増殖性変化を来すのであつて、その作用は相当に強いことが想像される。従つて既に発情期に近い成熟家兎に卵胞ホルモンを注射すれば更に線毛細胞の増数を来すことも予想されるわけである。Moreaux<sup>⑧</sup>は卵管上皮の周期を線毛、同化、分泌、再生の4期に分ち、線毛期は卵巣に卵胞の存在する時期即ち発情期に相当すると述べている。発情期はヒトの間歇期に相当することは Novak & Everett<sup>⑨</sup>によつても認められているところであり、Allen<sup>⑩</sup>

もネズミにおいて発情前期および発情期はヒトの間歇期におけると同様の卵管粘膜所見を示すことを指摘している。家兎においても卵胞ホルモンを注射して発情期を招来せしめれば、上記のような線毛細胞数増加を示す点はずけりるのである。発情期がヒトの間歇期に相当するならば前編でも述べたように二核細胞の増加もまた当然考えられるべきことであつて、前編ではそれはそのまゝ少なくとも線毛運動を活潑にし、ひいては卵の卵管内輸送をより潤滑に行うためのものであると推論したが、それは本編にも当嵌めて考えることが出来るものと思う。即ち次に来るべき排卵に備えて線毛細胞数も増し、また二核細胞も増えるのであろう。これは次の排卵後のC群が線毛細胞数においても、二核細胞数においても著明な有意差をもつて減少する点よりみて、C群にてはこれらの作用が不必要になつたことを示すものと考えられるのではなからうか。次にそのC群に更に黄体ホルモンを投与した場合につき考察を加えると、線毛細胞数は有意に減少するが、二核細胞数はやゝ減少こそすれその差は有意でない。よつて黄体ホルモンは積極的に細胞数および二核細胞数を減少せしめるものではなくて、卵胞ホルモンの減少がこれらの減少を招来するものであり、かつその減少の度合には各細胞によつて差異があり、また個体差もあるものと考えられる。既述のように家兎では自然排卵は見られず、交尾による以外排卵しないものとされていたが、その後下垂体前葉ホルモンおよび絨毛性 $\alpha$ 腺刺激ホルモンその他の注射によつて交尾によらない排卵が可能となつた。Zondeck & Aschheim が妊婦尿中に下垂体前葉ホルモンが含まれていることを指摘し、M. H. Friedman が家兎に妊婦尿を注射して排卵を起させ、氏のいわゆる妊娠反応を創始したことは有名であり、本邦でも佐伯一林<sup>①</sup>の追試があるが、その他渡部は絨毛性ゴナドトロピンにより、またシナホリン等により同様に排卵が起ることを述べているので、今回著者は現在最も入手し易いシナホリンを使用して排卵を来さしめたのである。排卵の起るまでの時間は妊婦尿による Friedman の成績で17~24時間、シナホリンで15時間、渡部の場合ゴナドトロピンで平均15時間を記録しているので、著者は排卵後更に黄体形成するを待つて、注射の翌々日、即ち平均36~40時間後に開腹して左卵管を採取したのであるが、その時は全例に出血点、排卵を認めた。このように黄体ホルモンは非妊時には分泌されないものであるので、人工的に排卵させて黄体を形成せしめると、そのホルモンの影響はB-C群間の差に見るように著明でありその後の黄体ホルモン注射に対し

てはもうあまり反応しないのではないかということも考慮されるが、著者はヒトにおいてもまた家兎においても黄体ホルモンとしての作用はあまり認められず、すべて卵胞ホルモン消失のための影響と考へた方が妥当性があるように思われる。さすれば黄体ホルモン注射に対してあまり有意性をもつて線毛細胞数および二核細胞数の減少しない点はまだ時間的にあまり経過しないためであり、妊娠群で更に卵胞ホルモンの影響から遠去かるにつれ、次第に線毛細胞および二核細胞が減少するものと考えれば誠に尤もな解釈と思うのである。参考にした産褥期では分娩後からの回復の時間的差異に個人差が大きく働いているので、均一な結果は得られなかつたが、再び卵胞ホルモンの作用をうけているようである。しかし産褥半月ぐらゐではそのホルモン分泌も左程強くないであらうから、やはり発情期または前期に至つて強力な作用が現われるものと思考される。

#### 結 論

家兎の卵管上皮の線毛細胞百分比、無糸核分裂および二核細胞出現率に卵胞ホルモンおよび黄体ホルモンの如何なる作用もしくは影響を与えるかを検索し次の結論を得た。

- 1) 線毛細胞数は卵胞ホルモン投与により明かに増加を見、又二核細胞数も同様増加した。
- 2) 人工的に排卵させ、黄体を形成させると、卵胞ホルモン注射群よりは著明にこれらの細胞の数は減少するが、対照群との間には有意の差はなかつた。
- 3) 黄体ホルモンを投与した群は、人工的排卵群との間に線毛細胞数については有意差があるが、二核細胞については有意差がない。故に黄体ホルモンの作用はこれらを積極的に減少させるものとは思えない。むしろこれらの数の変動は卵胞ホルモン作用の影響から次第に脱したためのものであると考へる方が妥当ではないかと思う。このことは妊娠群において次第に線毛細胞と二核細胞が共に減少し対照群と有意差を生ずる点からも考へられる。
- 4) 家兎はヒトと異りいわゆる月経周期は有しないのであるが、人工的に排卵させて黄体期を作つた場合、それがヒトの黄体期即ち分泌期と同一のものかどうかわからない。しかしこの人工的非妊時黄体の影響によつても線毛細胞数や二核細胞出現率が減少するが、これもやはり上記のように卵胞ホルモン作用を蒙ることから脱したためと考へる方がよいと思う。

脱稿に際し長年月にわたる御指導と鞭撻をいたした恩師尾持教授に深甚なる謝意を捧げ、絶大な御協力

御支援を惜しまれなかつた教室員各位に厚く御礼を申述べるものである。

#### 参考文献

①鈴木章平：細胞分離永久標本による卵管上皮細胞の研究，Ⅰヒトの卵管上皮線毛細胞数の部位的差異および周期的変動，信州医誌 8(6)，1040，1959。 ②鈴木章平：細胞分離永久標本による卵管上皮細胞の研究，Ⅱ線毛細胞と分泌細胞の関係および小桿細胞の本態，信州医誌 8(7)，1245，1959。 ③鈴木章平：細胞分離永久標本による卵管上皮細胞の研究，Ⅲヒト卵管における無糸分裂数の変動，信州医誌 8(8)，1577，1959。 ④渡部博：脳下垂体前葉ホルモンの妊娠に及ぼす影響，Ⅰ妊娠黄体機能に関する実験的研究，日産婦誌 5(13)，1335，1953。 ⑤渡部博：脳下垂体前葉ホルモンの妊娠に及ぼす影響，Ⅱ妊娠家兔の腔脂膏および腔

粘膜に及ぼす影響並びに該ホルモンによる家兔流産の原因についての考察，日産婦誌 7(8)，929，1955。

⑥尾持昌次他：細胞分離永久標本作成法（第4報），解剖誌 33(1)，20，1958。 ⑦Coffier, P. : Über die Hormonale Beeinflussung der Menschlichen Tubenschleimhaut und ihre therapeutische Ausnutzung., Zbt gyn. 62(19), 1024, 1938。 ⑧Moreaux R. : Recherches sur la morphologie et la fonction glandulaire de l' epithelium de la trompe uterine chez les mammifères. Arch. anat. micr. 14. 515, 1913 ⑨E. Novak & H. S. Everett : Cyclical and Other Variations in the Tubal Epithelium. Am. Jour. Obst. Gyn. 16, 499, 1928。 ⑩Allen : Am. J. Anat. 30, 297, 1922 (⑨より引用)。 ⑪佐伯-林：妊娠診断排卵試験法およびその定量的検索，日婦会誌 28, 219, 1933