

氏 名 (本籍)	MD. Shafiqui Hoque (バングラデシュ共和国)
学 位 の 種 類	博士 (獣医)
学 位 記 番 号	獣医博甲第139号
学 位 授 与 年 月 日	平成15年3月13日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
研 究 科 及 び 専 攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	岩手大学
学 位 論 文 題 目	Studies on Granulosa Theca Cell Tumor (GTCT) Occurred in Unilateral Ovary of Mares (雌ウマの一侧卵巢に発生する顆粒膜細胞腫に関する研究)
審 査 委 員	主査 岩手大学 教授 三宅陽一 副査 帯広畜産大学 教授 佐藤邦忠 副査 岩手大学 教授 岡田幸助 副査 東京農工大学 教授 田谷一善 副査 岐阜大学 教授 坪田敏男

論 文 の 内 容 の 要 旨

本研究では、ウマ顆粒膜細胞腫 (GTCT) を研究対象として、以下の目的で行われた。すなわち、1) GTCTの臨床所見と診断的な要点に関して調べること、2) 摘出手術後の繁殖性に関する所見を纏めること、3) GTCT罹患卵巢摘出前後のホルモン濃度について研究すること、4) GTCT罹患ウマで分泌されるインヒビンの性状を調べること、5) GTCTではテストステロンが何故エストラジオールに変換されないのか研究すること、6) 摘出手術に因らないGTCTの新たな治療方法について検討することにある。

1. GTCTの臨床所見を明かにし、同時に摘出手術後の繁殖性を調べる目的で、17頭のGTCT罹患ウマを対象に研究した。全例において、肥大し蜂の巣状を呈した罹患卵巢と萎縮した反対側卵巢が見い出された。GTCTの発生は 10.3 ± 0.9 歳で、右側卵巢 (64.7%) において多く認められた。15例の産歴は 2.8 ± 0.7 であったが、2例は未経産であった。罹患ウマは異常な性行動、すなわち無発情や、持続発情、雄様の異常行動を示した。17例中10例は長期間 (1-4年) に渡って不妊であったが、5例においては分娩後にGTCTに罹患していることが認められた。GTCT罹患卵巢の摘出術は繁殖季節と非繁殖季節において行われた。摘出術から正常な発情回帰までの期間は摘出術が繁殖季節に実施された場合に比べて非繁殖季節に実施された場合に短かった。非繁殖季節に摘出術が施されたウマ (n=9) では摘出しなかった反対側卵巢の繁殖機能の回復により、繁殖季節に実施されたウマ (n=8) より2.4か月早く発情が回帰し、1.4か月早く受胎した。

2. GTCT罹患ウマの異常な臨床所見の原因となる内分泌動態を明かにする目的で、6頭の罹患ウマから罹患卵巣摘出前後に末梢血液を採取して、テストステロン (T)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、黄体形成ホルモン (LH)、インヒビン (ir-INH)、プロジェステロン (P) およびエストラジオール 17β (E₂) 濃度をRIA法で測定した。摘出術前においては全例ともT濃度は繁殖季節および非繁殖季節の正常雌ウマのそれより有意に高く、一方FSH、LH、ir-INH、PおよびE₂濃度は低かった。摘出術後はT濃度は摘出前のそれに比べて有意に減少した。これらの結果から、GTCTではTがE₂に変換されていないためT濃度が高値を示したものと思われた。

3. 罹患卵巣の卵胞液中のE₂、インヒビン、pro- α C、インヒビンAおよびインヒビンB濃度を5頭の罹患ウマから採取した卵胞液を用いて測定した。卵胞液中E₂、インヒビン、pro- α CおよびインヒビンA濃度は正常卵胞中のそれらに比べて有意に低く、インヒビンB濃度も低かった。これらの結果から、GTCTではTがE₂に変換されていない可能性があること、INH α -、 β A-および β B-サブユニットの性状に異常があることが考えられた。

4. GTCTの異常なホルモン分泌パターンの原因を知る目的で、6頭の罹患卵巣中の顆粒層細胞 (卵胞上皮細胞) でのインヒビン α -、 β A-および β B-サブユニットおよびアロマターゼの局在を免疫組織化学的に調べた。その結果、GTCT罹患卵巣の顆粒層細胞では、大、中および小卵胞すべてにおいて、インヒビン α -サブユニットの局在が認められた。インヒビン β A-サブユニットの免疫組織では、2例でのみ局在が認められた。一方、インヒビン β B-サブユニットは全ての例の全ての大きさの卵胞において、局在は認められなかった。また、アロマターゼの局在は全ての例の全ての大きさの卵胞において認められなかった。このことから、GTCT罹患卵巣のインヒビン α -サブユニットのみの局在が認められる大および中卵胞は異常な内分泌学的状態であるものと思われた。

5. GTCTに罹患した21歳のサラブレッド雌ウマを研究対象として罹患卵巣の摘出術をせずに発症から約19か月間観察して剖検した。罹患右側卵巣は発症から4か月後に縮小したが、反対側卵巣は正常に回復した。GTCTにおいて反対側卵巣が萎縮する原因が不明であるため、本症例で何故反対側卵巣が正常に復したのか分からなかった。しかし、異常なホルモンを分泌していた右側卵巣中の異常卵胞が消失すると反対側の左側卵巣は異常なホルモン環境から解放されたものと思われた。

今回の研究の結果から、1) GTCTは長期間に渡る異常な発情徴候を伴うウマの不妊症と関連し、2) 罹患卵巣の摘出術によって罹患ウマの繁殖機能は5-10か月後には回復すること、3) 高値を示す血中T濃度の由来は罹患卵巣中の異常な卵胞であり、その原因がアロマターゼの欠損によってTがE₂に変換されていないためであること、4) インヒビン α -、 β A-および β B-サブユニットの構造異常によって、大部分のものはインヒビン関連物質やインヒビンBを分泌していないこと、5) 罹患卵巣を摘出しなくても、一定期間後には罹患卵巣の退行および反対側卵巣の活性化によって正常な発情周期を回復する例があること、が明らかとなった。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、岐阜大学大学院連合獣医学研究科学生の HOQUE, MD. Shafiqul 君によってウマ顆粒膜細胞腫 (GTCT) を研究対象として、以下の目的で行われたものである。すなわち、1) GTCTの臨床所見と診断的な要点に関して調べるとともに、摘出手術後の繁殖性に関する所見を纏めること、2) GTCT罹患卵巣摘出前後のホルモン濃度について研究すること、3) GTCT罹患ウマで分泌されるインヒビンの性状を調べること、4) GTCTではテストステロンが何故エストラジオールで変換されないのか研究すること、5) 摘出手術に因らないGTCTの新たな治療方法について検討することにある。

研究の結果、以下の成績を得た。

1. 全例において、肥大し蜂の巣状を呈した罹患卵巣と萎縮した反対側卵巣が見い出され、罹患ウマは無発情や持続発情、雄様の異常行動を示した。非繁殖季節に摘出術が施されたウマでは繁殖季節に実施されたウマより2.4か月早く発情が回帰し、1.4か月早く受胎した。

2. 罹患卵巣摘出前後の末梢血液中卵胞刺激ホルモン (FSH)、黄体形成ホルモン (LH)、インヒビン (ir-INH)、プロジェステロン (P)、エストラジオール 17β (E₂) およびテストステロン (T) 濃度をRIA法で測定した。摘出術前においてはT濃度は正常雌ウマのそれより有意に高く、他は低かった。摘出術後のT濃度が有意に減少したことから、GTCTではTがE₂に変換されていないためT濃度が高値を示したものと思われた。

3. 罹患卵巣の卵胞液中のE₂、ir-INH、pro- α C、INH A およびINH B 濃度を測定したところ、E₂、ir-INH、pro- α CおよびINH A 濃度は正常卵胞に比べて有意に低く、INH B 濃度も低かった。これらの結果から、GTCTではTがE₂に変換されていない可能性があること、INH α -、 β A-および β B-サブユニットの性状に異常があることが考えられた。

4. 罹患卵巣中の顆粒層細胞 (卵胞上皮細胞) でのINH α -、 β A-および β B-サブユニットおよびアロマターゼの局在を免疫組織化学的に調べたところ、GTCTでは、INH α -サブユニットの局在が認められたが、INH β A-サブユニットは、2例でのみ局在が認められた。一方、INH β B-サブユニットとアロマターゼの局在は認められなかった。このことから、GTCT罹患卵巣の卵胞では異常な内分泌学的状態であるものと思われた。

5. GTCTに罹患した21歳のサラブレッド雌ウマ1頭を研究対象として罹患卵巣の摘出術をせずに発症から約19か月間観察して剖検した。反対側卵巣は正常に回復しており、異常なホルモンを分泌していた右側卵巣中の異常卵胞が消失した後、反対側の左側卵巣は異常なホルモン環境から解放されたものと思われた。

以上について、審査員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として充分価値があると認めた。

基礎となる学術論文

- 1) 題目 : Clinical findings before and after the removal of ovaries affected with granulosa theca cell tumor (GTCT) in 16 mares
著者名 : MD. SHAFIQUL, Hoque DERAR, Refaat Ibrahim TSUNODA, Nobuo SANBA, Hiroyuki OSAWA, Takeshi and MIYAKE, Yoh-Ichi
学術雑誌名 : Journal of Equine Science
巻・号・頁・発行年 : 13・3・75-81・2002
- 2) 題目 : Spontaneous repair of the atrophic contralateral ovary without ovariectomy in the case of a granulosa theca cell tumor (GTCT) affected mare
著者名 : MD. SHAFIQUL, Hoque DERAR, Refaat Ibrahim OSAWA, Takeshi TAYA, Kazuyoshi WATANABE, Gen and MIYAKE, Yoh-Ichi
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年 : 65・ (印刷中)・2003
- 3) 題目 : Localization of inhibin α -, β A- and β B-subunits and aromatase in the ovarian follicles with granulosa theca cell tumor (GTCT) in 6 mares
著者名 : MD. SHAFIQUL, Hoque DERAR, Refaat Ibrahim SENBA, Hiroyuki OSAWA, Takeshi KANO, Kiyoshi TAYA, Kazuyoshi and MIYAKE, Yoh-Ichi
学術雑誌名 : The Journal of Veterinary Medical Science
巻・号・頁・発行年 : 65・ (印刷中)・2003

既発表学術論文

- 1) 題目 : Endocrinological studies of mares with Granulosa-Theca Cell Tumor
著者名 : YOSHIDA, Goh TSUNODA, Nobuo MIYAKE, Yoh-Ichi MD. SHAFIQUL, Hoque OSAWA, Takeshi NAGAMINE, Natsuko TANIYAMA, Hiroyuki NAMBO, Yasuo WATANABE, Gen and TAYA, Kazuyoshi
学術雑誌名 : Journal of Equine Science
巻・号・頁・発行年 : 11・2・35-43・2000