



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	豚の繁殖領域におけるプロスタグランジンの意義に関する研究
Author(s)	山田, 豊
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	乙第2820号
Issue Date	1985-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/32442
Type	doctoral thesis
File Information	2820.pdf



豚の繁殖領域におけるプロスタグランジンの
意義に関する研究

山 田 豊

目 次

I 緒 言	1
II 材料および方法	2
1. 供試豚	2
1) 性成熟前の未経産豚	2
2) 繁殖雌豚	3
2. 排卵誘起法および抑制法	3
3. 開腹法および排卵率の算定法	3
4. 性ステロイドおよびPGの測定法	4
5. 組織標本作製法	4
6. PGF _{2α} の注射法	4
7. PGF _{2α} 注射時の繁殖母豚の乳汁分泌状態の分類方法	4
8. PGF _{2α} 注射後の調査事項	5
III 成 績	5
1. 排卵におけるPGの役割に関する研究	5
1) 排卵誘起時の性ステロイドおよびPGの動態	5
2) PG合成酵素阻害剤による排卵の抑制	9
3) 排卵抑制時の性ステロイドおよびPGの動態	10
4) 排卵抑制時の卵巢の組織学的変化	15
2. PGF _{2α} の投与による分娩誘起に関する研究	22
1) PGF _{2α} 注射から分娩開始までの時間	22
(1) 乳汁分泌のみられない供試豚に対する 1 回注射	22
(2) 乳汁分泌のみられない供試豚に対する 2 回注射	25
(3) 乳汁分泌のみられる供試豚に対する 1 回注射	27
2) PGF _{2α} 注射の母豚および子豚への影響	28
(1) PGF _{2α} 注射後の母豚の状態	28
(2) 分娩の状況とその後の母豚および子豚の経過	29

3) $\text{PGF}_2\alpha$ 注射後の血中プロジェステロン濃度の変化	30
4) $\text{PGF}_2\alpha$ の妊娠初期におよぼす影響	31
IV 考 察	34
V 総 括	45
1. 排卵におけるPGの役割に関する研究	45
2. $\text{PGF}_2\alpha$ の投与による分娩誘起に関する研究	47
謝 辞	48
参 考 文 献	49
英 文 抄 録	56

I 緒 言

1930年にKURZROCKとLIEB³³⁾によって人精液に子宮筋の収縮と弛緩を起こす作用のあることが発見された。その後、GOLDBLATT(1933)^{1 6)}、von EULER(1934)⁶³⁾により、人精漿と羊精のう腺液中にそれぞれ子宮筋収縮作用と血圧降下作用を有する因子の存在が証明された。この物質は、1935年 von EULER⁶⁴⁾によってプロスタグランジン (Prostaglandin, 以下PGと略) と命名され、1957年BERGSTROMら⁶⁾によって、その化学構造が明らかになり、現在では化学合成も可能になった。

PGの化学構造は、炭素数20よりなるプロスタン酸を母核とする一群の不飽和脂肪酸の誘導体であり、特異な五員環構造を持っている。現在のところ、A～Iの9群のPGが分離されている。

現在、繁殖領域で特に注目されているのは、プロスタグランジンF (以下PGFと略) およびプロスタグランジンE (以下PGEと略) であり、二重結合の位置と数の相違により、PGF_{1α}、F_{2α}、F_{3α} およびPGE₁、E₂、E₃に細分類されている。

PGEおよびPGFのうち、PGE₂およびPGF_{2α}の生理作用は、子宮筋に対する強い収縮の発現である。これを利用して、医学領域では、陣痛・分娩の誘発および促進、人工流産・人工妊娠中絶などに使用されている。

1969年PHARRISとWYNGARDEN⁴⁹⁾によって、PGF_{2α}に黄体を退行させる作用があることが報告され、それ以来、家畜の分野においても、この物質の繁殖生理的役割を追究しようとする試みが多くなされた。牛では、PGF_{2α}の投与によって分娩誘起がある程度可能になっている^{34, 46, 66)}。牛⁵¹⁾ および馬¹¹⁾ では、PGF_{2α}の投与により、黄体の退行と発情発現がみられることから、性周期の同期化あるいは黄体の退行遅延にもとづく繁殖障害の治療についての研究が報告されている^{28, 58)}。その他、羊の黄体機能におよぼすPGF_{2α}の効果も詳細に検討されている^{7, 37)}。

以上述べたように、家畜では牛を中心としてPGに関する多くの研究がなさ

れてきたが、豚についてPGを用いた研究は少ない。その理由の一つは、豚ではPGF_{2α}の黄体退行作用を利用した発情周期の調節の困難さによる^{9, 18, 22)}。1974年 KILLIAN と DAY³¹⁾, HENRICKS と HANDLIN²⁷⁾ および DIEHLら¹⁰⁾によってPGF_{2α}を利用した分娩誘起に関する研究成績が発表された。彼らは豚においてもPGF_{2α}による分娩誘起の可能性を示唆したが、いずれも少数の実験例であり、実用化の可否は明らかではなかった。さらに、豚におけるPGF_{2α}による分娩誘起の作用機序については、ほとんど知られていない。

さらに最近、実験小動物において、排卵にPGが関係を有するとの知見が得られており^{35, 36, 54, 65)}、排卵におけるPGの役割について興味を持たれている。また、PG合成酵素阻害剤の1種インドメタキシンの投与によって、実験小動物において、排卵が抑制されることが報告されている^{2, 3, 5, 13, 17, 23, 47, 48, 52, 55, 61)}。しかし、PGが排卵のどの過程においてその生理的役割を果すのかについては、まだ十分に解明されてはいない。

以上述べたように、排卵および分娩という繁殖領域における大きな2つの現象においてPGが重要な役割を果たしていることが想像される。しかしながら、豚においては、これらの点に関してはほとんど解明されていないのが現状である。そこで著者は、豚の繁殖領域におけるPGの意義をさぐるために、排卵におけるPGの役割およびPGF_{2α}による分娩誘起について追究し、幾つかの新知見を得たので、それらについて報告する。

Ⅱ 材料および方法

1. 供試豚

1) 性成熟前の未経産豚

農林水産省、畜産試験場（以下畜試と略）に繋養中の6～7ヶ月齢、体重70～90kgの大ヨークシャー種の性成熟に達する前の未経産豚が供試された。供試豚は、コンクリート床の運動場付き豚房で、3～6頭ずつ群飼し、可消化粗タンパク質12.7%以上および可消化養分総量70.1%以上を含有する市販配合飼料

を不断給餌し，水分を自由に摂取させた。

2) 繁殖雌豚

農林水産省畜試，北海道滝川畜試，茨城県養豚試験場，群馬県畜試，埼玉県畜試，新潟県畜試，長野県畜試，山梨県畜試，鳥取県中小家畜試験場および大分県農業技術センターに繋養中のランドレース，大ヨークシャー，中ヨークシャー，ハンプシャーおよびデュロック種ならびにそれらの雑種の妊娠中の未経産または経産の繁殖母豚およびこれらから生産された子豚が供試された。供試繁殖母豚は，分娩予定日の約1週間前に分娩豚房に収容した。供試豚の飼養管理は，各試験場における常法を踏襲し，哺乳期間は原則として35日とした。

2. 排卵誘起法および抑制法

排卵を誘起するために，妊馬血清性性腺刺激ホルモン（Pregnant Mare Serum Gonadotropin，以下PMSGと略；セロトロピン，帝国臓器）は体重1 kgあたり12国際単位（International Unit，以下IUと略）を耳根部に筋肉内注射し，その72時間後に人絨毛性性腺刺激ホルモン（Human Chorionic Gonadotropin，以下HCGと略；HCGモチダ，持田製薬）は体重1 kgあたり6 IUを耳根部に筋肉内注射した。

排卵を抑制するために，上記のようにPMSGおよびHCGを筋肉内注射した後，HCG投与24時間後に，インドメタシン（メルク万有，生理食塩液20～40mlに懸濁）あるいはメフェナミン酸（パークデービス・三共，プロピレン・グリコール10mlに溶解し，20mlの生理食塩液に懸濁）が耳根部に筋肉内注射された。

3. 開腹法および排卵率の算定法

供試豚は排卵率を調べるために，ベントバルビタールナトリウム（ネンブタール，日本アボット）の静脈内注射による全身麻酔下で，下腹部正中線付近を開腹した。排卵率は，両側卵巢の既排卵卵胞（肉眼で黄体と明瞭に判別できるか排卵点を有する場合）および未排卵卵胞（直径6mm以上の卵胞で，既排卵卵胞と判別されなかった卵胞）の総計に対する既排卵卵胞の百分率であらわした。

4. 性ステロイドおよびPGの測定法

開腹時に、頸静脈血、卵巢静脈血および卵胞液を採取した。頸静脈血については、そのほか必要に応じて随時採血し、性ステロイドあるいはPGの測定時まで -20°C に凍結保存した。ただし、卵胞液中の性ステロイドおよびPGの測定は、3個の卵胞について行い、それらの平均値を使用した。

プロジェステロンおよび6-ケート-プロスタグランジン $\text{F}_{1\alpha}$ （以下6-ケート-PGF $_{1\alpha}$ と略）は河合ら³⁰⁾の方法にしたがって定量した。エストラジオール- 17β 、テストステロンおよび $17-\alpha$ -ヒドロキシ・プロジェステロンは、それぞれ、ラジオイムノアッセイ・キット（第一ラジオアイソトープおよびミドリ十字）を用いて定量した。また、PGF $_{2\alpha}$ およびPGE $_1$ はラジオイムノアッセイを用いたKINOSHITAら³²⁾の方法にしたがって定量した。

5. 組織標本作成法

卵巢は開腹時に採取し、ホルマリンあるいはブアン液で固定してからパラフィン包埋、薄切後ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。一部の卵巢については必要に応じて連続切片を作製して、卵胞内に卵が存在するかどうかを検査した。

6. PGF $_{2\alpha}$ の注射法

使用したPGF $_{2\alpha}$ 注射液は、0.05 Mリン酸緩衝液(pH7.4) 1 mlあたり2.5 mgの割合でPGF $_{2\alpha}$ を溶解したものである。

交配日を妊娠0日として起算した妊娠111, 112, 113あるいは114日目に、PGF $_{2\alpha}$ の所定量を耳根部の筋肉内に注射した。また、交配が2回以上行われた場合は、2回目の交配日を妊娠0日とした。なお、対照群には、この緩衝液3 mlだけを注射した。

7. PGF $_{2\alpha}$ 注射時の繁殖母豚の乳汁分泌状態の分類方法

PGF $_{2\alpha}$ 注射時の母豚の乳汁分泌状態は、大きく2つに分類された。すなわち、乳頭を圧迫することにより、乳汁の分泌が「みられる」個体と「みられない」個体に分けた。乳汁分泌のみられる個体は、さらに4段階に細分した。すなわち、「少しにじむ」、「にじむ」、「たれる」および「ほとばしる」の4段階である。なお、この状態は、全乳頭のうち、いずれかひとつの乳頭でも

その状態を示すものがあれば、上記段階に分類した。

8. PGF_{2α} 注射後の調査事項

PGF_{2α} 注射後、分娩開始までの母豚の状態、分娩開始時刻、分娩の時間的経過、胎盤重量、産子数および死産の有無、ならびに子豚の生時体重などを観察記録した。さらに、その後の子豚の発育、育成率および離乳後の母豚の発情再帰所要日数についても調査した。

Ⅲ 成 績

1. 排卵におけるPGの役割に関する研究

1) 排卵誘起時の性ステロイドおよびPGの動態

55頭の性成熟前の未経産豚を対象に、PMSGおよびHCGを用いて排卵誘起を試みた。HCG投与後0, 1, 4, 8, 18, 24, 32, 36, 42, 48および72時間で開腹し、排卵率を算定した。開腹時に、頸静脈血、卵巢静脈血および卵胞液を採取し、性ステロイドおよびPGを測定した。

PMSG-HCGを投与した未経産豚において、HCG投与後0, 1, 4, 8, 18, 24, 32, 36, 42および72時間の11回における排卵率は、図1に示したように32時間後から急激な上昇を示し、48時間後に86%に達した。

頸静脈血中の性ステロイド値の変動は図2に示した。頸静脈血中のプロジェステロン値は、HCG投与後24時間まで著明な変化を示さなかったが、42から72時間後および排卵後にかけて著明な上昇を示した。エストラジオール-17β値は、HCG投与時と1時間後には高い値を示したが、その後減少を続け、48時間後には5pg/ml以下の値を示した。テストステロン値は、HCG投与時には185.5±128.4pg/ml（平均±標準偏差，以下同じ）（n=5）と高い値を示したが、HCG投与後急激に減少して、72時間後には20pg/ml以下の値を示した。

卵巢静脈血中の性ステロイド値の変化については、プロジェステロン値は、HCG投与時には8.1±4.3ng/ml（n=2）であったが、8時間後には30.3

$\pm 12.3\text{ng/ml}$ となり，排卵に近づくにつれて急上昇を示した。エストラジオール- 17β 値は，HCG投与時には $3307.3 \pm 1858.4\text{pg/ml}$ ($n = 2$)ときわめて高かったが，36時間後 $166.8 \pm 40.5\text{pg/ml}$ と排卵に近づくにつれて急激に減少した。テストステロン値は，HCG投与時には， $787.5 \pm 116.7\text{pg/ml}$ ($n = 2$)と高かったが，36時間後 $50.1 \pm 28.3\text{pg/ml}$ と排卵に近づくにつれて減少した。

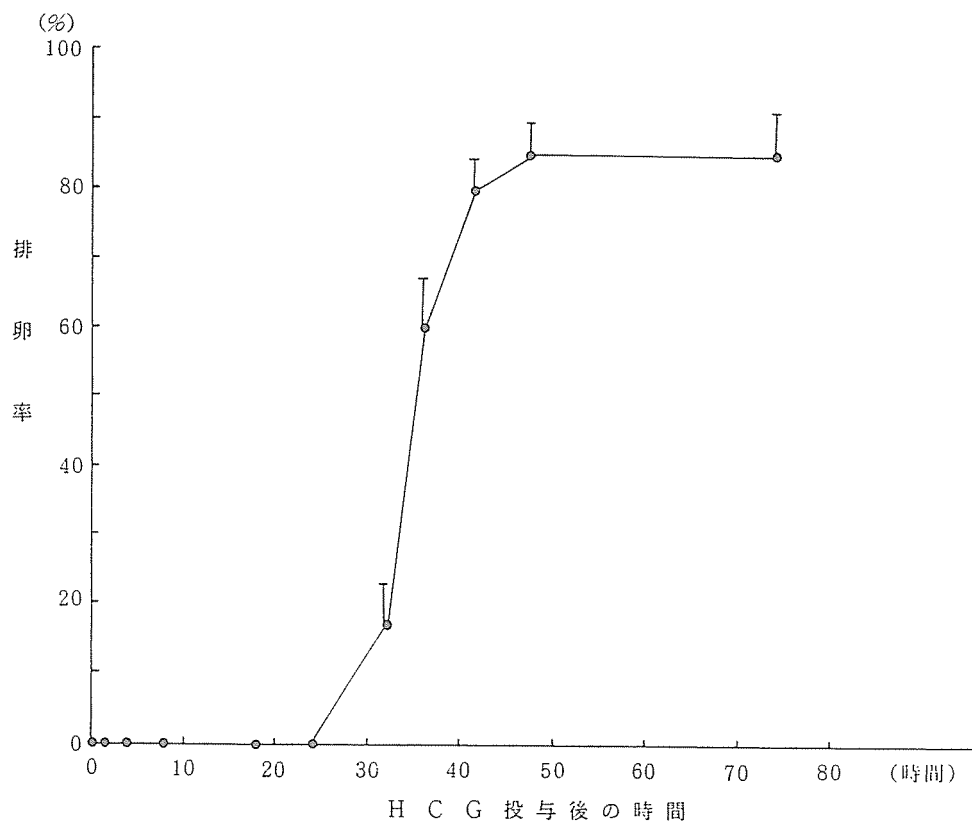


図1 HCG投与後の排卵率

PMSG投与72時間後にHCG投与。HCG投与後経時的に開腹し，排卵率を算定した。各5頭についての平均および標準偏差を示す。

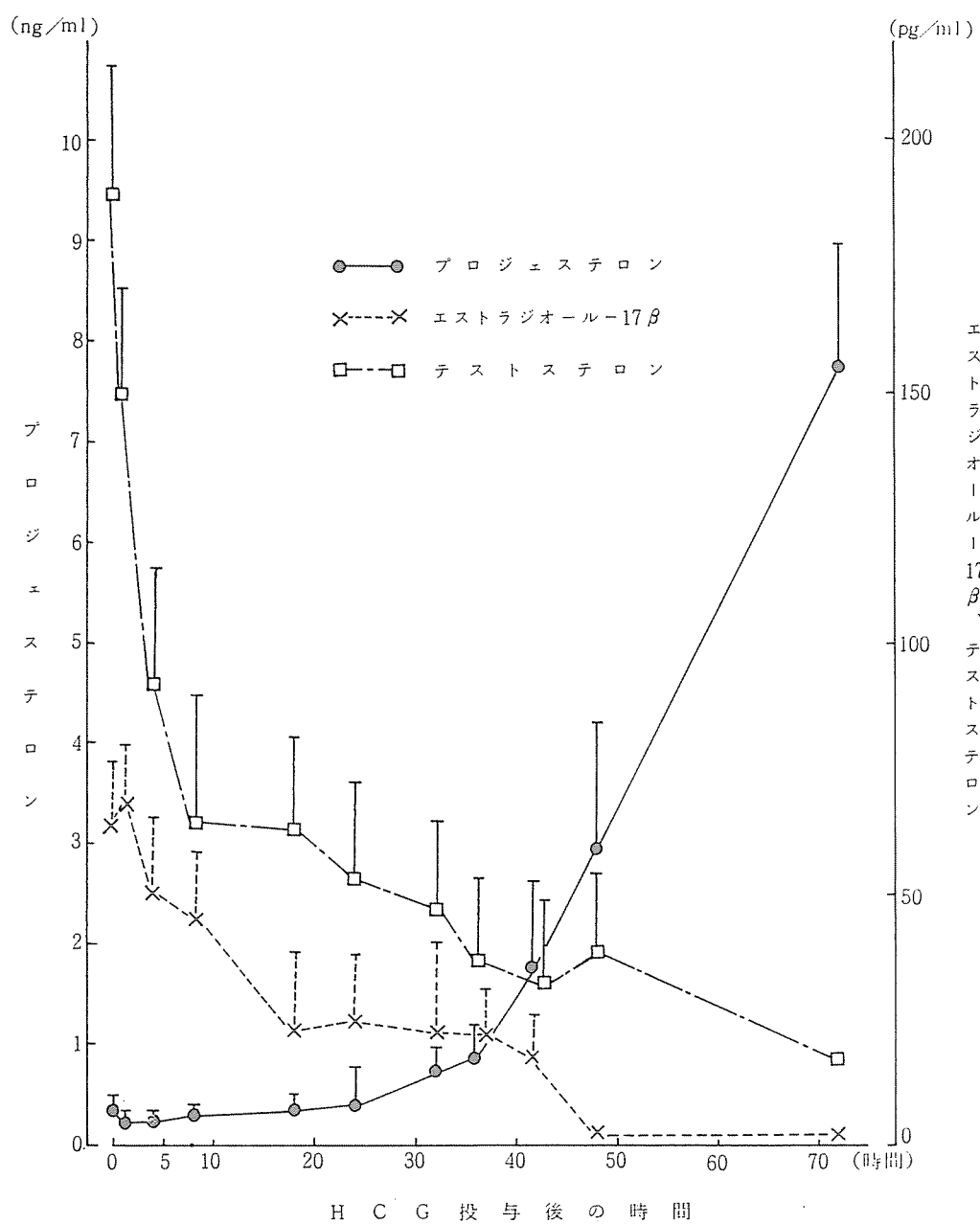


図2 頸静脈血中の性ステロイド値の変化

PMSG投与72時間後にHCG投与。HCG投与後経時的に頸静脈血を採血。各5頭の平均および標準偏差を示す。

卵胞液中の性ステロイド値の変化について、プロジェステロン値は、HCG投与時には18.0ng／follicle（卵胞あたり，以下folと略）であったが，32時間後126.9ng／folと排卵に近づくにつれて上昇した。エストラジオール-17 β 値は，HCG投与時には54.6ng／folであったが，その後急激な減少を示した。テストステロン値は，HCG投与時の4.9ng／folから以後，徐々に減少を示した。

卵巢静脈血中のPGF_{2 α} 値の変化は表1に示したが，HCG投与後，時間的経過に伴って次第に上昇を示した。

表1 卵巢静脈血中のPGF_{2 α} 値の変化

HCG投与後の時間(時間)	PGF _{2α} 値 (pg/ml)
0	210 $\pm$ 31
1	180 $\pm$ 35
18	260 $\pm$ 28
32	310 $\pm$ 42
36	410 $\pm$ 53
42	500 $\pm$ 88

註) pg/ml：血漿1ml中に含まれる量をpicogram (10⁻¹²g)であらわした。
PMSG投与72時間後にHCGを投与した未経産豚をHCG投与後経時的に開腹し、卵巢静脈血を採取した。各3頭の平均および標準偏差を示す。

卵胞液中のPGE₁，PGF_{2 α} および6-ケト-PGF_{1 α} 値の変動は表2に示したが，3者共にHCG投与後の時間的経過に伴って増加を示し，いずれも，排卵近くになって急激に上昇した。

表2 卵胞液中のプロスタグランジン値の変化

HCG 投与後 の時間(時間)	PGE ₁ (pg/fol)	PGF ₂ α (pg/fol)	6-ケト-PGF ₁ α (pg/fol)
0	16	< 8	27.2
1	23	8	46.5
4	36	50	—
8	44	60	45.0
18	56	60	47.0
24	—	—	—
32	296	207	96.0
36	450	658	187.5

註) pg/fol : 卵胞 (follicle) 1 個あたりに含まれる量をpicogram (10⁻¹²g) であらわした。—: 測定せず。

PMSG投与72時間後にHCGを投与した未経産豚をHCG投与後経時的に開腹し、卵胞液を採取した。各2頭についての平均を示す。

2) PG合成酵素阻害剤による排卵の抑制

30頭の性成熟前の未経産豚を用いて、PMSGおよびHCGを筋肉内注射し、HCG投与24時間後にインドメタシンあるいはメフェナミン酸を筋肉内注射した。22頭には、インドメタシンを体重1kgあたりそれぞれ、0, 0.76, 2.53および7.6mgを筋肉内注射した。8頭には、メフェナミン酸を体重1kgあたりそれぞれ、0, 10, 30および100mgを筋肉内注射した。HCG投与72時間後に開腹し、排卵率を算定した。

PMSG-HCG投与後、インドメタシンあるいはメフェナミン酸を投与した未経産豚における排卵率は表3に示したとおりであり、インドメタシン投与により用量依存性に抑制された。インドメタシン7.6mg/kg投与したものにおける卵胞は腫大し、卵巢の大きさも増した(平均値, 59×44×40mm)。一方、0mg投与の対照群では、卵巢の大きさは(平均値, 27×20×18mm)変化を示さなかった。

メフェナミン酸を投与した場合も用量依存性に排卵が抑制された。

表3 インドメタシンあるいはメフェナミン酸投与による排卵の抑制

インドメタシン投与量 (mg/kg体重)	0	0.76	2.53	7.6
例数 (頭)	6	5	5	6
排卵率 (%)	82.9	39.3	13.3	0.0
メフェナミン酸投与量 (mg/kg体重)	0	3.0	6.0	10.0
例数 (頭)	2	2	2	2
排卵率 (%)	84.6	80.9	63.1	21.7

PMSG投与72時間後にHCGを投与。HCG投与24時間後にインドメタシンあるいはメフェナミン酸を投与。HCG投与72時間後に開腹して排卵率を算定した。

3) 排卵抑制時の性ステロイドおよびPGの動態

30頭の性成熟前の未経産豚を用い、PMSGおよびHCGを筋肉内注射し、24時間後に生理食塩液（以下生食液と略）20ml（対照群，15頭）またはインドメタシン（インドメタシン投与群，15頭）を筋肉内注射した。両群のうち、それぞれ10頭については、HCG投与後2，3および7日目に開腹し、排卵率を算定した。また、頸静脈血，卵巢静脈血および卵胞液を採取し、性ステロイドおよびPG値を測定した。なお，頸静脈血については，HCG投与後0，1および5日目についても採取して測定に供した。

両群のうち，それぞれ5頭については，HCG投与後25日間，経日的に頸静脈血を採取し，性ステロイド値を測定した。

対照群では，HCG投与2日目以降すべての豚が排卵していたが，インドメタシン投与群では2あるいは3日後でも排卵は認められなかった。

インドメタシン投与群および対照群における頸静脈血中性ステロイド値の変化は図3に示した。頸静脈血中のプロジェステロン値は，HCG投与時には，対象

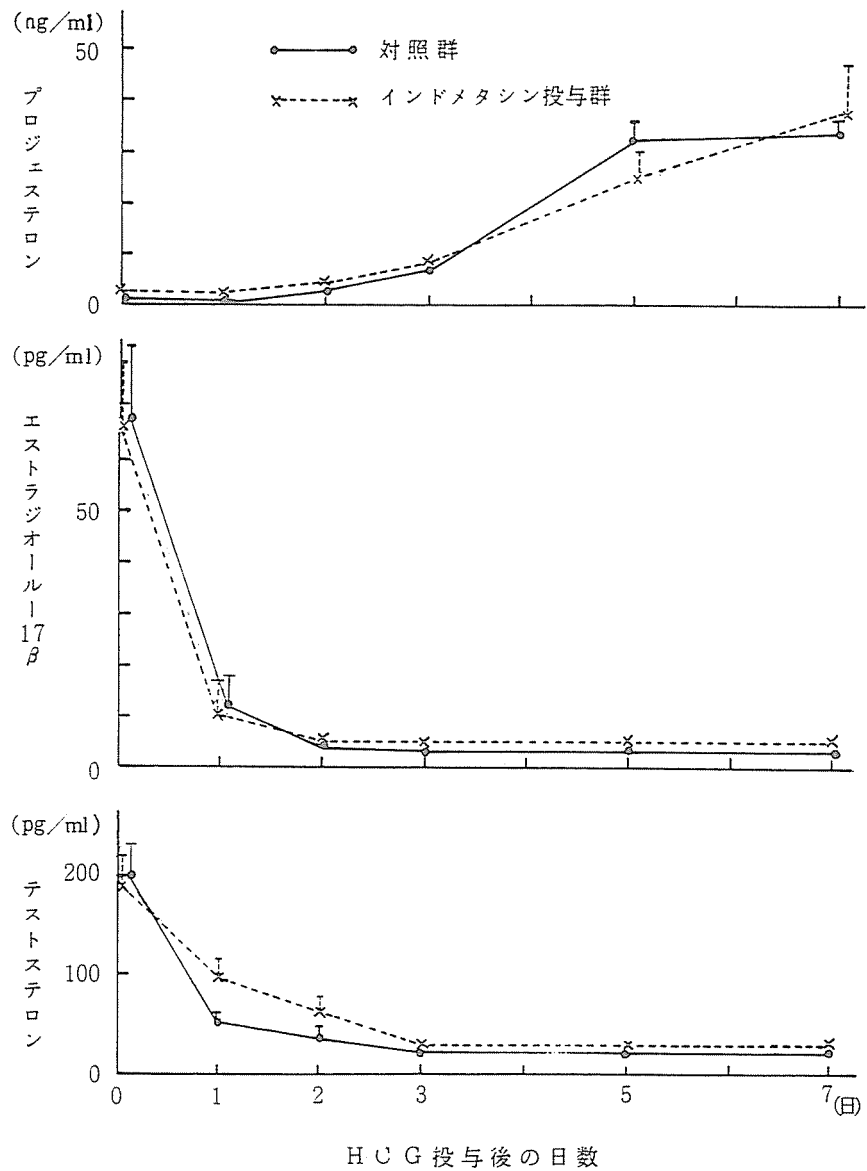


図3 対照群およびインドメタシン投与群における
頸静脈血中性ステロイド値の変化

PMSG投与72時間後にHCGを投与。HCG投与24時間後に生食液（対照群）あるいはインドメタシン（インドメタシン投与群）を投与。HCG投与後経日的に頸静脈血を採血。各5頭の平均および標準偏差を示す（ただし7日については4頭）。

群では $0.09 \pm 0.07 \text{ ng/ml}$ ，インドメタシン投与群では $0.40 \pm 0.21 \text{ ng/ml}$ であったが，排卵後両群において上昇し，7日後ではそれぞれ 31.80 ± 4.73 および $36.46 \pm 9.41 \text{ ng/ml}$ となった。エストラジオール- 17β 値は，HCG投与時には，対照群では 68.1 ± 11.8 ，インドメタシン投与群では $67.9 \pm 24.2 \text{ pg/ml}$ であったが，1日目にはすでに減少し，2日目以降ではそれぞれ $< 5 \text{ pg/ml}$ の値を示し，以後7日目までその値を維持した。テストステロン値は，HCG投与時に，対照群では 209.3 ± 46.3 およびインドメタシン投与群では 201.8 ± 30.1 であったが1日目以降減少し，3日目以後ではそれぞれ $< 30 \text{ pg/ml}$ の値を示した。以上のインドメタシン投与群と対照群の頸静脈血中プロジェステロン値，エストラジオール- 17β 値およびテストステロン値の変化のパターンには有意差は認められなかった。

インドメタシン投与群および対照群における卵巢静脈血中の性ステロイド値の変化については，プロジェステロン値 (ng/ml) は，HCG投与2日後で，対照群 134.0 ± 43.6 ，またインドメタシン投与群 166.0 ± 53.2 であったが，3日目以降上昇し，7日後ではそれぞれ6～7倍の値を示した。エストラジオール- 17β 値 (pg/ml) は，HCG投与2日後では対照群 166.9 ± 1.6 ，またインドメタシン投与群 176.3 ± 21.4 であったが，7日後ではそれぞれ 76.5 ± 9.5 および 67.4 ± 9.6 に減少した。テストステロン値 (ng/ml) は，HCG投与2日後では，対照群で 11.2 ± 1.7 ，インドメタシン投与群で 6.4 ± 1.2 であり，7日後でもそれぞれ 26.9 ± 4.4 および 8.9 ± 3.4 と低い値であった。以上の卵巢静脈血中の性ステロイド値についても，インドメタシン投与群および対照群両群ともに，その変化のパターンはほぼ同じ傾向を示した。

インドメタシン投与群で，卵胞液はHCG投与7日後まで注射針で採取可能であったが，対照群では排卵していたために2日後以降の卵胞液の採取はできなかった。

インドメタシン投与群における卵胞液中の性ステロイド値の変化については，プロジェステロン値 ($\mu\text{g/fol}$) は，HCG投与2日後では 0.84 ± 0.34 であり，3日後では大きな変化は認められず，また7日後では 3285 ± 417 と急激な上昇を示した。反面エストラジオール- 17β ($\mu\text{g/fol}$) は，HCG投与2日後 538.7

±127.8から7日後10.6±1.4と減少を示した。テストステロン値 (ng/fol) は、HCG投与3日後11.7であったが、7日後46.8とわずかながら上昇を示した。

インドメタシン投与群においては、HCG投与後48および72時間後の卵胞液中のPGE₁値はそれぞれ35および79pg/folでPGF_{2α}値はともに<20pg/folと低い値を示した。

対照群およびインドメタシン投与群におけるHCG投与後25日間の経日的な頸静脈血中の性ステロイド値の変化は図4および5に示した。対照群において、

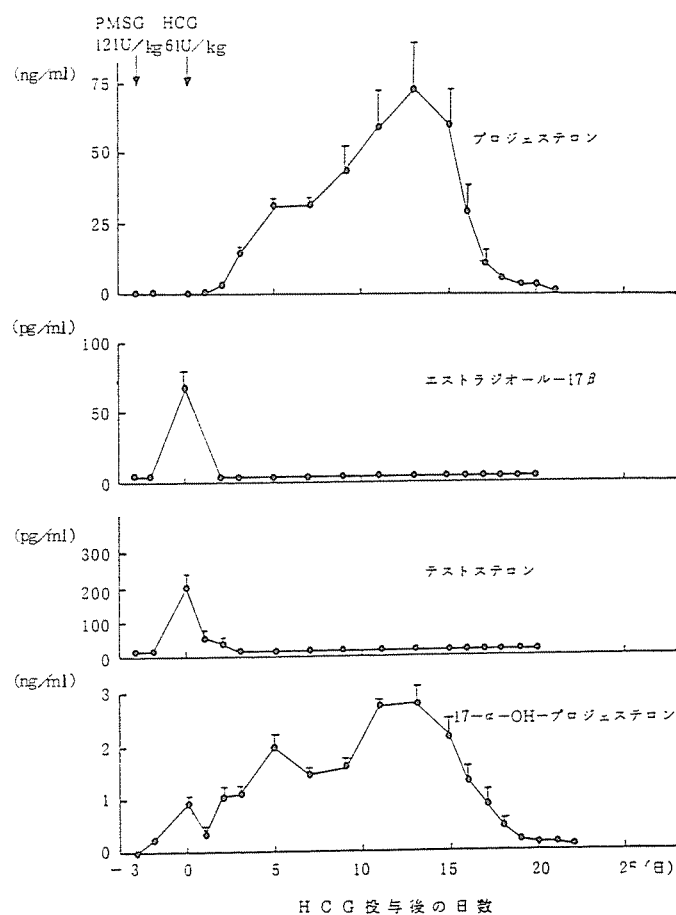


図4 対照群における頸静脈血中性ステロイド値の変化
PMSG投与72時間後にHCG投与。HCG投与後経日的に頸静脈血を採血。各5頭についての平均および標準偏差を示す。

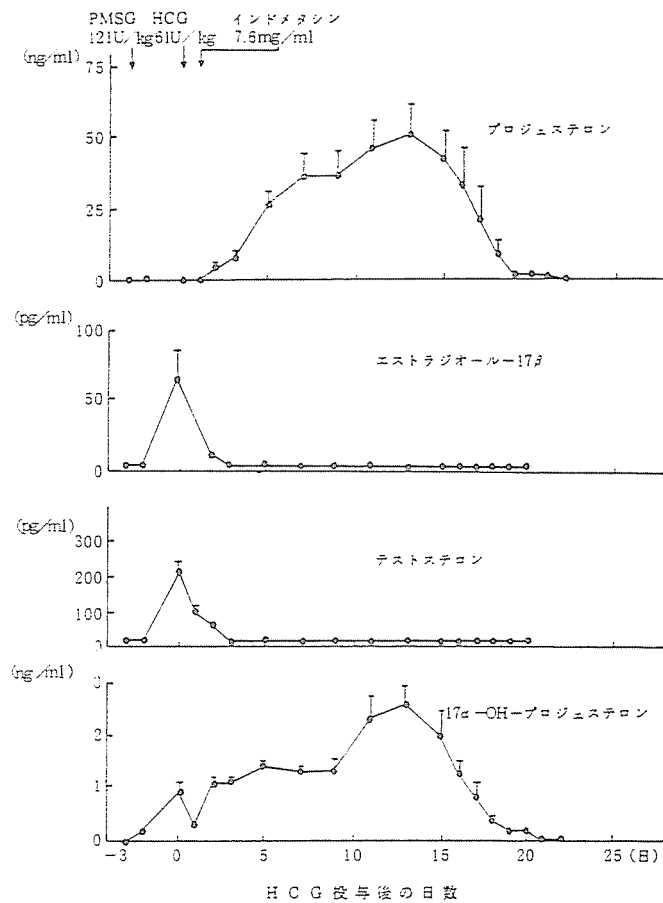


図5 インドメタシン投与群における頸静脈血中性ステロイド値の変化

PMSG投与72時間後にHCG投与。HCG投与24時間後にインドメタシンを投与。HCG投与後経日的に頸静脈血を採血。各5頭についての平均および標準偏差を示す。

プロジェステロン値はHCG投与後2日目までは低値を示していたが、その後上昇を続け、13日目に最高値 ($73.3 \pm 18.1 \text{ ng/ml}$) を示した。HCG投与時と18日目 ($5.2 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$) の値を比較してみると、18日目の値が有意に高く ($P < 0.001$)、19日目 ($1.8 \pm 1.0 \text{ ng/ml}$) のそれとは有意差が認められなかった。

エストラジオール-17β値とテストステロン値はともにHCG投与時のみ一過性のピークを示し、他の時期は低値を示した。

17 α -ハイドロオキシ・プロジェステロン値はPMSG投与後段階的上昇を続け、プロジェステロン値と同様に13日目に最高値 ($2.7 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$) となり、以後下降を示した。

インドメタシン投与群においては、プロジェステロン、エストラジオール-17 β 、テストステロンおよび17 α -ハイドロオキシ・プロジェステロン値ともに対照群と類似のパターンを示した (図5)。

HCG投与後13日目のプロジェステロン値 (ng/ml) は、対照群で 73.3 ± 18.1 、またインドメタシン投与群では 50.7 ± 12.8 と有意差は認められなかった。さらに、黄体の寿命は両群とも18日間で差がなかった。HCG投与後13日目の17 α -ハイドロオキシ・プロジェステロン値 (ng/ml) は対照群で 2.7 ± 0.5 、またインドメタシン投与群で 2.6 ± 0.6 と有意差は認められなかった。

以上の成績から、対照群とインドメタシン投与群との頸静脈血中エストラジオール-17 β 値、テストステロン値、17 α -ハイドロオキシ・プロジェステロン値およびプロジェステロン値変化には有意差が認められず、同じステロイド産生パターンをとることが判明した。

4) 排卵抑制時の卵巣の組織学的変化

20頭の性成熟前の末経産豚を用い、対照群 (10頭) およびインドメタシン投与群 (10頭) について、HCG投与後それぞれ、2, 3, 7, 10および14日目に開腹し、卵巣を採取し、組織標本を作成した。HCG投与後2日目の卵巣は、連続切片を作成し、卵胞内に卵が存在するかどうか検査した。

HCG投与48時間後の対照群とインドメタシン投与群の組織像は写真1および2に示した。対照群では、排卵直後の多数の黄体がみられた (写真1)。すなわち、黄体壁はまだ薄く、内壁は皺襞を形成し、その内腔は不規則星状形を呈している。顆粒膜細胞層の黄体化はいまだ明らかではないが、卵胞膜層の充血が著明である。インドメタシン投与群では、どの卵胞にも排卵点は形成されておらず、排卵が起こってはいないことが明らかである。すなわち、大型卵胞の組織像は、対照群の排卵直後の黄体に類似するが、時に胞内に卵細胞が認められた (写真2, 3)。写真4では、顆粒膜細胞の一部が肥大して、黄体化し始めているのが認められる。



写真1 HCG投与48時間後の対照群の卵巢（×12）
排卵直後の黄体が多数みられる。

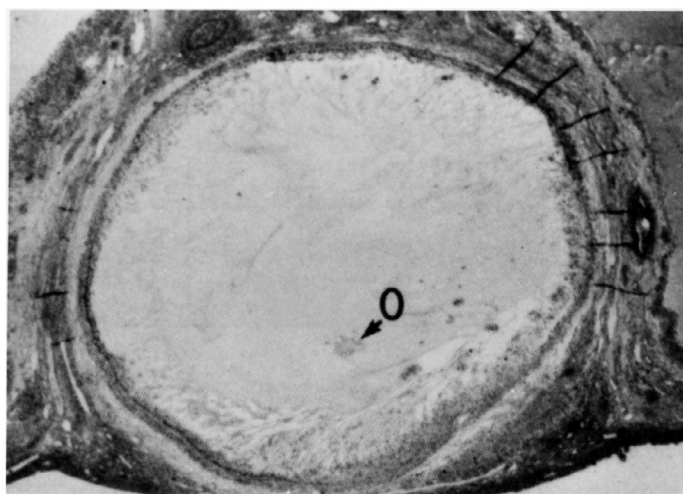


写真2 HCG投与48時間後のインドメタシン
投与群の大型の卵胞（×48）
卵胞内に卵細胞（ $\swarrow$ O）がみられる。

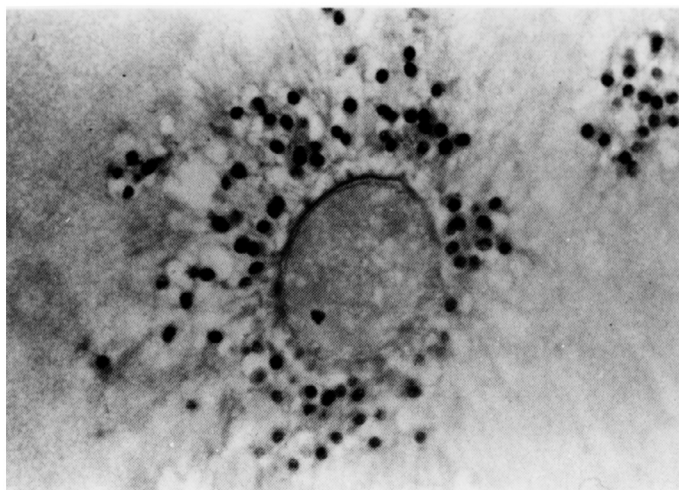


写真3 HCG投与48時間後のインドメタシン投与群
の大型卵胞内の卵細胞（強拡大 ×480）
顆粒膜細胞にとりまかれた卵細胞がみられる。

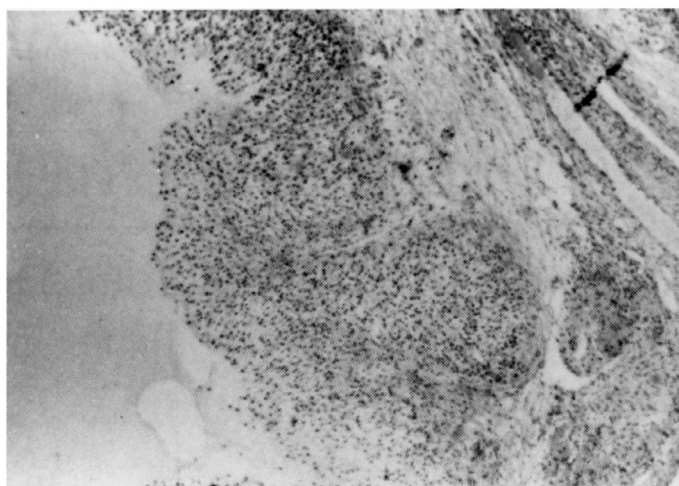


写真4 HCG投与48時間後のインドメタシン
投与群の大型卵胞壁（×120）
顆粒膜細胞の一部が肥大して，黄体化し始めている。

HCG投与72時間後の対照群の卵巣の大きさは、平均値で $27 \times 20 \times 18\text{mm}$ であり(写真5), 光顕的には成熟期の黄体が認められる。HCG投与72時間後のインドメタシン投与群の卵胞は有意に増大し, 卵巣の大きさは, 平均値で $59 \times 44 \times 40\text{mm}$,

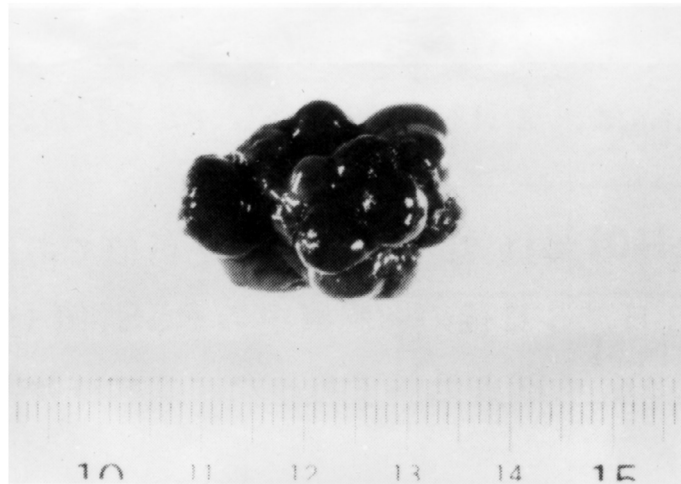


写真5 HCG投与72時間後の対照群の卵巣

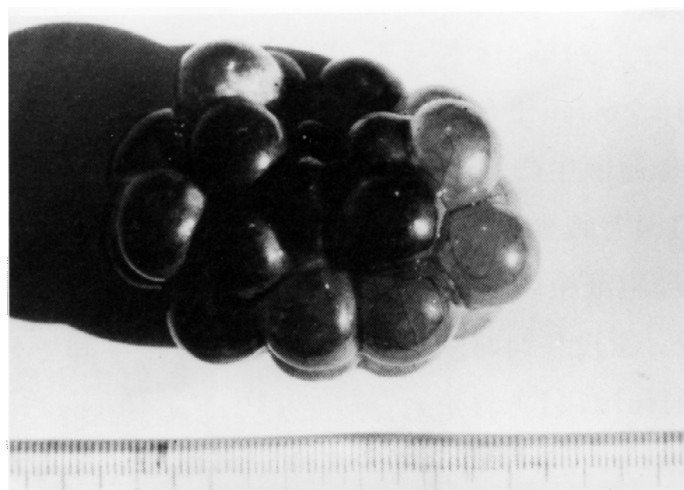


写真6 HCG投与72時間後のインドメタシン投与群の卵巣
卵胞が腫大している。

卵胞液量は0.67ml/folであった（写真6）。大型の卵胞は，光顕的には，成熟期の黄体に類似しており，腔内には多量の出血が認められる。

HCG投与7日後の対照群の卵巣の大きさは，平均値で $47 \times 37 \times 32$ mmであった。黄体は成熟期～退行期にあり，黄体層に軽～中等度の線維形成がみられる。HCG投与7日後のインドメタシン投与群の卵巣の大きさは，平均値で $76 \times 63 \times 61$ mmであり，著しく増大していた。卵胞の中心部の腔内は線維素に富んだ粘稠な液で満され，卵胞膜内層から出ている毛細血管が顆粒膜細胞層からさらに中心腔に向っている。顆粒膜細胞には軽度ないし中等度の黄体化がみられる。卵胞膜内層の細胞は退行変性を示し，通常の結合組織細胞のように変化している（写真7）。



写真7 HCG投与7日後のインドメタシン投与群の卵巣（ $\times 12$ ）

卵胞内は広く，多量の卵胞液を含有している。

HCG投与10日後の対照群の卵巣の大きさは， $39 \times 31 \times 22$ mmで，黄体細胞層はきわめて幅広くなり，黄体細胞の退行変性が著明である。腔内の血液は次第に吸収されて線維素または器質化された淡色の結合組織に置き換っている（写真8）。HCG投与10日後のインドメタシン投与群の卵巣の大きさは，軽度に縮少

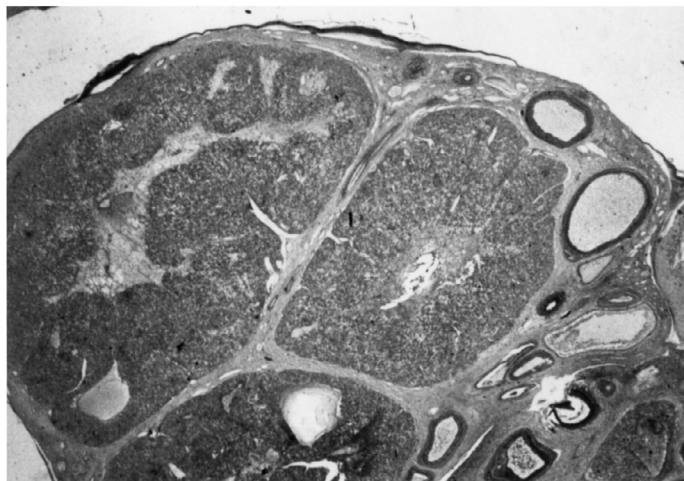


写真8 HCG投与10日後の対照群の卵巣（×12）

黄体細胞層が幅広くなっており，胞内の血液は吸収されている。

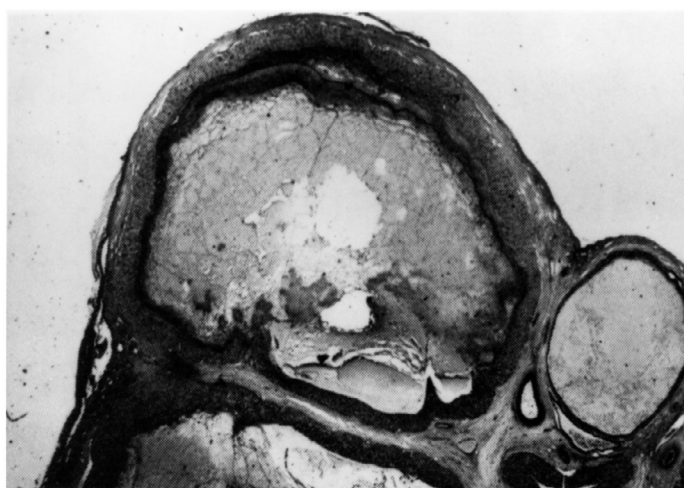


写真9 HCG投与10日後のインドメタシン投与群の卵巣（×12）

顆粒膜細胞層はやや幅広くなっているが，胞内はまだ広く，多量の卵胞液を含有している。

し、平均値で $53 \times 34 \times 32$ mmであった。顆粒膜細胞層も幅広くなってきているが、黄体化した顆粒膜細胞の一部に退行変性がみられる。胞内は広く、まだ多量の卵胞液を有している（写真9）。

HCG投与14日後の対照群の卵巢の大きさは、 $47 \times 33 \times 32$ mmで、全体が黄体細胞集団を形成している。黄体層は幅広く、黄体内腔は消失しており、黄体細胞の退行変性がみられる（写真10）。HCG投与14日後のインドメタシン投与群の卵巢の大きさは $57 \times 46 \times 46$ mmで、黄体化した顆粒膜細胞層に軽度の線維形成がみられ、黄体細胞の退行変性がみられる（写真11）。

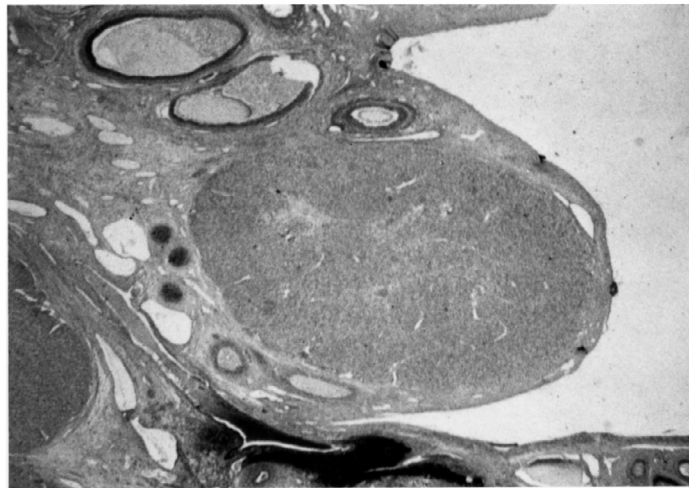


写真10 HCG投与14日後の対照群の卵巢（ $\times 12$ ）

黄体内腔は消失し、黄体細胞の退行変性がみられる。

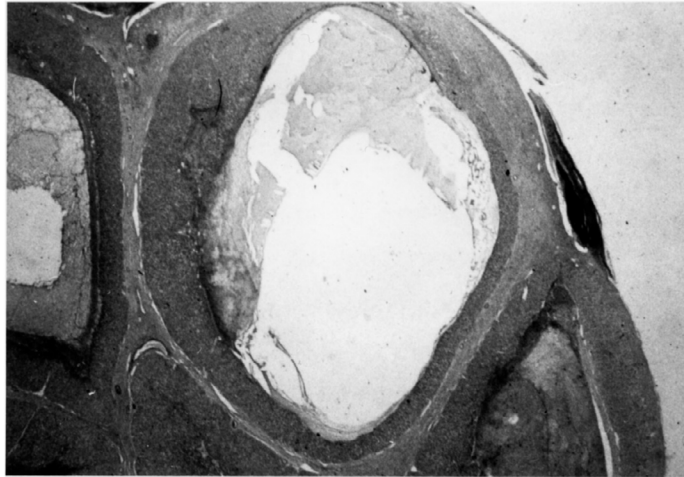


写真11 HCG投与14日後のインドメタシン投与群の卵巢（×12）

顆粒膜細胞層は幅広くなっているが、卵胞内腔はまだ広い。

2. $\text{PGF}_2\alpha$ の投与による分娩誘起に関する研究

1) $\text{PGF}_2\alpha$ 注射から分娩開始までの時間

(1) 乳汁分泌のみられない供試豚に対する1回注射

$\text{PGF}_2\alpha$ 注射時、乳汁分泌のみられない282頭の母豚を用い、妊娠111, 112あるいは113日目に、 $\text{PGF}_2\alpha$ の0, 5, 7.5, 10, 15および20 mgを注射した。一方、比較検討のため、農林水産省畜試および群馬県畜試に繋養されていた繁殖母豚のうち、昭和50年1月から12月までの間に自然分娩した母豚ならびにそれらから生産された子豚については、試験群と同様の調査を行った。

乳汁分泌のみられない供試豚に $\text{PGF}_2\alpha$ を1回注射した時の注射から分娩開始（第1子の娩出開始）までの時間の分布は図6に、その平均値は表4に示した。いずれの妊娠日齢の群についても、その多くが20～32時間の間に分娩を開始しているが、妊娠113日注射群にくらべて、早い日齢に注射した場合ほど分娩が遅れる個体が多く認められ、ことに111日注射群においては分娩開始のピークも遅れる傾向が示された。各群とも分娩開始までの時間にかなりの範囲でばらつきはみ

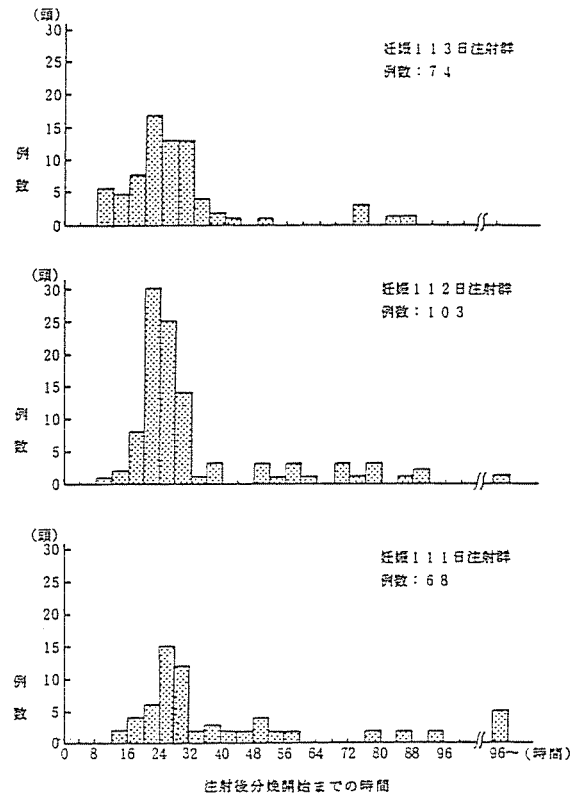


図6 PGF_{2α}注射後分娩開始までの時間

PGF_{2α}注射時に乳汁分泌のみられない供試豚に対して1回注射した場合の注射後分娩開始までの時間の分布を示す。

表4 PGF_{2α}注射後分娩開始までの時間

PGF _{2α} 注射量(mg)	妊 113日	娠 112日	日 111日	合 計
0	69:58±15:32 ^a (4) ^b	47:01±22:12(23)	65:16±29:23(10)	54:26±25:08(37)
5	33:20±17:52(15)	37:31±27:17(36)	56:56±31:05(8)	39:05±26:24(59)
7.5	35:52±24:04(12)	34:55±17:51(25)	31:14±11:16(16)	34:01±17:36(53)
10	25:10±11:25(38)	30:34±15:22(39)	46:38±34:15(40)	34:18±24:27(117)
15	18:03±7:46(7)	27:01±3:31(2)	26:20(1)	20:40±7:36(10)
20	25:53±3:00(2)	21:15	(1) 51:47±25:10(3)	38:03±22:00(6)

註) a : 時間 : 分, 平均±標準偏差

b : ()内は例数

PGF_{2α}注射時に乳汁分泌のみられない供試豚に対して1回注射した場合の注射後分娩開始までの時間を示す。

られたが、推計処理した結果、PGF_{2α} 5~20mg 注射群は、対照群にくらべて、いずれも分娩開始までの時間が短く、その差は有意であり (P<0.05)、分娩誘起効果は明らかである。また、5mg 以上の注射群相互間には有意差は認められなかった。

PGF_{2α} 注射群および自然分娩群の分娩開始日の分布は図 7 に示した。自然

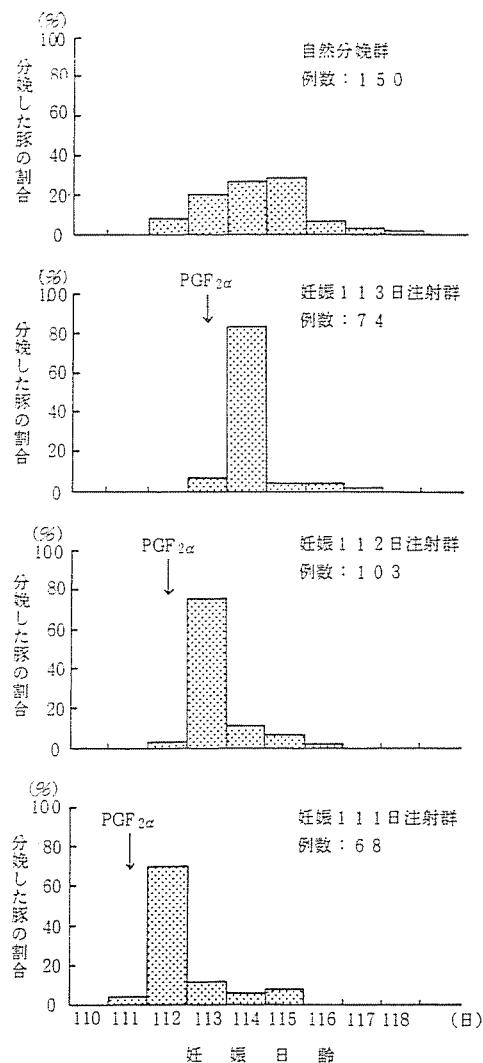


図 7 PGF_{2α} 注射群および自然分娩群における分娩開始日の分布

妊娠 111~113 日に PGF_{2α} を 5~20mg 注射した豚および無処置の豚における分娩を開始した日の分布を示す。

分娩群(150頭)の分娩開始日は、妊娠 112～118日の間にわたっており、妊娠112, 113, 114, 115, 116, 117 および 118日に分娩したものはそれぞれ、12, 31, 42, 44, 12, 6 および 3 頭であり、これら頭数の総分娩豚数に対する百分比は、それぞれ 8.0, 20.7, 28.0, 29.3, 8.0, 4.0 および 2.0 %であった。これに対し、PGF_{2α} 注射群では、妊娠113, 112および111日のいずれに注射したものにおいても、それぞれ注射の翌日に大部分の供試豚（全供試豚の70～85%）が分娩を開始した。

注射後36時間以内に分娩を開始したものの割合は表 5 に示した。妊娠113および112日に注射した供試豚では、5mg以上の注射でいずれも70%以上が36時間以内に分娩を開始している。妊娠111日に注射した群においては低い値であったが、注射量の多少とは必ずしも関連しないことが注目された。

表 5 PGF_{2α} 注射後36時間以内に分娩を開始した供試豚の割合

PGF _{2α} 注射量(mg)	妊 113 日	娠 112 日	日 111 日	合 計
0	0 / 4 ^a (0.0) ^b	11 / 23(47.8)	3 / 10(30.0)	14 / 37 (37.8)
5	13 / 15(86.7)	27 / 36(75.0)	3 / 8 (37.5)	43 / 59 (72.9)
7.5	9 / 12(75.0)	18 / 25(72.0)	13 / 16(81.3)	40 / 53 (75.5)
10	34 / 38(89.5)	33 / 39(84.6)	23 / 40(57.5)	90 / 117(76.9)
15	7 / 7 (100.0)	2 / 2 (100.0)	1 / 1 (100.0)	10 / 10 (100.0)
20	2 / 2 (100.0)	1 / 1 (100.0)	1 / 3 (33.3)	4 / 6 (66.7)

註) a : 分子 : 36時間以内に分娩を開始した例数

分母 : 全例数

b : ()内は%

PGF_{2α} 注射時乳汁分泌のみられない供試豚に対して 1 回注射した場合の注射後36時間以内に分娩を開始した供試豚の割合を示す。

(2) 乳汁分泌のみられない供試豚に対する 2 回注射

PGF_{2α} 注射時、乳汁分泌のみられない93頭の母豚を用い、妊娠111, 112あるいは113日目に、PGF_{2α} 5mgを注射し、その 6 時間後（6 時間間隔群）あるいは24時間後（24時間間隔群）にさらに 5mgを注射した。ただし、2 回目の注射予定時点までに分娩を開始した個体、およびその時点で乳汁分泌がみられ、

その状態が「ほとぼしる」個体については、分娩開始が近いことを想定し、2回目の注射は行わなかった。

6時間間隔群では、2回目の注射を中止した事例はなく、24時間間隔群では、111日注射群に1例（111日注射群の14.3%）、112日注射群に5例（112日注射群の25.0%）、また113日注射群に20例（113日注射群の62.5%）が見られた。2回目注射から分娩開始までの時間は表6に示すとおりであり、全体的に、6時間間隔群が24時間間隔群よりも分娩まで長時間を要した。

表6 PGF_{2α} 2回目注射より分娩開始までの時間

妊娠日齢 (注射日)	注射から分娩開始までの時間（時間：分）	
	6 時 間 間 隔	24 時 間 間 隔
妊娠111日	25：42±8：13 (10) ^a	6：05±2：18 (6)
妊娠112日	36：47±41：32 (13)	20：08±31：23 (15)
妊娠113日	21：19±5：16 (11)	17：38±27：24 (12)
合 計	28：31±26：28 (34)	16：40±26：46 (33)

注) a：平均±標準偏差, ()内は例数

PGF_{2α}注射時乳汁分泌のみられない供試豚に対して6あるいは24時間間隔で2回注射した場合の2回目注射から分娩開始までの時間を示す。

36時間以内に分娩を開始した供試豚の割合は、6時間間隔群では全供試豚の76.5%、24時間間隔群では86.4%および1回注射の試験の成績では76.3%であり、3群とも分娩開始は注射後16～38時間の範囲に集中し、その分布の型も類似していた。

24時間間隔群における注射から分娩開始までの時間を、2回目注射時の供試豚について乳汁分泌の状態別に分類してみると表7に示すとおりである。2回目注射時にすでに分娩を開始していた供試豚は59例中16例（27.1%）で、分娩開始までの時間は、注射日の妊娠日齢に関係なくほぼ一定であった。乳汁分泌の

表7 24時間間隔群におけるPGF_{2α} 2回目注射時の状況と分娩開始までの時間

2回目注射時の状況		注射から分娩開始までの時間（時間：分）			
		妊娠 111日	妊娠 112日	妊娠 113日	合 計
すでに分娩を開始したもの ^a		18:50	(1) ^c 19:54±4:10(3)	19:10±2:42(2)	19:17±2:48(5)
乳汁分泌の状態	ほとばしる ^a	— ^b	28:20±4:29(2)	28:22±3:02(8)	28:22±3:04(10)
	た れ る	3:19	(1) 1:59±0:34(4)	1:22±0:10(3)	1:55±0:45(8)
	に じ む	4:46	(1) 4:15±1:17(3)	5:26±0:13(2)	4:44±1:00(6)
	少しにじむ	6:05±0:13(3)	8:05±2:50(4)	8:13±1:50(3)	7:32±2:06(10)
	全くないもの	10:13	(1) 62:18±36:30(4)	43:00±37:58(4)	47:56±36:31(9)

註) a：1回目注射から分娩開始までの時間，他は2回目注射からの時間

b：該当例なし

c：()内は例数

PGF_{2α}注射時乳汁分泌のみられない供試豚に対して24時間間隔で2回注射した場合の2回目注射から分娩開始までの時間を，2回目注射時の乳汁分泌の状態別に分類した。

状態が「ほとばしる」個体は，2回目注射を中止したが，59例中10例（16.9％）を占めた。111日齢では該当例はなかったが，112あるいは113日齢のいずれにおいても分娩開始までの時間はほぼ一定していた。

乳汁分泌の状態が「たれる」，「にじむ」および「少しにじむ」個体は，59例中それぞれ8例（13.6％），6例（10.2％）および10例（16.9％）で，いずれも2回目注射の対象となったが，乳汁分泌の状態が多い個体ほど，2回目注射後，分娩開始までの時間が短くなる傾向があった。また，乳汁分泌が全く認められない個体は9例（15.3％）で，2回目の注射から分娩開始まで長時間（平均約48時間）を要した。

(3) 乳汁分泌のみられる供試豚に対する1回注射

PGF_{2α}注射時，乳汁分泌のみられる母豚31頭を用い，妊娠111，112，113あるいは114日目に，PGF_{2α}の0，7.5あるいは10mgを注射した。なお，乳汁分泌が開始されてからPGF_{2α}無投与で分娩が開始されるまでの時間を測定するために対照群48頭を設けた。

PGF_{2α}の注射から分娩開始までの時間を注射日の妊娠日齢による群別で集計してみると，PGF_{2α}注射群では，早い個体で1時間10分，遅い個体で8時

間20分の範囲で、平均4時間6分であったが、注射日の妊娠日齢による差は、範囲、平均時間および注射量との間に一定の関係は認められなかった。一方、対照群については、早い個体で30分、遅い個体で112時間ときわめて範囲が広く、その平均は38時間7分で、注射日の妊娠日齢の進んだ個体ほど、分娩開始までの時間が短くなる傾向が認められた。

観点を変えて、乳汁分泌状態の群別でPGF_{2α}注射から分娩開始までの時間を集計すると、表8に示すとおりであった。PGF_{2α}注射群および対照群とも、注射時の乳汁分泌が多い個体ほど、注射から分娩開始までの時間が短く、特に、PGF_{2α}注射群では、分娩開始までの時間が著明に短かった。全体としてみた場合、対照群では分娩開始までの時間に大きなばらつきがあったのに対して、PGF_{2α}注射群では最長例でも8時間20分、および最短例で1時間10分とばらつきも少なかった。

表8 乳汁分泌状態の区分による注射から分娩開始までの時間

乳汁分泌 状 態	P G F _{2α} 注射から分娩開始までの時間（時間：分）				
	対 照 群			P G F _{2α} 注 射 群	
	例数	平均±標準偏差（範囲）		例数	平均±標準偏差（範囲）
少しにじむ	9	52:29±30:31 (12:30~112:00)		14	6:04±1:06 (5:00~8:20)
に じ む	9	51:45±40:02 (3:30~110:40)		9	3:04±1:09 (1:30~6:45)
た れ る	15	38:47±28:08 (0:30~86:35)		4	2:06±1:00 (1:10~3:10)
ほとぼしる	15	20:38±16:32 (1:00~55:40)		4	1:31±0:17 (1:15~1:55)
合 計	48	38:07±30:21 (0:30~112:00)		31	4:06±2:07 (1:10~8:20)

PGF_{2α}注射時乳汁分泌のみられる供試豚に1回注射した場合の注射から分娩開始までの時間を、乳汁分泌の状態別に分類した。

2) PGF_{2α}注射の母豚および子豚への影響

(1) PGF_{2α}注射後の母豚の状態

乳汁分泌のみられない供試豚に対する1および2回注射、また、乳汁分泌のみられる個体に対する1回注射の試験のいずれにおいても、PGF_{2α}の注射後、排糞回数の増加、挙動の不穏、巣作り行動などが観察された。このような症候は注射

後数分以内に発現し，多くは1時間以内，長い個体でも1時間半後には消退した。
 なお，これらの症候は，妊娠初期の豚にPGF_{2α}を注射した後にも観察された。
 分娩開始が近くなって，乳汁の分泌が認められはじめる状況は，自然分娩群の場合と全く同様であった。

(2) 分娩の状況とその後の母豚および子豚の経過

乳汁分泌のみられない供試豚に対する1回注射の試験における分娩の状況とその後の母豚および子豚の経過については表9および10に示した。分娩所要時間（第1子の娩出開始から胎盤排出終了までの時間），産子数，異常子豚数（死産子豚および娩出直後死亡した子豚をあわせた数）については，いずれの群間にも有意差は認められなかった。胎盤重量については，15mg注射群が20mg注射群を除く他の群にくらべて重く，差は有意であったが，その他の群間では有意差は認められなかった（表9）。子豚の生時体重および離乳時体重，子豚の育成率，離乳後の母豚の発情再帰所要日数についても，各項目とも，いずれの群間でも有意差は認められなかった（表10）。

表9 分娩所要時間，産子数，異常子豚数および胎盤重量

PGF _{2α} 投与量 (mg)	分娩所要時間 (時間：分)	産子数 (頭)	異常子豚数 (頭)	胎盤重量 (g)
0	5：46±2：12	10.4±2.9	0.55±0.95	2,618±675
5	5：45±2：51	9.8±3.3	0.60±1.03	2,631±803
7.5	4：51±2：09	9.8±3.5	0.55±0.91	2,792±920
10	5：31±1：59	10.1±2.9	0.71±1.22	2,687±780
15	5：17±1：33	10.6±2.6	0.30±0.48	3,575±526
20	4：48±2：08	10.0±3.5	0.67±1.21	2,983±1,018
自然分娩群	5：37±2：28	9.8±3.7	0.82±1.46	2,396±960

PGF_{2α}注射時乳汁分泌のみられない供試豚に対して1回注射した場合の分娩の状況を示す（いずれも平均および標準偏差）。

表10 子豚の生時体重，離乳時体重，育成率および離乳後の母豚の発情再帰所要日数

PGF _{2α} 投与量 (mg)	子豚の生時 体重 (kg)	子豚の離乳 時体重 (kg)	子豚の育成率 (%)	離乳後の母豚の発 情再帰所要日数(日)
0	1.41 ± 0.22	7.79 ± 0.96	86.2 ± 13.4	9.0 ± 5.0
5	1.41 ± 0.23	7.42 ± 1.16	87.9 ± 18.5	7.9 ± 6.3
7.5	1.40 ± 0.21	7.65 ± 1.15	89.7 ± 12.4	9.5 ± 7.9
10	1.40 ± 0.23	7.30 ± 1.28	85.8 ± 15.1	9.2 ± 8.7
15	1.45 ± 0.24	7.14 ± 0.72	86.9 ± 13.1	11.3 ± 8.8
20	1.35 ± 0.19	—	—	—
自然分娩群	1.37 ± 0.25	7.82 ± 1.43	85.3 ± 17.6	9.1 ± 8.2

註) —：測定せず

PGF_{2α} 注射時乳汁分泌のみられない供試豚に対して1回注射した場合の子豚および母豚の状況を示す（いずれも平均および標準偏差）。

3) PGF_{2α} 注射後の血中プロジェステロン濃度の変化

乳汁分泌のみられない母豚24頭を用い，妊娠111，112あるいは113日目に，PGF_{2α}を0，7.5あるいは10mgのいずれかを注射し，経時的に頸静脈より採血を行い，プロジェステロン濃度を測定した。

PGF_{2α} 注射後の血中プロジェステロン濃度の変化に関しては，対照群（0mg注射群）において，プロジェステロン濃度は，分娩が近づくにつれて急激に減少したが，減少までの時間については早い個体から遅い個体までかなりの幅があった。分娩直前から直後にかけての値は5～0.3ng/mlであり分娩後1日目でもほぼ同様の値を示した。

PGF_{2α} 注射群では，注射前はプロジェステロン濃度は15～4 ng/mlであった個体が，注射後，分娩が翌日中に開始した個体では，20～30時間後に5～0.3 ng/mlの値に減少してから，分娩が開始し，分娩後1日以内でも分娩中の値とほぼ同じであった。しかし，分娩が翌日中に開始しなかった個体では，20～30時間後でも急激な減少はみられず，その後分娩が近づくにつれて減少した。この傾向は，7.5あるいは10mg注射のいずれでも，また，妊娠111，112あるいは113日目注射でもほぼ同じであった。また，注射時のプロジェステロン濃度

の高低と分娩開始までの時間との間には一定の関係はみられなかった。

PGF_{2α} 注射時を基準としてみた場合のプロジェステロン濃度の変化を、全例についての平均で表わすと図 8 に示したとおりである。対照群は注射後分娩開始までの時間が注射群にくらべて遅れ、プロジェステロン濃度の低下もそれに伴い遅れている。

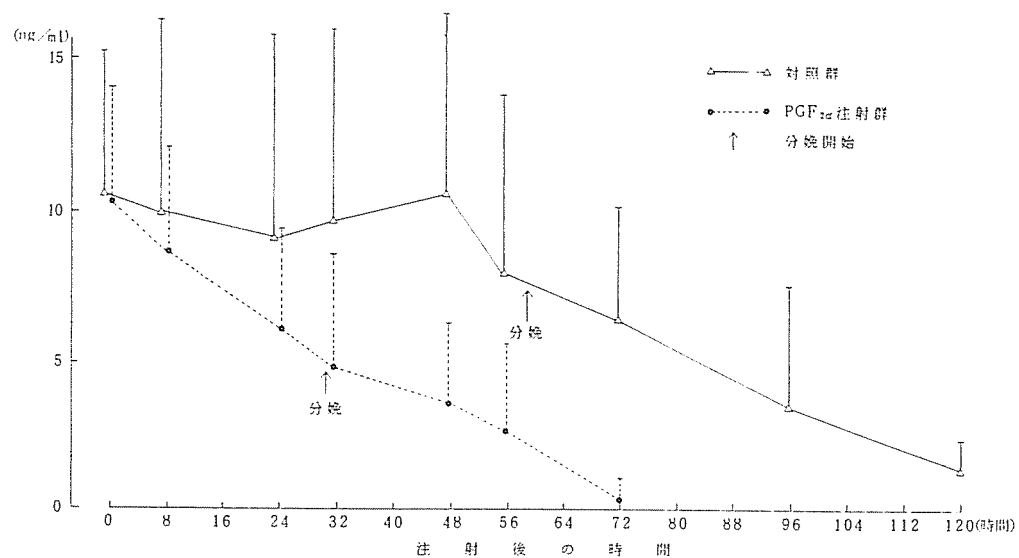


図 8 PGF_{2α} 注射後のプロジェステロン濃度の変化

PGF_{2α} 注射時を基準としてみた場合の頸静脈血中プロジェステロン濃度の変化を全例についての平均および標準偏差で示した。対照群は 7 頭、PGF_{2α} 注射群 (7.5 あるいは 10mg) は 17 頭。

4) PGF_{2α} の妊娠初期におよぼす影響

妊娠初期の母豚 12 頭を用い、交配後 23 から 37 日目の間に、PGF_{2α} 7.5, 10, 15 あるいは 20mg を 1 回、筋肉内注射した。注射後、母豚の状態、胎児排出の有無、胎児の排出に要した時間、排出された胎児数、胎児排出後の母豚の発情再帰などについて観察調査した。なお、2 頭については流産終了後 4 日あるいは 5 日目で屠殺し、卵巢および子宮の状態を観察した。

PGF_{2α}を妊娠初期の母豚に投与した場合の流産誘起の成績については表11に示した。15mgを注射した4頭および20mgを注射した4頭の計8頭においては、PGF_{2α}注射後、いずれも早期に流産が起った。一方、7.5mgを注射した1頭と、10mgを注射した3頭の計4頭では、流産が起らなかった。なお、流産が起らなかった4頭はいずれも、分娩予定日前後に分娩したが、分娩の経過は正常で、産子数、死産子豚数、奇形や虚弱などの異常子豚、子豚の発育および育成率についても、異常は認められなかった。

表11 PGF_{2α}による流産誘起の試験結果

豚番号	品 種	産 次 (回)	年 齢 (歳)	注射日 (交配後の日数)	注射量 (mg)	流産の有無
1	LH・W	1	1	28	7.5	—
2	LH	4	3	28	10	—
3	LH	1	1	28	10	—
4	LH	4	3	37	10	—
5	W	5	3	23	15	+
6	LH・W	2	2	24	15	+
7	LH	1	1	27	15	+
8	LH	1	1	28	15	+
9	LH	2	2	31	20	+
10	W	1	1	32	20	+
11	LH	2	2	35	20	+
12	LH	2	2	37	20	+

註) L：ランドレース，H：ハンプシャー，W：大ヨークシャー

LH：ランドレース(♀)×ハンプシャー(♂)の雑種

妊娠初期（交配後23～37日目）の供試豚にPGF_{2α} 7.5～20mgを筋肉内注射した場合の流産誘起の有無について調査した。

流産した豚の状況は表12に示した。PGF_{2α}注射後流産開始までの時間（最初に胎児が排出された時間）の早い個体と遅い個体の間に、PGF_{2α}の注射量によって違いがあるかどうかを検討してみた。その結果、流産開始までの時間については、15mg注射群が35時間24分で、20mg注射群の29時間38分よりも長かったが、推計学的な有意差は認められなかった。流産の持続時間（胎児の排出に

表12 流産した豚の状況

豚番号	注射後流産開始までの時間（時間：分）	流産の持続時間（時間：分）	排出胎児数（頭）	発情再帰までの日数（日）
5	20：00	19：40	11	5
6	30：25	16：30	12	4
7	42：00	25：30	12	4
8	49：10	12：00	10	5
9	24：50	28：30	14	6
10	27：00	7：00	11	3
11	34：50	13：10	10	—
12	31：50	24：30	12	—
合 計	32：31±9:26	18：21±7:30	11.5±1.3	4.5±1.0

註）豚番号は表 11と同じ

—：屠殺したため調査せず

妊娠初期（交配後23～37日目）の供試豚にPGF_{2α}を筋肉内注射して、流産した豚の状況を示した。

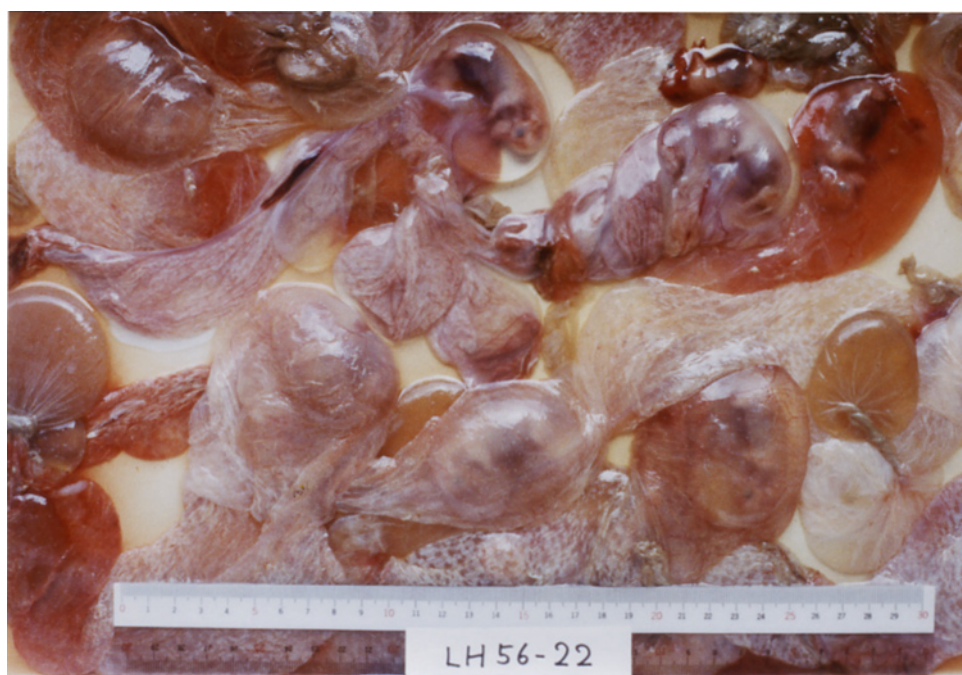


写真12 PGF_{2α}注射後に排出された胎児
肉眼的異常は認められない。

要した時間については、15mg 注射群および20mg 注射群両者の間にもほとんど差は認められなかった。排出された胎児の数は、10～14頭で、外見上の異常が認められなかった（写真12）。

母豚は、胎児の排出前から排出後にかけて、わずかながら元気・食欲の不振がみられたが、その他特に異常は観察されなかった。流産をした母豚の発情再帰日数は、3～6日の範囲（平均 4.5 ± 1.0 日）であった。

2頭の母豚（豚番号11および12番）は、それぞれ流産終了後4および5日で屠殺し、子宮および卵巣について肉眼的観察を行った。子宮はやや膨満しており、軟らかな感触で、子宮腔内には、やや粘稠性のある水様液を含んでおり、子宮粘膜面は、全体にわたって充血および出血がみられた。卵巣は、古い黄体が存在するものの、かなり退行しており、かわって卵胞の発育が認められた。

IV 考 察

今回の排卵誘起時の性ステロイドおよびPGの動態に関する実験成績から、排卵はHCG投与後32～48時間の間に起ることが窺われた。DZUIKとBAKER¹²⁾は、未経産豚にHCGを投与した後およそ40時間で排卵が起ることを報告している。今回の実験成績および氏らの報告から判断すると、未経産豚においては、PMSG-HCG投与により、排卵の同期化が可能であると考えられた。

今回の実験成績から、未経産豚の排卵誘起時の性ステロイド産生の状況は、成熟豚^{2,6)}におけると同様なパターンを示していることが明らかとなった。

AINSWORTHら¹⁾は、未経産豚にPMSG（400 IU）とHCG（200 IU）を混合注射したところ、卵胞液中のPGF量が排卵直前に上昇することを報告している。一方、TSANGら^{5,2)}は、4～5ヶ月齢ランドレース種未経産豚にPMSG 750 IU、72時間後にHCG 500 IUを筋肉内注射し、卵胞液中PGEとPGFとを測定し、排卵近くになると急上昇することを報告している。以上のことから、排卵時に卵巣においてPGが産生されることが明らかとなり、排

卵にPGが関係することが示唆された。

今回の成績においても、卵胞液中のPGは、HCG投与18時間後までは変化しないが、その後 PGE_1 、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ および 6-ケト- $\text{PGF}_{1\alpha}$ は急激に上昇した。すなわち、HCG投与からPGの産生増加までに時間的ズレが存在することが示唆される。佐藤ら⁵⁴⁾はこの点に関して、HCGのPG産生効果発現に、何らかの蛋白合成が関与している可能性を示唆し、この時間的ズレは蛋白合成に必要な時間であろうと考察している。

PG合成酵素阻害剤による排卵の抑制に関する成績から、PMSG-HCG投与した後に、PG合成酵素阻害剤であるインドメタシンあるいはメフェナミン酸を投与すると、用量依存性に排卵が抑制されることがわかった。

現在まで、インドメタシンあるいはアスピリンによるラット^{2, 48)}および家兔^{17, 47)}の排卵抑制の成績はあるが、メフェナミン酸によっても排卵が抑制されることが示されたのは、本研究がはじめてである。

PGの生合成は、インドメタシン、アスピリンおよびメフェナミン酸などの非ステロイド系抗炎症剤によって阻害されることが報告されている²⁹⁾。インドメタシンには、シクロオキシゲナーゼ阻害作用以外のいくつかの酵素の活性阻害作用があるので、それ以外の薬剤を使って、排卵抑制が起るかどうかが検討する必要がある。メフェナミン酸の作用と比較した。非ステロイド系抗炎症剤のPG合成阻害活性を調べたFLOWERとVANE¹⁵⁾の実験によるとPG合成酵素 ID_{50} (μM)は、インドメタシン0.17およびメフェナミン酸0.71であった。すなわち、メフェナミン酸は、インドメタシンに比べて、シクロオキシゲナーゼ阻害作用は約 $\frac{1}{4}$ である。今回の排卵抑制試験においても、メフェナミン酸の投与量をこれに比例した量に増量すると、インドメタシンと全く同じような排卵抑制効果がみられた。すべてのPG合成酵素阻害剤が一様に組織内に入りうるのではなく、それぞれ組織親和性に差があると言われている¹⁵⁾。筋肉内注射によって投与されたインドメタシンおよびメフェナミン酸が同じように排卵抑制効果を示したことは、両者共に卵巢組織（顆粒膜細胞、卵胞膜細胞など）に親和性をもち、卵巢組織の細胞内のミクロソームにあるシクロオキシゲナーゼにまで十分到達し

たことを示している。

インドメタシンおよびメフェナミン酸による排卵抑制が、中枢性に作用するのかあるいは局所的に作用するのかは明確ではない。しかし、今回の実験は未経産豚に対するPMSG-HCGを用いた過排卵誘起なので、排卵抑制は、卵巢での局所作用と考えられる。

ARMSTRONGら³⁾は、インドメタシンによる排卵抑制が中枢を介するものでなく、卵巢に直接働くことの証明として、家兎卵胞内にインドメタシンを直接注入したところ、全身投与では無効であった量でも排卵を抑制し、さらに、PGFの抗体を、家兎卵胞内に直接注入し、排卵が抑制されることを報告している。

今回の成績およびこれまでの報告から、PGが卵巢において排卵現象（卵が卵胞より排出すること）に関係あることが明らかとなった。今回の排卵抑制時における性ステロイドおよびPGの動態において、PMSG-HCGを投与し、過排卵を起させた時と、さらにPMSG-HCG投与後インドメタシンを投与し、過排卵を抑制した時の性ステロイドの産生動態に差があるかどうかを検討したところ、対照群における排卵誘起時の性ステロイド産生動態は、成熟雌豚²⁶⁾と同じパターンを示した。また、インドメタシン投与群においても、頸静脈血中、卵巢静脈血中および卵胞液中の性ステロイド値の変化は、対照群と変わらず、黄体の寿命も同じであった。このことは、インドメタシンの排卵抑制は、卵胞の顆粒膜細胞および卵胞膜細胞によるステロイド産生とは関係がないことを示唆すると考えられる。これまでの成績では、排卵現象にステロイド産生が必要であるという報告^{41)・42)}がみられるが、今回の成績では、ステロイド産生が起っても排卵が抑制されているので、PGは排卵機序において、ステロイド以外の必須の排卵促進因子として作用している可能性が考えられる。これまで排卵と卵胞でのステロイド産生とは表裏一体との考え方が通説となっていた。しかし、インドメタシンによる排卵抑制効果の分析から、卵胞でのステロイド産生と卵の排出という現象を分離できることが示された。このことは、排卵機構の研究に新たな方法論的方向を与えるもので、今後の研究の進展が望まれる。

卵巢の組織学的観察では、インドメタシン投与によって卵胞からの卵の排出

が起らず卵胞液が多量に貯留し、卵胞の大きさが増大した。通常の排卵では卵が排出し、それと同時に卵胞液が流出し、黄体化がおきるとそれ以上卵胞液の貯留が起らない。しかしPG合成阻害剤による排卵抑制時には、ステロイド産生の状況からも黄体化が起っていることが明らかであるにもかかわらず、卵胞の腫大がみられる。これは卵胞液産生調節機構にPGが関係しているためかもしれない。

インドメタシン投与群において、HCG投与48時間後の卵巢の組織標本を調べると、卵が存在するにもかかわらず黄体化が起っていることがわかる。従来、成熟卵胞の卵は顆粒膜細胞の黄体化を抑制し、卵を取り除くと黄体化が起る¹³⁾と考えられていたが、卵が存在するにもかかわらず黄体化が起るということは興味ある事実である。インドメタシン投与時、卵が存在するにもかかわらずなぜ顆粒膜細胞が黄体化するかということは、今後一層の追究を要する問題である。

CORNER (1919)⁸⁾は、成熟豚の黄体の分類を行っている。また、人の黄体の形態学的変化は、増殖期、血管新生期、成熟期および退行期の4期に分類されている³⁹⁾。今回のインドメタシン投与群では排卵していないが、卵胞の发育段階および黄体化した部分は、対照群のそれらに類似し、成熟豚⁸⁾および人³⁹⁾の分類によく一致していた。

さらに、インドメタシンによる排卵抑制時の卵巢の形態は、肉眼的に成熟雌豚における卵巢のう腫の卵巢とよく類似していた。成熟雌豚の卵巢のう腫の場合には、卵胞が発育しても排卵が起らず、卵胞の腫大が起るものである。インドメタシンによる排卵抑制時の卵巢と成熟雌豚における卵巢のう腫との関連については、きわめて興味深い点であり、これらに関し今後一層の究明が必要である。

今回の乳汁分泌のみられなかった供試豚に対する1回注射の試験で、5, 7.5, 10, 15および20mgのPGF_{2α}の注射は、0mgの対照群にくらべて分娩開始までの時間を有意に短縮し(P<0.05)、分娩誘起効果が明らかであった。この成績は、これまでに報告されたものとはほぼ一致しており^{10, 27, 31, 56)}、5mg以上の注射量の各群間に有意差が認められなかったことから、5~20mgの範囲

では分娩誘起効果に差はないものと考えられる。

今回の成績は、妊娠112および113日に5～20mgのPGF_{2α}を、午前中に注射すると36時間以内の翌日の夕刻までに、注射豚の70～100%が分娩を開始していることを示しており、この数字は実際に応用し得る価値があると思われる。しかし、妊娠111日については、その値がばらついており、今後さらに検討を要するものと思われる。豚の妊娠期間は平均114日とされているが、自然分娩での分娩日の分布は、妊娠113～115日を中心として、かなりのばらつきがあるのが普通である。これに対してPGF_{2α}投与群では、妊娠111～113日に注射したもので、いずれも注射の翌日中に70～82%のものが分娩を開始している。したがって、PGF_{2α}による分娩誘起効果はかなり安定したものと考えて良く、実用的観点からすれば、妊娠111日以降に注射すれば十分その効果が期待できるものと考えられる。

PGF_{2α}を利用する分娩誘起方式を実用技術とするためには、その注射が母豚および胎児にとって無害であることを確認する必要がある。PGF_{2α}注射後まもなく、排糞回数の増加、挙動の不穏あるいは巣作り行動などが観察された。これらの現象はDIEHLら¹⁰⁾も観察しているが、自然分娩の前にもみられるものであり、悪影響のある副作用とは考えられない。

分娩の経過や所要時間については、実験群間に有意差は認められず、自然分娩の場合と差はなく、このことは他の研究者の成績^{10), 56)}ともよく一致している。さらに胎盤重量についても15mg注射群を除く他の群間には有意差は認められなかった。牛については胎盤排出が遅延するという報告⁴⁶⁾があるが、豚において異常がなかったのは、牛と豚の胎盤構造の違いによるものと考えられる。誘起分娩で、胎盤の遺残や排出の遅延があれば、分娩所要時間や胎盤重量の変化としてあらわれるはずである。したがって豚の場合の誘起分娩は自然分娩と変ることなく順調に経過したことを反映したものと言えよう。ただ、15mg注射群における胎盤重量が20mg注射群を除く各群のそれよりも重かったが、例数が少ないので、その意味については不明である。

産子数、異常子豚数（死産あるいは娩出直後死亡した子豚数）、子豚の生時

体重についても、各群間には差は認められなかった。したがって、PGF_{2α}投与が母豚はもちろん、胎児に対しても悪影響を与えなかったものと考えられる。

本剤の副作用に関しては、慢性的な影響の有無も問題となろう。今回の成績は、子豚の離乳時体重や育成率、また、離乳後の母豚の発情再帰日数についても、PGF_{2α}投与群と自然分娩群とでは差がないことを示した。このことは、母豚について言えば、泌乳量や乳質に異常がなかったことであり、発情再帰で表現される繁殖機能にも悪影響を及ぼさなかったことを意味する。また、子豚については、吸乳力や消化能力、あるいは健康などに悪影響を受けなかったことを意味している。

乳汁分泌のみられない供試豚に対する1回注射の試験において、少数例ながら、PGF_{2α}投与から分娩開始までに長時間を要した個体も存在し、結果的に無効と判断せざるを得ない事例があった。そこで乳汁分泌のみられない供試豚に対して、PGF_{2α}を2回投与することによって、このような無効例をなくすることができるかどうか、また、投与から分娩開始までの時間をより一層斉一化できるかどうかを検討した。

その結果、1回目投与から分娩開始までの時間は、6時間間隔注射群では平均約34時間、24時間間隔注射群で平均約33時間、また、1回注射の成績では平均約35時間であった。さらに、1回目投与から分娩開始までの時間の分布についても3者とも良く類似していた。これらの成績から判断すると、2回注射を行っても大きな改善効果がないものと判断せざるを得ない。

2回注射の試験においてもまた、少数例ながら、他のものに比較して、分娩までに極端に長時間を要した供試豚が存在した。これを24時間間隔注射群についてみると59例中9例（15.3%）であり、これらはいずれも2回目の投与時点で、乳汁分泌が全くみられなかった供試豚であった。これらは無効例と考えざるを得ないが、その理由については明確ではない。

一方、24時間間隔注射群において、2回目投与時点において、乳汁分泌がみられた供試豚は、2回目の投与から比較的短時間で分娩が開始され、乳汁分泌の状態がすすんだ供試豚ほど、投与後分娩開始までの時間が短くなる傾向が認

められた。以上の成績から、乳汁分泌の状態と分娩誘起効果との間に何らかの
関係があることが示唆された。そこで、投与時すでに乳汁分泌がみられる個体
にPGF_{2α}を投与した場合に、分娩開始までの時間がどうなるかについて検討
したところ、平均4時間6分で分娩が開始された。一方、対照群としてPGF_{2α}
を投与しない個体についてはその幅は非常に広く、30分～112時間、平均38時
間7分で分娩を開始した。また、自然分娩の場合に、乳頭から乳汁分泌がみら
れるようになって18～48時間で分娩が開始されるという報告²¹⁾と考えあわせ
ると、PGF_{2α}の分娩開始促進効果は顕著であると言えよう。また、乳汁分泌
状態で区別すると、投与時の乳汁分泌が多い個体ほど、投与から分娩開始ま
での時間が短い傾向がみられたことから、PGF_{2α}の分娩誘起効果は、豚自身に
何らかの分娩準備態勢が整っている場合に一層顕著であると思われる。上述し
た如く、乳汁分泌現象とPGF_{2α}感受性との関連について分娩誘起効果を調べ
たのは本報告がはじめてである。

家畜の分娩の発現機構については、これまで多くの説が報告されている
が^{4, 24, 25, 37, 38, 40, 60)}、未だ完全には解明されていない。妊娠の維持には、
黄体から分泌されるプロジェステロンが必要であり、これによって子宮筋の収
縮運動が阻止されていると考えられている。血漿プロジェステロンは、ラット²⁴⁾・
牛²⁵⁾・羊⁴⁾では分娩前に減少する。これらの動物では妊娠維持に必要なプロ
ジェステロンの大部分あるいは全部を黄体が分泌しているためである。婦人では、
プロジェステロン値は、胎盤が排出されるまで高い値が保たれている³⁸⁾。

豚においても黄体が妊娠の維持に必要であることが知られており、末梢血管
の血漿中プロジェステロン濃度の低下が分娩開始に関係することが知られてい
る⁴⁰⁾。一方、PGが黄体退行を促進すること^{20, 43-45, 51, 57, 59)}および子宮収
縮作用を有すること^{43, 53)}が証明されており、分娩中の子宮動脈血中にPGが
存在することが羊³⁷⁾および山羊⁶⁰⁾で知られている。

本実験でPGF_{2α}の分娩誘起効果の機序を解明するための一端として、PGF_{2α}
投与後の末梢血中プロジェステロン濃度の変化を検査した。その結果、PGF_{2α}
を投与することによって血中プロジェステロン濃度が比較的すみやかに減少し、

分娩開始へとつながっていくことが示唆された。HENRICKSとHANDLIN(1974)²⁷⁾, DIEHLら (1974)¹⁰⁾ も、PGF_{2α}の投与によって分娩が誘起された豚においては、いずれも投与後に血中プロゲステロン濃度が減少することを報告している。しかし、今回の成績の中に、PGF_{2α}投与後、プロゲステロン濃度の減少が起らなかった例やさらにプロゲステロン濃度が低いにもかかわらず必ずしも早く分娩を開始しなかった例が存在した。

以上のような結果を考えあわせると、血中プロゲステロン濃度の動態のみでは、PGF_{2α}による分娩誘起の作用機序に関して、十分説明できないものと思われる。今回の成績から、PGF_{2α}注射後は血中プロゲステロン濃度が低下し、分娩が開始されることが示唆された。

そこで、PGF_{2α}の妊娠初期におよぼす影響について調べるために、妊娠初期にPGF_{2α}を投与した場合、流産を起すことができるかどうかについて検討を行った。その結果、10mg以下のPGF_{2α}を投与した4頭には流産が起らず、15mg以上を投与した8頭において流産が起った。この成績から判断すると、10～15mgの間に最少有効投与量があるものと推察される。この点に関して、DIEHLとDAY(1974)⁹⁾は、妊娠25～30日のもの6頭に、5mgのPGF_{2α}を1回投与した結果、4頭に流産が起ったことを報告している。彼らの報告と今回の成績とは必ずしも一致していないが、これは使用したPGF_{2α}の製品差によるものか否かについて、今後一層の検討を要するものと思われる。

PGF_{2α}投与から、流産開始までの時間については、今回の試験においては平均32時間31分であった。DIEHLとDAY(1974)⁹⁾の成績によると、流産はPGF_{2α}の投与後24～32時間で開始されたという。PODANYÍら(1982)⁵⁰⁾は、妊娠30～49日のもの6頭に、500μgのクロプロステノール(PGF_{2α}の合成類縁物質)を投与し、6頭全部に流産が起ったことを報告しているが、PGF_{2α}の合成類縁物質投与から流産開始までの時間は、妊娠30～39日のもの3頭についてみると平均37.4時間であり、40～49日のもの3頭では平均36.4時間であったと報告している。今回の成績や以前に報告された成績から判断すると、PGF_{2α}(あるいはその合成類縁物質)投与後24～37時間で流産が起るも

のと推察される。これは、今回の1回注射および2回注射の試験において、妊娠111～113日の個体にPGF_{2α}を投与した場合、24～38時間で分娩が開始されたという事実を考え合わせると非常に興味深い。この点については、PGF_{2α}による流産あるいは分娩誘起の作用機序の解明にとってひとつの手がかりになるのではないかと考えられる。

今回の成績では、流産の持続時間は、平均18時間21分ときわめて長時間を要した。これに対して、PODANY⁴ら（1982）⁵⁰⁾は、流産の持続時間は平均5時間30分であったと報告している。このちがいは、PGF_{2α}とその合成類縁物質との作用効果の違いによるものと考えられる。PGF_{2α}の1回注射および2回注射の試験においては、分娩所要時間は約5時間であったことと比較すると、今回の流産の持続時間の18時間は相当に長い。

今回の成績では、流産後の母豚の発情再帰までの日数は非常に短く、平均4.5日であった。PODANY⁴ら（1982）⁵⁰⁾は、クロブロステノールで流産させた12頭の発情再帰所要日数は平均9.25日であったと述べている。また、GUTHRIEとPOLGE（1978）¹⁹⁾は、妊娠12～40日の間にクロブロステノール1,500 μgで処理した母豚のうち、4～7日後に、52頭（87%）において、発情が再帰したと報告している。さらに、今回の試験で、流産後4あるいは5日で屠殺した母豚の卵巢を調べたところ、前回の黄体は完全に退行しており、成熟卵胞が存在した。

以上の成績および文献上^{9, 19, 50)}、PGF_{2α}の投与によって、急速な黄体退行が起こり、流産へとつながっていくものと推察される。また、PGF_{2α}の妊娠初期における流産誘起効果および黄体退行作用は、かなり強いものであることがうかがえる。

FIRSTとBOSC（1979）¹⁴⁾は、豚の分娩開始について、図9に示したような機構を提唱している。すなわち、胎児の副腎皮質から大量のコルチソルが分泌され、これが母豚の妊娠子宮からのPGF_{2α}の分泌を促進する（コルチソルがどのようにしてPGF_{2α}の分泌を促進するのかは不明である）。このPGF_{2α}が黄体に作用し、プロジェステロン産生を低下させ、プロジェステロンによる子宮

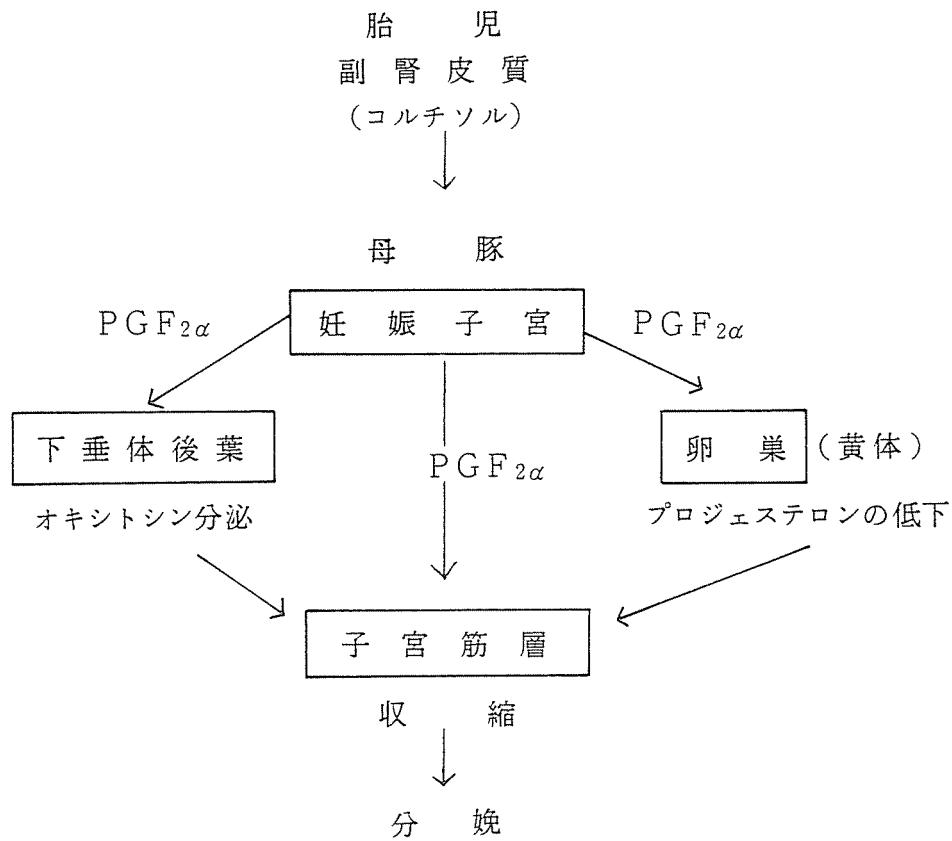


図9 豚における分娩開始の機構

FIRSTとBOSC (1979)¹⁴⁾によって提唱された豚の分娩開始の機構についての説明を模式化したものである。

筋収縮の抑制を解除させる。一方、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ は下垂体後葉からのオキシトシンの分泌を促進させる。これらの一連の作用により、子宮筋層が収縮され、分娩が開始されると報告している。

氏らの報告およびこれまでに述べてきた著者の成績にもとづき、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ による分娩誘起の機構について若干の考察を加えたい。すなわち、外部から投与された $\text{PGF}_{2\alpha}$ は、段階的に作用するのではないかとと思われる。分娩開始の前徴のみられないものに投与した場合には約30時間後に分娩が開始する。この間隔は、上述の $\text{PGF}_{2\alpha}$ の黄体への作用および下垂体後葉への作用の段階を経る

ために必要な時間ではないかと考えられる。他方、乳汁分泌のみられる個体、すなわち分娩準備態勢がある程度整っている個体に投与した場合、数時間以内に分娩を開始する。この場合は、仮にオキシトシン分泌やプロゲステロンの低下の段階がすでに終わっていると考えれば、PGF_{2α}は子宮筋層に直接作用し、子宮を収縮させ、分娩を開始させるのではないだろうか。以上のように、PGF_{2α}の分娩誘起効果は、母豚の分娩開始態勢の程度によって、段階的に作用するのではないかと推察される。

以上述べてきたように、PGF_{2α}による分娩誘起法は、実用技術として十分に利用できるものと考えられるが、以下いくつか具体例をあげて述べてみたい。

(1) 日中分娩を基本としたい場合には、妊娠110日目頃から、毎朝乳汁分泌の有無をチェックし、乳汁分泌がみられた個体にはすべて、PGF_{2α}を注射する。これらの個体は、夕方までには分娩を開始する。

(2) 2晩以上の分娩待機を回避したい場合には、乳汁分泌の有無とは関係なく、妊娠113日目の朝にPGF_{2α}を注射する。大部分の個体は翌日中には分娩を開始する。

(3) 土・日曜日の週末に分娩を避ける方法は、月あるいは木曜日に、妊娠111日目以降の個体にPGF_{2α}を注射すると、火および金曜日の2日間で、1週間にまたがって分娩予定の個体の大部分を分娩させることができる(図10)。

分娩誘起技術を応用することによってもたらされる直接的あるいは間接的利点としては、次にあげるようなことが考えられる。

(1) 分娩の予測がある程度可能となるので、哺育、育成および肥育などの管理計画がたてやすくなる。

(2) 土・日曜日や夜間分娩を避けることが可能となると、分娩看護が容易となり、事故率の低下および省力化につながる。

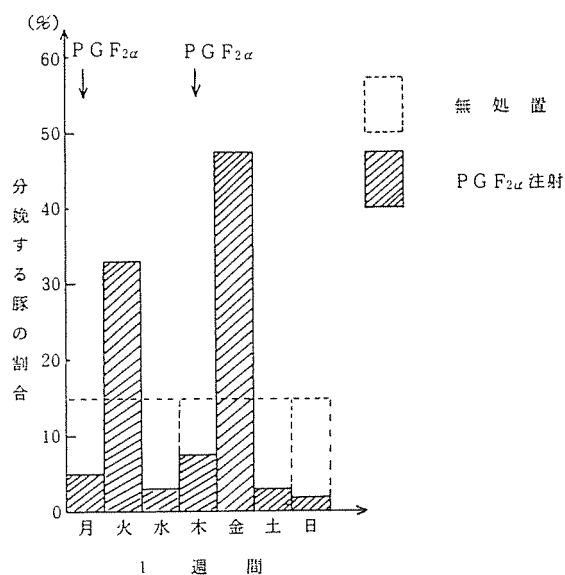


図10 PGF₂α応用の実際的方法〔週2回の計画分娩方式〕

PGF₂αの投与による分娩誘起技術を実際に応用する際の例を示した。この方法は主として土・日曜日の週末の分娩を避けるためのものである。

V 総 括

著者は、豚の繁殖領域におけるプロスタグランジン（PG）の意義を明らかにするために、排卵におけるPGの役割およびPGF₂α投与による分娩誘起に関する両面の研究を行った。

1. 排卵におけるPGの役割に関する研究

1) 未経産豚を用いて、PMSGとHCGの分割注射により排卵を同期化させることができるかどうかを検討し、ついで排卵誘起時のPGおよび性ステロイドの動態を観察した。その結果、PMSGを体重1 kgあたり12 IUを筋肉内注射し、72時間後にHCG 6 IUを筋肉内注射すると、HCG注射後32～48時間で排卵することが明らかとなった。排卵が近づくにつれて、頸静脈血中、卵巢静脈血中および卵胞液中のエストラジオール-17β，テストステロン値は低下し、プロジェ

ステロン値は排卵後著明に増加した。排卵が近づくにつれて、卵巣静脈血中の $\text{PGF}_{2\alpha}$ 値は増加し、卵胞液中の PGE_1 、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ および 6-ケト- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 値もそれぞれ増加した。

2) PG合成酵素阻害剤を用いて、PMSG-HCGによる誘起排卵を抑制することができるかどうかを検討した。その結果、PMSG-HCG投与を行い、HCG投与24時間後にインドメタシンあるいはメフェナミン酸を投与することにより、排卵は抑制され、しかもその抑制効果は用量依存性であることが明らかとなった。

3) 排卵抑制時の性ステロイドおよびPGの動態を検査した。その結果、排卵抑制時の頸静脈血中および卵巣静脈血中の性ステロイド値は、PMSG-HCGによる誘起排卵時と同様な変化のパターンを示した。排卵抑制時の卵胞は大きく腫大し、卵胞液中には高濃度のプロジェステロンが含有されていた。一方、卵胞液中の PGE_1 値および $\text{PGF}_{2\alpha}$ 値は、低値のままであった。

4) 排卵抑制時の卵巣の組織学的観察では、排卵抑制された卵巣と、排卵誘起された卵巣の各時期の形態は類似していた。すなわち、インドメタシンによる排卵抑制時の卵巣は、排卵は見い出されず、卵が存在するするにもかかわらず黄体化が起っていることが観察された。

5) 以上の成績から、PMSG-HCGによる排卵誘起時にPGが産生されること、またPG合成酵素阻害剤によって排卵が抑制され、同時にPGの産生も抑制されることが明らかにされた。さらに、インドメタシンによる排卵抑制は、卵胞におけるステロイド産生に影響をおよぼさないこと、黄体の発育段階および黄体細胞の形態にも影響をおよぼさないことが明らかとなった。

これまで、排卵（卵の排出）と卵胞でのステロイド産生とは同時平行的に起るとの考え方が通説となっていたが、今回の実験成績から、卵胞でのステロイド産生と卵の排出という現象を分離できることが明らかにされ、PGが卵の排出現象に深く関係している可能性が示唆された。

2. PGF_{2α}の投与による分娩誘起に関する研究

1) 乳汁分泌のみられない豚にPGF_{2α}を1回注射した場合には、妊娠111日以降5～20mg投与することによって、平均約35時間後に分娩を開始させることができ、分娩誘起効果は確実であった。この分娩誘起効果は、5～20mg投与の範囲では同程度であった。

2) PGF_{2α}投与から分娩開始までの時間をより一層斉一化することを目的として、6時間あるいは24時間間隔で5mgずつ2回注射したが、大きな改善効果はみられなかった。

3) 乳汁分泌のみられる豚に1回注射した場合には、5mg以上の注射で分娩開始までの時間は平均4時間であり、顕著な分娩開始促進効果が認められた。また、乳汁分泌が多いものほど分娩開始までの時間が短い傾向が認められた。

4) PGF_{2α}の投与によって、分娩の経過や母豚および子豚への悪影響は認められなかった。

5) PGF_{2α}の分娩誘起効果の作用機序を解析するため、PGF_{2α}投与後の血中プロジェステロン濃度の変化を調査した。その結果、PGF_{2α}投与することにより、24時間後にはプロジェステロン濃度の低下がみられ分娩開始へとつながっていくことから、PGF_{2α}投与によりプロジェステロン・ブロックが解除されることにより、分娩が開始される可能性が示唆された。

6) 妊娠初期（交配後23～37日）の豚にPGF_{2α}を注射した場合、15mg以上の投与では流産が起ったことから、PGF_{2α}の黄体退行作用は、妊娠初期においても相当強いものであることが示唆された。

7) 上述したように、PGF_{2α}の投与による分娩誘起技術について一連の実験を行い、本技術を実用技術として確立した。その結果、豚の分娩開始をある程度人為的に調節することが可能となった。

謝

辞

本研究は、1975年から1983年まで農林水産省畜産試験場飼養技術部で主として行われたものである。その他一部は東京大学医学部産婦人科学講座、フランス国立畜産研究センター養豚試験場で行われた。終始御指導を賜った瑞穂当博士（前畜産試験場養豚研究室長）、桧垣繁光博士（前飼養技術部長）、渡辺昭三博士（飼養技術部長）、美斎津康民氏（養豚研究室長）、中原達夫博士（繁殖部長）、佐藤和雄博士（東京大学医学部助教授）ならびに河合康夫博士（前東京大学医学部助手）に謹んで感謝の意を表する。また、フランス国立畜産研究センター養豚試験場 HENRY 博士、AUMAITRE 博士および LE DIVIDICH 博士にも深甚の謝意を表する。また、本論文のとりまとめに対し、有益な御助言と御批判を賜った北海道大学獣医学部、金川弘司教授、波岡茂郎教授、大賀皓教授および久保周一郎教授に深謝する。

なお、有益な技術的援助と御協力をいただいた農林水産省畜産試験場育種部動物第三管理室の各位、全国10道県の畜産関係試験場の関係各位および小野薬品工業株式会社の関係各位に謝意を表する。

参 考 文 献

- 1) AINSWORTH, L., BAKER, R.D. and ARMSTRONG, D.T. (1975). Pre-ovulatory changes in follicular fluid prostaglandin F levels in swine. Prostaglandins, **9**, 915–925.
- 2) ARMSTRONG, D.T. and GRINWICH, D.L. (1972). Blockade of spontaneous and LH-induced ovulation in rats by indomethacin, an inhibitor of prostaglandin biosynthesis. Prostaglandins, **1**, 21–28.
- 3) ARMSTRONG, D.T., GRINWICH, D.L., MOON, Y.S. and ZAMECNIC, J. (1974). Inhibition of ovulation in rabbits by intrafollicular injection of indomethacin and prostaglandin F antiserum. Life Sciences, **14**, 129–140.
- 4) BASSET, J.M., OXBORROW, T.J., SMITH, I.D. and THORBURN, G.D. (1969). The concentration of progesterone in the peripheral plasma of the pregnant ewe. J. Endocr., **45**, 449–457.
- 5) BEHRMAN, H.R., ORCZYK, G.P. and GREEP, R.O. (1972). Effect of synthetic gonadotrophin-releasing hormone (Gn-RH) on ovulation blockade by aspirin and indomethacin. Prostaglandins, **1**, 245–258.
- 6) BERGSTRÖM, S. and SJÖVALL, J. (1957). The isolation of prostaglandin. Acta Chem. Scand., **11**, 1086.
- 7) CHAMLEY, W.A., BROWN, J.M., CAIN, M.D., CERINI, J.C., CERINI, M.E.D., CUMMING, I.A., GODING, J.R. and KRAGT, C. (1972). Luteolysis following intra-arterial infusion of prostaglandin $F_{2\alpha}$ directly into the ovine autotransplanted ovary. J. Reprod. Fertil., **28**, 153–155.
- 8) CORNER, G.W. (1919). On the origin of the corpus luteum of the sow from both granulosa and theca interna. Am. J. Anat., **26**, 117–183.
- 9) DIEHL, J.R. and DAY, B.N. (1974). Effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on luteal function in swine. J. Anim. Sci., **39**, 392–396.
- 10) DIEHL, J.R., GODKE, R.A., KILLIAN, D.B. and DAY, B.N. (1974). Induc-

- tion of parturition in swine with prostaglandin $F_{2\alpha}$. J. Anim. Sci., **38**, 1229–1234.
- 11) DOUGLAS, R.H. and GINTHER, O.J.(1972). Effect of prostaglandin $F_{2\alpha}$ on length of diestrus in mares. Prostaglandins, **2**, 265–268.
 - 12) DZIUK, P.J. and BAKER, R.D.(1962). Induction and control of ovulation in swine. J. Anim. Sci., **21**, 697–699.
 - 13) EL-FOULY, M.A., COOK, B., NEKOLA, M. and NALBANDOV, A.V. (1970). Role of the ovum in follicular luteinization. Endocrinology, **87**, 288–293.
 - 14) FIRST, N.L. and BOSC, M.J.(1979). Proposed mechanisms controlling parturition and the induction of parturition in swine. J. Anim. Sci., **48**, 1407–1421.
 - 15) FLOWER, R.J. and VANE, J.R.(1974). Inhibition of prostaglandin biosynthesis. Biochem. Pharmacol., **23**, 1439–1450.
 - 16) GOLDBLATT, M.W.(1933). A depresser substance in seminal fluid. J.Soc. Chem. Ind. (London), **52**, 1056–1057.
 - 17) GRINWICH, D.L., KENNEDY, T.G. and ARMSTRONG, D.T.(1972). Dissociation of ovulatory and steroidogenic actions of luteinizing hormone in rabbits with indomethacin, an inhibitor of prostaglandin biosynthesis. Prostaglandins, **1**, 86–96.
 - 18) GUTHRIE, H.D. and POLGE, C.(1976). Luteal function and oestrus in gilts treated with a synthetic analogue of prostaglandin $F-2\alpha$ (ICI 79,939) at various times during the oestrous cycle. J. Reprod. Fertil., **48**, 423–425.
 - 19) GUTHRIE, H.D. and POLGE, C.(1978). Treatment of pregnant gilts with a prostaglandin analogue, Cloprostenol, to control oestrus and fertility. J.Reprod. Fertil., **52**, 271–273.
 - 20) GUTKNECHT, G.D., CORNETTE, J.C. and PHARRISS, B.B.(1969). Anti-fertility properties of prostaglandin $F_{2\alpha}$. Biol. Reprod., **1**, 367–371.

- 21) HAFEZ, E.S.E. (西川義正 訳) (1976). 家畜・家禽繁殖学, 第1版, 211頁, 養賢堂, 東京.
- 22) HALLFORD, D.M., WETTEMANN, R.P., TURMAN, E.J. and OMTVEDT, I.T. (1974). Luteal function in gilts after prostaglandin $F_{2\alpha}$. J. Anim. Sci., **38**, 213 (Abst.)
- 23) HAMADA, Y., WRIGHT, K.H. and WALLACH, E.E. (1977). In vitro reversal of indomethacin-blocked ovulation by prostaglandin $F_{2\alpha}$. Fertil. Steril., **28**, 348-349.
- 24) HASHIMOTO, I., HENRICKS, D.M., ANDERSON, L.L. and MELAMPY, R.M. (1968). Progesterone and pregn-4-en-20 α -ol-3-one in ovarian venous blood during various reproductive states in the rat. Endocrinology, **82**, 333-341.
- 25) HENRICKS, D.M., DICKEY, J.F., HILL, J.R. and JOHNSTON, W.E. (1972). Plasma estrogen and progesterone levels after mating and during late pregnancy and postpartum in cows. Endocrinology, **90**, 1336-1342.
- 26) HENRICKS, D.M., GUTHRIE, H.D. and HANDLIN, D.L. (1972). Plasma estrogen, progesterone and luteinizing hormone levels during the estrous cycle in pigs. Biol. Reprod., **6**, 210-218.
- 27) HENRICKS, D.M. and HANDLIN, D.L. (1974). Induction of parturition in the sow with prostaglandin $F_{2\alpha}$. Theriogenology, **1**, 7-14.
- 28) 岩瀬昭二・梅津元昭 (1976). 黄体存続を伴った無発情牛に対するPGF $_{2\alpha}$ の治療効果について. 家畜繁殖誌, **22**, 34-35.
- 29) 鹿取 信 (1975). プロスタグランデインの拮抗薬とその生合成阻害薬, 代謝, **12** (臨時増刊号), 1529-1542.
- 30) 河合康夫・佐藤和雄・三橋直樹・榊原賢一郎・呉 道明・木下勝之・坂元正一・山田 豊 (1980). Prostaglandin と排卵. 日内分泌会誌, **56**, 1559-1573.
- 31) KILLIAN, D.B. and DAY, B.N. (1974). Controlled farrowing with prostaglandin $F_{2\alpha}$. J. Anim. Sci., **39**, 214 (Abst.).

- 32) KINOSHITA, K., SATOH, K. and SAKAMOTO, S. (1977). Prostaglandin $F_2\alpha$ and E_1 in plasma and amniotic fluid during human pregnancy and labor. *Endocrinol. Jpn.*, **24**, 155–162.
- 33) KURZROCK, R. and LIEB, C.C. (1930). Biochemical studies of human semen. II. The action of semen on the human uterus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **28**, 268–272.
- 34) LAMOND, D.R., TOMLINSON, R.V., DROST, M., HENRICKS, D.M. and JÖCHLE, W. (1973). Studies of prostaglandin $F_2\alpha$ in the cow. *Prostaglandins*, **4**, 269–284.
- 35) LE MAIRE, W.J., LEIDNER, R. and MARSH, J.M. (1975). Pre and post ovulatory changes in the concentration of prostaglandins in rat graafian follicles. *Prostaglandins*, **9**, 221–229.
- 36) LE MAIRE, W.J., YANG, N.S.T., BEHRMAN, H.H. and MARSH, J.M. (1973). Preovulatory changes in the concentration of prostaglandins in rabbit graafian follicles. *Prostaglandins*, **3**, 367–376.
- 37) LIGGINS, G.C. and GRIEVES, S. (1971). Possible role for prostaglandin $F_2\alpha$ in parturition in sheep. *Nature*, **232**, 629–631.
- 38) LLAURO, J.L., RUNNEBAUM, B. and ZANDER, J. (1968). Progesterone in human peripheral blood before, during and after labor. *Am. J. Obstet. Gynec.*, **101**, 867–873.
- 39) MEYER, R. (1911). Zur Corpus luteum-Bildung beim Menschen. *Zbl. Gynak.*, **34**, 1206–1208.
- 40) MOLOKWU, E.C.I. and WAGNER, W.C. (1973). Endocrine physiology of the puerperal sow. *J. Anim. Sci.*, **36**, 1158–1163.
- 41) MORI, T., SUZUKI, A., NISHIMURA, T. and KAMBEGAWA, A. (1977). Inhibition of ovulation in immature rats by anti-progesterone antiserum. *J. Endocrinol.*, **73**, 185–186.
- 42) MORI, T., SUZUKI, A., NISHIMURA, T. and KAMBEGAWA, A. (1977).

- Evidence for androgen participation in induced ovulation in immature rats. *Endocrinology*, **101**, 623–626.
- 43) 中原達夫 (1976). 繁殖領域における Prostaglandin の生理的意義. 日獣会誌, **29**, 3–10.
 - 44) 中原達夫 (1976). 家畜の繁殖領域における Prostaglandin の応用. 日獣会誌, **29**, 51–58.
 - 45) 中原達夫 (1977). プロスタグランジンに関する最近の知見, とくに繁殖領域における 2・3 の問題について. 日畜会報, **48**, 591–609.
 - 46) 中原達夫・百目鬼郁男・金田義宏・加茂前秀夫 (1976). 牛における Prostaglandin $F_{2\alpha}$ による分娩誘起. 家畜繁殖誌, **21**, 135–140.
 - 47) O'GRADY, J.P., CALDWELL, B.V., AULETTA, F.J. and SPEROFF, L. (1972). The effects of an inhibitor of prostaglandin synthesis (indomethacin) on ovulation, pregnancy, and pseudopregnancy in the rabbits. *Prostaglandins*, **1**, 97–106.
 - 48) ORCZYK, G.P. and BEHRMAN, H.R. (1972). Ovulation blockade by aspirin or indomethacin : in vivo evidence for a role of prostaglandin in gonadotropin secretion. *Prostaglandins*, **1**, 3–20.
 - 49) PHARRIS, B.B. and WYNGARDEN, L.J. (1969). The effect of $PGF_{2\alpha}$ on the progesterone content of ovaries from pseudopregnant rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **130**, 92–94.
 - 50) PODANÝ, J., VANÍČEK, J., STEJSKAL, J. and JELÉNEK, L. (1982). Induction of abortion with prostaglandin F_2 alpha in gilts and their subsequent fertility. *Theriogenology*, **17**, 393–400.
 - 51) ROWSON, L.E.A., TERVIT, R. and BRAND, A. (1972). The use of prostaglandins for synchronization of oestrus in cattle. *J. Reprod. Fertil.*, **29**, 145 (Abst.).
 - 52) SAKSENA, S.K., LAU, I.F. and SHAIKH, A.A. (1974). Cyclic changes in the uterine tissue content of F-prostaglandins and the role of prostaglandins in

- ovulation in mice. Fertil. Steril., 25, 636–643.
- 53) 佐藤和雄・木下勝之・金子義晴・安水洗彦・坂元正一 (1975). プロスタグラン
ディンと生殖機能. 代謝, 12 (臨時増刊号), 1675–1688.
 - 54) 佐藤和雄・三橋直樹・福岡秀興・柴田治郎・中林正雄・河合康夫・安水洗彦・
金子義晴・木下勝之・坂元正一 (1977). 排卵における Prostaglandin および線
溶系の意義. 産科と婦人科, 44, 1559–1568.
 - 55) SATO, T., TAYA, K., JYUJO, T. and IGARASHI, M.(1974). Ovulation
block by indomethacin, an inhibitor of prostaglandin synthesis : a study of
its site of action in rats. J. Reprod. Fertil., 39, 33–40.
 - 56) 菅原七郎・橋爪一善・戸津川清・梅津元昭・正木淳二・佐藤 博・阿部和生夫・
渡辺 実・宇佐美登・佐藤勝信・吉田武紀 (1976). プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ に
よる豚の分娩誘起について. 家畜繁殖誌, 22, 60–65.
 - 57) 杉江 佶 (1974). プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 利用による家畜の発情同期化に
ついて. 畜試年報, 14, 87–104.
 - 58) 杉江 佶・相馬 正・水落一雄 (1978). Prostaglandin $F_{2\alpha}$ の筋肉内注射によ
る牛の発情期調整. 畜試研報, 33, 7–13
 - 59) THORBURN, G.D. and NICOL, D.H.(1971). Regression of the ovine corpus
luteum after infusion of prostaglandin $F_{2\alpha}$ into the ovarian artery and uterine
vein. J. Endocrinol., 51, 785–786.
 - 60) THORBURN, G.D., NICOL, D.H., BASSETT, J.M., SHUTT, D.A. and
COX, R.I.(1972). Parturition in the goat and sheep : Changes in corticoster-
oids, progesterone, oestrogen and prostaglandin F. J. Reprod. Fertil., Suppl.,
16, 61–84.
 - 61) TSAFRIRI, A., LINDNER, H.R., ZOR, U. and LAMPRECHT, S.A. (1972).
Physiological role of prostaglandins in the induction of ovulation. Prostag-
landins, 2, 1–10.
 - 62) TSANG, B.K., AINSWORTH, L., DOWNEY, B.R. and ARMSTRONG, D.T.
(1979). Pre-ovulatory changes in cyclic AMP and prostaglandin concentra-

- tions in follicular fluid of gilts. Prostaglandins, 17, 141–147.
- 63) von EULER, U.S.(1934). Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten männlicher accessorischen Geschlechtsdrüsen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol., 175, 78–84.
- 64) von EULER, U.S.(1935). Über die spezifische blutdrucksenkende Substanz des menschlichen Prostata- und Samenblasensekrets. Klinische Wochenschrift, 14, 1182–1183.
- 65) YANG, N.S.T., MARSH, J.M. and LE MAIRE, W.J.(1974). Post ovulatory changes in the concentration of prostaglandins in rabbit Graafian follicles. Prostaglandins, 6, 37–44.
- 66) ZEROBIN, K., JÖCHLE, W. and STEINGRUBER, Ch.(1973). Termination of pregnancy with prostaglandin E_2 (PGE_2) and $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) in cattle. Prostaglandins, 4, 891–901.

Studies on the role of prostaglandins in swine reproduction*

Yutaka YAMADA

National Institute of Animal Industry

Tsukuba, Ibaraki, 305 Japan

To clarify the role played by prostaglandins (PGs) in swine reproduction, the author studied the physiological effects of PGs on ovulation in the gilts and the induction of parturition with $\text{PGF}_{2\alpha}$ in swine.

In the study on the physiological effects of PGs on ovulation in the gilts, experiments were conducted to analyse the changes in the levels of PGs and sex steroids in blood plasma and follicular fluid around ovulation in gilts superovulated by PMSG and HCG. At the same time, the author also determined whether inhibitors of PG biosynthesis could also inhibit ovulation induced by PMSG and HCG treatment.

The results obtained are as follows:

1. Prepuberal gilts were injected intramuscularly with HCG (6 IU/kg of body weight : kg. b.w.) 72 hours after receiving PMSG (12 IU/kg. b.w.). Ovulation occurred 32 to 48 hours after HCG injection. Regarding the levels of sex steroids in the peripheral blood plasma, ovarian vein blood plasma and follicular fluid, estradiol-17 β and testosterone levels decreased as the time of ovulation approached. Progesterone levels increased markedly after ovulation. $\text{PGF}_{2\alpha}$ levels in the ovarian vein blood plasma increased near the time of ovulation. Furthermore, the levels of PGE_1 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ and 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ in the follicular fluid also increased rapidly near the time of ovulation.

* This work was reported in parts in Bull. Nat. Inst. Anim. Ind., **33**, 71-76 (1977), in Bull. Nat. Inst. Anim. Ind., **34**, 1-5 (1978), in Ann. Zootech., **31**, 301-310 (1982), in Jpn. J. Zootech. Sci., **54**, 18-24 (1983), in Proc. 5th World Confer. Anim. Prod., **2**, 263-264 (1983) and in Jpn. J. Vet. Sci., **46** (1984) (in press).

2. Prepuberal gilts were injected intramuscularly with 12 IU/kg. b.w. of PMSG and 6 IU/kg. b.w. of HCG were injected intramuscularly 72 hours after the PMSG. These were followed by an intramuscular injection of indomethacin or mefenamic acid 24 hours after the HCG injection. Ovulation was inhibited by indomethacin or mefenamic acid, depending on the dose of the product injected.

3. In the gilts in which ovulation was inhibited by indomethacin, the patterns of the changes in the levels of progesterone, estradiol-17 β and testosterone in the peripheral blood plasma and ovarian vein blood plasma were not significantly different from those in the gilts superovulated by PMSG and HCG. The levels of PGE₁ and PGF_{2 α} in the follicular fluid remained low. From the above results, it is suggested that indomethacin inhibited ovulation without affecting steroid production in the follicles.

4. In the gilts in which ovulation was inhibited, the follicles became markedly swollen, and no ovulation points were observed in them. Therefore, it was evident that the follicles were not ruptured. A histological section of the follicles revealed the presence of entrapped ovum. Morphology of the corpus luteum at each stage of the luteal phase was similar in the gilts in which ovulation was inhibited and in the superovulated gilts. It is concluded that in spite of the presence of ovum, luteinization occurred in the follicles of the gilts in which ovulation was inhibited.

5. Hitherto, it has generally been recognized that ovulation (release of ovum) is closely related to steroidogenesis in the follicles. But from the results of the present study, it become evident that the release of ovum and the presence of steroidogenesis in the follicles are two different phenomena. Furthermore, it is suggested that PGs play an important role in the release of ovum.

In the study on the induction of parturition by prostaglandin F_{2 α} (PGF_{2 α}) in swine, the author carried out experiments to clarify the effect of doses of PGF_{2 α} and the most appropriate time of injections for the interval from injection to farrowing. Furthermore, to analyse the mechanism of the effects of PGF_{2 α} on the start of parturition, the author studied the changes of plasma progesterone levels after PGF_{2 α} treatment, and determined whether PGF_{2 α} can induce abortion in early pregnancy. In this study, the author conducted a series of experiments to develop a practical technique for the induction of parturition with PGF_{2 α} .

The results obtained are as follows:

1. Pregnant gilts and sows, which did not show evidence of milk ejection from the teats at the time of $\text{PGF}_{2\alpha}$ injection, were given a single intramuscular injection of 0, 5, 7.5, 10, 15 or 20 mg of $\text{PGF}_{2\alpha}$ on Days 111, 112 and 113 of gestation (day of mating = Day 0). The interval between $\text{PGF}_{2\alpha}$ injection and the onset of parturition was about 35 hours on the average. Therefore, it is clear that $\text{PGF}_{2\alpha}$ effectively initiates parturition. Doses of $\text{PGF}_{2\alpha}$ ranging between 5 and 20 mg were equally effective.
2. The double injection method (injection of 5 mg of $\text{PGF}_{2\alpha}$ twice at 6- or 24-hour intervals) was not advantageous to synchronize parturition in the daytime compared with the single injection method.
3. Pregnant sows and gilts, which showed evidence of milk ejection from the teats at the time of treatment, were treated with 5 and 7.5 mg of $\text{PGF}_{2\alpha}$. The interval between $\text{PGF}_{2\alpha}$ injection and the onset of parturition was about 4 hours on the average. Furthermore, the stronger the milk ejection was, the shorter the interval was. $\text{PGF}_{2\alpha}$ markedly accelerated the onset of parturition in these cases.
4. $\text{PGF}_{2\alpha}$ did not exert any adverse effect on the farrowing process, the parturition characteristics of dams or the development of piglets.
5. To clarify the mechanism of the effect of $\text{PGF}_{2\alpha}$ on the induction of parturition, the changes of the levels of progesterone in the peripheral blood plasma were monitored. In the $\text{PGF}_{2\alpha}$ treated animals, the progesterone level was 11 ng/ml at the time of the treatment (7.5–15 mg of $\text{PGF}_{2\alpha}$), and it decreased to 6.5 ng/ml 24 hours after the treatment. On the average parturition occurred about 30 hours after the treatment. The progesterone level decreased rapidly after parturition. From the above results, it is suggested that the progesterone level decreases after $\text{PGF}_{2\alpha}$ treatment, and thereafter, the blocking action on uterine myometrial contractions by progesterone is removed and parturition occurs.
6. To determine whether $\text{PGF}_{2\alpha}$ induces abortion in early pregnancy, pregnant gilts and sows were injected with 7.5, 10, 15 or 20 mg of $\text{PGF}_{2\alpha}$ between Day 23 and Day 37 of gestation. In the animals which were given 15 or 20 mg of $\text{PGF}_{2\alpha}$, abortion occurred 32 hours and 31 minutes after $\text{PGF}_{2\alpha}$ treatment on the average. These results suggest that $\text{PGF}_{2\alpha}$ can cause luteolysis of the corpus luteum in the

gilts and sows in the early pregnancy.

7. As mentioned above, the author developed a technique for the induction of parturition with $\text{PGF}_{2\alpha}$ for practical use which should make it possible to control the timing of parturition.

