

氏 名	木 下 康 きの した やすし
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	論 医 博 第 827 号
学位授与の日付	昭 和 55 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	排卵調節における Prostaglandins と性ステロイドとの相関に 関する実験的研究

論文調査委員 (主 査)
教 授 井 村 裕 夫 教 授 沼 正 作 教 授 西 村 敏 雄

論 文 内 容 の 要 旨

研究目的：排卵の成立に Prostaglandins (PG_s) が関与していることは今日一般に認められている。しかし卵巢レベルにおける PG の作用機序は複雑で、その全貌は明らかでない。最近 PG が in vitro で性ステロイド生合成を促進するとの報告がなされており、我々の教室では、排卵刺激後卵巢で産生が急増する性ステロイドがその後の卵胞破裂に必須であることを証明している。それ故、卵胞破裂に必須の性ステロイド生合成の調節を通して、PG が卵胞破裂に関与している可能性が考えられる。そこで本研究では、PG の生合成阻害剤である Indomethacin (IM) の排卵抑制効果を性ステロイド産生におよぼす影響から検討し、PG と性ステロイドとの相関を追求した。

研究方法：Wistar 系幼若雌ラットに生後 22 日目の朝 5IU の妊馬血清ゴナドトロピン (PMS) を皮下注射し、56 時間後に 10IU のヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) を尾静脈に注射して排卵を誘起した。実験目的により生後 20 日目に下垂体を摘除した同系同日令の幼若ラットも併用した。上記実験系を用い、実験 I では、1 匹当たり 1.8, 3.6, 9.0, 18, 36, 90, 180, 360, 900, 1800, 3600 μ g の IM を hCG と同時に静注し、IM の投与量と排卵反応との用量反応関係を検討した。実験 II では、90 μ g の IM を hCG 同時に投与し、投与直前および投与後 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 時間の血漿を採取し、排卵抑制に必要な IM の最少有効量 (90 μ g) が性ステロイド生合成機能におよぼす影響を経時的に検討した。実験 III では、hCG と同時に 90 μ g の IM を垂摘ラットに投与し、18 時間後の排卵数を算定するとともに、3 時間後の血漿を採取し、IM が性機能系のどの部位に作用するかを検討した。以上 3 種の実験で得た血漿中の progesterone (P,) testosterone (T) および estradiol-17 β (E₂) の 3 種の性ステロイド濃度について Radioimmunoassay により測定した。

実験成績：1) 排卵数は IM の投与量を増すにつれて用量反応的に減少し、90 μ g 投与で最低に達し、以後 3,600 μ g まで不変であった。なお対象群の平均排卵数は 13.9 ± 1.3 であった。2) hCG 投与後 P, T, E₂ 値は 3 種とも急激に増加し、3 時間目に最高となり 9 時間目まで急激に減少した。以後 18 時間目まで P, T は変動なく、E₂ のみやや増加した。排卵抑制の最少有効量 90 μ g の投与により、P, T の一過

性の急激な増加は全く消失したが、 E_2 は対照群と同様の初期上昇が認められた。3) 種々の量の IM を投与した場合、18時間後の P, T, E_2 値は対照群のそれに比し有意の変化は示さなかった。3時間後の P, T はそれぞれ 18, 36 μ g 投与群まで急激に減少し、以後 P は緩徐に減少して 3,600 μ g で最低に達したが T は殆んど不変であった。 E_2 は 180 μ g まで不変で 360 μ g 以上で軽度の有意な減少を示した。4) PMS+hCG 処置を施した垂摘ラットで 14.6 ± 5.6 はの排卵を認め hCG 投与後3時間目で P, T, E_2 値とも著増した。IM 90 μ g 投与では排卵数は0となり、かつ3時間後の P, T, の増加は完全に抑制された。 E_2 の増加は抑制されず、非垂摘ラットでの成績が再現された。以上の結果より IM による排卵抑制機序の1つとして、P および T の産生が抑制されることが判明した。これは卵巢において、PG がステロイド産生作用により性ステロイドと相関をもち排卵調節に関与している可能性を示唆するものである。

論文審査の結果の要旨

排卵機構そのものに関与する Prostaglandins (PG) と性ステロイド相互関係については知られていない。幼若ラットに PMS と hCG、あるいは hCG のかわりに hCG と排卵抑制剤である indomethacin (IM) を順次投与したところ、前者では Progesterone (P), testosterone (T), および estradiol-17 β (E_2) などのステロイドが3時間目に最高値に達し、6時間目までには前値に復したが、後者では P, T についての増加はまったくみられず、ただ E_2 のみに前者と著変を示していなかった。この際 IM 投与量を増すと、ピーク時にみられるステロイドの増量が逆に減少するという逆相関がみられた。以上は垂摘ラットでもみられ、上述の作用が中枢を介さないものであることがわかった。IM が PG 生合成阻害剤であることからみて、PG の卵巢における P および T 産生促進そのものが卵胞破裂へ導く1つの重要な機序であると推論した。卵胞破裂そのものに演ずる PG の役割を明らかにした新知見である。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。