

氏 名	本 橋 亨 もと はし とおる
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	論 医 博 第 602 号
学位授与の日付	昭 和 50 年 7 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	ラット性周期における間脳下垂体卵巣系の調節機序に関する一考察 —とくに合成 LH-RH に対する下垂体の反応性の変化について—

論文調査委員 (主 査) 教授 翠 川 修 教授 鳥塚莞爾 教授 西村敏雄

論 文 内 容 の 要 旨

(研究目的) 性周期においては視床下部・下垂体・性腺系のそれぞれの構成要素が一連の有機的な連累を保つことにより性周期を形成していると理解されているが、それらがいかに機能的に作用し合って性周期が発現するのかについては未だ定説的に解明されていない。1971年ブタ視床下部より抽出精製され構造決定されたゴナドトロピン(以下G)放出因子はその後世界各地で LH 放出ホルモン(LH-RH)の名で合成されヒトおよび各種の哺乳動物に対し広く下垂体性G放出作用を有することが判明してきており、この合成 LH-RH の出現によってわれわれは下垂体前葉G分泌細胞を直接に刺激する手段を純粹かつ比較的容易に得ることができるようになった。著者はこの合成 LH-RH を用い、ラット性周期における下垂体の反応性の変動につき検討し、その反応性の相違を血中ステロイドホルモンの消長との関連において考察を加え性周期形成の機構の一環を解明しようと試みた。(実験材料および方法) 使用した合成 LH-RH 製剤のラットに対する下垂体性G放出の有効性を検するため同製剤の1~1000ng を去勢雌ラット群に投与し、予備実験にてラット血漿検体の測定に適當であることを確認した Radioimmunoassay (RIA) 系にて投与後の血漿 ESH, LH 中の変化を測定した。次いで連日膈スミアを検して性周期ステージにより4群に分類した成熟雌ラット各群に同製剤を一匹当り 100ng 投与し、投与前および投与後の血漿中 FSH, LH の経時の変化、ならびに血漿中 E_2 , progesterone (P), 17α -OH-progesterone の値を RIA および competitive protein binding assay により測定した。また E_2 および P の測定値から各群における P/E_2 比を計算しこれと下垂体の反応性との関連につき検討を加えた。(成績および考察) 正常性周期ラット各ステージにおける合成 LH-RH 投与後の血中 LH の変動は diestrus を除く他の3群においては estrus 群において最も反応が著しく、各群により変動のパターンは異なるがいずれも投与後 120 分までに投与前値の4~6倍の増量を示した。しかるに diestrus 群のみは 120 分に至るもほとんど増加傾向を示さず生理食塩水投与による対照群に比べても全く有意差を認め得なかった。血中 FSH は各群共120分に至る間に対照群に比べて有意差ある増加を示さなかった。各群の投与前の上記ステロイドホルモン値は、 E_2 は proestrus に

高く metestrus に低く、P は estrus に低く以後増加を続け proestrus に最高値を示した。各群の P/E_2 比を比べてみると metestrus が他の 3 群に対し有意に高い値を示した。従来の諸家の報告を総合すると齧歯類実験動物において血中 E_2 の増量後 12~48 時間後に LH の放出が起り、性周期において血中 E_2 値の上昇が下垂体前葉からの G 放出と密接な関係を有し、かつその放出は同時刻の内分泌環境により規定されるのではなく一定時間前の priming の状態により規定されるものであることが示唆されているが、今回の著者の報告は血中 E_2 値と下垂体の反応性との関係ではこの仮説を裏付けることはできる。しかしながら E_2 値の変動からだけでは diestrus における著しい下垂体反応性の低下は説明できない。血中 P と下垂体 G 放出との関係に関する従来の報告は一定していず著者の今回の実験成績も両者の間に明確な関連性を示していない。しかるに P/E_2 値に注目してみると、metestrus における有意な高値が diestrus の下垂体の反応性低下をもたらし、diestrus 以後の同比の減少が proestrus に始まる下垂体反応性の回復をもたらしていると考えられる。本論文においてはラットにおける下垂体の反応性は血中 E_2 値の変動よりも、 P/E_2 値の変動によって、より密接にコントロールされていることを示唆した。

論文審査の結果の要旨

性周期を有する哺乳動物において視床下部下垂体性腺系が機能的に連系を保って作用しあうことによりこの性周期が発現するとされているが、その詳細は未だ不明である。著者は性周期各ステージにおける下垂体のゴナドトロピン放出因子に対する反応性を検討した。即ち正常性周期を有する雌ラットを膣スミア所見により proestrus, estrus, metestrus, diestrus の 4 群にわけ、各群に合成 LH-RH 100ng を頸静脈より投与し、血漿中の LH, FSH を経時的に radioimmunoassay にて測定した。FSH については有意の変動がなかったが、LH では diestrus を除く他の 3 群においてはすべて 120 分まで投与前値の 4~6 倍の増量を示した。しかるに diestrus 群のみは投与後 120 分に至るも殆んど増加を示さず対照群に比べても有意差を示さなかった。これを各ステージ投与前の血中ステロイドホルモン値との関連において検討すると、一つ前のステージにおける E_2 レベルが下垂体の反応性に関与する重要な要素であることを確認したが、この際これよりも P/E_2 の方が一層有力な factor であることをみ、下垂体反応性がこれによって密にコントロールされていることを示唆した。

以上下垂体反応性について新知見を提供したものである。

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。