

氏 名	岡崎武志 おかざき たけし
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第604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	妊娠黄体におけるステロイド産生諸酵素の活性に関する研究 —特に流産催起剤投与に際して—

論文調査委員 (主査) 教授 沼 正 作 教授 早 石 修 教授 西 村 敏 雄

論 文 内 容 の 要 旨

妊娠の成立およびその維持に必須の内分泌環境を整える黄体の機能を検討することは生殖生物学上重要な課題である。現在まで血中 progesterone の変動、黄体細胞の組織化学および電子顕微鏡的検討という方法により黄体の機能変化が理解されているが、最近、黄体中のステロイド代謝に関連した酵素の活性を測定し黄体機能を明らかにする試みがなされ注目されている。特に progesterone を黄体ホルモン活性のない 20α -hydroxypregn-4-en-3-one へと転換させる酵素、 20α -hydroxysteroid dehydrogenase (20α -HSD) の活性が退行期黄体中で著増するが、従来主に酵素組織化学的方法により、steroidogenesis に関連している glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) および Δ^5 - 3β -hydroxysteroid dehydrogenase (3β -HSD) が血中 progesterone の濃度変動を反映する程の変化が認められず、黄体機能低下の初期には、progesterone の合成能が維持された状態で、先ず 20α -HSD が活性化され血中 progesterone が減少すると考えられている。本論文では、黄体機能に影響を及ぼす種々の薬剤を初期妊娠ラットに投与し、ステロイド代謝に関連ある酵素を中心に黄体粗抽出液中の諸種酵素の活性変動を詳細に検討した。

まず、abortifacient として100%有効である prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) を合成 LH-RH 同時に投与したところ、ほぼ50%の割合で妊娠が維持された。流産、妊娠維持のいずれの例においても黄体細胞は微細構造上 luteolysis を示唆する所見がみられたが、妊娠持続例では luteolysis の程度が流産例に比較して軽度であった。 20α -HSD はこれら黄体細胞の微細構造上の変化によく対応した活性変動を示し、本酵素が黄体機能を鋭敏に反映している酵素であることが明らかになった。 $PGF_{2\alpha}$ 単独投与例では、G6PDH は対照群の140%に増加し malic enzyme は1/4以下に低下していた。

つぎに、cholesterol side-chain cleavage enzymes を特異的に阻害する aminoglutethimide (AG) を妊娠をラットに投与すると、 20α -HSD がごく軽度の活性を示す段階で、G6PDH および malic enzyme は既に対照群の50~70%の活性低下がみられた。AG 投与量を増加し全例で流産がみられた例では malic enzyme 活性は更に低下したが、G6PDH は逆に活性化され、 20α -HSD は中等度の活性化を示すという、

PGF_{2α} 単独投与例と同様の結果が得られ、また自然に luteolysis を起していると考えられる産褥ラットの黄体中の酵素活性の変動ともよく一致していた。

Clomiphene citrate (clomid) を投与すると全例で流産像がみられた条件で 20α-HSD は殆んど活性化されていなかった。しかしこの時期に既に G6PDH, malic enzyme, ATP citrate lyase 活性は全て中等度の活性の低下がみられた。これに対して、3β-HSD, 6-phosphogluconate dehydrogenase, pyruvate kinase は殆んど活性変動がみられなかった。

以上の結果から、PGF_{2α} のように強力な abortifacient drug は超微形態学的に典型的な luteolysis の所見を呈すると共に、黄体中の 20αHSD 活性の著増、G6PDH の活性化がみられたが、AG や clomid のように緩徐な abortifacient を用いると、20α-HSD や G6PDH が活性化を示さない時期に既に steroidogenesis に関連した酵素の活性が低下し、しかもこの時期に既に妊卵の吸収が始まっているという luteolysis のごく初期の変化を捉えることが可能であった。従って、G6PDH, malic enzyme, ATP citrate lyase, 20α-HSD の酵素活性を測定することによって、初期の luteolytic な変化をより一層正確に知ることができるという結論が得られた。

論文審査の結果の要旨

妊娠の成立およびその維持に必須の progesterone を産生する黄体の機能を検討する目的で、最近黄体における progesterone 合成系の調節機構を明らかにする試みがなされている。本論文では、種々の abortifacient drugs を初期妊娠ラットに投与し、ステロイド代謝に関連ある酵素を中心に黄体粗抽出液中の諸種酵素活性を測定し、退行変性時の黄体中の progesterone 合成能について検討した。

prostaglandin F_{2α} 投与ラット或いは産褥ラットの黄体は、超微形態的に典型的な luteolysis 像を呈し、黄体中の 20α-hydroxysteroid dehydrogenase (20α-HSD) および glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) は著明に活性化されていた。一方 aminoglutethimide 或いは clomid 投与ラットの黄体では、まず G6 PDH, malic enzyme, ATP citrate lyase などの steroidogenic enzymes の活性が低下し、投与量の増加或いは時間経過とともに、G6PDH は逆に活性化され、20α-HSD も著しい活性を示し典型的な luteolysis の酵素活性型を呈するようになった。従って luteolysis のごく初期に steroidogenic enzymes の活性が低下していることが始めて明らかにされたことになる。

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。