



Title	合成LH-RHによるヒト下垂体gonadotropin分泌動態並びにgonadotropin単独欠損症に関する研究
Author(s)	橋本, 琢磨
Citation	大阪大学, 1978, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32296">https://hdl.handle.net/11094/32296</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	橋 本 琢 磨
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 4 3 5 5 号
学位授与の日付	昭 和 53 年 6 月 27 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	合成 LH-RH によるヒト下垂体 gonadotropin 分泌動態並びに gonadotropin 単独欠損症に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 宮 井 潔 (副査) 教 授 阿 部 裕 教 授 熊 原 雄 一

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

ヒト下垂体の gonadotropin 分泌の生理的並びに病的状態に於ける動態を研究する目的で、健常人並びに gonadotropin 単独欠損症を対象として LH-releasing hormone (LH-RH) に対する反応性を検索した。

### 〔方 法〕

血中 luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) 及び thyroid stimulating hormone (TSH) は Calbiochem-第一 RI 社, growth hormone (GH) は Dinabot 社, prolactin (PRL) は NIH の材料を用い、いずれも 2 抗体法による radioimmunoassay (RIA) で測定し、testosterone 及び cortisol は competitive protein binding analysis で測定した。LH 及び FSH の標準物質としては 2 nd-IRP-HMG (NIMR) を用いた。合成 LH-RH は奨励会ペプチドセンター榊原博士のもとで合成され、第一製薬で製剤化された DB-2521 を用い、その 100  $\mu$ g を 10ml の生食水に溶解し、30秒間で静注し 0', (15) 30', 60', 120' に採血した。

### 〔成 績〕

#### A) 健 常 人

- 1) 投与方法：同一健常男子に於て、100  $\mu$ g 静注した場合と 5 mg を経鼻的に吸引した場合、ほぼ同程度の LH, FSH の分泌がみられた。経口的投与では反応はみられなかった。
- 2) 他のホルモン分泌に及ぼす影響：健常人 5 名に LH-RH 100  $\mu$ g を静注した際、血中 GH, TSH, PRL, cortisol を測定したが変動を示さなかった。

- 3) LH-RHにより分泌されるLH, FSHの性状：LH-RHにより分泌されるLH, FSHのRIAにおける稀釈曲線は標準曲線と平行した。
- 4) 用量反応関係：健常男子に100  $\mu$ g, 400  $\mu$ gを静注したところ投与量と反応との間には一定の用量反応関係が得られた。
- 5) 時間反応関係：健常男子33例(18~70才)にLH-RHを投与した際の時間反応曲線はLHは30分に極大となり、FSHは遅れて60分に極大となった。正常月経を有する健常女子14例(排卵前期を除く)の時間反応曲線も男子と同様であった。一方閉経後の女子7例ではLH-RH投与後LH, FSHとも60分に極大値をとった。
- 6) 反応の再現性：反応程度には個体差が大きいことが明らかになったが、4例の同一男子に於て同一量(100  $\mu$ g)のLH-RHを1週間の間隔で2回静注した結果、同一人ではほぼ同程度の再現性がみられた。
- 7) 年齢：①男子：男子例を18~29才, 30~49才, 50~69才の3群に分け、LH, FSHについてその基礎値及びLH-RH投与後の増加値( $\Delta$ LH,  $\Delta$ FSH)を比較した。基礎値は加齢と共に上昇傾向があった。LH, FSH投与後の $\Delta$ LH,  $\Delta$ FSHは従来の仮説と異なり3群の間に差がないことが明らかとなった。一方増加率(極大値/基礎値)でみるとLH, FSHとも加齢とともに有意に減少することが明らかになった。②女子：女子に於ては閉経前と後について比較した。その結果、LH, FSH共基礎値は閉経後有意に高値を示した。またLH-RH投与後の増加値( $\Delta$ LH,  $\Delta$ FSH)も閉経後に有意に大であった。
- 8) 性差：閉経前女子と男子を比較するとLH, FSHの基礎値も $\Delta$ LH,  $\Delta$ FSHも共に有意差はなかった。しかし、閉経後の女子ではいずれも前2者より明らかに高値であった。
- 9) 性ホルモンとの関係：男子にestrogen或はtestosteroneを前処置してLH-RHを投与すると明らかな反応抑制がみられた。

#### B) gonadotropin 単独欠損症

- 1) gonadotropin 単独欠損症の症例に於て、その障害部位が下垂体か視床下部かは明らかにされていなかった。そこで、我々の見出した1例についてLH-RHを投与したところ、LH, FSHとも低反応ではあるが有意の反応がみられたので下垂体のLH, FSHの分泌機能が保たれていることが明らかとなった。
- 2) 治療的応用の可能性をみる目的で200  $\mu$ gを3週間連続的に投与したところ反応性の漸増がみられ2週間目には健常人と同程度の反応性を示した。しかしそれ以上投与をつづけても反応性の増加はみられなかった。又血中testosterone値は全期間を通じて低値で不変であった。

#### 〔総括〕

合成LH-RH静注後の血中LH, FSHをRIAで測定し次の結論を得た。

- 1) 合成LH-RHは特異的にLH, FSHを分泌させるので間脳一下垂体一性腺系の検索に有力な検査手段となる得ることを示した。
- 2) 成人男子では加齢により、LH, FSHの基礎分泌値は増加する。LH-RHに対する反応性は増加

値 ( $\Delta$ LH,  $\Delta$ FSH), では不変であるが, 増加率 (極大値/基礎値) は加齢により低下することが明らかになった。一方女子では性周期により反応性が異なる他, 閉経後下垂体LH, FSH分泌の著明な増加がみられた。即ちこの結果から, LH, FSH分泌には性差及び年令差があることが明らかになった。

- 3) 合成LH-RHを用いて未だ報告のなかった視床下部性gonadotropin単独欠損症例を見出した。さらにその際, 連続投与によりLH, FSHの反応性が増加し正常化することを認めた。これはLH-RHによるhypogonadismの治療の可能性を示唆している。

### 論文の審査結果の要旨

本論文は合成LH-RHを用いて, ヒト下垂体 gonadotropin 分泌動態を明らかにすることを目的に行なわれたものである。まず健常人に於ける合成LH-RHに対する gonadotropin分泌の反応性を検索し, 性, 年齢による血中LH, FSHの反応と, FSH/LH比の変動を明らかにすることにより, LH-RH testの基礎を確立した。次にこのLH-RH testを用いて, 各種疾患での gonadotropin 分泌機能を検索した結果, 視床下部性gonadotropin単独欠損症なる新しい疾患を見出した。さらに本症に対して合成LH-RHによる治療を試み, その可能性を示唆した。このように本研究は, 視床下部—下垂体—性腺系の診断及び治療に多大の貢献をなすものと考えられ, 価値ある業績と評価する。