

Title	ラット卵巣におけるステロイドホルモン合成に関する研究
Author(s)	鈴木, 桂子
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32337">https://hdl.handle.net/11094/32337</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名・(本籍)	鈴木桂子
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 4509 号
学位授与の日付	昭和 54 年 3 月 6 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	ラット卵巣におけるステロイドホルモン合成に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 近藤 雅臣 (副査) 教授 上原喜八郎    教授 青沼 繁    教授 岩田平太郎

## 論文内容の要旨

### 緒 論

成熟した雌の哺乳動物の卵巣では、卵胞の発育、排卵、黄体形成、黄体退行が繰返されている。一方、各時期の卵巣は、それぞれ特徴的なステロイドホルモンを合成、分泌し、雌の生殖を維持している。一般的に、卵胞の成熟期には、卵胞から estradiol に代表される発情ホルモンが分泌され、ついで排卵後黄体が形成されると、黄体から progesterone に代表される黄体ホルモンが主に分泌される。現在までの報告をみると、各時期の卵巣によるステロイドホルモン分泌能については、主に radioimmunoassay により血中ステロイドの量を測定するという方法で調べられていて、ステロイドホルモン合成に関与する多くの酵素群の活性の動態を個々に調べた仕事はほとんどない。本論文では、ラット卵巣のホモジネートを用いて、前駆体から代謝物の生成を確認し、単離し、同定するという方法で、個々の酵素の動態を調べた。そして、血中ステロイドホルモンの種類と量の変化と、卵巣の酵素活性との関連について検討した。

### 本 論

成熟した雌ラットは 4～5 日を 1 周期とした発情周期をもち、個々のラットが独立に発情周期を営むので、卵巣の状態のそろったラットを集めるのは容易ではない。しかも、成熟ラットの卵巣では常時古い黄体が存在し、系がより複雑化する。本論文では、未成熟雌ラットに PMSG (妊馬血清性腺刺激ホルモン) を投与し、卵巣成熟期の卵巣を誘導し、また PMSG 投与後 hCG (ヒト胎盤性腺刺激ホルモン) を与えて排卵を誘起し、黄体形成期の卵巣を得た。そしてこれらの卵巣を成熟ラット卵巣のモデルとして用い、ステロイド合成酵素について検討した。

第1編：未成熟ラット卵巣のステロイド代謝酵素活性におよぼす PMSG の影響

第1章 未成熟ラット卵巣のステロイド代謝酵素

未成熟ラット卵巣のホモジネートを  $^{14}\text{C}$  標識ステロイドとインキューベートし、生成した代謝物から、図1のような代謝経路の存在が確認された。つまり、pregnenolone から testosterone を合成する酵素群の外に、強い  $\Delta^4-5\alpha$ -reductase 活性と、 $3\alpha$ -および  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) が存在することがわかった。

第2章 卵巣の酵素の細胞内分布

$\Delta^4-5\alpha$ -reductase と  $3\alpha$ - および  $3\beta$ -HSD の細胞内分布を調べたところ、 $\Delta^4-5\alpha$ -reductase と  $3\beta$ -HSD はミクロソーム分画に、 $3\alpha$ -HSD はサイトソール分画に存在することが証明された。

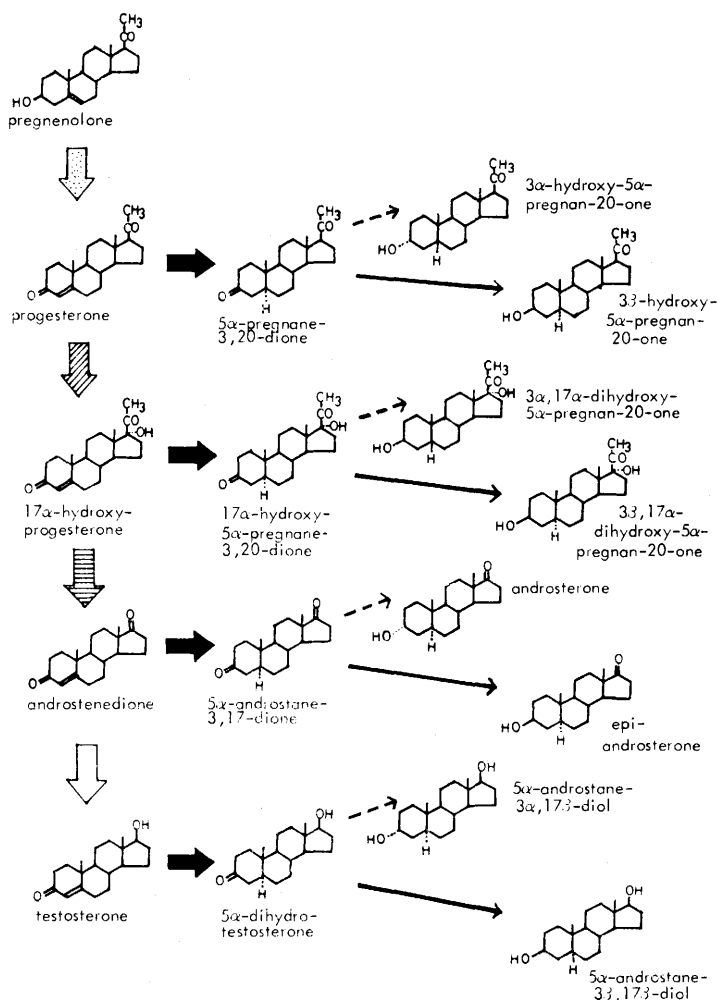


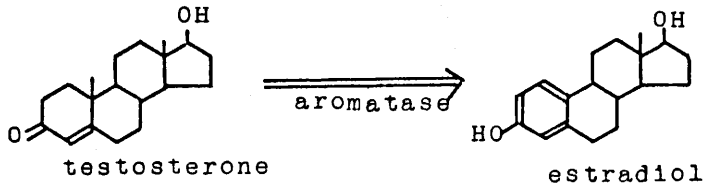
図1. 未成熟ラット卵巣のステロイド代謝経路

$\Delta^5-3\beta$ -Hxhydroxysteroid dehydrogenase + isomerase,  
  $17\alpha$ -hydroxylase,  C-17-C-20 lyase,   $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase,   $\Delta^4-5\alpha$ -reductase,   $3\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase,   $3\beta$ -hydroxy-steroid dehydrogenase.

### 第3章 PMSG 投与の影響

未成熟ラットに PMSG を投与し、卵巣の酵素活性を調べ対照群と比べると、2日後、 $\Delta^4$ -5 $\alpha$ -reductase の総活性（卵巣1対当りの活性）が変化しないのに対し、pregnenolone から androstenedione を生合成する  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -HSD + isomerase, 17 $\alpha$ -hydroxylase, C-17-C-20 lyase の総活性および、testosterone から estradiol を生合成する aromatase (図2) の総活性が著明に増加した。

図2



### 第4章 Testosterone propionate(TP)およびestradiol benzoate(EB) 投与後の酵素活性の変化

第3章で述べた変化は、PMSG 投与の結果分泌の増加した testosterone あるいは estradiol により起きたものかどうか調べるため、未成熟ラットに TP または EB を投与し、卵巣の酵素活性を調べた。その結果、すべての酵素活性が抑制される傾向を示し、第3章と同じ結果は得られなかった。

### 第5章 卵巣の aromatase に対する in vitro の androsta-1, 4, 6-triene-3, 17-dione (ATD) の影響

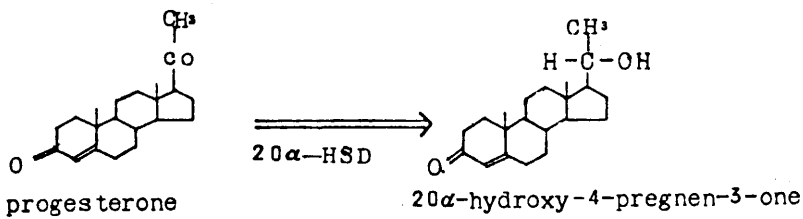
ATD は、ヒト胎盤の aromatase の強力な阻害剤である。PMSG 投与により活性の上昇したラット卵巣の aromatase に対する ATD の影響を調べたところ、やはり強い阻害効果を持つことがわかった。

### 第II編：黄体化によるラット卵巣のステロイド合成酵素活性の変化

#### 第1章 PMSG-hCG 投与による未成熟ラット卵巣の形態および酵素活性の変化

未成熟ラットに PMSG を投与して2日後、その半分に hCG を与え、次の日の卵巣について調べた。PMSG のみ投与した群は成熟卵胞を持っていたが、PMSG と hCG を投与した群では、黄体形成過程にあり、卵管の卵の存在から排卵が確認された。卵巣の酵素を測定したところ、PMSG のみ投与した群と比べて、PMSG-hCG 投与群では、黄体ホルモンである progesterone を合成する  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -HSD + isomerase、および aromatase の総活性が増加し、androstenedione や testosterone のような  $\Delta^4$ -3-oxo  $C_{19}$  ステロイドを合成する 17 $\alpha$ -hydroxylase, C-17-C-20 lyase の総活性は著明に減少した。また、hCG 投与によりはじめて、卵巣に 20 $\alpha$ -HSD (図3) 活性が強く誘導された。

図3.



## 第2章 卵胞の黄体化に伴う血中ステロイドホルモンの変化

第1章に用いたのと同じラットの血中のステロイドホルモンを radioimmunoassay で測定したところ、progesterone は卵巣の黄体化により増加したが、 $17\alpha$ -hydroxyprogesterone, testosterone, estradiol は減少した。

## 第3章 ミクロソーム分画の酵素活性に対するサイトソール分画の影響

第1章の結果のように、黄体化した卵巣で $17\alpha$ -hydroxylase およびC-17-C-20 lyase の活性が減少した理由として、サイトソール分画にこれらの酵素の阻害物質が生成された可能性を検討した。しかし、黄体化過程にある卵巣のサイトソール分画には阻害物質は存在せず、ミクロソーム分画の酵素活性自体が減少していることが証明された。

### 結 論

(1) 未成熟雌ラットにPMSGを投与し、卵胞成熟期の卵巣を誘導したところ、 $\Delta^4$ -3-oxo ステロイドを $5\alpha$ に還元する $\Delta^4$ -5 $\alpha$ -reductase の総活性が変化しなかったのに対し、pregnenolone から estradiol 合成に関与する諸酵素が活性化された。このことは、成熟ラットの卵胞成熟期に血中 estradiol 濃度が上昇するという文献の結果と深い関係をもつと思われる。

(2) PMSGで前処理した未成熟ラットにhCGを投与して、排卵および卵胞の黄体化を惹起すると、progesterone 合成に関する酵素の総活性は上昇し、progesterone から、aromatase の基質となりうる $\Delta^4$ -3-oxo C<sub>19</sub>ステロイドを合成する酵素の総活性は減少した。このことは、同じラットの血中 progesterone が増加し、 $17\alpha$ -hydroxyprogesterone, testosterone, estradiol 濃度が減少したことと密接に関係していると考えられる。同時に、成熟ラットの黄体形成期に血中 estradiol 濃度が急激に低下する時、卵巣で同じような酵素活性の変化が示唆される。

## 論文の審査結果の要旨

ラット卵巣の卵胞成熟期ならびに排卵、黄体形成時におけるステロイドホルモン合成酵素系の変動について検討し、未成熟ラットにおいてはPregnenolone から Testosterone に至る合成系中間体を還元する $\Delta^4$ -5 $\alpha$ -Reductase 活性が強く、そのため未成熟状態が維持されていること、また、卵胞成熟期になるとPregnenolone から Testosterone に至る経路に関与する酵素系がより活性化され、更にTestosterone から Estradiol を合成するAromatase 活性が著明に上昇することが明らかとなった。一方、卵巣が黄体化されるとPregnenolone からProgesteroneを合成する $\Delta^5$ -3 $\beta$ -HSDおよびIsomerase 活性が上昇し黄体産生と血中への遊離が認められた。これらの成果は卵巣の変化にともなうステロイドホルモン生合成の変動を酵素レベルで明らかにしたものであり薬学博士を授与するに値する研究であることを認定した。