

Title	下垂体腎被膜下移植法による高プロラクチン血症のラット間脳-下垂体-卵巣系機能に及ぼす影響
Author(s)	小池, 浩司
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/33292">http://hdl.handle.net/11094/33292</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	小 池 浩 司
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 5 6 0 6 号
学位授与の日付	昭 和 57 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医学研究科 外科系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	下垂体腎被膜下移植法による高プロラクチン血症のラット 間脳—下垂体—卵巣系機能に及ぼす影響
論文審査委員	(主査) 教 授 倉 智 敬 一 (副査) 教 授 熊 原 雄 一 教 授 和 田 博

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

高プロラクチン血症（高プ血症）状態では乳汁漏出とともに排卵障害をきたすことが知られている。その内分泌学的特徴としては、LH の律動的な分泌が欠如していること、LH-RH 負荷に対する gonadotropin (G) の増量反応は保たれていること、estrogen の衝撃投与による LH の放出機構が障害されていることなどが指摘されている。しかし、高プ血症状態が間脳—下垂体—卵巣系のどのレベルに作用して排卵障害がもたらされているのかは明確にされていない。そこで下垂体前葉を腎被膜下へ移植することによってラットに内因性高プ血症状態を作成し、正中隆起部の catecholamine (CA) と LH-RH および下垂体 G に及ぼす影響について検討した。

#### 〔方 法〕

腔スメア検鏡により正常性周期を示す Wistar 今道系成熟雌ラットの腎被膜下に、他の同系ラットの下垂体前葉 2 個を移植した。移植群は移植後 14 日目に、また対照群としては sham-operation 後 12~15 日目の発情休止期を選んでいずれも断頭法で試料を採取した。

末梢血と下垂体についてはプロラクチン (PRL)、LH、FSH をそれぞれ 2 抗体法による radio-immunoassay (RIA) で測定した。視床下部正中隆起の LH-RH 含量については 0.1N HCl で抽出し、3 倍量の methanol を加えて蒸発乾固し、RIA で測定した。

視床下部正中隆起部の CA 含量の測定については、MAO 阻害剤の pargyline を腹腔内投与 (80mg/kg 体重) し、投与 1 時間および 2 時間後に断頭して試料を得た。なお投与 0 時間のラットは生理食塩水を注射後直ちに断頭して得られた試料を用いた。得られた正中隆起部は内部標準として 3、4-

dihydroxybenzylamine を含んだ 0.05 M 過塩素酸でホモジェナイズし、遠沈上清に 1 M リン酸アンモニウム緩衝液 (pH 7.6) を加えたホウ酸ゲルカラムにかけ、蒸留水と 0.1 M 酢酸メタノールで洗浄後、1.3 M 酢酸メタノールで CA を溶出した。この溶出液を蒸発乾固させたのち、0.1 N HCl で溶解させ、電気化学検出器を備えた高速液体クロマトグラフィーに注入し、dopamine (DA) と norepinephrine (NE) を測定した。

#### 〔成績〕

##### I. 下垂体腎被膜下移植の性周期に及ぼす影響

下垂体前葉を腎被膜下へ移植すると、移植後 3～6 日以降、膣スメア像は連続して発情休止期の像を示した。一方 sham-operation を受けた対照群は 4 日型の正常性周期を持続した。

##### II. 血中および下垂体中の PRL, LH, FSH 値

下垂体移植により、血中 PRL 値は  $79.8 \pm 13.0 \text{ ng/ml}$  (Mean  $\pm$  S. E.) と高値を示し、これは対照群の  $9.2 \pm 1.3 \text{ ng/ml}$  と比べて有意 ( $P < 0.001$ ) に高く、高ブ血症状態が作成されていることが示された。一方、下垂体内 PRL 含量は移植群と対照群とで有意差がなかった。

血中 LH 値は対照群が  $9.7 \pm 2.7 \text{ ng/ml}$  であるのに比して、移植群では  $1.3 \pm 0.3 \text{ ng/ml}$  と有意 ( $P < 0.01$ ) に低値を示し、一方下垂体内の LH 含量は対照群の  $6.1 \pm 1.2 \mu\text{g/mg tissue}$  に比べ、移植群では  $10.8 \pm 1.1 \mu\text{g/mg tissue}$  と有意に ( $P < 0.02$ ) 高値を示した。

血中 FSH 値は対照群と移植群とで有意差は認められなかったが、下垂体内 FSH 含量については移植群の  $2.27 \pm 0.23 \mu\text{g/mg tissue}$  は対照群の  $1.42 \pm 0.04 \mu\text{g/mg tissue}$  に比べて有意に ( $P < 0.01$ ) 高い値を示した。

##### III. 視床下部 LH—RH 含量

視床下部正中隆起部の LH—RH 含量は、対照群が  $579.1 \pm 60.5 \text{ pg/mg protein}$  であるのに比して、移植群では  $255.5 \pm 42.1 \text{ pg/mg protein}$  と有意に ( $P < 0.001$ ) 低い値を示した。

##### VI. 視床下部 CA の代謝回転速度

Pargyline 投与前の正中隆起内の DA および NE 含量はそれぞれ対照群では  $13.9 \pm 2.5 \text{ ng/mg protein}$  および  $30.7 \pm 2.2 \text{ ng/mg protein}$  であり、移植群ではそれぞれ  $10.7 \pm 2.0 \text{ ng/mg protein}$  および  $30.2 \pm 1.9 \text{ ng/mg protein}$  で、いずれも両群間に有意差が認められなかった。一方、DA 含量の推移を pargyline 投与前値に対する割合で比較すると、対照群に対して、1 時間値で 1.8 倍、2 時間値でも 1.7 倍と有意 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.02$ ) の蓄積が認められた。NE 含量については移植群と対照群とで有意な蓄積の差は認めなかった。

#### 〔総括〕

下垂体前葉を腎被膜下に移植することにより、慢性的な高ブ血症を作成すると、膣スメア像は連続して発情休止期像を呈する。また今回作成した高ブ血症状態では、正中隆起部での DA の代謝回転の亢進と LH—RH 含量の低下および下垂体からの LH の放出抑制が認められた。

以上の成績を総合すると、上昇した PRL が視床下部の DA の代謝回転を亢進させ、正中隆起部での LH—RH 分泌が低下したため、下垂体からの LH の放出が抑制され、性周期が障害されることが

示唆された。

### 論文の審査結果の要旨

本研究は、高プロラクチン血症にもとづく排卵障害における Gonadotropin 分泌異常のメカニズムについて、LH-RH の radioimmunoassay および catecholamine の高速液クロによる測定を駆使して内分泌学的に検討を加えた。その結果、高プロラクチン血症下では、視床下部の dopamine の代謝回転の亢進が LH-RH 分泌の抑制を介して LH の分泌低下をきたし、排卵障害をもたらしている可能性を明らかにしえた。本研究は、高プロラクチン血症の排卵障害の病態に関して新しい知見を加えかつ臨床医学上も重要な示唆を与えるものと思われる。