



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 成熟(androgen-sterilized)ラット卵巢における $5\alpha$ 還元酵素と $17\beta$ 脱水素酵素活性のホルモン調節について                                                                                                                                                                                        |
| Author(s)    | 近藤, 国男                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Citation     | 大阪大学, 1984, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/33618">https://hdl.handle.net/11094/33618</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"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >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） | 近藤 藤 国 男                                                                      |
| 学位の種類   | 医学博士                                                                          |
| 学位記番号   | 第 6346 号                                                                      |
| 学位授与の日付 | 昭和 59 年 3 月 14 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  | 成熟（androgen—sterilized）ラット卵巢における $5\alpha$ 還元酵素と $17\beta$ 脱水素酵素活性のホルモン調節について |
| 論文審査委員  | （主査）<br>教授 倉智 敬一<br>（副査）<br>教授 松本 圭史 教授 熊原 雄一                                 |

## 論文内容の要旨

### （目 的）

思春期の発来前のラット卵巢においては  $5\alpha$ -reductase 活性が高く、estrogen に転換されない  $5\alpha$ -reduced  $C_{19}$ -steroids が多量に生合成される。これに対して、思春期以後の卵巢では  $5\alpha$ -reductase 活性は低くなり、そのため  $5\alpha$ -reduced  $C_{19}$ -steroids の産生は思春期発来前に比し極めて少なくなり、estrogen に転換される androstenedione, testosterone の産生が増加することが明らかにされている。このことから卵巢における  $5\alpha$ -reductase 活性の増減は思春期発来の過程に重要な意義を有していると思われるが、その調節機序については知られていない。従って、その機序を内分泌学的に解明するために本研究をおこなった。

### （方 法）

実験には Sprague—Dawley 系雌ラットを用いた。

- 21日令で下垂体摘除をおこなったのち、24日令より1日あたり NIH—LH—S 19 1～90  $\mu$ g, NIAMD—Rat—FSH—B—1 10 ないし 50  $\mu$ g,  $5\alpha$ -androstane—3 $\alpha$ ,  $17\beta$ -diol 1mg, testosterone 1mg または estradiol— $17\beta$  20  $\mu$ g を各群 4～13匹のラットに3日間単独皮下注射し、27日令で屠殺した。
- 生後5日令の雌ラットに testosterone 250  $\mu$ g を投与して排卵および黄体形成のない成熟ラット（androgen—sterilized rat）を作製したのち、64日令で下垂体を摘出し、その3日後より1日あたり NIH—LH—S19 20  $\mu$ g, NIH—FSH—S 12 200  $\mu$ g または、estradiol— $17\beta$  40  $\mu$ g を3日間投与し、70日令で屠殺した。なお 1) および 2) 実験群とも下垂体摘除後 saline 0.5 ml を同ース

ケジュールで皮下投与したものを対照群とした

- 3) 幼若ラット卵巢の homogenates (1.2–5mg) は [ $^{14}$ C]–testosterone (3.6nmol : 0.2  $\mu$ Ci / tube) を, 成熟ラット卵巢の homogenates (5–20mg) は [ $^{14}$ C]–4–androstene–3, 17–dione (5.2 nmol : 0.3  $\mu$ Ci / tube) を基質として, NADPH 存在下, 37 °C で30分間 incubate した。産生された代謝物を抽出し, paper chromatography により各種の C<sub>19</sub>–steroid に分離し, 再結晶法により同定した。分離同定された 5  $\alpha$ –reduced C<sub>19</sub>–steroid の総和から 5  $\alpha$ –reductase 活性 (nmol / g / h) を求めた。卵巢組織中の内因性 testosterone と progesterone の濃度を radio-immunoassay により測定したが, 10 mg 組織あたりそれぞれ 0.01, 0.07 nmol 以下であり, 内因性 steroids による酵素活性への影響は考慮しなくてよいことが分った。

(成 績)

- 1) 形態学的変化 : 幼若ならびに成熟ラットとも下垂体摘除 (Hypox) により卵巢および子宮重量は有意に減少した。この際幼若ラットの卵巢重量は FSH の投与により, 子宮重量は FSH, 5  $\alpha$ –androstane–3  $\alpha$  17  $\beta$ –diol または estradiol–17  $\beta$  の投与により回復したが, LH の投与は卵巢および子宮重量に対し全く影響を与えなかった。また, 下垂体摘除成熟ラットの子宮重量は estradiol–17  $\beta$  により回復したが, FSH ならびに LH の投与は, 卵巢と子宮重量に有意な増加をもたらさなかった。

Hypox をおこなうとラットの卵巢間質細胞ならびに卵胞組織は萎縮をきたすが, 間質細胞は LH 投与により dose dependent に, また卵胞は FSH の投与により増大を示した。

- 2) 5  $\alpha$ –reductase 活性 : 27 日令ラットの 5  $\alpha$ –reductase 活性の Mean  $\pm$  S. D. 値 (nmol / g / h) は無処置群では 421  $\pm$  209 であるが, Hypox により 256  $\pm$  94 と有意な低下を示した。

Hypox をおこなったのち LH 1–9  $\mu$ g を投与した群では 281–1960 と dose dependent に有意に上昇したが, FSH 10  $\mu$ g ならびに 50  $\mu$ g 投与群では 261  $\pm$  95, 104  $\pm$  32 と活性の上昇はまったくみられなかった。また 5  $\alpha$ –androstene–3  $\alpha$ , 17  $\beta$ –diol, testosterone または estradiol–17  $\beta$  投与後の 5  $\alpha$ –reductase 活性はそれぞれ 356  $\pm$  13, 170  $\pm$  16, 336  $\pm$  50, であり, Hypox 群 (264  $\pm$  95) に比して有意な上昇を認めなかった。

70 日令ラットの 5  $\alpha$ –reductase 活性は, 無処置群では 73  $\pm$  10 であり, Hypox により 40  $\pm$  7 と, 幼若ラットにみられたと同様の有意な低下を示した。Hypox をおこなったのちに LH を投与すると 421  $\pm$  144 へと有意な活性の上昇を示したが, FSH 投与にては 54  $\pm$  10, estradiol–17  $\beta$  投与においても 62  $\pm$  15 と変動しなかった。

(総 括)

- 1) 幼若及び成熟ラット (androgen–sterilized rat) 卵巢における 5  $\alpha$ –reductase 活性は FSH ではなく LH によって調節されており, この調節は性ステロイドホルモンを介しておこなわれるものではないことが明らかにされた。
- 2) 5  $\alpha$ –reductase は主として間質および内莖膜細胞に局在している可能性が示唆された。

## 論文の審査結果の要旨

齧歯類の幼若期卵巢においては  $5\alpha$ -reductase 活性が極めて高いが、成熟期になると低下することから、 $5\alpha$ -reductase の増減は思春期発来過程に重要な意義を有する。しかしながら、その調節機構については知られていない。著者は幼若ならびに成熟 (androgen - sterilized) ラットに FSH, LH, androstenediol, testosterone, estradiol を負荷し、その卵巢のホモジネートを用いて paper - chromatography および再結晶法により  $5\alpha$ -reduced  $C_{19}$  steroids を同定して  $5\alpha$ -reductase 活性を求めた結果、 $5\alpha$ -reductase は LH によって調節されており、この調節は性ホルモンを介しておこなわれるものではないことを明らかにした。本研究はその独創性からみて学位論文に値するものと思われる。