



Title	幼若ラット卵巣における性ホルモン生合成に及ぼすプロラクチンの影響
Author(s)	高田, 満
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33828">https://hdl.handle.net/11094/33828</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。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	たか 高	だ 田	みつる 満
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	6 2 2 4	号
学位授与の日付	昭和 58 年 12 月 1 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	幼若ラット卵巢における性ホルモン生成に及ぼすプロラクチンの影響		
論文審査委員	(主査) 教授 倉智 敬一		
	(副査) 教授 山野 俊雄 教授 松本 圭史		

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### (目 的)

幼若ラット卵巢で、主に生合成される性ホルモンである  $5\alpha$ -androgen は、間細胞および萊膜細胞で生合成され、LHにより調節されていること、および  $17\beta$ -ol-dehydrogenase は顆粒膜細胞にあり、FSHにより調節されていることが明らかになっている。しかし、 $5\alpha$ -androgen 生合成に対する Prolactin (PRL) の作用は解明されていない。本研究では PRL の  $5\alpha$ -androgen 生合成に対する直接作用の有無を検索した。

#### (方法ならびに成績)

#### (方 法)

実験には Sprague-Dawley 系雌ラットを用いた。血中 PRL 値を上昇させるために、21日令で他の成熟雌ラットから摘出した下垂体を左右の腎皮膜下に1個ずつ移植した。この下垂体移植処置の対照として腎皮膜に注射針を刺入する処置を行ない sham operation とした。これらのラットは26日令で下垂体摘除 (hypox) を行ない、2群に分け、hypox 後3日目より、それぞれに NIH-LH-S19 (5  $\mu$ g/day) または、saline (0.5 ml/day) を3日間投与し、32日令で屠殺し、卵巢及び血液を採取し、それぞれ  $-80^{\circ}\text{C}$  および  $-20^{\circ}\text{C}$  にて保存した。下垂体移植群2群 (Hypox + PRL, Hypox + PRL + LH), sham operation 群2群 (Hypox, Hypox + LH) の計4群につき実験を行なった。使用直前に解凍した卵巢の homogenates (1~12mg) と  $[^{14}\text{C}]-4$  androstene-3, 17-dione (7nmol : 0.4  $\mu$ Ci / tube), NADPH を  $37^{\circ}\text{C}$ , 30分間 incubate した。産生された代謝物を抽出し、paper chromatography により分離し、再結晶法により同定した。分離・同定された  $5\alpha$ - $\text{C}_{19}$ -steroids,  $17\beta$ -

OH-C<sub>19</sub>-steroids のそれぞれの総和から、5 $\alpha$ -reductase, 17 $\beta$ -ol-dehydrogenase 活性 (nmol/g/h) を求めた。次に卵巢homogenates (6 mg または 12 mg) と [<sup>3</sup>H]-progesterone (2nmol : 1  $\mu$  Ci/tube), NADPH を 37°C, 1時間 incubate した。産生された代謝物を抽出し, paper 及び column chromatography により, 16種の steroids に分離し, 再結晶法により同定した。同定された steroids から 5 $\alpha$ -C<sub>19</sub>-steroids, total C<sub>19</sub>-steroids 及び C<sub>17</sub>-OH-+C<sub>19</sub>-steroids (17-hydroxylase活性) それぞれの総和を求めた。実験に供した卵巢中に含まれる testosterone・progesterone 濃度を RIA により測定したが, それぞれ, 0.01 nmol/10mg tissue 0.03 nmol/10mg tissue 以下で, 代謝物の定量による酵素活性測定にはほとんど影響しないものと思われた。採取しておいた血液から, RIA により PRL (ng/ml) を測定した。

#### (成 績)

- ①下垂体移植や LH の投与は体重, 子宮重量, 卵巢重量に有意な変化を及ぼさなかった。
- ②血中 PRL 値は sham operation の 2 群 (Hypox, Hypox+LH) では低値 [4.8 $\pm$ 4.5 (M $\pm$ SD), 2.7 $\pm$ 1.3 ng/ml] で, 下垂体移植した 2 群 (Hypox+PRL, Hypox+PRL+LH) では著明に上昇した (97.3 $\pm$ 53.8, 92.1 $\pm$ 46.2 ng/ml)。
- ③5 $\alpha$ -reductase 活性は Hypox 群で 746.6 $\pm$ 193.4 nmol/g/h であり, Hypox+PRL 群では 533.7 $\pm$ 95.7 nmol/g/h と上昇しなかったが, Hypox+LH 群で 1072 $\pm$ 222.7 nmol/g/h と有意に上昇した。Hypox+PRL+LH 群では 2176 $\pm$ 420.3 nmol/g/h とさらに上昇した。
- ④下垂体移植や LH 投与は 17 $\beta$ -ol-dehydrogenase 活性に影響を及ぼさなかった。
- ⑤progesterone から産生される total C<sub>19</sub>-steroids の基質に対する比率は Hypox, Hypox+PRL, Hypox+LH, Hypox+PRL+LH の 4 群で卵巢 6 mg 使用群では 2.2%, 0.8%, 9.0%, 1.1%, 12 mg 使用群では 3.9%, 1.7%, 18.0%, 2.3% といずれも LH の投与により著増したが, PRL は C<sub>19</sub>-steroids の基礎値も LH によって増加した値とともに減少させた。また, Hypox+PRL+LH 群では生成された C<sub>19</sub>-steroids は 5 $\alpha$ -C<sub>19</sub>-steroids であって C<sub>19</sub>-4-ene-3-Ketosteroids (androstenedione, testosterone) の生成を認めなかった。
- ⑥17-hydroxylase 活性は, Hypox, Hypox+PRL, Hypox+LH, Hypox+PRL+LH の 4 群でそれぞれ, 24, 11, 106, 22 nmol/g/h となり, LH 投与で有意に上昇し, これに PRL を併用すると抑制が認められた。

#### (総 括)

- ①幼若ラット卵巢における 5 $\alpha$ -reductase 活性は LH に dependent であるが, PRL はこの作用を増強した。
  - ②移植下垂体から有意の LH が分泌されていないことは, Hypox+PRL 群の 5 $\alpha$ -reductase 活性が Hypox 群より増加していないことで知られた。
  - ③progesterone からの C<sub>19</sub>-steroids 生合成の成績から, PRL は 17-hydroxylase 及び C<sub>17</sub>-C<sub>20</sub> lyase 活性を著明に抑制するものと推測される。
- 以上の成績から, ラットにおいて PRL は卵巢の androgen 生合成を抑制し, さらに 5 $\alpha$ -reductase

を活性化して、この androgen を  $5\alpha$ -androgen に転換することが明らかになった。また、Estrogen 生合成の前駆物質になる androstenedione, testosterone の生成は、PRL により著明に抑制されることを示した。

#### 論文の審査結果の要旨

本論文は幼若ラットの腎皮膜下に下垂体を移植して in vivo で、高プロラクチン環境を作り、その卵巣における各ステップのステロイドホルモン生合成過程の代謝物を定量することによって各ステップの生合成酵素活性を測定した。その結果、高プロラクチン状態は androgen の生合成を抑制し、かつ  $5\alpha$ -reductase 活性を上昇させることから estrogen の生成が減少するプロセスを明らかにした。この成績は高プロラクチン血症性無排卵の原因の1つとしてプロラクチンに卵巣への直接作用があることを示唆する成績であって、新知見と言えよう。