



Title	エストロゲン投与によるゴナドトロピンの2相性変動の発生機序
Author(s)	永原, 廉士
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34997
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	永	原	やす	ひと
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	6975	号	
学位授与の日付	昭和	60年	8月	2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	エストロゲン投与によるゴナドトロピンの2相性変動の発生機序			
論文審査委員	(主査) 教 授 谷澤 修			
	(副査) 教 授 松本 圭史 教 授 宮井 潔			

論文内容の要旨

(目的)

正常月経周期婦人の卵胞期にエストロゲンを大量投与すると、血中ゴナドトロピンは、初期には抑制され、次いで反跳的に放出され、排卵機構に重要であることが知られている。このゴナドトロピンの2相性の変動の調節部位は、①主に視床下部に存在する、②主に下垂体に存在する、③その両者にあるとの3通りの説が考えられている。ヒトにおいては、実験方法論的に実証は難しいが、今回間脳からのLH-RH分泌の指標としてゴナドトロピンの律動性変動を調べ、また下垂体の反応性の指標として、外来性LH-RH投与後のゴナドトロピン分泌の変動を観察し、ヒトにおけるエストロゲンの作用部位を明らかにせんとした。

(方法ならびに成績)

【方法】 21歳から32歳の正常月経周期を有する婦人6例を対象とした。月経周期7日目から10日目の卵胞期中期に結合型エストロゲンであるプレマリン20mgを1回静注すると、血中ゴナドトロピンはプレマリン投与直後から低下し、約12時間で最低値になり、約44時間でプレマリン投与前値に復し、約56時間にはほぼ最高値になることが分かっているので、ゴナドトロピンの2相性分泌の調節機序を調べるために、血中ゴナドトロピンの低下しているプレマリン投与後8時間と、上昇中であるプレマリン投与後56時間を実験時点として選び、LH-RHに対する反応性と律動的分泌を調べた。

1) LH-RHテスト

まず第1周期にプレマリン20mgを1回静注し、その投与前2時間と投与後8時間にLH-RHテストを行なった。LH-RHテストはLH-RH 2.5 μgを1回静注し、LH-RH投与前、投与後15分、30分、60分、120

分に採血を行ない、血中LH, FSHを測定した。次の月経周期にLH-RHテストをプレマリン投与前と投与後56時間に行なった。

2) 律動的分泌

LH-RHテストを施行した次の月経周期の同時期に、プレマリン20mg静注し、プレマリン投与前3時間、投与後8時間および56時間に15分毎の採血を各々3時間行ない、血中のLH, FSHをRIAにて測定した。この測定系の測定内変異係数は、LH 11.6%, FSH 9%である。ゴナドトロピンのpulseの定義は、前2点のゴナドトロピン値の平均値より、LHまたはFSHの測定内変異係数の2倍以上の上昇を認めたものとした。

【成績】

1) LH-RHテスト

プレマリン投与後8時間のLH-RHテストの結果をプレマリン投与前のそれと比較すると、LHのnet increase(以下△LH)は、プレマリン投与前にくらべ、15分後、30分後において有意($P < 0.05$)に減少していた。FSHのnet increase(以下△FSH)もLH-RH投与後30分値が、プレマリン投与前より有意($P < 0.05$)に減少していた。次にプレマリン投与後56時間におけるLH-RHテストの結果をプレマリン投与前と比較すると、△LHはプレマリン投与前に比べ15分、30分、60分で有意($P < 0.05$)に増加していた。△FSHも同様に30分、60分において有意($P < 0.05$)に増加していた。

2) 律動的分泌

プレマリン投与前と投与後8時間および56時間におけるゴナドトロピンの基礎分泌値、pulseの頻度とpulseの前値よりの増加値(以下増加値)を比較検討した。LHの基礎分泌値は、プレマリン投与前値の $9.9 \pm 0.9 \text{ mIU}/\text{ml}$ が、プレマリン投与後8時間に $7.6 \pm 1.0 \text{ mIU}/\text{ml}$ と有意($P < 0.05$)に抑制され、プレマリン投与後56時間には $24.7 \pm 4.5 \text{ mIU}/\text{ml}$ と有意($P < 0.05$)に促進されていた。一方FSHの基礎分泌値の変動もLH同様の傾向を示した。LHのpulseの頻度は、3時間当たり投与後8時間で 2.3 ± 0.5 回、投与後56時間で 1.8 ± 0.2 回とプレマリン投与前の 1.8 ± 0.5 回に比し有意差はなかった。FSHのpulseの頻度もLH同様、プレマリン投与前、投与後8時間および投与後56時間の間で、有意差は認めなかった。次にLH増加値はプレマリン投与前の $3.3 \pm 0.5 \text{ mIU}/\text{ml}$ が、投与後8時間に $2.4 \pm 0.2 \text{ mIU}/\text{ml}$ と減少したが、有意差はなかった。プレマリン投与後56時間に $13.7 \pm 4.2 \text{ mIU}/\text{ml}$ とプレマリン投与前に比べ有意($P < 0.05$)に増加していた。一方FSHの増加値は、プレマリン投与前、投与後8時間、投与後56時間で有意な変動を示さなかった。

(総括)

以上の成績をまとめるとまず第一にLH-RHに対する下垂体のLH分泌反応は、エストロゲン投与前に比較して、プレマリン投与後8時間には有意に抑制され、プレマリン投与後56時間に有意に促進されていることが明らかになった。第二にLHの律動的分泌の頻度は、エストロゲン投与前および投与後8時間、56時間において差がないことより、視床下部でのLH-RHの放出頻度が変わらないと考えられ、視床下部でのLH-RH神経細胞に対するエストロゲンの抑制作用は少ないことが示唆された。以上のことより、ヒトにおけるエストロゲンによるゴナドトロピンの2相性変動は、主として下垂体への直接作用に

よるものと考えられた。

論文の審査結果の要旨

この論文は、正常月経周期婦人において、エストロゲンを投与すると、血中ゴナドトロピンが初期の抑制後、急上昇する際の作用部位を調べている。その結果は、この期間を通じてゴナドトロピンの pulsatileな分泌パターンは変化しないが、LH-RHに対する下垂体の反応性は、初期には抑制され、reboundの時期には促進されていたので、主として下垂体がエストロゲンの作用部位であることを明らかにしたもので、新知見を加えたものと考えられる。