



Title	幼若ラット精巣におけるステロイド生合成に対する高プロラクチンの直接的影響
Author(s)	流田, 智史
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35289">https://hdl.handle.net/11094/35289</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=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">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)	流れ	だ	とも	ふみ
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7661	号	
学位授与の日付	昭和	62年	3月	26日
学位授与の要件	医学研究科病理系専攻			
	学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	幼若ラット精巣におけるステロイド生合成に対する高プロラクチン の直接的影響			
論文審査委員	(主査) 教授 松本 圭史			
	(副査) 教授 園田 孝夫 教授 北村 幸彦			

### 論文内容の要旨

#### [目的]

高プロラクチン(PRL)血症が女性におこると、無月経と不妊が生じることが知られている。高PRLは、視床下部、大脳辺縁系に作用し luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) 分泌を抑制し下垂体からの LH 分泌を減少させる。また高PRLは卵巣に直接的に作用しプロゲスチン、エストロゲン産生を減少させている。

男性においても女性よりは稀であるが、高PRLは性欲低下、インポテンツ、精巣機能異常などの症状を示し不妊症を誘発する。しかし一方、PRLは生腺刺激ホルモンの作用を増強し、精子形成、アンドロゲン産生を促進することもある。高PRLは女性と同様に一般的に LH の分泌を抑制するが、高PRLの精巣に対する直接の影響は未だ明らかでない。しかし、その解明はプロラクチンの性腺機能の抑制と促進の機序を解明する為に必要であると考えられる。

本研究では精巣におけるステロイド生合成に対する高PRL血症の直接の影響を検討するため、下垂体を摘出した幼若ラットを使用し、精巣でのプロゲスチンから男性ホルモン合成に関与する諸酵素に対する高PRLの直接的制御機構を検討した。

#### [方法]

- (1) 精巣に対する種々の用量の LH の作用：オスSDラットの下垂体を生後22日に摘出し、25日から3日連続LH(NIAMD-oLH-23)を1, 3, 9, 27 μg/day皮下注射し、翌日28日に断頭し、精巣を摘出した。
- (2) 高PRL血症の誘導：7週令の成熟雄ラットの下垂体2コを幼若雄ラット腎皮膜下に移植し高PRL

L血症を誘導した。ラジオイムノアッセイによる血清PRL値は移植後ラットで65-69ng/ml、非移植ラットでは2ng/ml以下であった。

- (3) 精巣に対する高PRLの直接的影響：生後21日に下垂体移植術または偽手術をし、7日後下垂体を摘出し、移植後9日目から3日連続LH 9μg/dayを皮下注射し、翌日（生後32日）に断頭して精巣を摘出した。
- (4) 酵素活性の測定：摘出した精巣をホモゲナイズし [<sup>14</sup>C]-androstenedione または [<sup>3</sup>H]-progesterone を基質とし、NADPH存在下で34°C、30分間 incubate した。産生ステロイドを抽出し、数回のペーパークロマトグラフィで各分画に分け再結晶法により同定した。測定した酵素活性 (ng/testes/h) は 5α-reductase, 17β-ol-dehydrogenase, 17-hydroxylase で、それぞれの酵素で產生された steroids 量の総和により求めた。

また、摘出した精巣をホモゲナイズし、HCG/LHレセプターを測定した。

#### [成績]

##### (1) 下垂体を摘出した幼若ラット精巣のステロイド生合成に及ぼすLHの影響

下垂体を摘出すると 5α-reductase, 17β-ol-dehydrogenase, 17-hydroxylase の 3 つの活性は著しく低下した。下垂体摘出後 LH を投与すると 5α-reductase は LH : 3 μg/day で有意に上昇し、LH : 9 μg/day で下垂体摘出時の 5 倍の最高値に達した。17β-ol-dehydrogenase と 17-hydroxylase 活性は LH : 9, 27 μg/day で有意に上昇した。以上のことから 3 つの酵素に対する LH の minimum effective dose は 9 μg/day であることがわかった。

##### (2) 下垂体を摘出した幼若ラット精巣のステロイド生合成に及ぼす高PRL血症の直接的影響

下垂体摘出後 LH を投与すると、前の実験と同様に 3 つの酵素活性は上昇した。しかし、高PRLだけでは 3 つの酵素活性は上昇しなかった。さらに下垂体を摘出し高PRL血症を誘導し、LHを投与した。5α-reductase 活性は LH のみで誘導される活性の約 2 倍に上昇した。逆に、17-hydroxylase は LH のみで誘導される活性の約 2 分の 1 に低下した。17β-ol-dehydrogenase 活性は変化しなかった。

以上より、高PRL血症は、LHで誘導される 5α-reductase 活性上昇を増強し、LH誘導性の 17-hydroxylase 活性上昇を抑制した。

精巣の HCG/LH セレプターは、下垂体を摘出すると 87 fmol/testes、高PRL になると 171 fmol/testes と增加、さらに高PRL血症で LH を投与すると 358 fmol/testes と増加を示した。

#### [総括]

高PRL血症は、下垂体を介さないで、精巣のステロイド生合成に対して直接的な作用を示し、LH レセプターを増加し、LH 誘導の 5α-reductase 活性上昇を増強したが、LH による 17-hydroxylase 活性の誘導は抑制した。5α-reductase 活性上昇は高PRLによる LH レセプターの増加によつても説明できるが、LH 誘導性の 17-hydroxylase 活性抑制は postreceptor mechanism によると考えられる。

高PRLは精巣に直接的に作用し、精巣のテストステロン生合成を促進 (LH レセプターの増加) ま

たは抑制（ $5\alpha$ -reductase活性上昇，17-hydroxylase活性の抑制）することが明らかになった。プロラクチンが精巣アンドロゲン産生に抑制的または促進的に作用するのは、高プロラクチンの程度、動物の種差、ゴナドトロピンの分泌状態等の条件により決定されるのであろう。

#### 論文の審査結果の要旨

高プロラクチン血症は女性では排卵障害をおこすが、男子においても性腺機能低下をおこすことがある。

その機序の解明の一つとして、下垂体摘出ラットを使用し、プロラクチンの精巣テストステロン生合成に対する直接的作用を検索した。その結果、多量のプロクラチンは精巣に直接的に作用し、 $5\alpha$ -レダクターゼ活性を上昇させ、17-ハイドロオキシラーゼ活性を抑制することを明らかにした。以上により、テストステロンの生合成は減少する。学位論文として価値あるものと考える。