

Title	クロミフェンによる排卵誘発機序における排卵前期のLH放出促進効果
Author(s)	清水, 郁也
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35620
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	清 水 郁 也
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 7 5 3 7 号
学位授与の日付	昭 和 6 2 年 2 月 1 3 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	クロミフェンによる排卵誘発機序における排卵前期の LH 放出促進効果
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]

無排卵婦人に非ステロイド系抗エストロゲン剤である clomiphene citrate (CL) を投与すると排卵が惹起されることにより、CL は排卵誘発剤として臨床時に広く用いられている。CL は視床下部—下垂体系に対し antiestrogen として作用し、その結果、卵巣性エストロゲンの中枢に対する negative feedback 作用を阻害することにより排卵期の gonadotropin 分泌を増加させ、卵胞の発育を促すことがその主たる排卵誘発機序と考えられている。しかしながら、CL は下垂体において antiestrogen 作用のみならず estrogen 作用をも発揮すること、かつその効果の持続は長時間に及ぶことが知られており、CL により排卵が誘発される機構の詳細は未だ明らかではない。したがって、本研究では、去勢成熟雌ラットをモデルとして、CL の排卵前期における LH 放出に及ぼす影響を明らかにするとともに、CL 投与後の下垂体 GnRH receptor (GnRH-R) ならびに estrogen receptor (ER) の変動を検索することによって、CL の排卵誘発機序の一端を解明しようとした。

[方 法]

8 週齢の Wistar 系去勢雌ラットに CL 200 μ g または estradiol (E_2) 5 μ g を腹腔内に単独投与、あるいは CL 200 μ g 投与後に estradiol (E_2) 5 μ g の追加投与をした後、経時的に断頭屠殺し、以下の測定を行った。

- 1) 血中 LH を RIA にて測定した。
- 2) 下垂体膜分画の GnRH-R を [125 I] D-Ala⁶-desGly¹⁰ GnRH を ligand として測定した。同時に GnRH-R の変動に対するステロイド特異性を検討するため、去勢雌ラットに E_2 5 μ g, progesterone

(P)50 μ g, または dihydrotestosterone (DHT) 50 μ g をそれぞれ投与したのち, 下垂体 GnRH-R 量を測定した。

3) 下垂体細胞質分画ならびに, 核分画の ER を [3 H]E₂ を ligand として exchange assay により測定した。

なお, 統計的有意差の検定には Student's t-test を用いた。

[成績]

1) 去勢 2~3 週後の血中 LH は 250 \pm 44 ng/ml であり, CL または E₂ の単独投与によりそのレベルは有意に低下し, 投与 72 時間後に至っても前値には復さなかった。しかしながら, CL の投与 48 時間後に E₂ を追加投与するとその 24 時間後に血中 LH は 581 \pm 170 ng/ml と有意に (P < 0.05) 上昇し, 下垂体からの LH の放出が認められた。

2) Scatchard 分析により, 去勢ラット下垂体 GnRH-R の親和性 (K_d) は 5.8 \pm 0.2 $\times 10^{-10}$ M, 最大結合部位数 (MBS) は 62 \pm 9 fmol/pituitary であった。CL の単独投与を行うと K_d に変化はなかったが, 48 時間後の MBS は 105 \pm 13 fmol/pituitary と有意に増加した。一方, E₂ の投与によっても下垂体 GnRH-R の誘導は認められたが, P, DHT は GnRH-R 量を増加させなかった。

3) CL の単独投与 4 時間後には, 著明な下垂体細胞質 ER の減少と核 ER の増加がみられ, 72 時間後に至ってもその状態は持続したが, CL 投与 48 時間後に E₂ を追加投与すると有意な細胞質 ER の増加, replenishment と核 ER の減少, processing が認められた。

[総括]

1) 去勢成熟雌ラットを用いた研究結果より, CL の priming は E₂ による LH 放出に対し促進的に働くことを明らかにした。

2) CL は estrogen として作用した結果, 下垂体 GnRH-R 含量を増加させたが, この増加が LH 放出機構に関与していることが考えられる。

3) CL の priming のもと E₂ LH 放出は, 下垂体細胞の核内に存在する CLER 複合体が E₂-ER 複合体と置き換わることによってひきおこされるものと思われる。

以上の成績から, clomiphene citrate は無排卵婦人の視床下部-下垂体に対して antiestrogen として作用し, 排卵期の gonadotropin 分泌を高め, 細胞の発育を促すのみならず, 排卵前期においてはむしろ estrogen として下垂体水に作用し, 卵巣性エストロゲンによる LH 放出機構に対して促進的に働く結果, 排卵を惹起する可能性が示唆された。

論文の審査結果の要旨

排卵誘発剤として日常臨床に用いられているクロミフェンは, 視床下部-下垂体系に対し抗エストロゲンとして作用し, その結果, 排卵期のゴナドトロピン分泌を増加させ, 発卵発育を促すことがその排卵誘発機序だと考えられる。しかしながら, 著者らは去勢成熟雌ラットをモデルにした本研究において,

クロミフェンがエストロゲンとして作用した結果、下垂体 GnRH レセプターを増加させること、ならびにクロミフェンの前処置はエストラジオール投与後の LH 放出を惹起させることを初めて明らかにし、クロミフェンが排卵前期においてはむしろエストロゲンとして下垂体に作用し、LH 放出機構に促進的に働く結果、排卵を惹起する可能性を示唆した。従って本研究は極めて独創的なものであり、医学博士の学位に値するものと思われる。