



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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	清	水	郁	也
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	7537	号	
学位授与の日付	昭和	62年	2月	13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 (C L) を投与すると排卵が惹起されることにより、C Lは排卵誘発剤として臨床時に広く用いられている。C Lは視床下部一下垂体系に対し 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、C Lは下垂体において antiestrogen 作用のみならず estrogen 作用をも發揮すること、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、C L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、C L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、C L投与後の下垂体 GnRH receptor (GnRH-R) ならびに estrogen receptor (E R) の変動を検索することによって、C L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 C L 200 μg または estradiol (E₂) 5 μg を腹腔内に単独投与、あるいは C L 200 μg 投与後に estradiol (E₂) 5 μg 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 [¹²⁵I] 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 E₂ 5 μg, progesterone

(P)50 μg, またはdihydrotestosterone (DHT) 50 μg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³H-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±44ng/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±170ng/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 (Kd) は $5.8 \pm 0.2 \times 10^{-10}$ M, 最大結合部位数 (MB S) は 62 ± 9 fmol/pituitaryであった。CLの単独投与を行うとKdに変化はなかったが, 48時間後のMB Sは 105 ± 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, 発育発育を促すことがその排卵誘発機序たと考えられる。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ン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、医学博士の学位に価するものと思われる。