

合成 LH-RH (Luteinizing hormone-releasing hormone) のヒトへの応用

東京医科歯科大学産科婦人科学教室

齊藤 幹 熊坂 高弘 西 望 加藤 廣英
矢追 良正 小山 嵩夫 長岡 成郎

チューレン大学内科教室, ニューオルリンズVA病院内分泌研究所

有村 章 A.V. Schally

はじめに

視床下部の神経細胞から分泌され下垂体門脈系を通り下垂体前葉に達し, その機能調節にあずかる物質は従来下垂体ホルモン放出因子 releasing factor (RF)および内分泌抑制因子 release-inhibiting factor (RIF)とよばれていた. しかしこれら因子のいくつかの化学構造はすでに明らかにされており, またその作用のしくみから考えて, これら物質は因子とよぶよりはホルモン releasing hormone (RH) とするのが適当であろう. FSH-RH, LH-RH による前葉よりの FSH, LH放出制禦の理論は一般に認められている.

これらRHの生物学的特性を明らかにするためには高純度のRHを分離精製しなければならない. このためには数10万~数100万個の動物視床下部を集め, これより各RHフラクションの分離精製をくりかえさなければならない. さらにその化学構造決定に当つては非常な困難性を伴つたと報告されている.

最近 Schally のグループ(松尾他, 1971)は, プタ LH-RH を分離精製し, それは (pyro)Glu-His-Try-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ の構造をもつ decapeptide であることを証明した. さらにこの decapeptide を Merrifield 固相法 (Stewart et al., 1969), または classical method により合成した LH-RH が, 動物実験で強力な LH放出効果を示すことを報告した. われわれは, 合成 LH-RH のヒトへの臨床応用を意図して次の如き基礎的実験を行なつた.

材料および方法

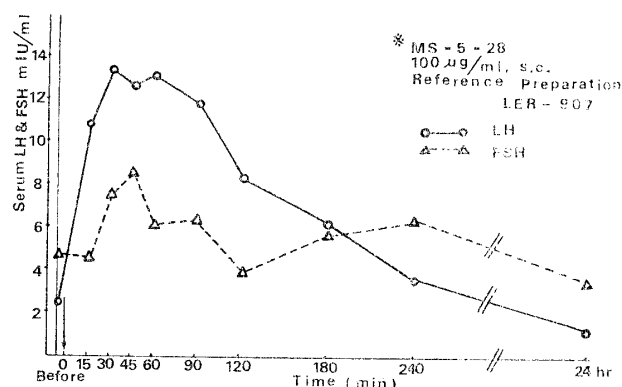
矢内原博士(静岡薬科大学)により合成された LH-RH (MS-5-28) を 0.9%食塩水に溶解 (100 μ g/ml), 濾過滅菌し, これを正常健康男子7名に皮下注射した. その後経時的に採血し, 血清 LHおよびFSH値を double antibody radioimmunoassay (RIA)により測定した. 同時に注射前後の血圧, 脈搏その他局所および全身反応を観察し, 副作用の有無を検討した. ¹²⁵Iによるラベル用として NIHより提供された Human LH (LER-960), Human FSH (LER-1366) を, 第一抗体としては NIHの Anti Human LH (Batch #1), Anti Human FSH (Batch #3) をそれぞれ使用した. reference preparation として LH, FSHとも LER-907 を用い, その標準曲線より検体中の LH, FSH濃度を求め, これを 2nd IRP-HMG (international reference preparation, human menopausal gonadotropin) mIU (milli international units)/ml 血清に換算し, 平均値で示した.

成績

1) 血清 LHの変動 図1に示す様に血中 LH は LH-RH 注射後15分で著明に上昇, 30~60分でピークを示し, 以後漸減, 注射後4時間で投与前値に復した. 投与前平均値は 2.5 mIU/ml, 15分で10.7, 30分で13.4, 60分で13.2, 4時間で 3.8 mIU/ml であり, 最大増加の平均は投与前値の 529%であつた.

2) 血清 FSHの動態 血中 FSH は LH-RH

図1 Serum LH, FSH levels after administration of LH-RH* in normal men



注射後30分で明らかな増加を示し、45分でピークに達しその後漸減するが、4時間後でもなお幾分の高値を示した。投与前平均値は 4.7 mIU/ml, 15分で 4.3, 30分で 7.3, 45分で 8.5, 4時間で 6.4, 24時間後で 3.8 mIU/ml である。最大増加の平均は投与前値の 180%であった (図1)。

3) 副作用 LH-RH 投与による血圧, 脈搏の変動はほとんどなく, その他一般状態, 局所反応にも異常は認められなかった。

考 案

RHのヒトへの応用については, いくつかの予報的報告がなされている。五十嵐ら (1968) はウシ視床下部からの partially purified FSH-RF を14名の無排卵症患者に点滴静注し3例に排卵を, また4例中3例に血清 FSHの上昇を認めた。McCann グループ (Root et al., 1969) は, ヒツジ視床下部の crude acetone-acetic acid extracts を thioglycollate で処置したものを3名の小児に静注, 血漿 LHが短時間で上昇することを認めた。Schally らグループ (Kastin et al., 1969) は, ブタ視床下部から抽出した LH-RH を8例の男女に静注し, 25分以内に血清 LH, FSHの上昇を認めた。この際, LHの平均増加が 3.7倍, FSHは 2.2倍であったと述べている。

46年10月東京で開催された第7回国際不妊学会でSchally, Arimura ら (1971) は, ブタ LH-RHの構造にもとづいて合成した LH-RH は, 動物実

験上で天然と全く同じ生理作用をもち, LHおよび FSH放出効果を示すことを報告し, LH, FSHは同一の視床下部ホルモンによりその分泌が調節されているとのべている。今回の我々の臨床成績でも LH-RH 注射後, 血中 LH, FSHとも上昇しそれを裏づけている。さらに皮下注射で充分に有効であり認むべき副作用のないことを示している。

五十嵐 (1971) は上記国際不妊学会で, (pyro) Glu-Glu(NH₂)-Ala-NH₂ の構造を有する tripeptide は in vitro, in vivo でともに LH-RH 作用を示すと報告している。peptide の構造, 生物活性の関連々係については, 今後の研究に待たねばならない。

おわりに

LH-RH, FSH-RHを用い下垂体の人工調節を介して性機能の調節が可能であるという理論の展開から, 下垂体前葉機能診断, 排卵の誘発, 月経周期の移動, 黄体機能不全症の治療, さらに男性不妊症などに RHを用い, 効果をあげるであろうことが期待される。

文部省科学研究費 (2) - 70075の援助に感謝する。

文 献

- Matsuo, H., Baba, Y., Nair, R.M.G., Arimura, A. and Schally, A.V. (1971): Biochem. Biophys. Res. Commun. 43: 1334.
- Stewart, J.M. and Young, J.D. (1969): Solid Phase Peptide Synthesis, W.H. Freeman & Co.
- Igarashi, M., Yokota, N., Ehara, Y., Mayuzumi, R., Hirano, T., Matsumoto, S. and Yamasaki, M. (1968): Am. J. Obst. & Gynec. 100: 867.
- Root, A.W., Smith, G.P., Dhariwal, A.P.S. and McCann, S.M. (1969): Nature, 221: 570.
- Kastin, A.J., Schally, A.V., Gual, C., Midgley, A.R., Jr., Bowers, C.Y. and Diaz-Infante, A., Jr. (1969): J. Clin. Endocr. 29: 1046.
- Schally, A.V., Kastin, A.J. and Arimura, A. (1971): VII World Congress of Fertility & Sterility (Abstract). p. 116, 17-25 Oct., 1971, Tokyo.
- Igarashi, M. (1971): VII World Congress of Fertility & Sterility (Abstract). p. 31, 17-25 Oct., 1971, Tokyo.

(No. 2499 昭46・12・13受付)