

シンポジウム

排卵と FSH 及び LH の関係

LH 分泌機序とくに LH trigger factor に関する研究

秋田大学医学部産科婦人科学教室

助教授 福島 峰子

共同研究者 奥山紅子, 成田章子, 渡辺周次

排卵に於ける FSH, LH の役割の重要性は諸家の認めるところであるが, その分泌機序にはなお未知なところが少なくない. Schally グループによる LH-RF のアミノ酸構造決定(1971)以来 LH-RF により LH, FSH 分泌ともに刺激され, LH-RF はすなわち FSH-RF でもあり得るという一元説が一部でかなり有力視されてきている(1971). しかし gonadotropin を FSH, LH に分離測定して検討すると, その分泌動態はかなり特異的な解離があり, そこには RF により下垂体に生成された FSH, LH を何か下垂体 level で control している機序を考えさせる. とくに LH は排卵期のみ急峻なピークをつくる臨床的事実から, LH 放出には特定の機構の存在が推定され, われわれはこの点の研究をすすめて新たな LH 放出因子 (RF と区別するため, LH trigger factor = LH-TF と呼ぶことにする) を発見し得たので今回はこの点に焦点を絞り報告することにする.

第1章 LH 放出因子の文献的考察

視床下部-下垂体系で中心的役割を演じている性因子たる, いわゆる LH 放出因子または放出ホルモンに関する研究の現況を検討すると次の様にまとめられる.

- 1) RF は releasing のみとの立場: (Samli & Geschwind(1967), Crighton et al(1968))
- 2) RF は synthesis と releasing を行なうとする立場: (Jutisz, (1966) (1967), Guillemine (1965), Evans & Nikitovitch-Winer(1965))
- 3) synthesis と releasing action は分離可能であるとの主張: (Estep et al(1967), Samli et al(1968), Wakabayashi et al(1968))
- 4) inhibitory protein および stimulatory protein の生成—特に dopamine の作用に関連して— (Schneider & McCann(1969)(1970))
- 5) mass action type direct feedback control (Kastin

et al(1971))

6) RF と SF(synthesizing factor) の存在—特に視床下部 FSH 合成に関して— (Corbin et al(1970))

7) RF と IF の存在 (Prabhaker & Lalita (1970), Hipkin(1970))

8) RF と下垂体前葉の prohormone (Dasgupta(1967), Samli & Geschwind(1967))

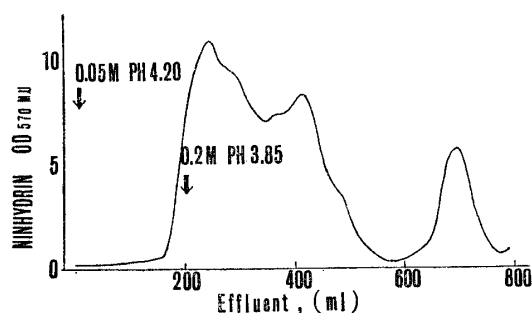
以上要するに LH 分泌には ACTH 分泌のごとく生成と放出が分離して考えられ, releasing factor (RF) は放出のみに関与するとするもの, また生成と放出の両者に関与するとするもの, さらに放出についても RF のごとき特定因子によるのではなく前葉内の LH 量濃度によつて放出が control される (質量作用) だけであるとするものがある. 前葉で生成されるものは不活性の prohormone であり, これを活性化するのは RF であるとの説に従えば, この時の RF は活性をたかめて質量作用により放出を司ることになる. また estrogen により前葉 LH の放出を促進する peptide または protein が生成されることを推定しているものもある.

いずれにしても RF のほかに LH 放出に関与する factor を実証した業績は, 私の散見するところまだ発見し得なかつた. われわれは Schneider & McCann の意見に類似し LH 放出に関与する factor を下垂体中に認め得たがこのものが彼らが推定する下垂体に於ける stimulatory protein に相当するか否かは不明である.

第2章 LH-trigger factor (=LH-TF) の分離, 抽出
動物とくに牛の視床下部および下垂体から LH 放出活性物質の分離, 抽出に関して種々検討したところ, 次のような方法で分離し得ることがわかつた. すなわち屠殺直後凍結させた視床下部および脳下垂体を homogenate し十分にアセトン脱脂を行なう. 減圧乾燥後 2 N 醋酸で

抽出, 抽出液を凍結乾燥し, その試料を0.05 M pH 4.2 ± 0.1の pyridin acetate bufferに溶解させ, 塩基性 ion 交換 Sephadex(DEAE-Sephadex A-25) による chromatography にかける. 200ml まで同一 buffer, その後 0.2 M pH 3.85 ± 0.05の pyridin acetate buffer に溶出分離させると, 脳下垂体では3つの ninhydrin 陽性 peak が証明され, これらの peak につき LH放出活性を検討した (Fig. 1).

Fig. 1. Chromatography of bovine pituitary crude extract on DEAE Sephadex column.



第3章 LH 放出活性の証明

実験動物としては Wistar-Imamichi (W-I) または Sprague-Dawley(S-D) 株ラットを使用し, doner に生後70日令 (体重 200 g) 成熟雄, recipient に生後24日令より PMS および HCG で priming して偽妊娠状態にした幼若雌ラットを使用した. 摘出した下垂体および視床下部は多くはたぐちに検定したがそうでない時はアセトン脱脂後凍結保存した.

LH 検定は 卵巣 アスכולビン 酸減少法—福島変法 (1966) によった.

LH 放出活性は次の方法で検討した.

1) in vitro 法

成熟雄下垂体と抽出物質を添加して 200mg% glucose 加 Krebs-Ringer phosphate buffer pH 7.4 または saline 中にて 37°C 2 時間 incubation を行ない medium 中に放出された LH 量を測定する.

2) in vivo 法

成熟雄ラットに抽出物質を軽い ether 麻酔下で静注し, 15 分後に下垂体を摘出, saline で homogenate し trypsin 処理と熱処理でその中の LH-RF と LH を失活させた後たぐちに冷却, 3,000rpm 0°C 10 分で遠心分離をし, その上澄を medium として, 別の無処置下垂体と 37°C 2 時間 incubation して medium 中に放出された LH 量を測定する. これらを LH 放出活性とすると第2章で述べ

た DEAE-Sephadex A-25 column で ninhydrin 陽性物質として分離出来た3つの peak 中, 最後に溶出する peak は抽出物 350μg で 32.5 ± 5.6% の卵巣 アスכולビン 酸減少率 (8 μg NIH-LH 相当) であった. この場合, 下垂体単独群の減少は 9.34 ± 1.88% (1.2 μg NIH-LH 相当) であった.

第4章 LH-TF の化学的性状

得られた粉末は水に溶けるが acetone, ethanol, ether に不溶である. pyridin 氷酢酸に溶解する.

その飽和水溶液は酸味を呈し pH 2.7 であり, 炭酸銅により不溶性青色針状結晶を与えることから2個の carboxyl 基の存在が予想され, ninhydrin 試薬で紫色を呈することから, アミノ基の存在が認められる. 濾紙電気泳動では pH 1.7, 5 N 酢酸中では陰極に移動し, pH 6.0, 0.05 M pyridin acetate buffer では陽極に移動する.

Silica gel-G による薄層 chromatography では n-butanol: acetic acid: water (4 : 1 : 1 v/v %) で Rf 0.16, phenol: water (3 : 1 v/v %) で Rf 0.06 であった.

また生体アミンとくに spermine, spermidine, histamine, putrescine, dopamine などが FSH, LH 放出に関与するとの White et al (1968) の報告もあることから, これら物質の混入の可能性を薄層 chromatography を中心に検討したが, その可能性はほとんどないことが分つた (Fig. 2).

3 N-HCl 中での比旋光度は $[\alpha]_D^{25} + 25$ である.

自動アミノ酸分析計による抽出物の chromatogram は L-aspartic acid と極めて類似の位置に peak が認められるので LH-TF と L-aspartic acid との比較検討が必要である (Fig. 3).

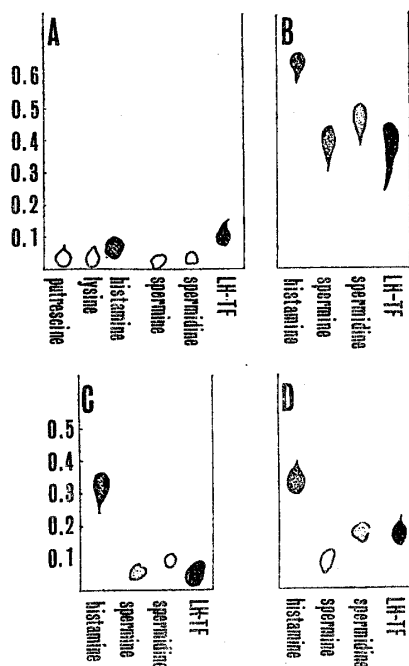
これら抽出物質と Schally らが合成に成功した decapeptide との化学的性状の異同について 2 ~ 3 検討した.

熱に対する安定性: この点は synthetic LH-RF (持田) と比較すると, LH-TF は 70°C 30 分および 100°C 10 分では不活性化は起らないか, 起つても極めて軽度, 80°C 30 分で活性は 10 ~ 15% 減少し, 100°C 30 分では急激な活性の低下をみた. それに対し synth. LH-RF は熱に安定で 100°C 10 分で全く活性の変化を認めなかつた. 然し下垂体性 LH は 70°C 30 分で 75% は活性を失い, 100°C 10 分で殆んど失活した.

酵素とくに trypsin および α -chymotrypsin の影響: LH-TF および synth. LH-RF に trypsin (持田, 1700 HUM/ml) または α -chymotrypsin (エーザイ, 4 chu/ml)

Fig. 2. Thin layer chromatogram of various amines comparing with extracted LH-TF in different solvent.

- A: n-butanol 4, acetic acid 1, dest water 1
 B: metylcellosolve 70, propionic acid 15, dest water 15
 C: phenol 3, dest water 1
 D: n-butanol 6, pyridine 4, acetic acid 1.2, dest water 4.8



を phosphate buffer pH 7.1に溶解させ、37°C10分振盪して作用させ、その後 100°C 5分加熱して酵素作用を中断する。そのような前処置の効果を成熟雄 W-I 株ラット下垂体前葉との37°C 2時間 incubation 実験で下垂体からの LH放出活性を検討すると、LH-TFの方は trypsinにより活性の低下を来たさなばかりか、 α -chymotrypsinでは逆に作用が著明に増強された。

一方 synth. LH-RFは trypsinでも α -chymotrypsinでも殆んど完全に活性の消失をみた。

これらの結果は synth. LH-RFと LH-TFが全く化学的構造を異にするものであることを示している。LH-TFで α -chymotrypsinにより作用が増強する点はわれわれの抽出物の構造を知る上で興味ある今後の問題である。

第5章 LH-TFの生物活性

1) 前葉—視床下部— LH-TF添加群が前葉—視床下部対照群より有意に medium 中 LH含量の増加を示したのはもちろんであるが、前葉に視床下部を添加して incubation した medium に後から LH-TFを投与して

Fig. 3. Identification of LH trigger factor by amino acid autoanalyzer

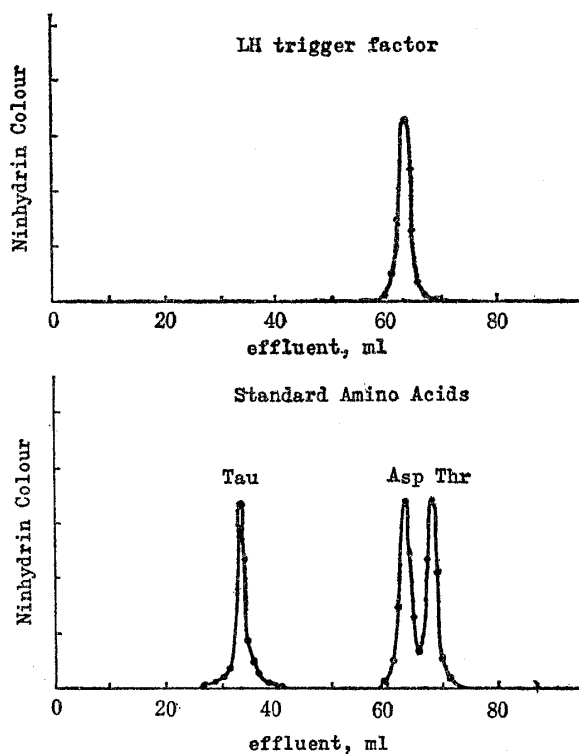
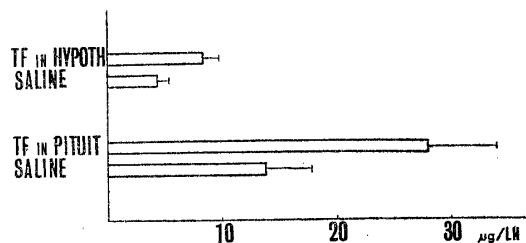


Fig. 4. Comparison of LH-TF in pituitary with in hypothalamus at 15 minutes after i.v. administration of bovine pituitary extract.



も前葉—視床下部群との差はなく、従つて LH-TFは medium内に放出された LHの augmentor でないことがわかる。

2) 成熟雄ラットの股静脈から LH-TFを静注し、15分後の視床下部および下垂体中 LH-TF活性を検定したところどちらも対照群に比較し有意に強い活性を示した (Fig. 4)。

3) 視床下部破壊実験: Krieg-Johnsonの脳定位固定装置で生後70日令雄ラットの弓状核を20volt, 5mA, 20sec,の通電により破壊し、1週後股静脈から LH-TFを静注した。投与90分後の血中および下垂体中の LH含量は saline 静注対照群に比べむしろ下垂体に於ては減少し、血中含量は有意に増加した。

4) 視床下部麻酔実験: Pentobarbital (4 mg/100gb.w.) で視床下部を block した場合 LH-TF 投与により, 下垂体中 LH 量は有意に増加した. L-aspartic acid 投与群も弱いながら LH 含量の増加をみたが, これらの血中の変化は明らかでなかった.

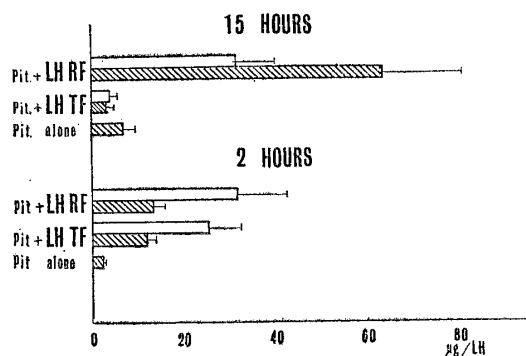
5) 卵巣に対する影響: 卵巣への作用をみるため, 下垂体摘除後直接静注して検討したが LH-TF 投与群と saline 投与群の間で有意差はなかった.

また LH-TF を卵巣静脈に retrograde に注入し左右の卵巣アスコルビン酸を測定したがこれも対照群に於ける左右差と比較して有意性を認めず, 卵巣への直接作用は認められなかった.

6) LH-TF の長時間培養実験: medium 中に synth. LH-RF 1 μ g/ml 添加下垂体培養群と LH-TF 500 μ g/ml 添加下垂体培養群との下垂体中 LH 含量および medium 中 LH 含量の変化を2時間培養と15時間培養とで比較したところ, 2時間培養では LH-RF 添加群も, LH-TF 添加群も下垂体単独群に比べると下垂体中含量はやや減少し, medium 中は5~6倍に増加している. しかも添加両群に差がなく同程度の効果である. この際 LH-RF の放出効果が LH-RF そのものの活性か, TF を刺激しての結果かは別項で更に検討することにしてここでは触れない.

一方15時間培養の場合には, 添加両群間で著しい差を示した. LH-RF 添加群は下垂体中 LH 含量の増加とともに medium 中も増加し, 従つて両方合せたものは著明に増加した. 無添加対照群との差は一応 LH-RF の LH 生成量と考えられる. LH-TF 添加群は下垂体中 LH

Fig. 5. Effect of synth. LH-RF and extracted LH-TF on LH content in pituitary and medium by incubation for 2 hours and 15 hours (open bars indicate LH in pituitary and hatched bars LH in medium)



量も, medium 中 LH 量も著明に減少し, LH-TF が LH 生成に関与しないことは明らかであった (Fig. 5).

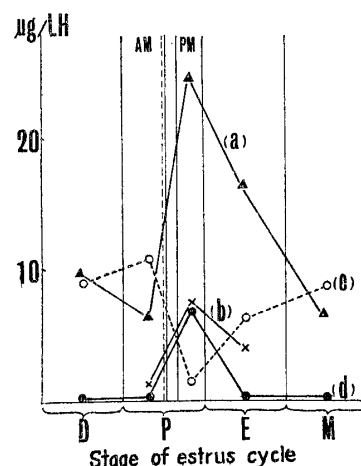
なお存在していた LH-TH も LH 量も15時間の中には殆んど不活性化または消耗されたと推定される. ここには生物学的半減期の問題が関係してくるだろう.

第6章 LH-TF の生理学的検討

1. 性周期に於ける変動

W-I 株成熟雌ラットで4日型の正常周期を示したものにつき腔スミアが estrus, metestrus, diestrus および proestrus を示す日の午前9時から正午までと, proestrus の午後3時から4時までに採血し, その後視床下部, 下垂体摘出を行ない, それらに含まれる LH-TF 活性および LH 量を検定した.

Fig. 6. Changes of LH contents in pituitary and blood, and LH trigger activity in hypothalamus and pituitary at each stage of cycle. (a): LH-TF in pituitary, (b): LH-TF in hypothalamus, (c): LH in pituitary, (d): LH in serum (2 ml)



結果は, Fig. 6 のように下垂体に於て proestrus 午後急激な LH-TF の増加, そして LH 含量の低下がみられた. 血清中では proestrus 午後有意に LH が増加し, 下垂体からの放出が認められた. これはヒト性周期に於ける排卵直前の急峻な LH peak に相当するもので LH-TF の LH surge に対する生理的意義を示すものとして興味深い.

なお視床下部に於て LH-TF 活性は下垂体中と同様 proestrus 午後に peak がみられたが, 下垂体中含量に比べると低いものであった.

2. LH-TF と LH 分泌との関係 (LH-RF との比較に於て)

先ず *in vitro* incubation 実験で下垂体に LH-TF (500 $\mu\text{g/ml}$) を添加すると、下垂体中 LH 含量は15分で既に減少しはじめ2時間にかけて $1/2 \sim 1/4$ に減少、以後は5時間まで緩徐に減少する。同時に medium 中 LH 含量は15分に急激な増加を認めるが1~2時間の中に減少し5時間では殆んど対照群に近い値となつた (Fig. 7)。これからみると LH の放出作用はかなり短時間の出来事であり、このような *in vitro* system では LH の biological half life も短い、LH-TF の half life は更に短いことが推定される。他方 LH-RF (1 $\mu\text{g/ml}$) の添加をすると下垂体中 LH 含量は2時間位までは減少を示すが、それから逆に上昇しはじめ、medium 中 LH 含量は15分から1時間にかけて分泌はされたが決して peak と言えるものではなく、2時間頃から漸増した (Fig. 8)。

Fig. 7. Changes of LH content in pituitary and medium incubated with extracted LH-TF.
(a): LH in medium (b): LH in pituitary (c): control

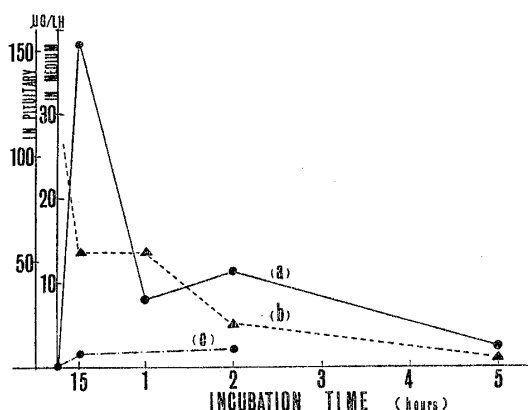
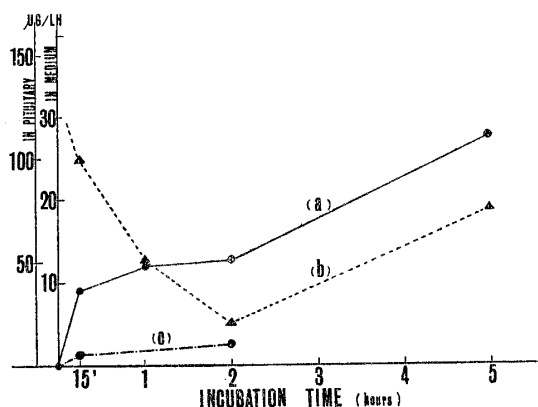


Fig. 8. Changes of LH content in pituitary and medium incubated with synthetic LH-RF.
(a): LH in medium, (b): LH in pituitary, (c): control



これら *in vitro* 実験に於て LH-RF または LH-TF 添加下の LH 分泌動態は両群で極めて対照的なものであつた。確かに LH-RF 添加に於て medium 中に LH は増加するが、決して積極的放出効果とはいいい難く、むしろ下垂体中 LH 増加と共に overflow か diffusion か (私はむしろ diffusion の効果を推定したいが) の機序は明らかでないが、除々に LH 分泌が認められた。然しこれが排卵効果に結びつくためには、急峻な LH surge を必要とし、ここに trigger factor が必要なのではないだろうか。

3. LH-TF 静注後の脳組織中 LH-TF 活性:

この場合 doner の成熟雄ラットに S-D 株を, recipient は W-I 株未熟ラットを用いた。doner に LH-TF 500 $\mu\text{g/ml}$ 股静脈から静注し、15分、30分、60分、120分後の視床下部および下垂体中 LH-TF 含量、血清中 LH 含量を測定した。結果は TF 負荷してから15分で視床下部および下垂体に LH-TF 活性が現れた。然しこの場合も下垂体の活性値は視床下部のものより高かつた。なお2時間後の下垂体中 TF 活性は対照群より低かつた。これら TF 投与後の脳組織中 LH-TF 活性の増加は exogenous のものとり込みか、endogenous のものの生成かは不明である。一般に下垂体ホルモンに於て、auto-feedback 機序とは抑制機序である。従つて LH-TF の場合もそれを投与後脳内 LH-TF の生成刺激は考え難く、恐らく単なるとり込み現象で、より親和性のある下垂体に多くとり込まれたのであろう。

in vitro system で LH-TF 投与後、medium 中に LH 放出は著明にみられたにもかかわらず、生体内投与では血中 LH 放出に関して明らかな結果は得られなかつた。

4. LH-RF 静注後の脳組織中 LH-TF 活性:

前項と同様にして doner に synth. LH-RF (持田) 1 $\mu\text{g/ml}$ を静注し15分、30分、60分、120分後の視床下部および下垂体中 LH-TF 含量、血清中 LH 含量を測定した。

結果は LH-RF 投与後、視床下部では15分で LH-TF 活性が急増し、下垂体では30分後に peak となり、その結果血中 LH 放出が出現した。なお2時間までに視床下部中も、下垂体中も saline 静注対照群の TF 活性量に復した (Fig. 9)。

5. Estrogen との関係:

gonadotropin 分泌に関し estrogen は positive または negative feedback 機序を示すことはよく知られた事実であり、LH surge と estrogen の関係を検討した論文も多い。なお Schally らは LH-RF に対する下垂体の

Fig. 9. Changes of LH content in serum and LH trigger activity in pituitary after i.v. administration of synth. LH-RF (open bars indicate LH in serum and hatched bars LH-TF in pituitary.)

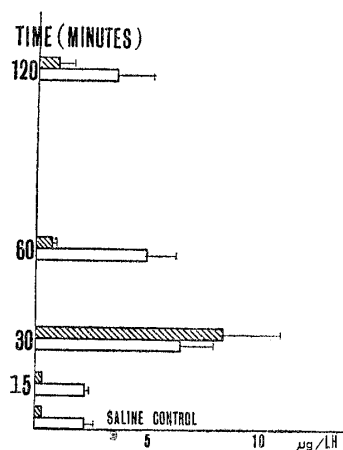
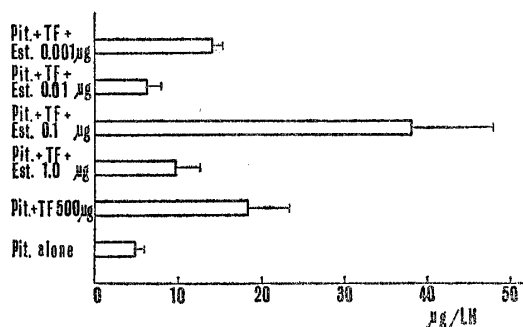


Fig. 10. LH release in vitro by incubating pituitaries. Effect of addition of extracted LH-TF and estradiol.



感受性を estrogen が支配すると報告している。

そこでわれわれも, estrogen と LH-TF の関係を検討してみた。

まず medium 中に LH-TF (500μg/ml) と estradiol (0.001, 0.01, 0.1, 1.0μg/ml) を同時に添加して下垂体と60分 incubation し, medium 中に放出される LH量を検討すると, estradiol 0.1μg 添加で対照群に比し明らかに LHの増加を認めたが, それ以外の量ではむしろ LH-TF 活性を抑制した(Fig. 10)。この結果では 0.1μg が至適刺激量とは言えても estradiol と LH-TF 相互の関係は更に検討を要する。

次に estradiol (0.01, 1.0μg/ml) を静注し15分後摘出した下垂体から同様 LH-TF を抽出し, 無処置下垂体と incubation することにより medium 中に放出する LH量を測定した。これらの量では下垂体 LH-TF への

影響は認められず, むしろ LH量が0.01μg 投与で増加している。これは estradiol が視床下部の LH-RF を刺激した結果かもしれない。

今回の結果からだけでは estrogen と LH-TF の間に明らかな feedback 機序はつかめなかった。

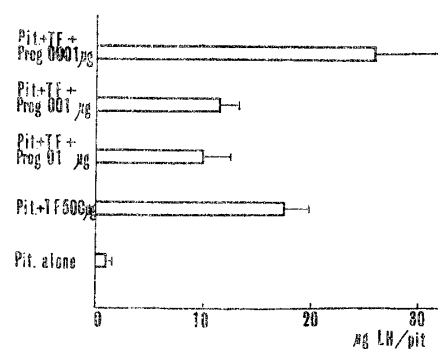
6. Progesteron との関係:

medium 中に LH-TF (500μg/ml) と progesteron を同時に添加して下垂体と60分 incubation し medium 中に放出される LH量を測定した。

progesteron 0.001μg, 0.01μg および 0.1μg の3群の比較に於て, progesteron 0.001μg 添加群に medium 中 LHの増加を認めた (Fig. 11)。

同一実験方法では estradiol より $\frac{1}{100}$ の少量で LH放出に対し刺激効果を示したことになるが, 作用の分析については estrogen 同様 dynamic な検討が必要である。

Fig. 11. LH release in vitro by incubating pituitaries. Effect of addition of extracted LH-TF and progesterone.



第7章 特殊状態下の LH-TF 動態 (妊娠, 産褥時に於ける LH-TF)

ここに妊娠, 産褥ラットの内分泌環境を詳細に検討した高木らの結果(1971)では, 下垂体の FSH, LH共に妊娠の進行と共に増加し, また血中 progesteron も同時に増加する。ラットにHCGを投与してその排卵誘発作用をみると妊娠の進行に伴って排卵率が低下する。この場合, 卵胞の発育状態も低下しているのでこの成績と progesteron 量とを対比すると両者の値は逆相関する。前葉の FSH, LHが増加しているのでこれらを総合すると, 妊娠ラットの下垂体では, gonadotropin の放出のみが抑制されることになる。

われわれも W-I 株ラットに於て交配翌日精子確認した日を0として妊娠4日, 8日, 12日, 15日, 19日, 20日(出産日)そして産褥1日から6日までの各日下垂体

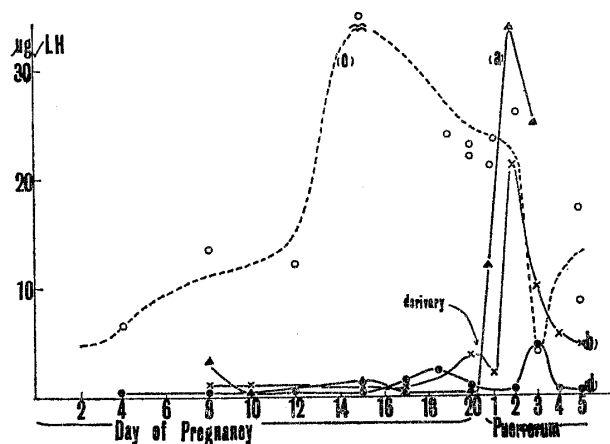
中および血中 LH 含量を測定, また視床下部および下垂体中 LH-TF 活性を測定した。

下垂体中 LH は胎盤形成の完了する 12 日頃から急増し, 以後産褥 2 日目頃まで比較的高い値を維持しその後急に低下した。予想に反し分娩日の LH 急低下を認めなかった。なお血中 LH 値は産褥 2 日目までとくに有意な変化なく, 3 日目あたりに放出を認めた。

一方, LH-TF 活性は妊娠中は視床下部にも下垂体にも認められないが産褥 2～3 日に急増した。とくに下垂体に於ける LH-TF 活性の出現は著明で, LH の変動と考え合わせるとその相関関係は明らかである (Fig.12)。

Fig. 12. Changes of LH contents in pituitary and blood, and LH trigger activity in hypothalamus and pituitary during pregnancy and puerperum.

- (a): LH-TF in pituitary,
(b): LH-TF in hypothalamus,
(c): LH in pituitary,
(d): LH in serum (2 ml)



妊娠中, 下垂体に LH が高値を示しているにもかかわらず放出されないまま維持されるのは, LH-TF の出現をみないためであり, 産褥期の放出はその出現とともに起つたと考えられる。

最近, 正常女性の各種内分泌環境における合成 LH-RF に対する反応性の検討で, 妊娠中および産褥期では合成 LH-RF を投与しても, 血中 FSH, LH の上昇を認めないことが問題になっているが, われわれの実験結果からは LH-TF の欠如のためではないだろうか。

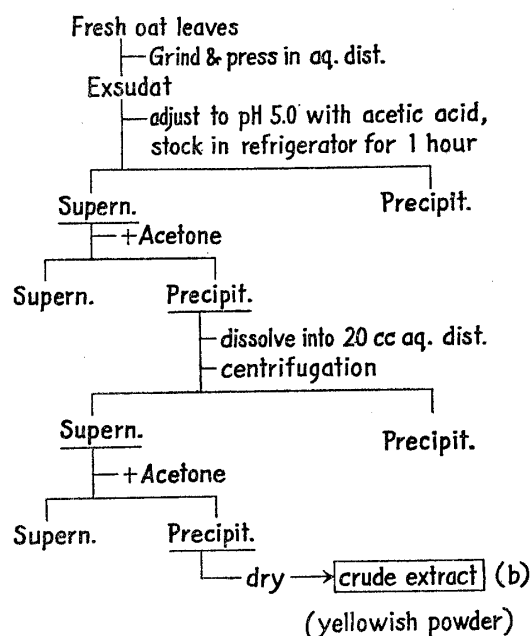
第 8 章 燕麦幼葉からの LH-TF の抽出

このようにして動物の脳内に LH-TF が存在することを知り, しかもそれが排卵に不可欠な LH surge をつかさどるとすると, 生体内の排卵機序, 排卵誘発法の研究

に対し重要である。然し牛, 豚など動物の視床下部, 下垂体を大量に入手して研究することは実施面で容易なことではない。そこで生体外でそのような活性を示すものはないかということが問題である。九嶋ら研究グループは長年にわたり, 多種類の植物成分について家兎における排卵効果を指標として排卵物質を探索し, 燕麦葉抽出物質の中に家兎排卵を誘発するもののあることを報告した (1960) (1965)。われわれはそれら燕麦幼葉から得た粗抽出物に LH-TF のあることを認めた。

粗抽出物は Tab. 1 の方法で得たが, そのものの 0.03

Table 1. Extraction method



M pH 8.6 の sørensen buffer による starch zone electrophoresis fraction (Z-F-1, Z-F-2) の LH-TF 活性は約 21 % であつた (Tab. 2)。

それを Sephadex G-25 により gel filtration を行なうと 110～170ml の区分 (Z-1-A, Z-2-AM) に約 30% の活性を認めた。この分画は薄層 chromatography で幾つかの ninhydrin 陽性物質の spot を示したので更に大型カラム (3.5×90cm) で gel filtration したが満足に分離出来なかつた。

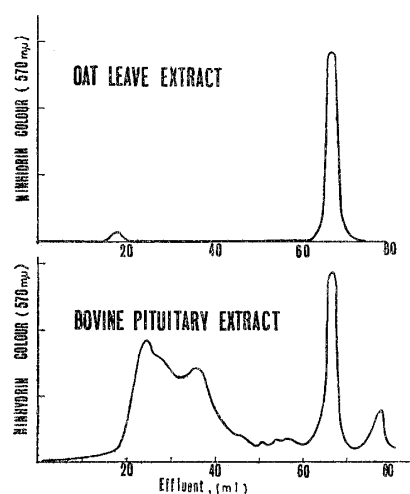
次に starch zone electrophoresis fraction を弱酸性 ion 交換樹脂 CG-50 (type II) にかけて 3 分画に分離した。最初に溶出する peak (C-2-F) に 200µg 添加で約 35.1 % の生物活性が示され, それより遅れて溶出される peak には活性はなかつた (C-2-G)。然し活性のある分画) C-

Tab. 2 Effect of each fraction releasing LH from anterior pituitaries

Groups 2 hrs incubation	Bioassay	
	Cases	Ovarian ascorbic acid depletion rate (%±S.D.)
Ant. pits. —	60	15.5±1.94
" + Z-1A 0.5mg	30	29.6±2.50
" + Z-2-AM 0.5mg	5	31.0±1.33
" + Z-F-1 0.5mg	5	21.4±3.45
" + Z-F-2 0.5mg	5	21.9±2.61
" + F-J 0.5mg	5	28.5±1.82
" + S-2-M 0.5mg	5	31.7±2.31
" + C-2-F 0.2mg	5	35.1±1.52
" + C-2-G 0.2mg	5	15.1±3.08
" + F-C-2 0.5mg	5	38.0±3.27

Control: 90.4 mg ascorbic acid/100g ovary

Fig. 13. Comparison of these two extracts from bovine pituitaries and oat leaves on DEAE Sephadex column chromatography.



2-F) は単一なものではなく Sephadex G-15 で更に分離出来たので強酸性 ion 交換樹脂 I-R-120 (H型) で充分脱塩した後、凍結乾燥試料を動物脳組織に於けると全く同様にして DEAE-Sephadex A-25 column にかけた。3つの peak の中 0.2M pyridin acetate buffer で最後に溶出する peak に活性があつた。この分画は ninhydrin 反応で紫色を呈し、この分画を集めて DEAE Sephadex column で re-chromatography を行なうと単一の peak が得られた。

このものと牛下垂体から抽出した分画を比べると Fig. 12の如く全く同位置にあることが示された。

第9章 LH-TF の臨床応用

1. 毒性試験

ddN 系雌雄マウスおよび Wistar 系雌雄ラットについて燕麦葉抽出物の 1.5%水溶液を経口、皮下、腹腔内投与で急性、亜急性、慢性毒性試験を試みた。

急性試験におけるマウスおよびラットの LD50を Tab. 3 に示したが、いずれの投与方法も LD50の示す投与量は大きく、毒性が非常に弱いことを認めた。また亜急性、慢性試験に於ける体重増加率、食物摂取量、血液組成、生化学的变化、臓器重量なども対照群と差がなく、特記すべき異常は全く認められなかつた。

Tab. 3 LD values of LH-TF in mice and rats

Route	Mouse (mg/kg)		Rat (mg/kg)	
	Male	Female	Male	Female
po	8179 (7863~ 8603)	6940 (6324~ 7615)	21000<	13150<
sc	12000<	12000<	15000<	15000<
ip	2622 (2485~ 2767)	1577 (1240~ 2007)	3141 (2794~ 3540)	2688 (2308~ 2989)

The figures in parentheses indicate the fiducial limits at $p=0.05$ (Van der Waerden's method)

2. 性周期が規則的な健康女性に LH-TF 投与後の尿中ホルモン変動

前項で毒性が極めて弱いことがわかつたので、基礎体温により性周期が規則的な健康女性の volunteer に LH-TF を投与し、尿中ホルモン分泌から反応性を知り、臨床的下垂体機能検査法としての応用を検討した。

卵胞初期投与群5例、排卵前期投与群3例、黄体期2例の3群につき卵胞初期群は月経周期3日目より、排卵前期投与群は月経周期10日目より、黄体期群は基礎体温で排卵日と推定される日より起算して5日目より開始して、各群とも連日60mg 5日間内服させた。蓄尿は投与前日より投与終了翌日まで7日間連日午後8時から翌午前8時までの12時間尿につき、尿中 LH(Luteonosticon), total estrogen (東北大法で抽出しカラム、クロマトで3分画し、おのおのを蛍光比色した) pregnandiol (神戸川氏法) を測定し、同時に測定した creatinin 量より、その1g当りの値を算出した。

なお、それとは別に周期5日目より15mg 5日間投与して、尿中 LHを卵巣アスコルビン酸減少法で検定した卵

胞期群11例がある。

結果は卵胞期16例中10例で大概投与3～5日目に尿中LH分泌の増加を認めた。基礎体温の変化から9例に1～16日(平均2.7日)の月経周期短縮を認めた。steroidsを測定した5例中3例にはestrogenおよびprogesteronの上昇を認めた。

卵胞期投与群でLH surgeのあつた症例がその後もう一度midcycleにLH surgeを来し自然排卵があつたかどうかを検討するに、2例はLH-TF投与4日目のLH surgeが排卵と合致しており、8例はmidcycleにもpeakがあり、残りは基礎体温の測定を中止したため不明であつた。

排卵前期投与群は3例ともLHは上昇したが、上昇の起る時期は投与第1日目、3日目または4日目と一定ではなかつた。全例estrogen, progesteronの上昇を認めた。黄体期は2例ともLH上昇を認めなかつた。

このような結果から、燕麦幼葉から抽出したLH-TFはヒトにも有効であることがわかつた。

もちろん反応は投与時の内分泌環境とくにこの場合、下垂体中LHの貯蔵量が極めて強く関係することが考えられる。この意味でもこのものを下垂体機能検査として応用出来る可能性は大きい。

3. 排卵誘発剤としての応用

ここ数年来Clomid, Sexovidなどの新しい排卵誘発剤の登場、更にはHMGのように強力な卵胞刺激作用を示すgonadotropinの投与、合成LH-RFの臨床応用などと排卵誘発法に関する研究、進歩は著しいのであるが、合成LH-RFを単独で排卵誘発剤として応用しようとするとは意外に期待通りに行かない。

排卵という現象はLH surgeだけでない複雑な間脳-下垂体-卵巢系の調和が必要なのであるが、少なくともLH surgeが不可欠なのも事実である。そこでわれわれのLH-TFを無排卵の患者にどの程度臨床応用出来るかを知るため次の検討をした。

われわれの外来を訪れた無排卵患者56例、94周期に、無排卵周期症では月経開始より、また第1、第2度無月経では消退性出血開始より10日目から1日60mg、5～7日間経口投与をし、基礎体温から排卵の有無を推定した。

排卵の時期は投与中の排卵もあり更に10日以上経過しての排卵もあり、直接効果かどうかに対しては詳細な内分泌学的分析を要するが、無処置では排卵しない患者が、LH-TF投与周期に排卵を認めた排卵率は、無排卵

周期症で50%、第1度無月経42.8%、第2度無月経20.5%であつた(Tab. 4)。無排卵周期症で有効であつた周期の高温相が黄体機能不全型が11%にあるが、多くは正常周期の高温相と同様12～16日高温が持続した。

反復投与の効果すなわち初回無効例が投与を繰返すことにより排卵したり、黄体機能不全型が投与の繰返しにより正常型の高温相を来したり、投与から排卵までの日数の短縮が認められるようになったり、繰返して投与することの有効性を認めた。

今後、適応症の選択、投与方法の検討、FSH-priming

Tab. 4 Clinical cases and results

Diagnosis	Cases	Courses	Ovulation	Rate (%)
Anovulatory cycles	25	46	23	50.0
Ist. gr. of amenorrhea	8	14	6	42.8
Ind. gr. of amenorrhea	23	34	7	20.5
Totals	56	94	36	38.3

の問題、LH-RFとの併用療法など多くのことが検討されねばならない。

なお、排卵誘発し得なかつた症例に投与開始後6～14日目にspottingを認めたものが26%にあつたが、特に副作用と考えられる症状は全くなかつた。

結 語

われわれはW-I株およびS-D株ラットの実験で下垂体で生成されたLHはLH-RFとは別の引金因子により血中に一気に放出されるものであることを証明することが出来た。われわれはこれをLH-trigger factor=LH-TFと命名した。それら活性を有する新しいLH放出因子を牛の脳下垂体から抽出に成功したが、そのものの化学的性状の検討を行ない、生物検定法を確立すると共に生理的意義を知つた。

なお植物とくに燕麦幼葉中にも活性物質があることを発見した。その活性物質のヒトでの効果も明らかであり、無排卵患者に臨床応用し、排卵誘発剤として応用出来る可能性を示した。

本研究の成果は恩師九嶋勝司教授の多年におよぶ御指導、御鞭撻の賜物であるとともに、共同研究者、実験助手の方々の献身的努力によりなされたものであり、深甚の謝意を表します。尚本研究の遂行にあたり御協力いた

だいた群馬大学五十嵐教授、横浜市大川上教授、吉岡研究員、横浜大広田教授、東京女子医大藤井助教授、カネボウ中滝、矢原研究員に心から御礼申上げますと共に、物心両面にわたり御力添え下さった弘前大学品川教授をはじめ先輩諸氏、秋田大学医師会に感謝致します。

また牛脳組織、各種ホルモンを提供された帝国臓器、合成LH—RH及び酵素製剤を提供された持田製薬の御好意に感謝致します。

最後に本研究の一部は文部省科学研究費によつて行われました。ここに謝意を表します。

文 献

- 太田仁郎 (1960) : 日産婦誌, 12, 1087.
 京野春雄 (1965) : 東北医誌, 71, 297.
 九嶋勝司, 福島峰子 (1966) : ホと臨, 14, 791.
 高木繁夫 (1971) : 第23回日産婦総会招請講演要旨別冊.
 Baba, Y., Matsuo, H. and Schally, A.V. (1971): Biochem. Biophys. Res. Comm., 44: 459.
 Baba, Y., Arimura, A. and Schally, A.V. (1971): J. Biol. Chem., 246: 7581.
 Corbin, A., Milmore, J.E. and Daniels, E.L. (1970): Experimentia, 26: 1010.
 Crighton, D.B., Watanabe, S. and McCann, S.M. (1968): Cited in McCann, S.M., Dhariwal, A.P.S. and Porter, J.C., Regulation of the adeno-hypophysis in Ann. Rev. Physiol., 30: 589.
 Dasgupta, P.R., Margolis, S.A. and Dorfman, R.I. (1967): Acta Endocrinol., 55: 31.
 Dasgupta, P.R., Hirai, M. and Dorfman, R.I. (1967): Acta Endocrinol., 55: 43.
 Estep, H., Mullinax, P.F., Brown, R., Blaylock, K. and Butts, E. (1967): Endocrinology, 80: 719.
 Evans, J.S. and Nikitovitch-Winer, M.B. (1965): Fed. Proc., 24: 190.
 Guillemine, R. (1965): Proc. XXIII Intern. Congr. Physiol. Sci. Vol. IV, Tokyo, 284.
 Hipkins, L.J. (1970): Nature, 228: 1202.
 Jutisz, M., Berault, A., Nevella, M.A. and Chapeville, F. (1966): Compt. Rend. Acad. Sci., 263: 644.
 Jutisz, M., Berault, A., Nevella, M.A. and Ribot, G. (1967): Acta Endocrinol. (Kobenhavn), 55: 481.
 Jutisz, M. and de la Llosa, P. (1967): Endocrinology, 81: 1193.
 Kastin, A.J., Arimura, A. and Schally, A.V. (1971): Nature New Biology, 231: 29.
 Prabhaker, S.N. and Lalita, S.K. (1970): Endocrinol. Jap., 17: 221.
 Samli, M.H. and Geschwind, I.I. (1967): Endocrinology, 81: 835.
 Samli, M.H. and Geschwind, I.I. (1968): Endocrinology, 82: 225.
 Schally, A.V., Arimura, A., Kastin, A.J., Matsuo, H. and Baba, Y. (1971): Science, 173: 1036.
 Schneider, H.P.G. and McCann, S.M. (1969): Endocrinology, 85: 121.
 Schneider, H.P.G. and McCann, S.M. (1970): Endocrinology, 87: 330.
 Wakabayashi, K., Schneider, H.P.G., Watanabe, S., Crighton, D.B. and McCann, S.M. (1968): Fed. Proc., 27: 269.
 White, W.F., Cohen, A.I., Rippel, R.H., Story, J.C. and Schally, A.V. (1968): Endocrinology, 82: 742.

III 討論の概要

4人のシンポジストの各30分間の発表に引き続いて、約70分間の討論が活潑に行なわれた。時間の関係、および会員の方々にも討論をよく理解して戴けるように、1) 討論はシンポジストの講演を中心に行ない、追加発表は割愛する、2) 討論のポイントを後述の3点にまとめ、各項について先ずシンポジストの方々にまとめのスライドを説明して戴き、次いで討論に移る。3) 討論は各々1分間以内にまとめて簡潔に行なう。の3つの方針に従って行なわれた。討論の問題点は、1) 排卵の形態学と gonadotropin の関係、2) 卵巣ステロイドの feed back と gonadotropin との関係、および 3) LH-RH および LH-trigger factor と gonadotropin の3点について行なわれた。その概要は次の如くである。

1) 排卵の形態学と gonadotropin

本問題は、① 卵胞成熟と gonadotropin、② 排卵と gonadotropin および、③ 卵巣性無月経と gonadotropin の3点について討論された。

① 卵胞成熟と gonadotropin

玉田助教授より「卵胞成熟の形態学と gonadotropin について」、また青野講師より「卵胞成熟と LH/FSH 比について」のまとめのスライドの説明がなされた。

② 排卵と gonadotropin

玉田助教授より「排卵と成熟卵胞の形態学と gonadotropin」について、青野講師より「LHピークの大小と排卵異常」についてまとめのスライドが示された。

③ 卵巣性無排卵症と gonadotropin

青野講師より「poly cystic ovary の病態と gonadotropin」について、福島助教授より「poly cystic ovary の内分泌学的特徴」についてまとめのスライドの説明がなされた。

以上の第1番目の排卵の形態学を中心とした問題について、新潟大学広井正彦氏、千葉大学関光倫氏・九州大学楠田雅彦氏より各シンポジストに対して質問がなされ、それぞれ答弁がなされた。その概要は次の如くである。

質問1 (新潟大) 広井 正彦

近年 Radioimmunoassay が導入され、血中の微量な LH, FSH を dynamic にとらえることができるようになったが、これらの成績によると FSH は排卵期に peak があるという。従来の bioassay を中心とした data によると、むしろ FSH は卵胞期に peak により排卵期は低下するといわれていました。この差は測定法に帰すべきであると思うか。

また卵胞期に LH/FSH の分泌比が異なるとすると、LH/FSH-RH が LH, FSH の分泌にどのような分泌の control をしているか。

答弁 (東京医歯大) 斉藤 幹

FSH は RIA でも卵胞期に増加が見られている。

Bioassay と RIA のデーターが異なるのは、assay の方法上、止むをえないことである。

答弁 (群馬大) 玉田 太朗

卵胞成熟に対する FSH, LH の単独および共同作用は本文中にのべた通りである。

イムノアッセーは抗原抗体反応の強さをはかっているのであるから、バイオアッセーと異なることがあり得るが、FSH の純度・化学的性格の解明がこの矛盾を解消すると思われる。

質問2 (千葉大) 関 光倫

抄録で anti-FSH をラットの発情前期に投与した実験から FSH の直接的、積極的意義は認めがたいといわれるが、婦人における FSH の mid-cycle peak の意義は如何？。

答弁 (群馬大) 玉田 太朗

垂摘婦人でも LH 単独で排卵・妊娠がおこることから、ヒトでも FSH の意義は二義的と考えられるが、生殖生理の特徴として多重性調節という原理があるので、何らかの生理的意義があるのかも知れない。

質問3 (千葉大) 関 光倫

われわれは無月経11名、稀発月経9名、無排卵周期症8名および黄体機能不全症7名計35名につき1~2カ月に渉り、ほぼ連日採血し、その血清 FSH, LH を定量したが FSH, LH pattern は多種多様である。数例をまとめて黄体機能不全症、無排卵周期症等の血清 FSH, LH pattern を画一化するのには早計かと考えられる。

答弁 (大阪大) 青野 敏博

私たちの症例は黄体機能不全4例、無排卵周期3例と確かに例数を重ねる必要があるが、これ迄の成績はそれぞれの群について比較的 constant で、LH peak を中心に composite すると正常周期11例の平均値に比し明らかな有意差を認めたので報告した。

質問4 青野敏博氏に対し (九州大) 楠田 雅彦

1) 先生のいわれる黄体機能不全症の criteria にも問題が多いと思うが、それはさておいて私共は shortluteal phase に限定せず、機能性不妊婦人の排卵期 LH, FSH level と黄体期の血中 progesterone 値の相関を検討しているが、両者は必ずしも並行せず、LH ピークが高くても、progesterone 値は低い例や、またその反対の例も

あり, progesterone が低いのに妊娠した例もあり, この問題はそう一元的に割り切れない複雑な因子によつて構成されていると考える。

2) 無排卵周期症 3 例が, 本当に無排卵であつたという確証はどのようにして得られましたか. スライドでは seort luteal cycle のように見うけられましたが.

答弁 (大阪大) 青野 敏博

排卵の有無は正確には開腹して黄体を証明するか, 妊娠の成立によつてのみ認められるが, 实际的でない. 私たちは criteria として LH peak から次回月経の発来までの日数を一応目安として用いており, 無排卵周期症はこの日数が 6 日以下のものを選んでこのグループに属せました.

2) 卵巣ステロイドの feed back と gonadotropin

本問題は, ① 排卵をめぐつての血中卵巣ステロイドと LH の動態, ② 性ステロイド投与の性上位部ホルモン像への影響, ③ feed back の診断, 治療面への応用の 3 点について討論された.

(1) 排卵をめぐつての血中卵巣ステロイドと LH の動態

齊藤教授, 青野講師および玉田助教授から本問題についてのまとめのスライドが示された.

(2) 性ステロイド投与の性上位部ホルモン像への影響

(3) feed back の診断・治療面への応用

本問題について, 先ず福島助教授より ethinylestradiol の内服後の gonadotropin の変動について, 青野講師より premalin test の成績が月経周期の時期により異なること, 玉田助教授より anti estrogen 投与後には排卵 LH のピークに先行して estrogen ピークのみられること, 並びに progesterone 10mg 投与後の gonadotropin 像は estrogen 投与後とは異なり抑制相がないことなどが示され, さらに青野講師より premalin test の有用性と premalin 療法の限界について述べられた.

次いで討論に移り, 東北大学安部徹良氏・九州大学楠田雅彦氏および帝京大学加藤順三氏より質問があり, 答弁がなされた. その概要は次の如くである.

質問 5 青野敏博氏に対し (東北大) 安部 徹良

正常性周期においてはプレマリン静注後の LH 分泌増加反応は, 排卵前期において最も高度に認められるというが, これはプレマリンに対する間脳の反応性か, LH-RF に対する脳下垂体の反応性か, または, その両者が関係していると考えられるか. もし両者が関係しているとすれば, 各々の割合はどの位と考えられるか?.

答弁 (大阪大) 青野 敏博

一定量の LH-RH を月経周期の各時期に投与すると排卵前期の反応が最もよく, また Premarin 投与により排卵前期が最も強く LH を放出する. これらの事実から, 排卵期の LH の peak の形成は内因性 RH の増加と下垂体の分泌予備能の亢進という 2 重のメカニズムが働いている可能性を示している. その両者の関与の割合までは分らない.

質問 6 玉田太朗氏に対し (九州大) 楠田 雅彦

私共もかねがね water soluble estrogen として premarin を静注し, 前後の尿中, 血中 LH の変動を追つてきました. ごく概括的に申しますと大多数は一度低下してから増加しますが, ごく一部に短時間で増加しそれから低下する例もあります. 結局 gonadotropin の変動パターンは早いか遅いかの時間的因子のみが本質的なものであると思う. 青野先生は positive feedback という言葉をはつきり使つていられますが, 私は少々疑問を感じますので, この点について玉田先生の御意見をうかがいたい.

答弁 (群馬大) 玉田 太朗

内分泌学者の positive feedback, negative feedback という使い方には私も反対意見を持つており, 両者の相関という意味で, フィードバックという用語にとどめた方がよいと思います.

質問 7 玉田太朗氏に対し (帝京大) 加藤 順三

視床下部には, 極めて強力にかつ撰別的に estrogen を血中からとりこむ, レセプターが存在するので, フィードバック機序にはこのレセプターとのエストロゲンとの結合が必須のステップで, ついで何らかの中間段階を経て, 放出因子の変化がもたらされるものであるのではないかという作業仮説を考えています (Kato, J., Hormonal Steroid, Excerpta Found, Amsterdam, 1971).

先生の御意見を伺せて頂きたいと存じます.

答弁 (群馬大) 玉田 太朗

全く同感です.

3) LH-RH 及び LH-trigger factor と gonadotropin

本問題については, 1) 排卵をめぐつての LH-RH 並びに gonadotropin の動態, 2) LH-RH 投与の血中 FSH-LH 像に及ぼす影響, 3) LH-trigger factor と LH-RH, 4) LH-RH および LH-trigger factor の診断, 治療面への応用の 4 点について討論された.

(1) 排卵をめぐつての RH-LH 並びに gonadotropin の動態

齊藤教授より排卵を中心としての gonadotropin および卵巣ステロイドの動態について, 玉田助教授より gonadotropin 卵巣ステロイドとともに新しい同氏の開発した

RIAによる LH-RH の血中濃度の推移についてまとめたスライドが示された。

この玉田氏の発表に対し千葉大学関光倫氏より次の如き質問があり、答弁がなされた。

質問7 玉田太郎氏に対し (千葉大) 関 光倫

LH-RH の RIA に関し LH-RH は血清中で急速に inactivate されるというが、この RIA system を用いて LH-RH を血清に加えた場合の in vitro の recovery 実験をされたか?。もしされたならその結果をお知らせ下さい。

答弁 (群馬大) 玉田 太郎

室温で24時間~36時間、4℃で3日、-20℃では少なくとも3カ月、活性の低下をみとめなかつた。

(2) LH-RH 投与の血中 FSH-LH 像に及ぼす影響

斉藤教授より本問題について投与方法並びに投与時期による反応の相異についてスライドが示され、さらに青野講師より月経周期による LH-RH 投与の血中 LH, FSH に及ぼす影響の相異についてスライドが示された。

これに対して群馬大学五十嵐正雄氏から質問がなされ、答弁が次の如くなされた。

質問8 青野敏博、斉藤 幹氏に対し

(群馬大) 五十嵐正雄

先生の Data から下垂体からの LH と FSH の分泌は LH-RH のみの一元論で説明できるかあるいは FSH-RF の存在を必要とする二元論に立たれるかお教え下さい。

答弁 (東京医歯大) 斉藤 幹

FSH-RH の存在は予想されるが、分離が成功していない現在、よく分からないとお答えするしか資料がありません。

答弁 (大阪大) 青野 敏博

私は正常月経周期の各時期によつて LH-RH 投与により分泌される LH と FSH の比がやや異なることを明らかにしましたが、だからと言つて一元論で総てを説明するのは困難です。現在の私たちの data からそれ以上のお答えはできません。

(3) LH-trigger factor と LH-RH

福島助教授より LH-trigger factor について3枚のまとめのスライドが示され、説明がなされた。

これに対し群馬大学五十嵐正雄氏から次の如き質問がなされ、福島氏の答弁が行なわれた。

質問9 福島峰子氏に対し (群馬大) 五十嵐正雄

視床下部、下垂体の組織には沢山の蛋白質ペプチド、アミノ酸、アミンなどがありますが、その中から LH-TF という単一の物質を抽出され、LH trigger 作用があること、ならびに Schally らの decapeptide とは異なる物質であることを証明された御研究の成果は、世界の産婦

人科学界、内分泌学会にとつてまさに epoch-making な研究であり、この立派な御成果に対し、改めて敬意を表し、かつ心からの御祝を申し上げます。

2, 3の点について御教示をいただきたい、1) Schally の decapeptide は合成促進因子であり、trigger factor は放出促進因子であるという先生のアイディアは、視床下部破壊後1週間になお LH-TF が有効であつたというデータ、臨床実験で内服後5日目に始めて尿中 LH が増加したというデータと矛盾するような気がします。定量方法も両者の共通なところもあり、結局 LH-RF も LH-TF も作用はよく似ており、LH-TF は LH-RF の一種と解されましたが、御意見はいかがでしょう。

2) 学会誌掲載予定の別刷に「RFのほかにLH放出に関与する factor を実証した業績は私の散見するところまだ発見しえなかつた。」と書いておられますが、1967年学会の宿願報告の中で私は、視床下部エキス中に LH 放出活性のある物質が複数存在することを発表していますし、1972年1月のドイツ内分泌学会総会で Geiger ら (ドイツ Hoechst 研究所) は視床下部エキスの中に decapeptide の他に LH 放出活性をもつ他の RF が存在することを発表しています。

3) Trigger factor の作用の特異性、殊に FSH, Prolactin, ACTH, TSH, GH に対する作用はどうですか。

4) 視床下部から抽出された LH-TF と燕麦から抽出された LH-TF が同一物質であるという根拠は DEAE-クロマトの結果が一致したということだけなのでしょうか。

答弁 (秋田大) 福島 峰子

1) 定量方法について in vitro incubation 実験に於いては releasing activity をみる点からは LH-RH と共通であるがむしろ LH-RH は去勢し大量の steroid で priming して LH 含量を抑制してみるに対してわれわれはむしろ stored LH が増加しているものを使用するため雄ラットを doner にした。なお静注に in vitro でみるととき trypsin 処理で LH-RH を、熱処理で LH を不活性化させたものを medium として incubation して放出効果をみた。

臨床実験で排卵効果が時間的に一定し居らず、直接効果か間接効果の検討はその他のホルモン変動との関係も考慮したい。

2) 先生の立派な業績に触れなかつたことを私の不勉強の至りとして深くおわびしたい。

Geiger であるかどうか今自信はないがたしかに1972年ドイツで、その様な仕事があるが、それは視床下部 LH-RF の下垂体に於ける metabolite として検討した論文であつたと思ひました。

3) FSHに対する放出作用は燕麦葉抽出物質を使用
しての実験では認めなかった。

(1971年日産婦学会総会発表)

ACTH, TSH, GHに対しては検討していない。
今後試みてみたい。

4) DEAE Sephadex カラムで同一 peak を示したこ
と、生物活性がある。これは完全には同一物質ではない
だろう。

TL Cではむしろ動物のものでも glutamin acid の
spot に類似している。今後この点も明らかにしたい。

(4) LH-RH 及び LH-trigger factor の診断・治 療面への応用

齊藤教授より LH-RH の診断、治療面への応用につ
いて、青野講師より同様の問題についてまとめのスライ
ドが示され、また福島助教授より LH-trigger factor の
診断、治療面への応用について述べられた。

千葉大学関光倫氏より福島氏に対し次の質問がなされ
た。

質問10 福島峰子氏に対し (千葉大) 関 光倫

LH-TF の臨床応用に関し、LH-TF に FSH-releasing
activity がなく LH合成能がないと発表されたにも拘ら
ず、Clomid でも無効な第2度無月経で20%の排卵誘発
に成功しえたことは驚異である。この排卵誘発に成功し
た理由をお知らせ下さい。

答弁 (秋田大) 福島 峰子

1) ヒトで LH-trigger 機序欠損症があるかどうか、
その様なものがあればその他の如何なる排卵誘発剤で無
効でも、LH-TF で有効ということはあり得る。

2) Clomid とは作用機序が異なるのだから、比較する
ことが適当かどうか疑問である。

3) われわれの排卵誘発成功例に関しては内服投与直
後のことも、また日数を経て誘発された場合もあり、内
分泌学的検討を充分しないと直接作用か間接作用かとい
えない。

IV 本シンポジウムの成果と将来の展望

本シンポジウムによつて得られた成果は、次の4つの
点にまとめられよう。

1) 新しいホルモンとして登場した LH-RH のヒトの
臨床応用面のための基礎的dataが集められ、本剤の診断
面並びに治療面への道が拓かれたこと。なお、LH-RHの
RIA法が新たに開発されたことも大きな成果である。

2) Schally の gonadotropin releasing factor 一元説に
対し、下垂体レベルでの二元説ともいふべき LH-trigger
factor の発表が行なわれたこと。

3) 性ステロイドの性上位部に対する feed back 機

序、特に estrogen の feed back 機序が浮きぼりにされる
とともに、progesterone 並びに anti estrogen の clomid
などの feed back 機序が明らかにされ、性上位部の機
能テストとしての意義が明らかにされ、診断、治療面へ
の理論的に実際の応用の基礎が確立されたこと、

4) 卵巣での卵胞成熟に続いての排卵現象の形態学と
gonadotropin との関係が新しい手法により検索され、解
明されたこと、の4点を挙げることでできよう。

数年前既に、われわれは強力な卵巣ステロイド剤とし
て estrogen 剤、gertagen 剤並びに anti estrogen 剤をも
つていた。さらにHCG剤についてHMG剤の登場によ
つて強力な gonadotropin 剤を手にすることができた。こ
の外因性 gonadotropin により、卵巣を動かしてかなりの
率で排卵誘発に成功することができていたが、問題点は
下垂体の gonadotropin を調節する因子即ち脳視床下部か
らの gonadotropin releasing hormone をもたなかつた
ことが、大きな欠点であつた。これが Schally により
LH-RH として分離され、本日の研究成果によつて診断
面、治療面へ応用する糸口が拓かれたことの意義は極め
て大きい。

また、最近の免疫内分泌学の急速な進歩による各種蛋
白並びにステロイドホルモンが、正確にかつ容易に測定
できるようになったことも、本日のシンポジウムの成果
を大ならしめた最大の理由であり、進歩であるといえよ
う。

このような性機能三角の各々から分泌される各ホルモ
ンがすべて比較的簡単に入手出来るようになり、かつこ
れらのホルモンの動態が routine に測定できる日も近い
のはよろこばしいことである。

これからの産婦人科内分泌学の方向の一つは、これら
のホルモンの働く場所、すなわち各 target organ のホル
モン感受性の問題即ち organ 内の細胞 level でのホルモ
ン receptor の問題が、個人の単位で、即ち各症例ごと
に問題になるであろう。性ホルモン感受性のない子宮、
gonadotropin に反応しない卵巣、LH-RH に反応しない
下垂体、さらには卵巣ステロイドに反応しない間脳の問
題などが実地臨床面で解決をせまられている。今回のシ
ンポジウムの成果を感謝しながら、将来この方面に対す
る一層の学問的發展が望まれる。

最後に本シンポジウムを担当された齊藤教授、福島助
教授、青野講師、玉田助教授の4氏の立派な御業績に対
し、改めて感謝と最大の敬意を表し、活発な討論を戴い
た会員各位に感謝の意を表す。光栄ある本シンポジウ
ムの座長に御指名下さつた明石会長並びに会員各位に深
謝する。