

61ではラット実験モデル(抗 LH-RH 血清を使用した)成績より, LH-RH ひいては間脳が妊娠継続上に必要不可欠の因子として関与していることを示している. このような相関がヒトにおいてもあてはまるであろうか, 初期流産の解明上, 興味ある問題である.

60. [D-Len⁶-des Gly¹⁰-NH₂]-EA-LHRH の皮下投与による LH, FSH 放出効果と月経周期に与える影響について

(東京医歯大)○矢追 良正, 熊坂 高弘
西 望, 斉藤 幹

(チューレン大学内科)

A. Arimura, D. H. Coy, A. V. Schally

合成 LH-RH の analogs である [D-Len⁶-des Gly¹⁰-NH₂]-EA-LH-RH 及び [D-Ala⁶-des Gly¹⁰-NH₂]-EA-LHRH 等がラットを用いた実験で, 合成 LHRH に比較して極めて著明な LH, FSH 放出効果のあることが Nishi, La-Cruz 等によつて発表された. 今回われわれは Arimura より提供受けた [D-Len⁶-des Gly¹⁰-NH₂]-EA-LHRH を用いて, その臨床的検討を試みた(以後 DLDG-LHRH-EA と略す). 先ず健康男子に約半年間隔で合成 LH-RH 2μg/kg, [Des-Gly¹⁰, Pro⁹-ethylamide]-LH-RH [EA-LH-RH] 1μg/kg 及び 4 μg/kg, DLDG-LHRH-EA 0.5μg/kg を皮下投与し, 同一時間で経時採血し, 血中 LH-FSH を RIA で測定し, お互いの反応パターンを比較した. DLDG-LHRH-EA は他に比し60分後にピークに達し, 以後6時間に到るも高値を維持し24時間後に対照値に復し, Gonadotropin 放出活性が強く, long acting であることが判明した. 正常周期を有する婦人の卵胞期(day 7~8)にこの DLDG-LHRH-EA 25μg を皮下投与すると LH は4時間に peak を形成し以後漸減, 24時間には前値に復したが, 紙面重量による面積計算での6時間までの LH 全反応量の対照に対する増加率は 372%であり, 反応パターンの全く異なる LH-RH での LH 全反応の増加率の4.6倍であつた. FSH の変動パターンは合成 LHRH によるパターンとは対照的であり, 面積計算による FSH 全反応量の対照に対する増加率は 195.5%であり, LH-RH による全反応量の増加率の2倍であつた. 尚血中 estrogen は4時間後に増加し始め24時間後に peak を形成し, 48時間後にも高値であつた. 卵胞期にこの DLDG-LHRH-EA を投与した場合のその後の排卵, 月経周期に及ぼす影響は大であり, 月経周期の延長したものは8例中2例, 逆に短縮したもの3例であり, うち2例で排卵が阻害され, 8例中残りの3例では影響

がみられなかつた. 尚全例に DLDG-LH-RH-EA 投与による副作用は認められなかつた.

61. 抗 LH RH 羊 Gamma globulin によるラットの妊娠中絶

(東京医歯大)○西 望, 斉藤 幹
(チューレン大学内科)

有村 章, A. V. Schally

ラットでは, 妊娠第12日までは下垂体とその維持に不可欠とされる. その中でプロラクチン, LH, FSH の関与が分析され, 妊娠第7—12日目の間は LH が主たる維持ホルモンである事が示された. この LH の放出が, 間脳の支配下にあるか否かをみるために, 羊抗 LH RH gamma globulin (A-LH RH_γG) を種々の日程で負荷してその影響を正常羊 gamma globulin 負荷ラットと比較検討した.

Gly¹-LHRH を人血清アルブミンと結合させ羊に免疫, 出来た抗体より, gammaglobulin を分離し, 原量に戻して使用した. このものは, LH RH 構成ペプチドの中, C端4個のアミノ酸残基と交叉を示す.

この A-LHRH_γG を, 妊娠第7—第11日に与えると, 第14日には, 胎児は総て吸収されており卵巣重量及び Progesterone のレベルも等しく低値に陥っている. 又 1 ml の1回投与を第7, 8, 9, 10, 11, 12日の各妊娠日に行うと, 第9又は第10日に行つた全てのラットで胎児は吸収されており, Plasma Progesterone レベルも 20ng/ml 以下に陥ちた. 流産や産出血はみられずすべて胎児吸収となつていた. この抗体の効果は, LH RH (2μg) 又は Progesterone (4mg) の4日間連続投与を, 妊娠第9日の抗体注射と同時に始めると, 完全に防止される.

以上より, 間脳は LH RH-LH-Progesterone と云う一連の生理機構により, ラットの初期妊娠維持に関与しており, その critical な時期は第9及び第10日である事を見出した.

質問 (関西医大) 余語 郁夫

1) 妊娠ラットに PGF_{2α} を投与致しますと, この妊娠は全例流産するが, 同時に合成 LH-RH を投与致しますと, この流産は阻止されることを追加する.

2) 抗 LH-RH 抗体投与中の血中 LH の測定成績をお教え頂きたい.

3) 妊娠第14日以前に開腹された成績はありますでしょうか.

応答 (東京医歯大) 西 望

① LH は測定していないか。

答 妊娠のこの時期は血中 LH のレベルが低く、我々のアッセイシステムでは感度すれすれで、有意義な差がとれなかった。

② 妊娠第7日から第14日の間で開腹の機会はあるか、あればその時の所見を知り度い。

答 すべて胎児吸収に終っており、流産を思わせる様な出血部位等は全くみられなかった。

62. Feed back 機構よりみた Testicular Feminization の性ホルモン感受性

(川崎医大) 田中 良憲

目的: Testicular Feminization (TF症) の成因として、5 α -reductase 欠乏による Testosterone (T) の Dihydro-T への転換の障害が指摘された (Mauvaise-Jarris). これに対し TF 症に Dihydro-T を投与しても代謝上アンドロゲン効果が現われないことなどから否定的な見解も少なくない。われわれは本症の性ホルモン感受性を血中ゴナドトロピンの変化から検討した。

方法: 典型的 TF 症3例, 非典型的 TF 症2例に T, Dihydro-T を1日20ないし30mg 5日間, Ethinylestradiol 1日0.1mg 5日間負荷し, 経口的に血漿の FSH, LH 濃度, T濃度を radioimmunoassay で追求した。

結果: (1) 去勢前の T濃度は正常男子の範囲内にあったが, FSH, LH はともにすでに高値を示していた。(2) 去勢により FSH, LH は著増した。(3) 去勢前も去勢後も Tや Dihydro-T の負荷は FSH, LH を低下せしめなかった。(4) エストロゲン負荷は FSH または LH を低下させる傾向を示した。(5) 以上の反応において, 定型的 TF 症と非定型的 TF 症の間に本質的な差は認められなかった。

結論: TF 症の成因としての 5 α -reductase の欠乏説は再検討が必要である。

質問 (大阪大) 三宅 侃

Testosterone に対する反応が complete と incomplete と違わなければ, 末梢組織・器官の差は, 如何なる原因でなのか。

応答 (川崎医大) 田中 良憲

TF 症の完全型と不全型の間には質的な差はなく, 恐らく感受性の量的な問題と考えられる。

63. 成熟卵胞における estradiol の取り込みについて

(和歌山医大) 〇馬淵 義也, 一戸喜兵衛

卵胞の発育, 排卵過程において, 卵巣で生成される

estrogen が, 直接卵胞自身に作用することが最近再び注目され, その報告も散見される。われわれもこのことに関して本学会に報告してきたが, 今回は幼若ラットに排卵誘発を行う経過中, 卵胞顆粒膜細胞や卵に estradiol (E_2) が如何に取り込まれるかを形態的に検討した。

30日齢の Wistar-Imamichi 系幼若ラットに FSH (PMS) 投与前と, FSH 投与後48時間までの卵胞肥大化の著しい時期, さらに LH (HCG) を投与して6時間目の排卵を前にした内莖膜血管拡張時に $^3H-E_2$ を尾静脈に投与し, 経時的に卵巣への取り込み量を計測するとともに, 卵胞の autoradiograph を作成して, $^3H-E_2$ の分布を光顕, 電顕により観察した。その結果, (1) $^3H-E_2$ の卵巣への取り込み量は, FSH 投与後48時間まではほとんど変化はないが, LH を投与すると6時間後に急激な取り込みの上昇がみられた。しかし排卵期の LH 投与後12, 24時間目では取り込みは再び減少した。

(2) FSH 投与前と投与後24時間, および48時間目では, 投与した $^3H-E_2$ の卵胞分布を autoradiography で観察したが, 60分, 120分を経ても顆粒膜細胞内や卵への取り込みはみられなかった。

(3) これに反して FSH につづく LH 投与後6時間目では $^3H-E_2$ を投与すると, 光顕では投与30分後に内莖膜血管や顆粒膜細胞間隙に多量の $^3H-E_2$ の分布を認めた。また投与60分では顆粒膜細胞, とくに卵丘顆粒膜細胞内や卵に著しい $^3H-E_2$ の分布がみられた。これを電顕でみると, $^3H-E_2$ は顆粒膜細胞の microvilli 附近から取り込まれ, mitochondria や粗面小胞体などに分布し, さらに核膜から核内に移行する所見が確かめられた。

以上, 卵胞顆粒膜細胞は FSH 作用下では E_2 を取り込まないが, FSH につづいて LH が作用すると, 投与された E_2 を旺盛に細胞内へ取り込むことを光顕, 電顕 autoradiography により形態的に始めて捉えたので報告する。

質問 (京都府立医大) 木村 順治

われわれも, ① Freezed-dry-dry-mount 法, ② 水溶性樹脂のみによる固定, 脱水法, ③ Crio-kutによる超薄切片法等により 3H -estradiol の cellular, subcellular の局在を検討している。

本物質は可溶性ですが, お示しになつた光顕, 電顕オートラジオグラフィーの手技, 特に固定, 脱水の有無と乳剤 (emulsion) 適用法をお聞かせ願いたい。

応答 (和歌山医大) 馬淵 義也