

教育講演

GnRH の基礎と臨床

横浜市立大学助教授 植 村 次 雄

gonadotropin 放出ホルモン (GnRH) は生殖機能に関係する最も重要で、鍵となるホルモンである。胚の分化過程で GnRH 細胞は嗅上皮より発生し、視索前野や視床下部内側底部 (MBH) に到達する。Kallmann 症候群では GnRH 遺伝子発現はみられ、GnRH 細胞の移動障害によることが明らかとなった。視床下部へ移動した1,000足らずの GnRH 細胞は互いにシナプス結合をして network を形成する。これにより GnRH の律動的分泌をもたらし、下垂体を調節する。

GnRH パルスジェネレーターは MBH に存在して、GnRH 細胞群の同期した活動電位を誘起し、GnRH パルスをもたらす。LH パルスが生じる。MBH の多ニューロン発射活動 (MUA) の記録では MUA の活動亢進 (volley) が去勢により正常より10倍延長し、最初の短時間のみが LH 分泌に関与し、その後の亢進は hot flush への関与が示唆される。transgenic mouse より作成された GnRH cell (GT1-7) を用いて、patch clamp 法で noradrenaline による膜電位の変化を認め、 β -レセプターを介しての刺激効果を認めた。また、膜電位感受性蛍光色素を用いた光学計測システムで、GnRH agonist (GnRHa) により膜電位の変化を認め、GnRH antagonist (拮抗剤, GnRHant) 同時投与でその変化は消失し、GnRH 自体の律動的 GnRH 分泌への関与が示唆される。

思春期に視床下部のパルスジェネレーターが活性化され、性周期が始まる。最初は夜間のみ少ない LH パルスであるが (思春期前期)、次第に夜間の LH パルスが増強し (思春期中期)、遂には

60~90分間隔で24時間パルスが認められ、卵胞の発育を促進する。高度視床下部性無月経の成熟婦人では GnRH 律動的分泌パターンが思春期中期ないし思春期前期に逆行することが認められ、夜間 melatonin は無月経の重症度を反映する。思春期にパルスジェネレーターが活性化される機序は現在なお mystery であり、この解明が正常の GnRH 遺伝子を有する視床下部性無月経の病態解明への足がかりとなる。PCOS ではフィードバック不全が排卵障害の原因と推定されるが、LH サージにはパルスジェネレーターは関与せず、別の機構で誘起されることが MUA 記録で認められており、この機構の解明が期待される。

GnRH は GnRH テスト、律動的投与による卵巣刺激、GnRHa は子宮内膜症、子宮筋腫、思春期早発症、乳癌、前立腺癌、IVF-ET 時の卵巣刺激に用いられている。最近 GnRHa 徐放性剤の臨床応用が可能となり、現在副作用の少ない GnRHant が開発されてきている。GnRHant は初期刺激相がなく、迅速に作用し、卵胞期後期に投与しても LH サージを回避しうることから、IVF への応用では卵巣刺激期間の短縮、経費の節減が可能であり、また、他の GnRHa 適応疾患にも応用しうる。

GnRH/GnRH 様物質は卵巣や胎盤でも産生され、GnRHa はラットと同様ヒト顆粒膜細胞でも Ca^{2+} 、protein kinase C を介しての作用が認められ、卵巣癌細胞でも GnRHa の直接作用が認められ、GnRH analog の抗腫瘍効果に関する展開も注目される。