ヒト血中 FSH, LH, Human prolactin (H. Pr.)

の分泌調節機構に関する研究

新潟大学医学部産婦人科学教室 (主任: 竹内正七教授)

布川 修, 川越慎之助, 新田 公子

山形大学医学部産婦人科学教室

広 井 正 彦

Studies on the Secretion of FSH, LH and Human Prolactin (H. Pr.)
in Normal Menstrual Cycles and Several Menstrual Disorders**Osamu NUNOKAWA, Shinnosuke KAWAGOE, Kimiko NIITA
and Masahiko HIROI**Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University, School of Medicine,
Niigata, Japan (Director; Professor Shoshichi Takeuchi)

In reproductive physiology the precise role of FSH, LH and prolactin (H. Pr.) has not been clarified yet. In order to know the correlation among FSH, LH and H. Pr. secretion in human females, serum FSH, LH and H. Pr. levels were determined by double antibody radioimmunoassay in normal menstrual cycles and several menstrual disorders, and also responses of their hormones following intravenous injection of synthetic LH/FSH-RH (LH-RH) were estimated.

Following results were obtained,

1) In normal menstrual cycles FSH and LH showed highest levels at ovulatory phase, but H. Pr. was not seen so remarkable change in menstrual cycles.

2) Serum FSH and LH increased markedly at ovulatory phase after intravenous injection of LH-RH 200 ug. Increased ratio of each hormone showed highest level at ovulatory phase but gradually decreased from follicular phase to luteal phase. Conversely serum H. Pr. was increased at ovulatory phase but decreased at follicular and luteal phase.

3) In several menstrual disorders such as Turner's syndrome, Sheehan's syndrome, streak gonad and hypogonadotropic hypogonadism, the response of FSH, LH and H. Pr. in LH-RH loading test was not so good as normal menstrual cycles. On the other hand the response of H. Pr. decreased in Sheehan's syndrome and hypogonadotropic hypogonadism.

From these results it may be suggested that synthetic LH-RH release FSH and LH from the anterior pituitary, but do not release prolactin in the females. Prolactin was

said to be regulated by prolactin inhibiting and releasing factor from the hypothalamus, but prolactin was not effected by LH-RH.

It is necessary to clarify the relationship between LH, FSH and prolactin secretion from pituitary or PIF, PRF and LH-RH from the hypothalamus in reproductive physiology.

緒 言

近年、生殖生理学は蛋白化学の進歩により一段と進歩し、ことに下垂体前葉ホルモンの純化精製、蛋白ホルモンの抗原性を利用した免疫学的定量法の開発は従来、推定の域にとどまっていた微量の血中ホルモンの動態について、新たに解明の糸口をつかみ、ことに FSH, LH の分泌動態について多くの報告がみられるようになった。一方、1971年 Schally, 有村らによる LH-RH の構造決定とその合成の成功により、従来より知られていた FSH, LH の分泌機構が異なるとの説をくつがえし、生殖生理学の研究に新しい課題を提供するに至った。

一方、prolactin については長い間、その存在とその作用機転について疑問視され、LH, FSH との分泌機構と異なつた prolactin inhibiting factor (PIF) の概念とともに、他の下垂体性ホルモンに比して、その分泌調節機構は多くの関心がもたれてきた。

著者らは今回、Friesen より human prolactin (H. Pr.) の homologous radioimmunoassay kit の提供をうけたので同一検体について、FSH, LH, prolactin の測定により相互の分泌動態を検討するとともに、合成 LH-RH 負荷試験による動態を正常月経周期を有する婦人および各種内分泌疾患患者について検討したのでここに報告する。

実験対象及び実験方法

実験対象：新潟大学附属病院産婦人科内分泌外来及び不妊外来受診の患者を実験対象とした。正常性周期婦人は不妊外来受診患者で月経周期28日型で、基礎体温で2相性を示し、卵巢機能の全く正常と思われる10名について行なつた。また、各種月経異常症例としては Turner 症候群, Streak gonad, Sheehan 症候群及び hypogonadotropic hypogonadism など染色体分析、開腹所見、その他ホルモン分析により診断の判明したものを対象とした。

実験方法：患者を午前10時前後に十分安静を保たせたのちに採血し、直ちに冷凍遠心を行なつて血漿を分離し、 -20°C の deep freezer に保存し、assay に供した。ついて、合成 LH-RH 200ug one shot 静注法を採用し、その前、後5分、15分、30分、60分、120分、180分に採血を行ない、同様に血清を分離し、 -20°C にて保存し、assay に供した。

hormone assay は FSH, LH については第Iラジオアイソトープの二抗体法による radioimmunoassay を行なつた。prolactin については homologous の二抗体法による radioimmunoassay を行なつた。即ち、標識用及び標準用 H. Pr. 及び家兎抗 H. Pr. 血清は Friesen より提供されたものを使用し、iodination は Greenwood らの chloramin T 法に準じ、比放射能は約 100uCi/ug のものを得た。稀釈はすべて 2.5% BSA 加 0.1M Borate buffer pH 8.6 で行なつた。

測定操作は既報の方法にしたがつて行なつた¹⁾。

実験成績

1. 正常性周期にみられる gonadotropins の動態

基礎体温より排卵日を設定し、この日を0日として5日区切りで血中 FSH, LH, H. pr. を測定してみる

と Table 1 の如くであつた。FSH, LH とも排卵日に peak をしめし, FSH は $6.60 \pm 1.40 \text{ ug/ml}$, LH は $24.26 \pm 5.56 \text{ ug/ml}$ であつたが, H. Pr. には一定の傾向はみとめられなかつた。

2. 正常性周期にみられる合成 LH-RH 負荷試験による gonadotropins の動態

1) 卵胞期に於ける LH-RH 負荷試験

月経周期 7～10 日目で基礎体温は低温相をしめし, しかもその後 5 日以内に基礎体温の急増をしめさない時期を卵胞期と設定し, 合成 LH-RH 200ug 投与し, 経時期に FSH, LH, H. Pr. を測定すると, Table 2, Fig. 2 の如くであつた。

FSH, LH の反応の peak は 60 分に最高に反応し, basal の約 6～8 倍の増加をしめしたが, H. Pr. は 15

THE BASAL CONCENTRATION OF GONADOTROPINS IN NORMAL MENSTRUAL CYCLES

Fig. 1

Table 1. The basal concentration of gonadotropins in normal menstrual cycles

Cycle	-15	-10	-5	0	+5	+10	+15
FSH	4.02 ± 0.56	5.86 ± 0.96	4.52 ± 0.55	6.60 ± 1.40	5.48 ± 0.87	5.44 ± 0.97	5.86 ± 1.20
LH	5.80 ± 1.10	5.84 ± 0.85	7.54 ± 1.95	24.26 ± 5.56	10.10 ± 2.94	7.08 ± 1.49	5.04 ± 1.29
H.Pr.	22.30 ± 5.74	23.70 ± 4.63	26.50 ± 5.15	21.00 ± 4.40	20.40 ± 3.00	31.00 ± 3.63	21.00 ± 3.63

0 : Day of ovulation

THE RESPONSE TO LH-RH IN NORMAL FOLLICULAR PHASE

Fig. 2

Table 2. The response to LH-RH in normal follicular phase

	0	15'	30'	60'	120'	180'
FSH	3.58 ± 0.48	6.75 ± 1.46	11.07 ± 3.39	23.03 ± 13.72	23.72 ± 3.20	6.75 ± 0.47
LH	4.04 ± 0.43	19.50 ± 8.95	32.20 ± 8.95	21.50 ± 14.32	11.40 ± 9.50	6.30 ± 7.50
H.Pr.	25.60 ± 3.10	20.00 ± 5.20	23.50 ± 3.00	24.50 ± 5.50	22.50 ± 3.30	22.50 ± 4.20

分後に多少とも減少し、30分後には basal の level にもどり、あまり LH-RH に対する反応はみとめられなかった。

2) 排卵期に於ける LH-RH 負荷試験

月経周期13—15日で頸管粘液が 0.3ml 以上増加し、その後1～2日以内で基礎体温の急上昇を認めたものを排卵期として、同様に LH-RH test を施行してみると、Table 3, Fig. 3 にしめすように卵胞期にくらべて非常に良好な反応をしめしていることがわかった。反応の peak は30分後であり、LH は basal にくらべて11倍にも増量し、投与後180分後にもなお basal にくらべて高値をしめしていた。

また H. Pr. の動きをみると、30分後に peak をしめし、前値の約1.5倍程度の増量をしめしたが、60, 120, 180分とあまり変化がみられず、有意差のある変動といえなかつた。

THE RESPONSE TO LH-RH IN NORMAL OVULATORY PHASE

Fig. 3

Table 3. The response to LH-RH in normal ovulatory phase

	0	15'	30'	60'	120'	180'
FSH	8.07 ± 3.21	10.31 ± 0.94	20.21 ± 4.04	8.39 ± 1.04	9.91 ± 2.58	5.00 ± 3.20
LH	5.32 ± 17.98	57.20 ± 11.04	58.00 ± 13.27	46.08 ± 15.12	46.58 ± 15.76	20.52 ± 12.05
H.Pr.	21.00 ± 4.40	31.00 ± 3.40	34.50 ± 6.50	31.00 ± 10.10	25.00 ± 5.60	31.00 ± 7.00

3) 黄体期に於ける LH-RH 負荷試験

ついで、排卵後7日目前後で基礎体温の高温相をしめしている時期を黄体期とし、LH-RH を投与すると、反応は最も悪く、Table 4, Fig. 4 にしめすように FSH の反応は悪く、60, 120分に多少とも増量する

THE RESPONSE TO LH-RH IN NORMAL LUTEAL PHASE

Fig. 4

Table 4. The response to LH-RH in normal luteal phase

	0	15'	30'	60'	120'	180'
FSH	4.01±1.67	4.00±1.23	5.53±0.84	7.62±1.46	7.08±2.44	4.50±1.02
LH	5.73±2.20	15.23±0.91	24.46±8.80	23.21±7.76	17.20±5.07	10.20±0.93
H.Pr.	26.80±4.70	17.50±7.10	16.50±5.00	15.50±3.00	15.50±2.10	17.50±2.50

程度であり, FSH の反応も悪く, basal にくらべて約 4 倍の反応であつた. 一方, H. Pr. は逆に投与 16 分前で値の約 1.8 倍も低下し, その後 180 分までみても低値をしめしていた.

3. 各種月経異常に対する LH-RH 負荷試験

1) Turner 症候群に対する LH-RH test

一般に hypergonadotropic hypogonadism の範疇に入ると考えられる Turner 症候群については同様に LH-RH test を行なつてみると, Table 5, Fig. 5 のごとくであつた. case 1, 2 とともに原発性無月経を主訴として来院し, 染色体分析で Turner 症候群と診断された症例で case 1 は XO, case 2 は XX/XO のモザイク型の Turner 症候群であつた. case 1 では hypergonadotropic であるが case 2 では FSH, LH とも正常範囲であつたが, いずれの場合も多少とも LH-RH に反応していることがわかつた. H. Pr. は全体として低値で LH-RH に対する反応はみとめられなかつた.

2) Streak gonad に対する LH-RH test

続発性無月経患者で Gestagen test, estrogen-gesta-

THE RESPONSE TO LH-RH IN TURNER'S SYNDROME

Fig. 5

Table 5. The response to LH-RH in Turner's syndrome

Case	Gonadotropin	0	15'	30'	60'	120'	180'
1	FSH (mIU/ml)	20.0	25.0	21.0	20.0	10.0	16.0
	LH (mIU/ml)	5.0	14.5	15.0	7.5	7.5	5.5
	H. Pr. (ng/ml)	22.5	23.0	23.0	22.0	20.0	18.5
2	FSH	5.4	5.1	10.5	5.2	5.0	5.8
	LH	5.7	10.5	8.7	8.4	7.4	4.4
	H. Pr.	23.5	25.0	26.5	24.0	27.0	22.0

gen test で第Ⅱ度無月経と診断され, 染色体分析で異常なく, Kaufmann療法, Sexovid療法, Clomid療法, PMS-HCG療法, HMG-HCG療法などすべて無効で開腹にて Streak gonad と判明した症例について LH-RH test を行なつた. case 1 では FSH の basal が高値をしめし, LH-RH 投与で多少とも反応し, 120分まで高値をしめして漸減した. case 2 では FSH はほぼ正常で, 一方, LH の反応は case 1 であまり良好でないのにくらべて, case 2 では良好な反応をしめた. H. Pr. の反応は case 1 で60分後に

Fig. 6

Fig. 7

Table 6. The response to LH-RH in streak gonads

Case	Gonadotropin	0	15'	30'	60'	120'	180'
1	FSH (mIU/ml)	10.0	15.1	18.5	15.3	15.0	13.0
	LH (mIU/ml)	4.7	8.2	10.3	8.4	5.4	4.4
	H. Pr. (ng/ml)	23.5	24.5	26.5	37.0	17.0	15.0
2	FSH	5.4	8.4	9.8	14.5	11.5	12.0
	LH	15.0	45.0	26.0	37.0	17.0	15.0
	H. Pr.	31.0	31.0	34.0	31.0	25.0	31.0

Table 7. The response to LH-RH in Sheehan's syndrome

Case	Gonadotropin	0	15'	30'	60'	120'	180'
1	FSH (mIU/ml)	2.0	0	4.0	0	0	0
	LH (mIU/ml)	5.0	0	0	0	0	0
	H. Pr. (ng/ml)	18.0	17.0	14.0	14.0	17.0	16.0
2	FSH	4.0	4.0	6.5	3.0	5.7	4.0
	LH	3.4	4.0	4.0	5.5	3.5	4.0
	H. Pr.	17.0	16.0	16.0	17.5	17.5	17.5

多少反応していたが, case 2 では全く反応をしめさなかつた (Table 6, Fig. 6).

3) Sheehan 症候群に対する LH-RH test

Sheehan 症候群 2 例について LH-RH 投与を行なつてみると Table 7, Fig. 7 の如く, FSH, LH とともに低値で反応はみとめられず, H. Pr. も全般に低値で LH-RH 投与ではむしろさらに低下する傾向がみられた。

4) Hypogonadotropic hypogonadism に対する LH-RH test

本学脳外科で chromophobe adenoma にて手術及び放射線療法をうけた 症例と meningitis の既往が

Table 8. The response to LH-RH in hypogonadotropic hypogonadism

Case	Gonadotropin	0	15'	30'	60'	120'	180'
1	FSH (mIU/ml)	0	0	0	0	0	0
	LH (mIU/ml)	0	3.9	3.0	0	0	2.50
	H. Pr. (ng/ml)	38.5	40.0	38.5	38.5	36.0	38.0
2	FSH	0	4.0	4.0	5.0	4.0	3.5
	LH	0	10.5	8.2	8.8	8.0	6.4
	H. Pr.	46.0	45.0	42.0	42.0	42.5	41.5
3	FSH	0	3.5	5.5	3.0	0	0
	LH	0	3.0	10.5	10.0	8.0	7.0
	H. Pr.	45.0	42.0	40.0	41.5	41.0	41.5
4	FSH	0	0	0	2.5	0	0
	LH	0	0	3.5	4.0	0	3.5
	H. Pr.	41.0	33.0	37.5	37.5	36.0	38.0

THE RESPONSE TO LH-RH IN HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADISM

Fig. 8

RESPONSES OF FSH, LH AND H.Pr. TO SYNTHETIC LH-RH INJECTION IN NORMAL MENSTRUAL CYCLES.

Fig. 9

あり、無月経と Cushing 病症状を呈する 1 例について同様に LH-RH を行なってみると Table 8, Fig. 8 にしめすように、いずれの症例に於ても FSH, LH は低値をしめし、case 1, 4 では LH-RH に全く反応はみとめられず、case 2, 3 で多少 FSH, LH の反応は残存しているようであるが、反応は悪かった。一方、H. Pr. の動きをみると LH-RH で低下傾向をしめしているが、著明な変化はみとめられなかった。

5) 正常性周期婦人及び各種月経異常患者に於ける LH-RH に対する反応比

LH-RH に対する反応程度を basal 値と最高に反応した値との比でもつて比較すると Fig. 9, 10 の如くである。すなわち、正常性周期婦人では FSH, LH とともに排卵期に最高の反応をしめし、ついで卵胞期、黄体期の順に反応が悪くなってくるが、H. Pr. をみると排卵期に多少とも増加するが、卵胞期、黄体期にはかえって減少する傾向を認めた。また、月経異常患者についてみると、いずれも正常性周期婦人にくらべて

Fig. 10

FSH, LH とも非常に反応が悪いことがわかった。H. Pr. についてみると、一般に hypergonadotropic の category に入ると考えられる Turner 症候群, Streak gonad で多少増加し, hypogonadotropic hypogonadism のもので減少傾向がみられるような所見を得た。

考 案

下垂体性 gonadotropins とくに FSH, LH の分泌動態については radioimmunoassay の普及で急速に解明されつつあり、とくに生殖生理学の研究分野で飛躍的な発展をとげた。しかし、prolactin の分泌動態については、その抽出純化が困難であると同時に不安定のために他の下垂体ホルモンに比して判明しにくい点が多かった。

近年 prolactin の分泌について関心がたかまり、一連の臨床事実からその存在が立証されてきた。すなわち、GH 単独欠損症でも妊娠、分娩後に授乳が出来、GH が低値であった報告や²⁾、末端肥大症にともなう乳汁分泌例が非常に少ないこと³⁾、また下垂体茎切断後の GH 低下症例で乳汁分泌が亢進するなどの報告⁴⁾をみることから H. Pr. が GH とちがった独立したものである。化学的には Guyda (1971) ら⁵⁾ のヒツジ prolactin に対する抗体がサル、ヒトの prolactin と交叉し、アセトン乾燥下垂体に prolactin と GH との存在を証明し、Friesen (1970) らの下垂体組織培養により prolactin の存在を証明し、prolactin と GH がほぼ同一の分子量であると報告した⁶⁾⁹⁾。また Gala (1971) ら⁷⁾、Levis (1971) ら⁸⁾ の下垂体より高単位力価を有する prolactin の抽出の成功は radioimmunoassay を可能にし、ようやくヒトの prolactin の分泌機構にも解明のいとぐちを与えるようになった。その後のこの面での研究は急速に発展し、とくに、GH との相関関係に於て論じられるとともに、従来 PIF の概念で prolactin の分泌調節が行なわれていると考えられていたが、TRH により prolactin の分泌亢進がみとめられることから、prolactin releasing factor (PRF) の存在が主張されるに至った。すなわち、prolactin の分泌に対して PIF, PRF が亢進され、すでに Valverde (1972) ら¹⁰⁾はラット、ブタ視床下部より PRF の抽出、部分精製に成功し、それが TRF 部分と、一部 overlap することを明らかにし、その後の種々の報告から TRF とは別に PRF 独自の存在が考えられるような報告をみ、あたかも LH/FSH-RH における FSH-RH, LH-RH のおかれている立場に似ており、今後の研究課題として残されるものである。しかし、内科領域に於ては、TRF の PRF 作用を利用した視床下部-下垂体系疾患の部位診断に利用されていることは、あたかも生殖現象における LH-RH と対比されて面白い。しかし、産婦人科領域における H. Pr. の作用機序、分泌動態についての従来の報告は、主として妊娠、分娩、産褥期の授乳現象の面でのみ限定されており、prolactin の分泌機構との相関についてはなお、未解決の面が多いといわざるを得ない。今回、著者らは生殖現象において prolactin

の動態を FSH, LH の動態と比較検討すると共に, LH-RH の prolactin の分泌に及ぼす影響, また, 各種月経異常症例と同様に LH-RH を負荷して prolactin の動きを検討した。

正常月経周期における LH-RH に対する反応は性周期によつてかなりことなることは, すでに諸家の報告の一致するところである。青野 (1972) ら¹¹⁾ は反応最高値は排卵前期>男子>黄体期>卵胞期初期の順で, FSH の反応は LH の反応にくらべて悪く, 反応時間も60分で peak となるといつている。中村 (1973) ら¹²⁾ は排卵期>卵胞期>黄体期の順で反応が悪くなるなど, 著者らの成績とよく一致している。しかし, H. Pr. の動きをみると排卵期にともなう変動はみとめられなかつた。このことについての報告の多くはあまり変動をみとめず Robert (1973) ら¹⁴⁾ は FSH, LH の peak と対比しても H. Pr. は何ら相関せず, estrogen 投与などでも報告している。同様の傾向は江原 (1974) ら¹⁶⁾ も報じ, とくに H. Pr. の half life の短いことに注目し, 月経周期の各期について10~30分おきに採血して検討した結果, かなり大きな日内変動をしめしており, FSH, LH との分泌パターンとの相関がみとめられないことから, H. Pr. の分泌調節機構は独立したものが存在するのではないかと推測している。また, Sassin (1973) ら¹³⁾ は H. Pr. の日内変動は著明で, 入眠60分から90分より血中の H. Pr. は上昇し, 明け方に peak となり午前10時から12時に最低値をしめす報告や, Robert (1973) ら¹⁵⁾ の報告するような乳房刺激により血中の H. Pr. は5分後に急激に上昇し, 約20分後には basal にもどるという事実などはやはり H. Pr. の分泌機構のことなることを推測させるものといえる。

ついで, LH-RH 投与による H. Pr. 動態について検討してみると, 排卵期に basal の約1.5倍程度の増加をみるほかはかえつて減少傾向をみとめるようである。しかし, LH-RH test における H. Pr. の動きについての報告は少なく, 僅かに Kastin (1973) ら¹⁷⁾ が19名の健康男子について, estrogen, progesterone, estrogen+progesterone などの前処置を行なつて LH-RH test で検討しているが, H. Pr. は全く変化をみとめないと報告している。著者らの成績をみてもやはり, 著明な変動をみないと判断される。この点について Everett (1956)¹⁸⁾ が動物実験で LH 放出刺激物質が同時に prolactin の分泌を抑制するかもしれないとの報告をしたのにはじまる。その後, LH-RH, PIF の分離が出来ず, この考え方に対する妥当性について疑問視しており¹⁹⁾, Schally (1968) ら²⁰⁾ は部分的に精製した LH-RH を使用し in vivo, in vitro の実験で prolactin を放出促進する事実はみとめられなかつたが, pure でないだけにこの事実に確信を持てなかつた。その後, 合成 LH-RH の出現によりこの信ぴょう性について明らかにしたものといえる。

ついで各種月経異常症例について検討を行なつてみると, 一般に hypergonadotropic hypogonadism の範疇に入ると考えられる Turner 症候群, Streak gonad の症例についてみると, FSH, LH の net increase でも約2倍程度の増加がみとめられ, H. Pr. についても多少とも増加するようであるが, はつきりした差があると断言出来ない。hypergonadotropic と考えられている Turner 症候群の case 2 は FSH の値は高くなく Turner 症候群もモザイク型であることなど複雑な内分泌環境が推測される。Streak gonad の case 2 についても同様の傾向がみられ, Streak gonad といつてもいろいろな type があるのではないかと考えられる。熊坂 (1973) ら²¹⁾ は Turner 症候群について11才を境にして FSH, LH は正常にくらべて高値をしめすようになるが, LH-RH の反応は11才以下の方が良いとの報告をしている。著者らの成績では Turner 症候群での性染色体異常の差によつてもことなるのではないかと推論される。また本症における H. Pr. についての報告をみず, 著者の症例では LH-RH に反応したとはいひ難い。

また, hypogonadotropic hypogonadism 及び Sheehan 症候群についてみると LH-RH test には反応をみとめなかつた。H. Pr. についても減少傾向はうかがわれるが, 有意差のある変動といえない。青野 (1973) ら¹¹⁾ は Sheehan 症候群の一部に下垂体前葉細胞の障害の程度の軽い症例では LH-RH test に反応するものがあるといつていることや, 熊坂 (1973)²¹⁾ らの endocrine disorders における LH-RH test の下垂体機能検査の有用性を論じておることなどは妥当なものといえる。また, H. Pr. の動きについては一連の著者らの成績でみるごとく, あまり反応せず, LH-RH と PIF, 及び PRF との関係はかなりことなるのではないかと考えられる。また, H. Pr. の分泌促進因子と考えられている TRH, 逆に分泌抑制因子と考

えられている L-DOPA, CB-154 などの負荷試験などを LH-RH 負荷試験と併用することにより, より詳細な間脳, 視床下部下垂体前葉の機能検査が可能になると同時に, 病変部位の診断が可能になるものと考えられる。

いづれにせよ, 従来比較的等閑視されて来た prolactin の動態を妊娠以外の性周期のレベルで検討し, 同時に FSH, LH の分泌との相関や, 近年合成に成功した LH-RH 投与による変化を観察したことは prolactin の生殖現象の意義を解明する上に興味あるものと考ええる。

稿を終るにあたり, H. Pr. の使用の機会を与えて下さったマルピーサール研究所, 坂井友吉博士に感謝致します。

また, 竹内正七教授の御校閲を深謝致します。

尚本研究の要旨は第26回日産婦総会において発表した。

文 献

- 1) 布川 修, 佐藤芳昭, 川越慎之助, 高橋威, 広井正彦, 竹内正七: 日産婦誌, 26: (1974), 10月掲載予定.
- 2) Rimoin, D. L., G. B. Holzman, T. J. Thomas, D. Rabinowitz, A. C. Barmes, T. J. A. Tyson and V. A. Mckusick: J. Clin. endocrinol. 28: 1183, (1963).
- 3) Forbes, A. P.: J. Clin. Endocrinol. 14: 265, (1954).
- 4) Ehni, G. and N. E. Eckles: J. Neurosurg. 16: 628, (1958).
- 5) Guyda, H., P. Hwang and H. Friesen: J. Clin. Endocrinol. 32: 120, (1971).
- 6) Friesen, H., H. Guyda and J. Hardy: J. Clin. Endocrinol. 31: 661, (1970).
- 7) Gala, R. R.: J. Endocrinol. 50: 637, (1971).
- 8) Levis, U.J., R.N.P. Singh and B.K. Seavey: Biochem. Biophys. Res. commun., 44: 1169, (1971).
- 9) Hwang, P., H. Guyda and H. Friesen: J. Biol. Chem., 247: 1955 (1972).
- 10) Valverde, R.: Endocrinol. 91: 982, (1972).
- 11) 青野敏博, 南川淳之祐, 河村憲一, 寺川直樹, 谷沢 修, 倉智敬一: 日内泌誌, 48: 578, (1972).
- 12) 中村幸雄, 黒川博厚, 高 俊昭, 清水謙一, 松本 茂, 小林俊文, 斉藤 薫, 飯塚理八: 日不妊会誌, 18: 246, (1973).
- 13) Sassin, J. F., A. G. Frantz, S. Kapen and E. D. Weitzman: J. Clin. Endocrinol. 37: 436, (1973).
- 14) Robert, B.J., B. H. Yuen, R. K. William and A. R. Midgley: Am. J. Obstet. and Gynecol., 117: 757, (1973).
- 15) Robert, C.K., L.S. Jacob and W.H. Daughaday: Nature, 238: 284, (1973).
- 16) 江原洋一, S.S.C. Yen: ホと臨, 22: 352, (1974).
- 17) Kastin, A.J., D. Gonzalez-Barcena, H. Friesen, L. S. Jacobs, D. S. Scharlich, A. Arimura, W. H. Daughaday and A. V. Schally: J. Clin. Endocrinol., 36: 375, (1973).
- 18) Everett, J. W.: Endocrinol. 58: 786, (1956).
- 19) Everett, J.W.: Physiol. Rev., 44: 373, (1964).
- 20) Schally, A.V., A. Arimura, C.Y. Bowers, A.J. Kastin, S. Sawano and J.W. Redding: Recent. Prog. Horm. Res., 24: 497, (1968).
- 21) 熊坂高弘, 小山嵩夫, 矢追良正, 西望, 加藤広英, 大蔵健義, 斉藤幹, 市村登寿, 尾沢彰宣, 木谷裕: 日内泌誌, 49: 1345, (1973).