合成estrogenの下垂体gonadotropin 分泌調節について

京都府立医科大学産婦人科学教室 (主任: 岡田弘二教授)

東山秀聲, 岩崎武輝, 木津収二, 岡田弘二

Modulation of Pituitary Responsiveness to LH-RH by Mestranol

Shusei HIGASHIYAMA, Takeki IWASAKI, Shuji KIZU and Hiroji OKADA

Department of Obstetrics & Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Director; Hiroji Okada) Kyoto, Japan.

Effects of mestranol, one of the synthetic estrogens, on the pituitary responses to a synthetic LH-RH were investigated.

Seven normal women with regular menstrual cycles were used as controls in the late proliferative phase. Thirteen healthy volunteers with normal ovulating cycles were divided into 2 groups. Five women received orally 20 μ g per day (Group I) and other 8 women were administered 40 μ g per day (Group II) of mestranol, beginning from the 5th day of the cycle for a period of 10 days. Volunteers in each group were kept fasting overnight and 5ml of blood was drawn at 9 to 10 am on the day of the experiment. Ten minutes after drawing blood, 200 μ g of synthetic LH-RH was injected subcutaneously in the late proliferative phase in the normal women with regular menstrual cycles. According to the same procedure, women taking mestranol were administered LH-RH on the 8th to 10th day after the beginning of taking the first administration. Three ml of blood was taken at 15, 30, 60, 120 minutes and 24 hours after injection of synthetic LH-RH. Serum levels of LH and FSH were determined by the double antibody radioimmunoassay. The 2nd IRP-HMG was used as the standard materials and expressed as mIU/ml of serum.

Mean baseline serum LH and FSH concentrations were not significantly changed by doses of mestranol used in this experiment. In Group I and Group II, mean LH levels were not significantly altered within 60 minutes after the subcutaneous administration of LH-RH. Thereafter, mean LH levels continued to rise and reached a peak at 120 minutes after injection of LH-RH in contrast with the control. A significant delay in the LH peak was observed in treatments with 20 μ g and 40 μ g of mestranol. In Group II, mean LH level at 120 minutes after LH-RH was significantly elevated as compared with those seen in the late proliferative phase of the cycle and in the Group I. Concerning the FSH response to LH-RH, 20 μ g mestranol did not induce a significant rise. On the other hand, mean FSH level in Group II at 120 minutes after injection of LH-RH was significantly elevated as compared with that seen in the late proliferative phase. As expected, mean net increases of LH and FSH above each baseline level at 120 minutes after LH-RH in Group II were significantly greater than those of the control, but at all other points in both treated groups the mean net increases following LH-RH were not markedly changed.

Moreover, the maximum LH increase in the treatment of 2 doses of mestranol occurred later than that seen in the control. However, in terms of percent changes from baseline levels LH and FSH releases to LH-RH at 120 minutes were not significant.

From these results, it was suggested that mestranol at a dose of 40 μ g exerted a direct action on the pituitary gonadotropin response to LH-RH. The prolonged response of LH following administration of LH-RH in the mestranol-treated women was seemed to be related to the increased sensitivity of the pituitary. The time-course of changes in serum LH and FSH with LH-RH may reflect a dual role of LH-RH in regulating releases and repletions of pituitary gonadotropins in the treatment of 40 μ g mestranol. The initial responses of LH and FSH within 60 minutes after injection of LH-RH revealed apparently the release of readily releasable components. On the other hand, the repletion at 120 minutes was presumably stimulated in addition and in consequence newly synthesized LH and FSH, subsequently released. Thus, mestranol enhanced the sensitivity of pituitary gonadotrophs to LH-RH in normal women with regular menstrual cycles. Moreover, the nature of the modulating effect of estrogen on pituitary responsiveness to LH-RH was dependent on the dosage and the duration of the exposure.

I 緒 言

Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LH-RH)による下垂体からの gonadotropin 放出の反応性は、月経周期の時期によって異なり、卵胞後期あるいは排卵前の時期は、卵胞前期や黄体期におけるよりも、下垂体の反応が亢進することはすでに、多くの研究者により報告されている。このように、月経周期の時期によって LH-RH に対する下垂体の反応性に相異があるのは、卵巣から分泌される性ホルモンの変化に起因すると考えられる。

Matsuo & Schallyにより発見され、構造式が決定された LH-RH は、その後合成にも成功し、いくつかの analog も報告されている。最近、合成 LH-RH は実験的な研究や臨床的な研究目的に使用され、このような利用によって種々の内分泌環境下における前葉 gonadotropin や視床下部の状態を明らかにできる機会がえられるようになった。この種の研究から、estrogen が下垂体の LH-RH に対する反応性の増大効果を持つことが、¹⁾²⁾³⁾⁸⁾ネズミ、³⁾¹⁶⁾羊、⁵⁾⁶⁾¹³⁾¹⁴⁾ヒトにおいて証明されるにいたった。

estrogen の下垂体反応の増大作用は、これまでおもに estradiol に関するものであった。近年、産婦人科領域では天然の estrogen とともに合成 estrogen が臨床に、いろいろの目的に使用されることが多い。しかし、合成 estrogen について LH-RH に対する下垂体の反応性を研究した報告は、きわめて少ない。そこで本研究では、合成 estrogen のうち 17 α -ethinyl-estradiol-3-methyl ether が LH-RH による下垂体の反応性に、どのような効果をおよぼすかに関して検索を行ない、この合成 estrogen 作用下における下垂体前葉での gonadotropin 分泌の調節機序を明らかにしようと試みた。

II 実験材料ならびに方法

正常月経周期を示す婦人を選び、その月経周期第5日から合成 estrogen である 17 α -ethinyl estradiol-3-methyl ether (mestranol) を毎日、経口的に連続投与した。1日の投与量は実験 I 群では 20 μ g、実験 II 群では 40 μ g とし、投与対象は実験 I 群は 5 例、実験 II 群は 8 例である。各群とも、mestranol 投与開始第

8～10日に採血後，合成 LH-RH 200 μ g を筋注した．注射後は経時的に15分，30分，60分，120分，および24時間後に3～5 ml 採血した．

これらの対象とは別に，正常月経周期を示す婦人7例に対し，その卵胞後期に合成 LH-RH 200 μ g を投与後，同様に経時的に採血を行なって，正常周期の卵胞後期における LH-RH に対する下垂体からの gonadotropin の放出曲線をえて，これを対照とした．

この実験で使用した合成 LH-RH は DB-2521FD である．

LH-RH の投与は投与時間を一定にする目的で，午前9時から10時の間に行なった．

血中 gonadotropin の定量は2抗体法による radioimmunoassay により行ない，ヒト LH キット，および FSH キットを使用して，血中 LH，FSH をそれぞれ定量した．標準品には 2nd IRP-HMG を使用し，結果は mIU/ml であらわした．

Fig. 1. Serum LH concentration (mean $\pm$ SE) in response to 200 μ g LH-RH in treated women with mestranol and in the late follicular phase of normal cycling women.

Asterisks indicate a significant difference as compared with the control ($p < 0.05$).

Table 1 Effect of the pretreatment with mestranol on the response to LH-RH in normal cycling women

	Mean baseline LH concentration ($\pm$ SE) mIU/ml	Mean maximum LH ($\pm$ SE) mIU/ml
Control	21.2 $\pm$ 3.1	200.5 $\pm$ 52.6
Mestranol (20 μ g)	21.7 $\pm$ 2.3	183.2 $\pm$ 31.5*
Mestranol (40 μ g)	45.7 $\pm$ 14.9*	324.0 $\pm$ 65.7**

(**) LH increase : significantly higher than in the control ($p < 0.05$).

III 成 績

1. 血中LHの経時的変動

a) mestranol 20 μ g 投与群

mestranol 20 μ g を月経周期第5日から経口的に毎日投与し、投与第8～10日の血中LHのbaseline level は 21.7 ± 2.3 mIU/ml であり、対照とした正常月経周期婦人の卵胞後期におけるLHのbaseline level, 21.2 ± 3.1 mIU/ml と比較して有意差は認められなかった。200 μ g のLH-RH 投与後のLHレベルの時間的な変動も、LH-RH 投与後60分までは対照のそれと比較して著変はみられなかった。しかしながら、対照のLHレベルがピークに達するのは、LH-RH 投与後60分であるが、mestranol 20 μ g 投与時にはLHのピークは投与後120分に認められ、下垂体からの血中へのLH放出刺激時間が長くなった。mestranol 20 μ g 群のLH-RH 投与後120分における血中レベル、すなわちピーク値 183.2 ± 31.5 mIU/ml は対照の120分値 157.4 ± 47.8 mIU/ml、および対照のLHのピーク値 200.5 ± 52.6 mIU/ml とは有意差はなかった。血中LHはLH-RH 投与24時間後にはbaseline level まで低下した (Fig. 1)。

b) mestranol 40 μ g 投与群

mestranol 40 μ g を月経周期第5日から毎日経口投与し、投与開始第8～10日における血中LHのbaseline level は 45.7 ± 14.9 mIU/ml となり、対照のそれよりもやや高値であったが、有意差はみられない。LH-RH 200 μ g 投与後の血中LHの経時的変動は60分後まではmestranol 20 μ g 投与時と同様、対照のそれと平行して推移した。しかしながら、LHレベルはその後上昇を続け、120分後には 324.0 ± 65.7 mIU/ml と高い値を示してピークを形成し、対照の120分値のLHと比較して有意に ($P < 0.05$) 高く、異なったLH放出パターンがえられた。その後はLHは下降し、LH-RH 投与24時間にはbaseline level にもどった。なお、Table 1 のように血中LHのピーク値は対照のピーク値 200.5 ± 52.6 mIU/ml、およびmestranol 20 μ g 投与群のピーク値 183.2 ± 31.5 mIU/ml との間には有意差は認められない。

2. 血中FSHの経時的変動

a) mestranol 20 μ g 投与群

血中FSHのbaseline level は 8.7 ± 2.0 mIU/ml となり、対照の 12.8 ± 1.8 mIU/ml と比べてやや低いレベルであったが、有意差はなかった。LH-RH 200 μ g 投与後の血中FSHの経時的な変動は対照のそれとほぼ同様のパターンを示し、血中FSHのピークもLH-RH 投与後120分に認められ、そのレベルも対照とほとんど変わらなかった (Fig. 2)。

Fig. 2. Serum FSH concentration (mean $\pm$ SE) in response to 200 μ g LH-RH in treated women with mestranol and in the late follicular phase of normal cycling women

b) mestranol 40 μ g 投与群

血中 FSH の baseline level は 11.4 ± 1.7 mIU/ml を示し、対照のそれとの間に有意差は認められない。LH-RH 負荷後の血中 FSH の経時的変動は、60分後までは対照のレベルとほとんど差はないが、Table 2 のように120分後のピーク値 45.5 ± 9.4 mIU/ml は対照の 36.5 ± 7.2 mIU/ml と比較してやや高い値を示し、また mestranol 20 μ g 投与群のピーク値 22.4 ± 5.8 mIU/ml よりも有意に ($P < 0.05$) 高くなるのが認められた。その後の血中 FSH は次第に下降し、LH-RH 負荷24時間後には baseline level にもどった。

Table 2 Effect of the pretreatment with mestranol on the response to LH-RH in normal cycling women

	Mean baseline FSH Concentration ($\pm$ SE) mIU/ml	Mean maximum FSH ($\pm$ SE) mIU/ml
Control	12.8 ± 1.8	36.5 ± 5.7
Mestranol (20 g)	8.7 ± 2.0	22.4 ± 5.8
Mestranol (40 g)	11.4 ± 1.7	$45.5 \pm 9.4^*$

(*) FSH increase : not significant.

3. baseline level からの LH, FSH の増加量

a) LH の増加量 (Δ LH) の変動

mestranol 20 μ g 投与群の Δ LH は Fig. 3 に示したように、LH-RH 200 μ g 負荷後60分までは対照のそれよりも一般に低い値で推移し、負荷後120分値は対照よりも高くなったが、各時間値とも対照との間には有意差はなかった。一方、mestranol 40 μ g 投与群では LH-RH 負荷後15分値の Δ LH 99.7 ± 25.1 mIU/ml は

Fig. 3. The net increase (mean $\pm$ SE) above the baseline level of serum LH. Asterisks indicate a significant difference as compared with the control ($p < 0.05$).

対照のそれの 82.2 ± 18.5 mIU/ml と比べて、やや高い値を示したが、有意ではなかった。また、LH-RH 投与後30分と60分の Δ LH は対照のそれと比較して著変はみられないが、120分における Δ LH 278.3 ± 55.0 mIU/ml は対照の Δ LH 136.2 ± 42.0 mIU/ml、および mestranol 20 μ g の Δ LH 161.5 ± 46.2 mIU/ml と比較して有意に ($P < 0.05$) 高くなった。各群の Δ LH の最大増加量 max Δ LH は、Table 3 に示したように、mestranol 40 μ g 群の max Δ LH 278.3 ± 55.0 mIU/ml は対照のそれの 179.3 ± 53.3 mIU/ml と比べて有意に ($P < 0.05$) 大であった。

Table 3 LH response to LH-RH

	Mean maximum Δ LH ($\pm$ SE) mIU/ml
Control	179.3 ± 53.3
Mestranol (20 μ g)	161.5 ± 46.2
Mestranol (40 μ g)	$278.3 \pm 55.0^{**}$

(**) LH increase : significantly higher than in the control ($p < 0.05$).

b) FSH の増加量 (Δ FSH) の変動

Fig. 4 のように、mestranol 20 μ g 投与群では LH-RH 負荷後の Δ FSH は15分値が 4.5 ± 1.5 mIU/ml となり、対照の 2.5 ± 1.6 mIU/ml と比べて有意ではないがやや高くなる以外は、30分から120分の間では対照よりも低いレベルで変動した。しかしこれらはどれも有意ではなかった。mestranol 40 μ g 投与群では、 Δ FSH は LH-RH 負荷後60分までは、すべての時間値で対照、ならびに mestranol 20 μ g 投与群との間に有意差は認められない。

Fig. 4. The net increase (mean $\pm$ SE) above the baseline level of serum FSH

また、Table 4 に示したように、LH-RH 負荷後120分における Δ FSH、すなわち各群のFSH の最大増加量 max Δ FSH は、mestranol 40 μ g 投与群では 33.8 ± 7.2 mIU/ml を示し、対照の 23.5 ± 6.6 mIU/ml と比べて有意差はなかったが、mestranol 20 μ g 投与群の 13.7 ± 4.8 mIU/ml と比較すると有意に ($P < 0.05$) 高くなった。

4. baseline level からの LH, FSH の増加率

a) LH の増加率の変動

mestranol 20 μ g、および40 μ g 投与群の LH の増加率は Fig. 5 のように、両群とも LH-RH 投与後60分までの各時間値はすべて、対照の各時間値のそれよりも低いが、有意差はみられなかった。LH-RH 投与後120分値の増加率は、mestranol 投与群は両群とも対照のそれよりも大となったが、有意ではない。LH の最大増加率も各群の間に有意差は認められなかった。

Table 4 FSH response to LH-RH

	Mean maximum FSH ($\pm$ SE) mIU/ml
Control	23.5 $\pm$ 6.5
Mestranol (20 μ g)	13.7 $\pm$ 4.7
Mestranol (40 μ g)	33.8 $\pm$ 7.2*

(*) FSH increase : not significant.

Fig. 5. The percent change (mean $\pm$ SE) over the baseline level of serum LH

b) FSH の増加率の変動

mestranol 20 μ g, および40 μ g 投与群のFSHの増加率はFig. 6に示した。FSHの増加率はLH-RH投与後120分までの各時間値とも、対照のそれとほとんど差は認められなかった。しかし、mestranol 40 μ gでは、LH-RH 120分後の増加率は4.0 $\pm$ 0.6を示し、対照およびmestranol 20 μ g投与群よりも高くなったが、なお有意の増加率ではなかった。

Fig. 6. The percent change (mean $\pm$ SE) over the baseline level of serum FSH

IV 考 按

estrogen 投与時の LH-RH に対する下垂体からの gonadotropin 放出, 下垂体の反応性に関する研究は LH-RH の分離, 構造式の決定, さらにその合成の成功によって急速に発展してきた。この種の研究から, estrogen のみならず性ホルモンの negative, あるいは positive feedback 機構の mechanism がより明らかにされつつある。とくに下垂体レベルにおける性ホルモンの作用機構の解明が脚光をあびるようになった。

さきに合成 progestogen と合成 estrogen 作用下における下垂体の LH-RH に対する感受性が, その投与期間によって異なることを報告した。⁴⁾ その際, LH-RH 負荷後の LH, FSH の放出量はその短期投与時と長期投与時では著しい差が生じ, gonadotropin の貯蔵器としての前葉の働きに差があるが, gonadotropin の産生臓器としての gonadotropin 合成能は, 投与期間の影響を受けず, 投与していない時よりも LH 産生細胞の LH-RH に対する反応性はむしろ亢進することを明らかにした。また, この下垂体細胞の反応性の増大は estrogen によることを報告した。

今回の実験は合成 estrogen 単独投与下の LH-RH に対する下垂体からの gonadotropin 放出について行なったものである。合成 estrogen である mestranol 投与下では, LH の baseline level には有意な変化は起こらなかった。LH-RH 200 μ g 負荷後前葉からの LH 放出量は, mestranol 20 μ g 群では対照の卵胞後期のそれと比較して, 各時間値とも著変はなかった。しかしながら, mestranol 40 μ g 群では LH-RH 投与後60分までは対照と有意差はないが, 120分値のレベルは対照のそれよりも有意に高いレベルを示した。しかも, 卵胞後期においては LH-RH 負荷後のピークは60分後に認められたが, mestranol では両群とも120分後に認められ, 特異な放出曲線がえられた。

血中 LH の baseline level からの増加量 Δ LH は, 血中 LH の放出曲線から予想されるように, LH-RH 負荷後120分の値は mestranol 20 μ g 群では対照のそれと変らなかったが, mestranol 40 μ g 群の Δ LH は 278.3 $\pm$ 55.0 mIU/ml となり, 対照, あるいは mestranol 20 μ g 群の Δ LH よりは有意に大となった。しかし, baseline level に対する増加率は mestranol 20 μ g, 40 μ g 群の両者とも対照のそれと有意差はなかった。mestranol 40 μ g 群における120分の LH の増加率が有意に高くならなかったのは, baseline level の血中 LH 濃度が有意ではないが対照と比べて, やや高いレベルにあったためである。

次に血中 FSH に関しては, mestranol 20 μ g, または40 μ g 投与では baseline level の FSH は対照と比較して増加も減少もしなかった。LH-RH 200 μ g 負荷後の血中 FSH の前葉からの放出量は, mestranol 投与の両群とも対照の卵胞後期におけるそれよりはやや低いレベルで推移することが多いが, 有意ではなかった。LH-RH 負荷後の血中 FSH のピークは対照と同様, mestranol の両群とも120分後にみられた。 Δ -FSH は LH-RH 負荷後60分までは, mestranol の両群とも対照のそれと変らなかった。ピークに達した LH-RH 投与後120分における Δ FSH は, mestranol 20 μ g 群では 13.7 $\pm$ 4.8 mIU/ml となり, 対照の Δ FSH 23.5 $\pm$ 6.6 mIU/ml よりは低い値を示したが有意ではなかった。120分における mestranol 40 μ g 群の Δ FSH は 33.8 $\pm$ 7.2 mIU/ml となり, 対照, ならびに mestranol 20 μ g 群と比較して高くなったが, これも有意の増加ではなかった。

これらの実験成績から, mestranol 40 μ g 投与下の正常月経周期婦人では, LH-RH 投与によって下垂体からの LH 放出の著明な増加がおり, また LH 放出が刺激される時間が延長することが明らかになった。estrogen, とくに estradiol 投与時に, 外因性に与えられた LH-RH によって下垂体から LH の放出増加がヒトでもおこるという報告はみられるが,^{5)~7)14)15)} 合成 estrogen によるこの種の報告はこれまでにはまだなく, これが最初である。

estrogen によって LH-RH に対する下垂体の反応性が増大するか, 否かに関する報告は上述のようにこれまでかなり多くみられる。はじめ Shally ら¹²⁾ は in vitro で培養液中に 0.036~0.5 μ g/ml の estr-

adiol を加え、これに LH-RH を estradiol と同時に、または 1 時間後に投与して下垂体と incubation を行なっても、下垂体からの LH 放出は増大しないと報告した。ヒトにおいても、estrogen は LH-RH に対する下垂体の反応を抑制するという報告が多かった。このように、外因性に投与された LH-RH の下垂体の反応に estrogen が増大効果を示す成績は最初、えられなかった。

しかしながら、Arimura & Schally²⁾ はネズミを使用し、diestrus の第 1 日目の午後 2 時、または午後 4 時に estradiol benzoate 10 μ g、または 20 μ g を皮下投与し、ブタ視床下部から抽出調整した porcine LH-RH 0.1 μ g 投与 20 分後の血中 LH、および前値に対する Δ LH は対照よりも有意に増加することを認め、estrogen は LH-RH に対する下垂体の反応性を増大させるとした。またこの際、LH の血中濃度は estrogen によっては影響を受けないが、LH-RH 投与後の LH の増加様式は排卵前期の LH-surge にみられる level よりもかなり低く、これは estrogen の量が多いため、LH-RH 負荷後の LH 放出増加が抑えられたのではないかと報告している。Reeves ら¹¹⁾ も雌羊に estradiol benzoate 25 μ g、250 μ g、500 μ g の各用量を投与し、20 時間後に 30 μ g の LH-RH を投与すると、250 μ g と 500 μ g の estradiol benzoate で前処置した群では、LH 放出が著明に増大し、下垂体の LH-RH に対する反応性が刺激されることを認めている。ヒトにおけるこの種の研究では、Taymor ら¹⁴⁾ は視床下部性の無月経婦人に体重 kg あたり 50 μ g の estradiol benzoate を投与し、その 49 時間後に LH-RH 150 μ g 負荷を行なうと LH の反応が estrogen 無処置時よりも増加することを認めている。

estrogen が LH-RH による下垂体からの gonadotropin 放出を著明に刺激すること、すなわち下垂体の LH-RH に対する感受性を亢進させる効果をあらわすには、ある条件を満たす必要があると考えられる。本実験において、mestranol 20 μ g の投与では下垂体の反応性は増大しなかった。前述の Arimura & Schally を始め諸家の成績からも、LH-RH による下垂体の反応性は estrogen の量によって影響を受けることが明らかである。

次に Schally ら¹²⁾ が行なった初期の incubation 実験で、estradiol によって LH-RH に対する下垂体の反応性が増加しなかったのは、LH-RH 投与が estradiol と同時に、または 1 時間後に行なわれたことにあると考えられる。しかしながら、彼らを始めとしてその後行なわれた in vitro の実験において、estrogen 投与 24~48 時間後に LH-RH を投与すると、LH-RH に対する下垂体の反応性が亢進することが認められている。ヒトにおいても、Taymor ら¹⁴⁾ の研究によると、150 μ g の LH-RH 投与前 49 時間に estradiol benzoate を投与すると LH の反応が著明に増大するが、しかしその投与が LH-RH 投与 20 時間前であると、LH-RH 負荷後の LH の反応は抑制され、25 時間前であれば LH の反応は estrogen 投与前の反応にもどるとされている。われわれの実験のように、estrogen の作用が 8~10 日続いても、LH-RH 負荷後の下垂体の感受性が増し、LH のみならず FSH 放出も卵胞後期における LH-RH 後のそれらよりも亢進した。したがって、LH-RH 負荷後の下垂体の反応性が最大となるには、estrogen 投与後 LH-RH 負荷までの時間的要素も 1 つの要因になると推測される。

このように LH-RH に対する下垂体の反応性が著明に刺激されるには、動物の種による差はあるが、視床下部-下垂体系あるいは下垂体が適量の estrogen に、適切な時間作用する必要があると考えられ、これに関しては Arimura & Schally²⁾ ならびに Jaffe & Keye⁵⁾ も同一の見解をとっている。

mestranol 無処置よりもその前処置によって、LH-RH 負荷時に下垂体からの gonadotropin、とくに LH 放出の著明な増大作用が認められるが、その際の作用機序として、次のいくつかが考えられる。

- 1) positive feedback による LH 放出。
- 2) 内因性の LH-RH 分泌の変化。
- 3) 外因性 LH-RH の metabolism の変化。
- 4) gonadotropin の metabolism の変化。

- 5) 前葉に gonadotropin (LH) の貯蔵量が増加すること。
- 6) gonadotropin に対し, 前葉の細胞膜の透過性が亢進し, その結果 gonadotropin (とくに LH) 放出が増加。
- 7) 外因性 LH-RH 投与で, LH 分泌細胞での LH 合成能の促進。

mestranol による LH-RH に対する下垂体の反応性の著増が, positive feedback に基づく LH 放出増加によるか, または内因性の LH-RH 分泌増加によるかに関して, mestranol 40 μ g/day の連続投与下では, 本邦婦人においては排卵抑制がおこることから,¹⁰⁾ これらによるものではないことが示唆される。

LH-RH の metabolism の変化については, estrogen 投与中の婦人に LH-RH を投与しても LH-RH の血中濃度は変化をうけず, また LH-RH の immunologic な半減期も変化しなかったという Keye & Jaffe⁷⁾ の成績から, LH-RH の biological な半減期も変化を受けないであろうと推測される。次に, LH の metabolic clearance は norethynodrel-mestranol では変化しないという報告,⁸⁾ また estrogen 投与で LH-RH の metabolic clearance が変わらないということから,¹³⁾ これらは現在否定的である。

また, mestranol 投与下の前葉において, gonadotropin 放出抑制による LH, FSH の貯蔵の増加が, LH-RH に対する下垂体の反応性の増大につながるかは, この実験で mestranol 投与中の血中 LH, FSH の baseline level が減少しなかったから, これによるとは考えられない。

したがってこれらのことから, mestranol 投与下における下垂体の感受性の増大は, まず第 1 に, mestranol が LH-RH に対する下垂体の感受性を直接調節するようであり, gonadotropin とくに LH 放出に対する細胞膜の透過性が亢進することが推測される。第 2 には, mestranol 作用下では前葉の gonadotropin 特に LH 産生細胞が, 外因性の LH-RH 投与でその産生能が増し, LH の合成が促進することが予想される。すなわち, 対照の正常月経周期の卵胞後期においては, LH-RH 負荷後の血中 LH のピークが 120 分後に認められ, しかもそのレベルは mestranol 40 μ g 群では, 対照の 120 分値よりも有意に高値を示すのみならず, 対照のピーク値よりも著しく高くなった。各実験群の血中 LH の経時的な変動を比較検討すると, 各群とも LH-RH 投与 60 分後までは前葉中に貯蔵され, 放出準備状態にある LH が, 外因性の LH-RH により急速に放出されたものと推測される。その後は時間的な推移とともに, 対照では前葉から血中へ放出される LH 量 (1 部は投与された LH-RH により合成された LH) は次第に減少するが, mestranol 投与下 (とくにその 40 μ g 投与群) では, さらに著しい LH の合成の促進が新たに加わり, したがって放出される LH 量が増大するとともに, 前葉から LH の放出されている時間が対照よりも延長すると推定される。さきに示した mestranol 投与下の血中 LH の放出曲線は, 貯蔵されていた LH と新たに合成された LH, これらの 2 つの LH の放出曲線が総合されたものと考えられる。

次に, 正常排卵周期の排卵前, あるいは雌ネズミの clitoral period に estradiol が増加し, positive feedback の結果として LH surge がおこるとされている。また一方, 排卵直前に estradiol の陥落があり, その結果 LH surge がおこるとも報告されている。これに関してはこの実験成績から考えると, 前者の説が支持できるように思われる。しかしここで使用したのは合成 estrogen であり, 一種の慢性投与であること, また mestranol 投与では血中の estradiol は増加しないとされているから, 簡単には結論を引き出すことはできない。なお詳細な検索が必要である。

V 結 語

本実験では, 正常月経周期を示す婦人に, 周期第 5 日から mestranol を 1 日 20 μ g, または 40 μ g あて経口的に連続投与し, 投与開始第 8~10 日に合成 LH-RH 200 μ g を筋注した後, gonadotropin の血中への経時的な放出動態から, 下垂体における gonadotropin 分泌調節に対して, mestranol がどのような役割をはたすかについて検索した。

本実験で使用した mestranol の1日20 μ g, または40 μ g の投与では, 血中 LH および FSH の baseline level には著明な変化はおこらなかった. mestranol 作用下においては, LH-RH 200 μ g 負荷後の血中 LH の経時的な変動は正常排卵周期の卵胞後期におけるそれとは異なった, 特異な LH 放出曲線がえられた. 血中 LH のピークは対照では LH-RH 投与後60分であるが, mestranol 作用下においては, LH-RH 200 μ g 負荷後の血中 LH の経時的な変動は正常排卵周期の卵胞後期におけるそれとは異なった, 特異な LH 放出曲線がえられた. 血中 LH のピークは対照では LH-RH 投与後60分であるが, mestranol 投与では120分後に認められ, LH レベルがピークに達する時間が対照よりもおくれ, 前葉からの LH 放出刺激時間が延長した. とくに mestranol 40 μ g 投与では, LH-RH 投与後120分の LH レベル, すなわち LH のピーク値は対照よりも有意に高くなった. mestranol 40 μ g 投与下では, LH-RH 負荷後120分における Δ LH も, 対照あるいは mestranol 20 μ g 投与時のそれよりも有意に大となった. しかし, LH の baseline level からの増加率には有意な変動はなかった.

一方, mestranol 投与下における LH-RH 投与後の血中 FSH は, 対照と同様120分後にピークが形成され, とくに mestranol 40 μ g 投与時の FSH のピーク値は対照よりも有意ではないがやや高くなった. LH-RH 負荷後120分の Δ FSH および FSH の増加率は, mestranol 投与の各群とも対照との間には著しい変化は認められなかった.

これらのことは, mestranol が LH-RH に対する下垂体の反応性を直接調節して, これを亢進させることを示し, さらに LH の放出刺激時間を延長させる効果を持つと考えられる. mestranol による下垂体の反応性の増大は, gonadotropin 放出, とくに LH 放出に対する細胞膜の透過性が亢進すること, および mestranol 作用下における前葉の LH 分泌細胞が外因性の LH-RH に対し感受性が増大することにあると推定された. その結果, 新しく LH の合成が促進され, したがってその放出が増大することになると推論される. また, LH-RH に対する下垂体の反応性の亢進には, estrogen の量と estrogen が下垂体に作用する時間が重要な因子となると考えられる.

本論文の要旨は第23回日本内分泌学会西部部会総会で述べた.

文 献

- 1) Aiyer, M.S. and Fink, G.: The Role of Sex Steroid Hormone in Modulating the Responsiveness of the Anterior Pituitary Gland to Luteinizing Hormone Releasing Factor in the Female Rat, *J. Endocr.*, 62: 553-572 (1974).
- 2) Arimura, A. and Schally, A. V.: Augmentation of Pituitary Responsiveness to LH-Releasing Hormone (LH-RH) by Estrogen, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 136: 290-293 (1971).
- 3) Dbeljuk, L., Arimura, A. and Schally, A. V.: Effect of Estradiol and Progesterone on the LH Release. Induced by LH-Releasing Hormone (LH-RH) in Intact Rats and Anestrous Ewes, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 139: 774-777 (1972).
- 4) 東山秀聲, 岩崎武輝, 木津収二, 岡田弘二: ステロイドのゴナドトロピン分泌調節について (特に LH-RH に対する下垂体の反応性) *日内分泌誌* 1: 72-82 (1976).
- 5) Jaffe, R.B. and Keye, W.R. Jr.: Estradiol Augmentation of Pituitary Responsiveness to Gonadotropin-Releasing Hormone in Women, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39: 850-855 (1974).
- 6) Kastin, A.J., Schally, A.V., Gual, C., Midgley, A.R. Jr., Bauers, C.Y. and Diaz-Infante, A. Jr.: Stimulation of LH Release in Men and Women by LH-Releasing Hormone Purified from Porcine Hypothalamus, *J. Clin. Endocr.*, 29: 1046-1050 (1969).
- 7) Keye, W.R. and Jaffe, R.B.: Modulation of Pituitary Gonadotropin Response to

- Gonadotropin-Releasing Hormone by Estradiol, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38: 805–810 (1974).
- 8) Kohler, P.O., Ross, G.T. and Odel, W.D.: Metabolic Clearance and Production Rates of Human Luteinizing Hormone in Pre- and Postmenopausal Women, *J. Clin. Invest.*, 47: 38–47 (1968).
- 9) Lots, W.: The Influence of Time, Dose and Gonadal Steroids on LH-RH induced Gonadotropin Release in Rats, *Acta Endocr.*, 78: 695–704 (1975).
- 10) 村上旭, 太田宏: 経口 Estrogen による排卵抑制, *日独医報*, 12: 473–486 (1967).
- 11) Reves, J.Y., Arimura, A. and Schally, A.V.: Changes in Pituitary Responsiveness to Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LH-RH) in Anestrous Ewes Pretreated with Estradiol Benzoate, *Biol. Reprod.*, 4: 88–92 (1971).
- 12) Schally, A.V., Redding, T.W. and Arimura, A.: Effect of Sex Steroids on Pituitary Response to LH- and FSH-Releasing Hormone In Vitro, *Endocrinology*, 93: 893–902 (1973).
- 13) Siler, T.M. and Yen, S.S.C.: Augmented Gonadotropin Response to Synthetic LRF in Hypogonadal State, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37: 491–494 (1974).
- 14) Taymor, M.L.: The Use of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone in Gynecologic Endocrinology, *Fertil. and Steril.*, 25: 952–1005 (1974).
- 15) Yen, S.S.C., Vandenberg, G. and Siler, T.M.: Modulation of Pituitary Responsiveness to LRF by Estrogen, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39: 170–177 (1974).

日本内分泌学会雑誌 第52巻 第7号

昭和51年7月15日印刷 昭和51年7月20日発行
(毎月1回発行) 1年金6000円

発行所 日本内分泌学会 (振替京都12902番)

〒602 京都市上京区荒神橋西詰下ル
京都府立医科大学 青蓮会館内

編集兼 佐 野 豊
発行人

印刷人 近 浪 廣

印刷所 日本コンベンションサービス株式会社
東京都港区六本木七丁目3の23