光刺激に対するメラトニン, LH, FSH, プロラクチンの動態

山口大学医学部産科婦人科学教室

*現所屬 愛媛労災病院産婦人科

宮内文久*, 南條和也*, 加藤 紘

(株) エスアールエル

佐々木 透, 米沢 真佐子, 塚田 裕

The Effects of Light Exposure on Plasma Concentrations
of Melatonin, LH, FSH and Prolactin in Women

Fumihisa MIYAUCHI, Kazuya NANJO and Hiroshi KATO

Yamaguchi University School of Medicine

Toru SASAKI, Masako YONEZAWA and Yutaka TSUKADA

Special Reference Laboratory

The effects of light exposure on plasma concentrations of melatonin, LH, FSH and prolactin were studied in 11 normal cycling women during their follicular phases. Blood samples were obtained via an indwelling venous catheter every 10 min. for 2.5 hours starting at 9:30 and 21:30h. For the blood samplings taken at night, six women were kept in a dark room and were permitted to sleep. Their blood samples were obtained using a flashlight (5-10 lux) without their rest being disturbed. However, the other five women were exposed to light (3,000 lux at eye level) and awakened from 22:40 to 24:00h.

Plasma melatonin concentrations in the morning decreased from $48.7 \pm 11.6 \text{ pg/ml}$ at 9:30h to $24.7 \pm 4.0 \text{ pg/ml}$ at 12:00h. On the other hand, plasma melatonin concentrations at night increased from $65.4 \pm 9.6 \text{ pg/ml}$ at 21:30h to $138.2 \pm 28.6 \text{ pg/ml}$ at 24:00h. The pulsatile LH secretion was changed from the type of "high frequency, low amplitude" in the morning to the type of "low frequency, high amplitude" at night. Nocturnal FSH concentrations were lower than diurnal ones, but nocturnal prolactin concentrations were higher than diurnal ones.

Nocturnal concentrations of melatonin were suppressed 40 min. after the light exposure (from $117.4 \pm 11.4 \text{ pg/ml}$ at 22:40h to $74.6 \pm 13.9 \text{ pg/ml}$ at 23:20h). On the other hand, the light exposure increased plasma prolactin concentrations from $10.9 \pm 4.1 \text{ ng/ml}$ at 22:40h to $17.0 \pm 4.4 \text{ ng/ml}$ at 22:50h, maintained those higher levels for 20 min. and decreased them gradually after 23:20h. With the light exposure, mean values of nocturnal LH

concentrations were increased from $11.9 \pm 1.5 \text{ mIU/ml}$ before exposure to $14.2 \pm 1.8 \text{ mIU/ml}$ after exposure, and those of FSH were also increased from $5.9 \pm 0.4 \text{ mIU/ml}$ to $6.3 \pm 0.4 \text{ mIU/ml}$.

These results showed that the secretion of melatonin, as well as LH, FSH and prolactin had daily rhythms and that melatonin and prolactin showed different responses to light exposure, suggesting different control mechanisms for the secretion of those two hormones.

緒 言

メラトニンは松果体から分泌され, 24時間の日内リズムを刻み, また日照時間の変化を視床下部・下垂体・性腺系に伝える役割を有している¹⁴⁾。このようなメラトニンの役割は, 季節発情を示す動物を用いての研究により明らかになってきた。一方, 季節発情を示す動物と同様にヒトにおいてもメラトニンは日内リズムを刻み, 思春期の発来時期²⁷⁾や卵巣機能の調節³⁰⁾³²⁾に重要な役割を果たしていると報告されている。しかし, 松果体からのメラトニン分泌の詳細については不明の点が多く残されている。また, 夜間にはメラトニンばかりでなく血中プロラクチン濃度も上昇する⁸⁾²⁶⁾ことから, メラトニンとプロラクチンの両者が共通の分泌調節を受けているのかも興味深い。そこで, 我々は午前9時30分および午後9時30分から10分間隔で採血し, 安静状態や光刺激下における血中メラトニン濃度を測定することによりメラトニン分泌動態を検討するとともに, LH, FSHおよびプロラクチン濃度との関連についてもあわせて検討したので報告する。

対象および方法

規則正しい月経周期を有し, 基礎体温は二相性を示し, 採血前の1年間急激な体重減少や体重増加を経験したことがなく, 採血前6ヶ月間薬剤を服用したことがないボランティア女性11名を対象とした (表1)。採血の時期は月経開始後7~12日目の卵胞期中期とした (9.9 ± 0.5 日, (平均±標準誤差))。午前および午後9時15分に翼状針を前肘静脈に留置し, 9時30分より10分間隔で2時間半血液を採取した。夜間は翼状針留置後直ちに全ての照明を消し, 睡眠はボランティア女性の自由とした。

Table 1 Menstrual and physical characteristics of 11 volunteers.

Name	Age	Menstrual cycle	Day of blood sampling		Height	Weight
Control group						
M.B.	22	Regular, 33 days type	Sept.25	M.8th. day	156 cm	41 kg
S.T.	21	Regular, 28 days type	Oct.2	M.9th. day	158	52
E.N.	21	Regular, 30 days type	Oct.24	M.12th. day	162	49
A.F.	20	Regular, 30 days type	Jan.29	M.9th. day	156	51
S.M.	20	Regular, 30 days type	Jan.29	M.7th. day	153	48
K.N.	21	Regular, 28 days type	Feb.4	M.10th. day	158	52
Light exposure group						
U.K.	21	Regular, 32days type	Oct.16	M.11th. day	150	42
Y.N.	20	Regular, 32 days type	Oct.16	M.11th. day	167	56
M.T.	21	Regular, 30 days type	Oct.29	M.8th. day	157	50
Y.S.	20	Regular, 35 days type	Oct.29	M.12th. day	160	54
E.N.	20	Regular, 30 days type	Feb.11	M.10th. day	158	58

なお、夜間の採血は懐中電灯（10ルクス以下）を用いて行なったが、ボランティア女性の顔を照らすことやボランティア女性との会話は避けた。光刺激実験においては、午後9時15分に翼状針を留置し、午後9時30分より10時40分まで10分間隔で暗闇の中で採血した。10時40分の採血直後に室内の無影灯を点灯し（顔面で3000ルクス）、以後24時00分まで同様に10分間隔で採血した。採血後血漿を遠心分離し、測定まで -20°C で保存した。

メラトニンはユーロダイアグノスティクス社製キットを用いて測定した。血漿0.5ml にエーテル3.0ml を加え抽出、エーテル相を窒素ガスで蒸発乾固後、緩衝液0.5ml で再融解した。この融解液あるいは標準濃度液0.2ml に抗体0.1ml を添加し 4°C にて6時間反応させ、ついで ^{125}I 標識メラトニンを添加し 4°C で18時間反応後、第二抗体法により bound と free を分離した。本測定法の測定感度は 2.5pg/ml であり、測定内および測定間変動係数 (CV) はそれぞれ8.3%, 11.2%であった。また、種々の濃度のメラトニンを血清に添加し4回のメラトニン添加回収実験を行なったところ、平均回収率は94.3%であった。LH, FSH およびプロラクチンはいずれもスクロセップ社製 RIA キットを用いて測定し、1st. IRP-LH (68/40), 2nd. IRP-FSH (78/549), NIBS C-PRL (81/541) をそれぞれ標準品として mIU/ml あるいは ng/ml で表した。なお、各種ホルモンのパルス状分泌動態の解析は Valdius らの方法¹⁸⁾²⁵⁾に従って行ない、測定内変動の3倍以上の増加を認めた場合を頂値と判定した。

有意差の検定はまず ANOVA を行ない、ついで paired あるいは unpaired *t* test を用いて行なった。

結 果

6例の安静状態での血漿中メラトニン, LH, FSH およびプロラクチンの経時的变化を図1に示す。血中メラトニン濃度は午前9時30分 $48.7 \pm 11.6\text{pg/ml}$ (平均値 $\pm$ 標準誤差)であり、時間の経過と共に徐々に低下し12時00分には $24.7 \pm 4.0\text{pg/ml}$ を示した。一方、午後9時30分には $65.4 \pm 9.6\text{pg/ml}$ と午前9時30分の値とはほぼ同様の値を示したが、夜間は時間の経過と共に増加し12時00分には $138.2 \pm 28.6\text{pg/ml}$ であった (図1)。夜採取した全検体のメラトニン濃度の平均値 (106.4

Fig. 1 Mean ($\pm$ SE) plasma melatonin (MTL), LH, FSH and prolactin (PRL) concentrations at daytime (solid line) and night (broken line) sampled at 10 min. intervals for 2.5 hours during the follicular phase of the menstrual cycle in six normal women.

$\pm 4.6\text{pg/ml}$ は朝のメラトニン平均値 ($29.9 \pm 1.5\text{pg/ml}$) より有意に高値を示した。特に同一時刻の午前と午後のメラトニン濃度を比較すると、9時40分以後夜間の値が朝の値より有意に高値であった(図1)。なお、婦人 M.B. と S.M. においてパルス状の血中メラトニン濃度の変動を夜間に認めたが、他の4例においてはメラトニンはパルス状の分泌動態を示すことなくだらかに増加して行った。

LH はパルス状分泌動態のため、経時変化では午前の LH濃度と午後の LH濃度との間に一定の傾向を認めることが出来なかった。LH 基礎値、基礎値から頂値までの振幅、頂値から頂値までのパルス間隔は午前中がそれぞれ $6.8 \pm 0.5\text{mIU/ml}$, $3.2 \pm 0.4\text{mIU/ml}$, 45.6 ± 2.4 分であり、一方夜間は $6.5 \pm 0.6\text{mIU/ml}$, $3.9 \pm 0.4\text{mIU/ml}$, 68.8 ± 5.8 分であった(図2)。このうち LH パルスの振幅とパルス間隔において午前と午後との間に有意差を認めた。一方、FSH とプロラクチンはパルス状分泌を示さず、午前と午後の FSH値はそれぞれ 6.4 ± 0.5 , $6.0 \pm 0.5\text{mIU/ml}$ 、プロラクチン値は 7.7 ± 0.6 , $11.1 \pm 0.9\text{ng/ml}$ であった。FSHは朝の平均値が夜の値より、プロラクチンは夜の平均値が朝の値より有意に高値であった。

Fig. 2 The mean ($\pm$ SE) levels for three parameters of LH pulsatile activity at daytime and night in six normal women. Statistical difference ($p < 0.05$) was assessed by unpaired t test, and indicated by asterisks. The t values of amplitude and interpulse interval were 2.495 and 3.100, respectively.

5人の女性に光刺激を与えた時のメラトニン濃度の変化を、夜間暗闇で安静を保った前述の6人のメラトニン濃度と対照して図3に示す。メラトニン濃度は午後9時30分 $82.4 \pm 17.8\text{pg/ml}$ より次第に増加し、10時40分には $117.4 \pm 19.4\text{pg/ml}$ の値を示した。10時40分に無影灯を点灯すると10分後(10時50分)は $133.2 \pm 27.5\text{pg/ml}$ と依然として増加傾向を示したものの、20分後(11時00分)は $100.4 \pm 22.9\text{pg/ml}$ と10時40分の値とほぼ同様となり、40分後(11時20分)には $74.6 \pm 13.9\text{pg/ml}$ と10時40分より有意に低下した。メラトニン濃度は光刺激を受けなかった対照に比較して点灯40分後より、常に有意に低値を示した。なお、光刺激により低下したにもかかわらず夜間のメラトニン濃度は11時40分のメラトニン値を除いて午前の血中濃度よりは常に有意に高値であった。無影灯の点灯により血中プロラクチン値は10時40分の $10.9 \pm 4.1\text{ng/ml}$ より10分後(10時50分)には $17.0 \pm 4.4\text{ng/ml}$ と増加傾向を示し、以後20分間ほぼ同様の値を持続した後11時20分より次第に低下した。10時50分から11時20分までの間プロラクチン値は対照の夜間のプロラクチン値に比較して有意に高値を示した。夜間安静状態ではメラトニンとプロラクチンはともに増加したが、光刺激によりメラトニンは減少し、プロラクチンはさらに増加した。このような光刺激による変化をより明瞭に観察するため、図4に示すように各ホルモン濃度を午後9時30分から10時40分までの暗時間(図4では Before exposure)と10時50分から12時00分までの明時間(図4では Light exposure)

とに分けて比較した。LH は $11.9 \pm 1.5 \text{ mIU/ml}$ から $14.2 \pm 1.8 \text{ mIU/ml}$ へと, FSH は $5.9 \pm 0.4 \text{ mIU/ml}$ から $6.3 \pm 0.4 \text{ mIU/ml}$ へと, プロラクチンは $10.9 \pm 1.9 \text{ ng/ml}$ から $15.3 \pm 2.2 \text{ ng/ml}$ へといずれも有意に増加し, 一方, メラトニンは $121.8 \pm 16.0 \text{ pg/ml}$ から $105.6 \pm 16.1 \text{ pg/ml}$ へと明らかに減少した。

考 察

ヒトにおいて, 血中に存在するメラトニンは主に松果体で生成, 肝臓で代謝され¹⁰⁾多くは6-水酸化メラトニンとして尿中に排泄される¹²⁾。昼間は低く, 夜間は昼間の数倍の高値を示すメラトニンの日内変動は血液中⁴⁾¹⁷⁾²³⁾ばかりでなく尿中にも¹²⁾認められる。このような日内変動は成人ばかりでなく, 小児期¹⁾, 思春期⁹⁾においても観察されている。ところで, 一般的に見られるこうした日内変動は明暗の刺激以外にも, 高令¹¹⁾, 肝臓疾患¹⁰⁾, 鬱病⁶⁾, 乳癌²²⁾, 無月経⁸⁾, 月経周期³⁰⁾³²⁾などによって修飾される。

Fig. 3 Effects of light exposure (3,000 lux at eye level) on plasma melatonin (upper panel) and prolactin (lower panel) concentrations. Each point represents the mean level ($\pm$ SE) of the light exposure group (solid line) and the control group (broken line). The horizontal bar represents the period of light exposure starting at 22:40h. Asterisk indicates significant difference ($p < 0.05$) assessed by unpaired t test at each point between two groups.

そのため今回の我々の実験では, 規則正しい月経周期を有する婦人より卵胞期中期に10分間隔で採血しメラトニンの分泌動態を観察した。我々の観察では, 午前中は全例にパルス状分泌を認めず, また夜間は6例中2例に2時間半の観察期間中それぞれ1回のパルス様分泌パターンを認めたのみであった。メラトニンのパルス状分泌については夜間のみに認められるとの報告⁴⁾²⁴⁾や昼夜ともに見られるとの報告³¹⁾など一定していない。Webley らは³⁰⁾15分間隔の採血で episodic なメラトニン分泌を認めなかったと報告し, さらにパルスは測定系の変動係数の3~4倍の増加で規定するパルス本来の性質とメラトニンの血中半減期(47分)から, 30分以内の周期で頻発するパルスは考えられないと考察している。我々の成績でもパルスの有無と他の内分泌所見とは一定せず, メラトニンのパルス状分泌についてはあまり重要な意義を認めなかった。

今回我々は, 3000ルクスの光刺激により夜間一度上昇したメラトニンが40分後には有意に低下したことを観察した。これらの成績は Lewy ら¹³⁾や Strassman ら²¹⁾の報告と一致するものである。このような光によるメラトニンの抑制効果は, 睡眠状態から覚醒状態への移行に伴うものではなく²¹⁾, メラトニン濃度は光の刺激量により用量反応的に減少する¹³⁾ことから網膜を介した直接反応と考えられる。

Brzezinski らは⁹⁾2時間毎に血中メラトニンとプロラクチン濃度を測定し夜間のメラトニン動態とプロラクチン動態との間には2時間の位相差があり, 両者には何らかの関係があるものと推測している。しかし, 我々の成績では光刺激によりメラトニンは減少しプロラクチンは増加し, 両者の変化は同一ではなかった。ラット視床下部を用いた in vitro 実験ではメラトニンがドパミンの放出を阻害した³⁵⁾と報告されているので, メラトニンはプロラクチン分泌を刺激するとも推測できる。しかし, ヒトにメラトニン8mg を4日間経口投与した成績では投与終了直後の血中プロラクチン値に変化は認められず投与終了3日後における9~21時の血中プロラクチン値の有意な増加だけが観察されている¹⁵⁾。一方, 羊にメラトニン3mg を経口投与するとプロラクチンは投与開始10日目より有意に低下した²⁹⁾とも報告されている。このようにメラトニンがプロラクチン分泌に及ぼす作用は一定せず, 動物の種類や投与経路により異なるようである。今回の我々の成績におけるプロラクチンの増加は光の照射によってもたらされたストレスに由来すると考えられるが, プロラクチンの分泌促進状態にあってもメラトニンは減少したことから両者間に直接的な因果関係は存在しないと推測される。

Fig. 4 Mean ($\pm$ SE) plasma melatonin (MTL), LH, FSH and prolactin (PRL) concentrations before and during light exposure in five normal women. Statistical difference ($p < 0.05$) was assessed by paired t test and indicated by asterisks. The t values of MTL, LH, FSH and PRL were 4.379, 2.918, 4.707 and 3.293, respectively.

今回我々は、メラトニン濃度の低い昼間における LH のパルス状分泌は high frequency low amplitude であり、一方メラトニン濃度の高い夜間では low frequency high amplitude であることを観察し、Soules ら²⁰⁾と同様の成績を得た。さらに、夜間に光刺激を行なうとメラトニンが減少するとともに LH が上昇することを観察した。これらの観察結果は LH とメラトニンとの関連性を強く示唆するものである⁵⁾。既にヒトにおいても、早朝の血中メラトニン濃度および一日の全メラトニン分泌量は月経周期にともない変動し、月経前あるいは月経中に最高値を示し、一方 LH サージ頃に最低値を示すこと³⁾³²⁾、また LH サージ発現時における LH の増加は血中のメラトニン濃度が急速に減少する午前5時から9時の間に認められること⁷⁾¹⁹⁾、さらに LH が低値を示す視床下部性無月経患者において血中メラトニン濃度は日内変動を有するものの、夜間のみならず昼間でもその濃度は正常対照女性に比べ有意に高値を示すこと⁸⁾、などが報告されている。また、規則正しい性周期を有するラットの発情前期の昼間にメラトニンを投与すると LH の分泌は抑制され²⁸⁾、排卵は完全に阻害される³⁴⁾と報告されている。このようなメラトニンの LH 分泌に対する作用をYamashita らはイヌを用いて³³⁾、Bacon らは幼若メスラットの下垂体細胞を用いて²⁾、Martin らは新生児期のラットを用いて¹⁶⁾検討し、メラトニンは下垂体に直接作用して LH-RH に対する LH の反応性を低下させると報告している。一方、我々は LH-RH 刺激に対する LH の反応性を昼間と夜間に測定し、夜間に LH の反応性は低下するものの、今回の実験と同様の光刺激によりその反応性は昼間と同様な状態にまで回復することを既に観察している（未発表データ）。以上の観察結果より、我々はメラトニンは下垂体に働いて LH-RH に対する感受性を減少させると考えた。今回の我々の観察によりヒトにおいてメラトニンは LH を介して性機能の調節に重要な役割を有していることが明らかになったが、メラトニンと下垂体からの LH 分泌調節の詳細は不明であり、今後さらにこれらの解明に努めていきたい。

結 語

ヒトにおけるメラトニンの分泌動態を観察する目的で、規則的な月経周期を有する20才から22才のボランティア女性11名につき、午前9時30分から12時00分までおよび午後9時30分から12時00分まで、いずれも10分間隔で血中メラトニン、LH、FSH およびプロラクチンを測定した。メラトニンは午前中9時30分の血漿濃度 $48.7 \pm 11.6 \text{ pg/ml}$ から12時00分の $24.7 \pm 4.0 \text{ pg/ml}$ へと低下したが、夜間は午後9時30分の濃度 $65.4 \pm 9.6 \text{ pg/ml}$ から12時00分の $138.2 \pm 28.6 \text{ pg/ml}$ へと増加した。このような日内変動はメラトニンのみならず LH、FSH およびプロラクチンにも観察され、LH は昼間の high frequency low amplitude から夜間の low frequency high amplitude へと変化した。FSH は昼間の血中濃度が夜間より高く、一方プロラクチンは夜間の血中濃度が昼間より高かった。

夜間10時40分から光刺激を行なうと、メラトニン濃度は $117.4 \pm 11.4 \text{ pg/ml}$ から40分後（11時20分）には $74.6 \pm 13.9 \text{ pg/ml}$ へと有意に減少した。一方、プロラクチン濃度は光刺激により $10.9 \pm 4.1 \text{ ng/ml}$ から10分後（10時50分）には $17.0 \pm 4.4 \text{ ng/ml}$ へと増加傾向を示し、以後20分間は同様の値を持続し、40分後（11時20分）より次第に減少した。また、LH は光刺激前70分間の平均値 $11.9 \pm 1.5 \text{ mIU/ml}$ から光刺激後80分間の平均値 $14.2 \pm 1.8 \text{ mIU/ml}$ へと、FSH も $5.9 \pm 0.4 \text{ mIU/ml}$ から $6.3 \pm 0.4 \text{ mIU/ml}$ へと、LH および FSH とともに光刺激により有意に増加した。

以上より, 下垂体から分泌される LH, FSH, プロラクチン, および松果体から分泌されるメラトニンがともに日内変動を示すこと, また光刺激によりメラトニンとプロラクチンとは異なった反応を示すことを明らかにした。

文 献

- 1) Attanasio, A., Borrelli, P. and Gupta, D.: Circadian rhythms in serum melatonin from infancy to adolescence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 61: 388-390, 1985.
- 2) Bacon, A., Sattler, C. and Martin, J.E.: Melatonin effect on the hamster pituitary response to LHRH. *Biol. Reprod.*, 24: 993-999, 1981.
- 3) Birau, N.: Melatonin in human serum: progress in screening investigation and clinic. *Adv. Biosci.*, 29: 297-305, 1981.
- 4) Birkeland, A.F.: Plasma melatonin levels and nocturnal transitions between sleep and wakefulness. *Neuroendocrinology*, 34: 126-131, 1982.
- 5) Bittman, E.L., Kaynard, A.H., Olster, D.H., Robinson, J.E., Yellon, S.M. and Karsch, F.J.: Pineal melatonin mediates photoperiodic control of pulsatile luteinizing hormone secretion in the ewe. *Neuroendocrinology*, 40: 409-418, 1985.
- 6) Brown, R., Kocsis, J.H., Caroff, S., Amsterdam, J., Winokur, A., Stokes, P.E. and Frazer, A.: Differences in nocturnal melatonin secretion between melancholic depressed patients and control subjects. *Am. J. Psychiatry*, 142: 811-816, 1985.
- 7) Brzezinski, A., Lynch, H.J., Wurtman, R.J. and Seibel, M.M.: Possible contribution of melatonin to the timing of the luteinizing hormone surge. *N. Engl. J. Med.*, 316: 1550-1551, 1987.
- 8) Brzezinski, A., Lynch, H.J., Seibel, M.M., Deng, M.H., Nader, T.M. and Wurtman, R.J.: The circadian rhythm of plasma melatonin during the normal menstrual cycle and in amenorrheic women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 66: 891-895, 1988.
- 9) Ehrenkranz, J.R.L., Tamarkin, L., Comite, F., Johnsonbaugh, R.E., Bybee, D.E., Loriaux, D.L. and Cutler, G.B.Jr.: Daily rhythm of plasma melatonin in normal and precocious puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55: 307-310, 1982.
- 10) Iguchi, H., Kato, K. and Ibayashi, H.: Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrhosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54: 1025-1027, 1982.
- 11) Iguchi, H., Kato, K. and Ibayashi, H.: Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 55: 27-29, 1982.
- 12) Lang, U., Kornemark, M., Aubert, M.L., Paunier, L. and Sizonenko, P.C.: Radioimmunological determination of urinary melatonin in humans: Correlation with plasma levels and typical 24 hour rhythmicity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53: 645-650, 1981.
- 13) Lewy, A.J., Wehr, T.A., Goodwin, F.K., Newsome, D.A. and Markey, S.P.: Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*, 210: 1267-1269, 1980.
- 14) Lincoln, G.A.: The pineal gland., 52-75. Ed., by Austin, C.R. and Short, R.V., *Reproduction in mammals: 3, Hormonal control of reproduction*, Cambridge University Press, Cambridge, 1984.
- 15) Mallo, C., Zaidan, R., Faure, A., Brun, J., Chazot, G. and

- Claustrat, B.: Effects of a four-day nocturnal melatonin treatment on the 24h plasma melatonin, cortisol and prolactin profiles in humans. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 119: 474-480, 1988.
- 16) Martin, J.E., McKellar, S. and Klein, C.: Melatonin inhibition of the *in vivo* pituitary response to luteinizing hormone-releasing hormone in the neonatal rat. *Neuroendocrinology*, 31: 13-17, 1980.
- 17) Rivest, R.W., Lustenberger, S. and Sizonenko, P.C.: Differences between circadian and ultradian organization of cortisol and melatonin rhythm during activity and rest. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 68: 721-729, 1989.
- 18) Santen, R.J. and Bardin, C.W.: Episodic luteinizing secretion in man. Pulse analysis, clinical interpretation, physiologic mechanisms. *J. Clin. Invest.*, 52: 2617-2628, 1973.
- 19) Seibel, M.M., Shine, W., Smith, D.M. and Taymor, M.L.: Biological rhythm of the luteinizing hormone surge in women. *Fert. Steril.*, 37: 709-711, 1982.
- 20) Soules, M.R., Steiner, R.A., Cohen, N.L., Bremner, W.J. and Clifton, D.K.: Nocturnal slowing of pulsatile luteinizing hormone secretion in women during the follicular phase of the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 61: 43-49, 1985.
- 21) Strassman, R.J., Peake, G.T., Qualls, C.R. and Lisansky, E.J.: Lack of an acute modulatory effect of melatonin on human nocturnal thyrotropin and cortisol secretion. *Neuroendocrinology*, 48: 387-393, 1988.
- 22) Tamarkin, T., Danforth, D., Lichter, A., DeMoss, E., Cohen, M., Chabner, B. and Lippman, H.: Decreased nocturnal plasma melatonin peak in patients with estrogen receptor positive breast cancer. *Science*, 216: 1003-1005, 1982.
- 23) Vaughan, G.M., Allen, J.P., Tullis, W., Siler-Khodr, T.M., De La Pena, A. and Sackman, J.W.: Overnight plasma profiles of melatonin and certain adenohypophyseal hormones in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47: 566-571, 1978.
- 24) Vaughan, G.M., Bell, R. and De La Pena, A.: Nocturnal plasma melatonin in humans: Episodic pattern and influence of light. *Neurosci. Lett.*, 14: 81-84, 1979.
- 25) Veldhuis, J.D., Rogol, A.D. and Johnson, M.L.: Minimizing false-positive errors in hormonal pulse detection. *Am. J. Physiol.*, 248: E475-E481, 1985.
- 26) Veldhuis, J.D. and Johnson, M.L.: Operating characteristics of the hypothalamo-pituitary gonadal axis in men: Circadian, ultradian, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 67: 116-123, 1988.
- 27) Waldhauser, F., Weiszenbacher, G., Frisch, H., Zeitlhofer, U., Waldhauser, M. and Wurtman, R.J.: Fall in nocturnal melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet*, 1: 362-365, 1984.
- 28) Walker, R.F., McCamant, S. and Timiras, P.S.: Melatonin and influence of the pineal gland on timing of the LH surge in rats. *Neuroendocrinology*, 35: 37-42, 1982.
- 29) Wallace, J.M., Robinson, J.J., Wigzell, S. and Aitken, R.P.: Effect of melatonin on the peripheral concentrations of LH and progesterone after oestrus, and on conception rate in ewes. *J. Endocrinol.*, 119: 523-530, 1988.
- 30) Webley, G.E. and Leidenberger, F.A.: The circadian pattern of melatonin and its positive relationship with progesterone in

- women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 63: 323-328, 1986.
- 31) Weinberg, U., D'eleto, R.D., Weitzman, E.D., Erlich, S. and Hollander, C.S.: Circulating melatonin in man: Episodic secretion throughout the light-dark cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab., 48: 114-118, 1979.
- 32) Wetterberg, L., Arendt, J., Paunier, L., Sizonenko, P.C., Van Donselaar, W. and Heyden, T.: Human serum melatonin changes during menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab., 42: 185-188, 1976.
- 33) Yamashita, K., Mieno, M., Shimizu, T. and Yamashita, Er.: Inhibition by melatonin of the pituitary response to luteinizing hormone releasing hormone *in vivo*. J. Endocrinol., 76: 487-491, 1978.
- 34) Ying, S. and Greep, R.O.: Inhibition of ovulation by melatonin in the cyclic rat. Endocrinology, 92: 333-335, 1973.
- 35) Zisapel, N., Egozi, Y. and Laudon, M.: Inhibition by melatonin of dopamine release from rat hypothalamus *in vitro*: Variation with sex and the estrous. Neuroendocrinology, 37: 41-47, 1983.
- (受付日: '89. 8.21)