

氏 名（本籍） 戸 崎 澤 秀 夫

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 2 3 5 2 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 3 年 9 月 11 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 58 年 3 月 25 日
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 雌 ラ ッ ト の 性 成 熟 に 及 ぼ す プ ロ ラ ク チ ン の 作 用

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員 教 授 矢 嶋 聰 教 授 多 田 啓 也

教 授 吉 永 馨

論文内容要旨

プロラクチン (PRL) は近年動物の生殖に及ぼす様々な生理的作用が注目されているホルモンで、ヒトの思春期発来に対しても何らかの影響を与えると推測されている。雌ラットにおいては高PRL血症が性成熟を促進し思春期の早発化をもたらすとする報告があるが、そのほとんどが雌ラットの血中PRL値が上昇してくる生後第4週以降についてのものであり、それ以前の時期についての報告はきわめて少ない。本研究では20日齢以前における雌ラットの性成熟に対するPRLの作用の解明を主たる目的とし、それ以降の時期における作用と併せて検討した。

最初に生後第4週以降におけるPRLの作用を確認する目的で実験Ⅰを行った。SD系雌ラットに対し22日齢からスルピリド、プロモクリプチンを経口的に投与して、それぞれ高PRL、低PRL血症とし、思春期発来に与える影響を検討した。スルピリド投与群では、思春期発来の指標である膣開口および膣スメア上の初回発情静止期の両者とも対照群と差が無かった。しかしプロモクリプチン投与群では両者とも遅延したことから、あるレベルのPRLは22日齢以降において性成熟に促進的に作用することが示唆された。スルピリド投与群で思春期早発化作用が認められなかった理由として、高PRLによる排卵抑制効果がオーバーラップした可能性がある。初回発情静止期の日で断頭採血し、血中エストラジオール (E_2)、プロゲステロン (P)、FSH、LHを測定したが、その結果スルピリド投与群でFSHが対照群より低値を示した。これは成熟性周期におけるPRLのゴナドトロピン放出抑制効果と考えられた。屠殺時に摘出した臓器重量については、子宮重量および卵巢重量はスルピリド投与群、プロモクリプチン群とも対照群と差が無かった。副腎重量がスルピリド投与群で小さく、プロモクリプチン群で大きかったことは、思春期発来機序の中でのPRLと副腎の関連を示唆する。

実験Ⅱでは20日齢以前におけるPRLの作用を検討するために、SD系雌ラットに10日齢からスルピリド20mg/kgを1日1回皮下投与して高PRL血症を惹起し、15日齢および20日齢における内生殖器重量を対照群と比較した。15日齢において子宮重量、卵巢重量とも増加が抑制され、この時期におけるPRLの性成熟に対する抑制的作用が示された。また20日齢においては逆に子宮重量、卵巢重量とも増加が促進され、日齢が進むにつれPRLの性成熟促進作用が現れてくると考えられた。

実験Ⅲでは10~20日齢におけるPRLの作用を、血中ホルモン値 (E_2 , P, FSH, LH) およびin vitroでの卵巢、副腎からの性ステロイド放出能の面から検討した。実験Ⅱと同様、10日齢からスルピリドを皮下投与し、15日齢および20日齢で断頭採血して血中ホルモン値を測定するとともに、摘出した卵巢、副腎を培養液中で12時間インキュベーションして、この間の E_2 , P放出量を

単位組織重量あたりの値として求め、対照群と比較した。15日齢では血中ホルモン値についてはスルピリド投与の影響は認められなかったが、摘出卵巢からのin vitroでのE₂放出は抑制された。すなわち10日齢からの高PRLへの曝露によって卵巢のE₂産生能は低下し、その主たる機序としてゴナドトロピンを介さないPRLの卵巢への直接作用が考えられる。20日齢ではこのin vitroにおける抑制的効果は認められなかった。摘出副腎からのP放出については、15日齢、20日齢のいずれにおいてもスルピリド投与の影響は認められなかった。

結 語

1. 10～20日齢の雌ラットについて行った実験で、PRLの性成熟に対する抑制的作用を認め、これをin vitroで初めて明らかにした。
2. 22日齢以降の雌ラットについて行った実験で、PRLの思春期発来に対する促進作用を認めた。
3. 未熟雌ラットにおいて、20日齢以前における低い血中PRL値は初期段階の性成熟に対するPRLの抑制的作用を回避するために、またそれ以降に見られる血中PRL値の上昇は思春期発来までの性成熟を促進するために、それぞれ適切な内分泌的環境であると考えられる。

審査結果の要旨

プロラクチン（PRL）は動物の性成熟・生殖現象に様々な生理的作用を及ぼすことが注目されている。

性成熟に関連した研究では、雌ラットにおいて高PRL血症が性成熟を促進して思春期の早発化をもたらすとする報告があるが、それらの多くは雌ラットの血中PRL値が上昇してくる生後第4週以降についての研究であり、それ以前の時期についての報告はきわめて少ない。本研究は雌ラットの性成熟過程におけるPRLの作用を、特に生後20日齢以前の時期に焦点を当てて解明することを試みたものである。

本研究ではまず生後第4週以降におけるPRLの作用を、スルピリドおよびプロモクリプチン経口投与による高PRLおよび低PRL血症のモデルを作成して検討している。この結果高PRL血症による思春期の早発化は認められなかったが、低PRL血症による思春期の遅発化を認め、あるレベルのPRLは生後第4週以降において性成熟に促進的に作用するとしている。思春期発来後（初回排卵後）の血中ホルモン値と臓器重量を測定した結果では、高PRLによるFSHの放出抑制と副腎重量に対する血中PRL値の影響を認めている。次に生後20日齢以前におけるPRLの作用を、10日齢からのスルピリド連日皮下投与による高PRL血症モデルにより検討している。この結果15日齢において内性器重量の増加抑制を認め、この時期にはPRLが性成熟に抑制的に作用することを示した。さらに20日齢においては逆に内性器重量の増加促進を認めたことから、日齢が進むとPRLは性成熟に促進的に働くようになると推論した。次に同様な実験系において15日齢と20日齢で摘出した卵巣のエストラジオール（ E_2 ）放出量を*in vitro*で検討し、15日齢において E_2 産生能が低下していることを示した。これは内性器重量の増加抑制として認められたこの時期のPRLの抑制的作用を*in vitro*で初めて確認したものである。同時に血中ホルモン値を測定した結果ゴナドトロピン値に対する影響を認めなかったことから、この作用はゴナドトロピンを介さないPRLの卵巣に対する直接的なものであると推測している。

薬物による高PRL血症モデルを用いた以上の実験結果より、雌ラットにおいてPRLは生後10～15日齢頃には性成熟に対して抑制的に作用するが、その後次第に促進的に作用するようになり、初期には低値をとり20日齢前後から上昇してくる血中PRL値の生理的変動は、PRLの抑制的作用を回避し促進的作用を利する意味において、適切な内分泌的環境であると結論している。

本研究は未熟雌ラットの性成熟過程におけるPRLの作用に新たな知見を加えたもので、学位論文に充分値するものと判断される。