

氏 名 (本籍) ^{ニダ} ^{ハッサン} ^{ラシッド}
Nida Hassan Rasheed

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 博 第 1315 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 8 年 3 月 26 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 攻 東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科
(博士課程) 外科学系専攻

学 位 論 文 題 目 Direct Gonadotropic Effect of Growth Hormone on Steroidogenesis by Human Luteinized Granulosa Cells cultured in vitro.
(卵巢顆粒膜細胞ステロイド産生に対する成長ホルモンの意義に関する研究)

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教授 矢 嶋 聰 教授 名 倉 宏

教授 阿 部 圭 志

論文内容要旨

研究目的

卵巣顆粒膜細胞ステロイド産生には、性腺刺激ホルモンと性ステロイドホルモンの feed back による調節が主である。一方、近年の in vivo の研究により成長ホルモン (GH) が生殖医学領域に関与することが示唆されつつある。本研究においては、ラット・ヒトの培養顆粒膜細胞を用い、GH の膜細胞ステロイド産生にどの様に関与するかを明らかにすることを目的とした。

研究方法

実験方法 1 (ラットにおける検討) : PMSG (pregnant mare serum gonadotropin) で処理した幼弱ラットより顆粒膜細胞を分離し、10%ウシ血清を含有した 199 培地にて 2 日間培養した。この前培養の後、培養液を代え、細胞を無血清培地において、卵胞刺激ホルモン (FSH) 添加または非添加の状態成長ホルモンを添加して培養した。

実験方法 2 (ヒトにおける検討) : 顆粒膜細胞は、体外受精-胚移植におけるヒト卵子採取時に得た。顆粒膜細胞は動物実験と同様の条件で培養した。成長ホルモンは単独あるいは、ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) の添加条件下で検討した。

結果

ラットにおける結果 :

実験 1 : GH (1, 10ng/ml) の添加により、培養ラット顆粒膜細胞プロゲステロン産生が無添加群に比し有意な上昇を認めた。各濃度の FSH (1, 10, 100, 1000ng/ml) 添加により、プロゲステロン産生は濃度依存性に有意に増加し、この系に成長ホルモン (1,10ng/ml) を添加することによりさらにプロゲステロン産生増加が確認された。

実験 2 : FSH 無添加群と FSH 添加群 (100ng/ml) の培養系に、各種濃度の成長ホルモン (0.1, 1, 10, 100ng/ml) をさらに加えたところ、濃度依存性にプロゲステロンの産生を亢進させた。

実験 1, 2 において、培養ラット顆粒膜細胞に対する GH 添加によるエストラジオール産生増加は確認されなかった。

ヒト顆粒膜細胞における結果 :

GH のプロゲステロン産生に対する効果は、ラットにおける実験と同様で、GH 添加群では対照群と比較して有意なプロゲステロン産生増加を認めた。また、GH のプロゲステロン産生に対する効果は濃度依存性に認められることが明らかになった。

GH と hCG の相乗作用を検討するために、hCG (200ng/ml) 添加と無添加培養系において各種濃度の GH (0.1, 1, 10, 100ng/ml) を添加したところ、全ての濃度において、hCG によるプロゲステロン産生を増強した。

エストラジオールの測定結果では、GH は全ての濃度において、培養ヒト顆粒膜細胞エストラジオール産生を増強させた。

この顆粒膜細胞を用いた実験では、(1)GH はヒト顆粒膜細胞において、ステロイド合成を刺激する作用がある。(2)GH のプロゲステロン産生に対する作用は濃度依存性である。(3)GH 及び hCG は全ての濃度において、プロゲステロン産生の増強作用が認められることが明らかになった。

結 論

動物実験及びヒト顆粒膜を用いた実験により、GH はプロゲステロン産生を濃度依存性に増強することが示された。また、ヒト顆粒膜細胞においては、エストラジオールの産生も亢進させることが示された。さらに性腺刺激ホルモンのプロゲステロン産生作用に GH が増強作用を有することが示された。これらの結果は哺乳類の卵巣機能における、GH の生理作用の解明に重要な示唆を与えるものと考えられるとともに、卵巣は GH の標的臓器であることが新たに示唆された。

配偶子・初期胚などを含む生殖器官に対する GH の意義は徐々に明らかにされているが、今回の研究では特に卵巣顆粒膜細胞の性ステロイドホルモンに対する GH の効果が明らかとなった。この研究成果は、体外受精胚移植法施行時や排卵障害症例に対する卵巣刺激法において、GH の応用の可能性とその使用法を示唆するものと考えられる。

審査結果の要旨

卵巣顆粒膜細胞ステロイド産生機能は、主として、性腺刺激ホルモンとこれに対する性ステロイドホルモンの feed back により調節されている。一方、近年の研究により、成長因子などの局所調節因子が卵巣顆粒膜機能に関与することも報告され、成長ホルモンも直接あるいは局所因子を介しては卵巣顆粒膜機能を調節することが示唆されてきた。今日では、生殖医学領域における成長ホルモンの新しい endocrine 作用が注目されている。

本研究においては、成長ホルモンの新しい endocrine 作用の解明が目的であり、ラットおよびヒトの培養顆粒膜細胞に対して成長ホルモンおよび性腺刺激ホルモン添加実験が施行され、性ステロイドホルモン産生に対する成長ホルモンの関与が詳細に検討されている。

以下の結果が新知見として得られた。ラット培養顆粒膜細胞における実験では、成長ホルモン (1,10ng/ml) の添加により、培養ラット顆粒膜細胞プロゲステロン産生が無添加群に比し有意な上昇を認めた。さらに、各濃度の FSH (1,10,100,1000ng/ml) 添加培養系に成長ホルモン (1,10 ng/ml) を添加することにより、FSH 添加により濃度依存性に増加したプロゲステロン産生をさらに増強することが確認された。また、FSH 無添加群と FSH 添加群 (100ng/ml) の培養系に、各種濃度の成長ホルモン (0.1,1,10,100ng/ml) をさらに加えたところ、濃度依存性にプロゲステロンの産生を充進させた。これらの結果から、成長ホルモンは単独あるいは FSH 存在下においてもラット顆粒膜細胞のプロゲステロン産生に関与することが明らかになった。

ヒト顆粒膜細胞における結果では、成長ホルモンのプロゲステロン産生に対する効果は、ラットにおける実験と同様であった。すなわち、成長ホルモン添加群では対照群と比較して有意なプロゲステロン産生増加を認めた。また、成長ホルモンのプロゲステロン産生に対する効果は、濃度依存性に認められた。さらに、hCG (200ng/ml) 添加と無添加培養系において、各種濃度の GH (0.1,1,10,100ng/ml) を添加したところ、全ての濃度において、hCG によるプロゲステロン産生を増強した。ヒト顆粒膜細胞実験結果より、成長ホルモンはヒト顆粒膜細胞において、濃度依存性にプロゲステロン合成を刺激する作用があることおよび hCG のプロゲステロン産生作用を増強作することが明らかになった。

本研究は、哺乳類の卵巣機能に対する成長ホルモンの新しい生理作用の解明に、重要な示唆を与えるとともに、体外受精胚移植法施行時や排卵障害症例に対する卵巣刺激法において、成長ホルモンの応用の可能性を示唆している。本論文は、成長ホルモンの生殖医学領域における新知見を解明しており、学位論文に値する研究と考えられる。