

(126)

氏名(生年月日)	サイ トウ リ エ 齊 藤 理 恵
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1854号
学位授与の日付	平成10年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	思春期の排卵障害とメラトニン分泌動態
論文審査委員	(主査) 教授 武田 佳彦 (副査) 教授 出村 博, 大川 智彦

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

メラトニン(MT)は主に松果体で産生されるホルモンで、思春期発来以前の女子では分泌量が多く、第2次性徴とともに低下することから、思春期発来に関与していると示唆されている。我々は性的成熟の過渡期である思春期でのMT分泌動態の月経障害、体格、排卵による影響をみるために、臨床的検討をおこない、特にエストロゲン(E₂)濃度の上昇とMT分泌の変化を調べるために、実験動物モデルを用いて検討した。

〔対象および方法〕

1. 臨床的検討: 15歳以上21歳未満の女性を対照群(n=5)、続発性無月経群(n=13)、遅発月経群(n=7)に分類し、夜間のMTの分泌量をRIA法にて測定し、血中ホルモン(LH, FSH, PRL)をEIA法にて測定した。続発性無月経群でBMIによる比較を行い、第1度無月経群で排卵現象に伴うMT分泌の変化をみるために、クロミッドを投与後の基礎体温により排卵群(n=7)、無排卵群(n=3)に分類し、未治療周期(n=5)を対照としてMTのピーク値、夜間総分泌量、血中ホルモン(同上)、E₂(RIA法)を比較した。

2. 実験的検討: 5週令のイマミチ系雌ラットを用い、対照群(n=6)、FSH投与群(n=6)、FSH+アロマトーゼインヒビター(AI)投与群(n=4)で、投与開始48時間後の血中E₂濃度、性器重量、松果体中のML濃度(HPLC法)を比較した。

〔結果〕

1. 思春期女子でのMTのピークと持続時間は対照群に比較して遅発月経群で明らかに高く、夜間分泌量

は月経障害を認める全ての群で対照群と比較し、高値であった。

2. BMIの低い群でMT分泌が高い傾向にあったが、差は認めなかった。

3. クロミッド投与後の排卵群で無排卵群に比較して、明らかにMTの分泌量は低下し、LHの分泌量は増加した。排卵群ではE₂の分泌も増加したが、差はなかった。

4. ラットへのFSH投与により子宮重量、血中E₂濃度は増加し、AI添加で阻害された。FSH投与群において、松果体中のMT濃度は対照群と比し明らかに低く、MT濃度と血中E₂濃度との間に有意な負の相関が認められた。

〔考察〕

正常月経周期をもつ対照群と比較して、遅発月経群ではMT分泌量、夜間濃度の持続時間に差を認め、第1度・第2度無月経でも夜間分泌量に差を認めたことは、MT上昇の持続時間の長さ・高分泌が、月経周期確立に対して抑制的な役割をはたしていると考えられた。クロミッド投与後の排卵群で明らかにLH分泌が増加し、無排卵群に比較してMT分泌が減少したことは、今回の検討ではE₂濃度に明らかな差はでなかったが、排卵に伴う性ステロイドの上昇がMTの分泌に抑制的に働くことを示唆した。

ラットを用いた実験から、FSH刺激によるE₂の明らかな増加により、松果体MT濃度は減少し、E₂増加の阻害により対照群と同様となった。

思春期におけるMT分泌は排卵現象に伴う性ステ

ロイドの増加により減少し、FSH 投与による実験的な高 E₂環境によっても分泌が抑制されることから、LH、E₂濃度に影響されていると考えられた。

〔結論〕

思春期での MT 分泌は高 LH、高エストロゲン下で抑制され、高 LH、高エストロゲン環境が、MT 分泌に対する調節因子になっていることが示唆された。

論文審査の要旨

メラトニンは、松果体から分泌される性機能調節因子であり、時間生物学を規定する因子として注目されている。

本論文では、思春期発来機構に関連して月経障害・体格・排卵による影響を追求し、更に実験動物モデルを用いて卵胞ホルモンによるメラトニン分泌機構への影響を検討した。その結果、メラトニン分泌は月経障害群に有意に高値であり、クロミッドによる排卵活発で LH 並びにエストロゲンの分泌増加に対してメラトニン分泌が減少し、中枢性の排卵制御機構に強く関連することが明らかとなった。また、実験動物モデルで FSH 投与により、子宮重量・血中 E₂値の上昇により、松果体中のメラトニン含量は減少し、両者には明確な逆相関が認められ、メラトニン分泌の調節因子となっていることを明らかにした。

学術上価値の高い論文である。

主論文公表誌

思春期の排卵障害とメラトニン分泌動態

東京女子医科大学会誌 第67巻 第12号
1106-1113頁 (平成9年12月25日発行) 齊藤理恵

副論文公表誌

- 1) 間質部妊娠の2例。日産婦東京会誌 45(3) : 376-379 (1996) 齊藤理恵, 高木耕一郎, 吉岡美和子, 服部美奈子, 酒井啓治, 他3名
- 2) 高齢者における外陰部蜂窩織炎の1例。日産婦東京会誌 44(3) : 277-280 (1995) 齊藤理恵, 熊谷万紀子, 吉岡美和子, 村岡光恵, 大平 篤, 他3名
- 3) Down 症児分娩後産褥早期に発症した絨毛癌の1例。日産婦東京会誌 40(1) : 62-66 (1991) 齊藤理恵, 滝沢 憲, 安達知子, 井口登美子, 武田佳彦, 他4名
- 4) 機能性子宮出血。日臨(領域別症候群シリーズ No 1 内分泌症候群—関連内分泌病を含めて—上巻) 669-671 (1993) 齊藤理恵, 黒島淳子
- 5) 右付属器腫瘍として発見された後腹膜悪性繊維性組織球腫 (Malignant fibrous histiocytoma) の1例。日産婦関東連会報 33(3) : 277-281(1996) 齊藤理恵, 吉岡美和子, 村岡光恵, 安達知子, 黒島淳子
- 6) 急性妊娠性脂肪肝の疑われた1例。臨産婦 45(5) : 598-606 (1991) 齊藤理恵, 安達知子, 武田佳彦, 高木耕一郎, 他6名
- 7) 帝王切開のデメリット。周産期医 26(7) : 909-912 (1996) 中林正雄, 齊藤理恵, 武田佳彦
- 8) 妊娠中期まで胎状奇胎様のエコー所見を認め正期産に至った後期切迫流産の一例。日産婦東京会誌 44(4) : 338-340 (1995) 吉岡美和子, 高木耕一郎, 齊藤理恵, 村岡光恵, 安達知子, 黒島淳子
- 9) 月経過多症, 月経困難症。日臨(領域別症候群シリーズ No 1 内分泌症候群—関連内分泌病を含めて—上巻) 675-679 (1993) 黒島淳子, 三浦裕子, 齊藤理恵
- 10) 類皮囊腫の自然破裂を起こした3症例。日産婦関東連会報 55 : 43-45(1992) 齊藤理恵, 丸山正統, 塩田恭子, 東梅久子, 小川恵吾, 他6名