

(2)

氏名(生年月日)	ホリ 堀	カワ 川	レイ 玲	コ 子
本籍				
学位の種類	医学博士			
学位授与の番号	甲第171号			
学位授与の日付	平成元年2月17日			
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)			
学位論文題目	The effect of human growth hormone (hGH) on Leydig cell steroidogenesis (Leydig 細胞におけるステロイド産生に及ぼすヒト成長ホルモンの効果)			
論文審査委員	(主査) 教授 鎮目 和夫 (副査) 教授 福山 幸夫, 教授 降矢 熒			

論文内容の要旨

目的

成長ホルモン(GH)単独欠損症の思春期の発来は一般に遅延し, GH治療の開始と共に二次性徴の促進を来す事がしばしば認められる。この性腺発育に及ぼすGH治療の効果は, 性腺刺激ホルモンとの協同によるGHの直接作用あるいはインスリン様成長因子I(IGF-I)を介しての間接作用によることが考えられる。そこで, 本研究ではラット Leydig 細胞のテストステロン産生に及ぼすGHとIGF-Iの作用について検討した。

方法

40日齢のWistar系雄ラットより摘出した睾丸をコラーゲナーゼで処理し間質細胞分画を採り, この細胞分画からPercoll gradientによりLeydig細胞を単離した。このLeydig細胞を, ヒト成長ホルモン(hGH)或いはIGF-Iを添加して24時間培養し, その後, hCG存在又は非存在下でhGH或いはIGF-Iを添加して更に培養した。この培養液中のテストステロンとcyclicAMP(cAMP)濃度をラジオイムノアッセイで測定した。

結果及び考察

hCGは濃度依存性にテストステロン産生を増加さ

せ, 0.1ng/mlではほぼ最大の効果を得た。hCG非存在下ではhGH(1~1,000ng/ml)及びIGF-I(1~100ng/ml)は共にテストステロン産生に影響を及ぼさなかった。しかし, hGHとIGF-Iは共にhCG(0.1ng/ml)によるテストステロン産生を濃度依存性に増加させた。これらhGHおよびIGF-Iによるテストステロン産生増加の最大効果の得られる濃度はそれぞれ100ng/ml, 50ng/mlであった。この濃度のhGHとIGF-Iを同時添加しても, 相加作用は認められなかった。更に, このhGHのテストステロン産生増強効果は, 抗hGH抗体のみならず, 抗IGF-I抗体でも抑制された。この結果より, hGHの作用は局所で産生されたIGF-Iを介していることが示唆された。また, hGHはhCGによるcAMP産生を時間依存性に増加させたことから, hGHがhCGによるcAMP産生を修飾してテストステロン産生を調節しているものと思われた。

結論

ラットLeydig細胞において, hGHはIGF-Iの産生を促し, このIGF-Iが性腺刺激ホルモンの作用を修飾していることが示唆された。これらの成績はGH単独欠損症にみられるhGH治療の性腺発育に及ぼす効果を説明しうるものと考えられる。

論 文 審 査 の 要 旨

本論文は、成長ホルモン単独欠損症に成長ホルモンを投与すると、第二次性徴の発現が促進される機序を明らかにするため、ラットを用い研究を行い、成長ホルモンがLeydig細胞におけるIGF-Iの産生を促し、そのIGF-Iが性腺刺激ホルモンの作用を増強し、テストステロン産生を増加させることをはじめて明らかにしたもので、医学上価値ある論文と認める。

主論文公表誌

The effect of human growth hormone (hGH) on Leydig cell steroidogenesis (Leydig細胞におけるステロイド産生に及ぼすとヒト成長ホルモンの効果).

東京女子医科大学雑誌 第59巻 第2号
134~139頁 (平成元年2月25日発行)

副論文公表誌

- 1) Insulin-like growth factor I stimulates growth in normal growing rats (正常ラットでの insulin-like growth factor I の成長促進効果)
Eur J Pharmacol 125 143~146 (1986)
- 2) Effect of a single administration of somatostatin analogue (SMS 201-995) on GH, TSH and Insulin secretion in patients with acromegaly (末端肥大症患者の GH, TSH 及びインスリン分泌に及ぼすソマトスタチン誘導体 (SMS 201-995) 単回投与の効果)
Endocrinol Jpn 33 (6) 743~749 (1986)
- 3) Radioimmunoassay for insulin-like growth factor I (IGF-I) using biosynthetic IGF-I (遺伝子工学にて作製された IGF-I を用いてのラジオイムノアッセイ)
Endocrinol Jpn 33 (6) 795~801 (1986)
- 4) Characterization of insulin-like growth factor I receptors on human erythroleukemia cell line (K-562 cells) (ヒト赤白血球病細胞 (K-562) における insulin-like growth factor I 受容体の性質に関する研究)
Endocrinol Jpn 34 (1) 81~88 (1987)
- 5) Demonstration of insulin-like growth factor I in human urine (ヒト尿中 insulin-like growth factor I について)
J Clin Endocrinol Metab 64 (6) 1309~1312 (1987)
- 6) Developmental changes of IGF-I receptors in rat testis (ラット睪丸における IGF-I レセプターの発育に伴った変化について)
Exp Clin Endocrinol (Life Sci Adv) 6 (4) 273~277 (1987)
- 7) Twenty-four hour plasma GH, FSH and LH profiles in patients with Turner's syndrome (ターナー症候群児における24時間 GH, FSH および LH の分泌動態)
Endocrinol Jpn 35 (1) 71~81 (1988)
- 8) Urinary growth hormone (GH) measurements are useful for evaluating endogenous GH secretion (内因性成長ホルモン分泌の評価における尿中成長ホルモン測定の有用性)
J Clin Endocrinol Metab 66 (6) 1119~1123 (1988)
- 9) 低身長者における尿中成長ホルモン測定の有用性
ホルモンと臨床 36 (5) 439~442 (1988)
- 10) Treatment of acromegaly with long acting somatostatin analogue SMS 201-995 (長時間作動性ソマトスタチン誘導体 SMS 201-995 による末端肥大症の治療について)
Endocrinol Jpn 35 (5) 741~751 (1988)