

概日性リズムおよび超日性リズムより見た 視床下部下垂体機能の発達生理学的研究

(課題番号：01570511)

平成3年度科学研究費補助金

(一般研究C)

研究成果報告書

平成4年2月

研究代表者 奥野晃正

(旭川医科大学 小児科学講座)

概日性リズムおよび超日性リズムより見た
視床下部下垂体機能の発達生理学的研究

課題番号 01570511

平成3年度科学研究費補助金
(一般研究C)
研究成果報告書

平成4年2月

研究代表者 奥野 晃正
(旭川医科大学 小児科学講座)

は し が き

視床下部下垂体機能は概日リズムおよび縮日（超日）リズムを持ち、食事・運動・睡眠など日常生活のリズムと相互に影響しあっている。また年齢・性成熟とも関係が深い。この研究は成長ホルモン分泌不全患者の成長ホルモン分泌リズムを知ることを目的に事前に調査を行ったことに始まる。その後、本研究費を得て対象を拡大し、内分泌疾患・中枢神経疾患の小児の成長ホルモン、ゴナドトロピン、コルチゾル、17OHプロゲステロンの概日リズム、縮日リズムについて検討することになった。また、成長の長日リズムについても予備的な研究を進めることが出来た。この研究は小児の生活活動および成長発達のリズムを知る基礎資料になると考え、事前に行った研究の成績も含めて報告書を作成した。その概要は以下のごとくである。

1. 成長ホルモン、性腺刺激ホルモンの間欠的分泌は幼児期からすでに存在し、縮日（超日）リズムの周期は成長ホルモンで約3時間、性腺刺激ホルモンでは約2時間半であった。
2. 下垂体性小人症では前葉ホルモン複合不全の例では成長ホルモン、性腺刺激ホルモン間欠的分泌が不明瞭になり、縮日性リズムの障害が推定された。これに対し成長ホルモン単独欠損症では、成長ホルモンの濃度が1 ng/ml以下の低値を示す例にも明らかな間欠的分泌があり、縮日リズムの周期もほぼ3時間を維持していた。
3. ゴナドトロピンの概日性リズムは思春期の遙か以前から存在し、前思春期にいたり間欠的分泌の振幅増加によって昼夜の差が増幅されることを明らかにした。この概日性リズムは成長ホルモンのリズムとは必ずしも一致しないことをターナー症候群で確認した。他方、成長ホルモン分泌障害があると、ゴナドトロピンの概日性リズムの出現が遅れるので、成長ホルモンとなんらかの関係があると考えられた。
4. テストステロンには幼児期から男女を問わず、昼間は低値で深夜に最大になる概日リズムが存在する。この概日リズムをゴナドトロピンとくにLHと比較すると約8時間の位相の遅れがある。幼児期にテストステロンの概日リズムが認め

られなかった例は、思春期年齢になっても二次性徴が発現しなかった。テストステロンの概日リズムは、正常な性成熟を予知する指標になることを知った。

5. 治療中の先天性副腎過形成で17OHプロゲステロンの日内リズムを見ると、思春期前にはコルチゾル(20mg/m²、分2~3)とフロリネフの併用だけで、17OHプロゲステロンは24時間を通じて低値のままに留まるが、思春期に入ると投与量を増やしても深夜から早朝の17OHプロゲステロン上昇を抑制することはできない。本症のコントロールが思春期に悪化する原因はコルチゾルの不足ではなく、今後ゴナドトロピンとの関係を検討する必要がある。

6. 未熟児・新生児の体重増加速度には約11日周期の長日リズムがあり、これは栄養摂取量、保育手技とは独立した固有のリズムと考えられた。

研究組織

研究代表者：奥野晃正	旭川医科大学・医学部	教授
研究分担者：岡 隆治	旭川医科大学・医学部	講師
矢野公一	旭川医科大学・医学部	助手
伊藤善也	旭川医科大学・医学部	助手
角谷不二雄	旭川医科大学・医学部	助手
東 寛	旭川医科大学・医学部	助手
沖 潤一	旭川医科大学・医学部	助手
三田村亮	旭川医科大学・附属病院	医員
鈴木直己	旭川医科大学・附属病院	医員

研究経費

平成元年度	800千円
平成2年度	600千円
平成3年度	500千円
計	1900千円

研究発表

(1) 学会誌等

本科学研究費補助金によって行った研究：

1. 伊藤善也、境野環樹、矢野公一、奥野晃正、福士 勝、水島好清：
21-Hydroxylase 欠損症における治療前後の下垂体-副腎・性腺機能。
ホルモンと臨床 37(増刊):157-160,1989
2. Mitamura R, Itoh Y, Suzuki N, Yano K, Okuno A: Relationship of
insulin-like growth factor I level of height velocity,
testosterone and oestradiol in healthy children.
Acta Paediatr Scand [Suppl] 356:127,1989
3. 矢野公一、西条政幸、三田村 亮、伊藤善也、鈴木直己、奥野晃正：
Hypothalamic hamartoma による思春期早発症の1例。
日独医報 34(2):396-399,1989
4. 伊藤善也、三田村 亮、鈴木直己、矢野公一、奥野晃正：ブタLeydig細胞
用いた血清黄体化ホルモン生物活性の検討。
日本小児科学会雑誌 93(10):2193-2200,1989
5. 鈴木直己、張 道華、三田村 亮、伊藤善也、矢野公一、奥野晃正：
ターナー症候群のGH分泌能。ホルモンと臨床 38:177-182,1990
6. 鈴木直己、三田村亮、伊藤善也、矢野公一、宮本晶恵、伊藤淳一、
楠 祐一、沖 潤一、長 和彦、奥野晃正、井関憲一：ミトコンドリア病
の成長障害と成長ホルモン分泌能の関連について；3症例の検討。
ホルモンと臨床 39(5):419-423,1991
7. 奥野晃正：生体活動の周期性とホルモン分泌リズム。
日本小児科学会雑誌 95:1905-1908,1991
8. Zhang D-H, Yano K, Itoh Y, Mitamura R, Suzuki N, Okuno A:
Growth hormone secretory status in patients with Turner syndrome.
Acta Paediatr Jpn 34:1992 (in press)
9. 三田村 亮、奥野晃正：思春期にみられる身長増加促進とIGF-I、
性ステロイドとの関係。日本小児科学会雑誌 95:1992(印刷中)
10. 角谷不二雄、津田尚也、林 時伸、石岡 透、白井 勝、奥野晃正：

体重増加速度の長日リズム (infradian rhythm) : 低出生体重児における
検討. 日本小児科学会雑誌 投稿中

本科学研究費補助金の受給前に行った研究:

- ・ 奥野晃正、矢野公一、伊藤善也、三田村亮:
低身長児における成長ホルモンの24時間分泌リズムの解析.
ホルモンと臨床 36(5):423-426, 1988
- ・ 奥野晃正、矢野公一、伊藤善也、三田村亮、斉藤 隆、梶野浩樹:
下垂体性小人症の性的発育に関する研究; ギナドトロピン分泌リズムと
二次性徴の関係について. 成長科学協会研究年報 11:109-117, 1987
- ・ 矢野公一、大見広規、伊藤善也、奥野晃正: ギナドトロピン分泌に及ぼす
Cyproterone acetate の影響: 思春期早発症についての検討.
日独医報 31(4):5-11, 1986
- ・ Yano K, Okuno A, Itoh Y, Mitamura R, Yasuda T, Murakami Y:
Growth hormone secretory rhythm in patients with growth hormone
deficiency. Acta Paediatr Jpn 30(suppl):209-211, 1988

(2) 口頭発表

1. 伊藤善也、三田村亮、梶野浩樹、斉藤 隆、鈴木直己、矢野公一、
奥野晃正: ギナドトロピン分泌リズムの発達と二次性徴の関係.
第92回日本小児科学会学術集会 1989.5.
2. Suzuki N, Yano K, Itoh Y, Mitamura R, Okuno A: Growth hormone
secretory rhythm in patients with growth hormone deficiency and
constitutional short stature. The 8th International Symposium on
Growth and Growth Disorders, Stockholm (Sweden). 1989. 9.
3. 鈴木直己、張 道華、三田村 亮、伊藤善也、矢野公一、奥野晃正:
ターナー症候群の成長ホルモン分泌能.
日本小児科学会北海道北海道地方会第215回例会 札幌 1989.10.
4. 矢野公一、三田村亮、伊藤善也、鈴木直己、奥野晃正: 薬物刺激試験で
低反応ならば成長ホルモン分泌不全と診断してよいか?

- 第63回 日本内分泌学会学術総会 1990.5.
5. 津田尚也、林 時仲、角谷不二雄、奥野晃正：体重増加速度の周期性：極小未熟児9例についての検討。
日本小児科学会北海道地方会第220回例会 1991.1.
6. Mitamura R, Itoh Y, Suzuki N, Yano K, Okuno A: Changes in the serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and the sex steroid levels during the pubertal growth spurt.
The 73rd Annual Meeting of the Endocrine Society (USA). 1991.6.
7. 伊藤善也、奥野晃正、矢野公一、鈴木直己、三田村亮：
先天性副腎過形成の患児では夜間成長ホルモン分泌が低下している。
第64回 日本内分泌学会学術総会 1991.6.
8. 三田村亮、伊藤善也、鈴木直己、矢野公一、奥野晃正：思春期における血中IGF-I、性ステロイド、性腺刺激ホルモンの縦断的な変動：
Pubertal growth spurt との関係。第43回北日本小児科学会 1991.9.
9. 伊藤善也、三田村亮、鈴木直己、矢野公一、奥野晃正：先天性副腎過形成と17OH-progesteroneの日内変動。第25回日本小児内分泌学会 1991.10.
10. 角谷不二雄、津田尚也、林 時仲、石岡 透、白井 勝、奥野晃正：
低出生体重児における体重増加速度の周期性についての検討。
第36回 日本未熟児新生児学会 1991.10.

研究報告目次

1. 伊藤善也、境野環樹、矢野公一、奥野晃正、福士 勝、水島好清：
21-Hydroxylase 欠損症における治療前後の下垂体-副腎・性腺機能。
ホルモンと臨床 37 (増刊):157-160,1989
2. Mitamura R, Itoh Y, Suzuki N, Yano K, Okuno A: Relationship of
insulin-like growth factor I level of height velocity,
testosterone and oestradiol in healthy children.
Acta Paediatr Scand [Suppl] 356:127,1989
3. 矢野公一、西条政幸、三田村 亮、伊藤善也、鈴木直己、奥野晃正：
Hypothalamic hamartoma による思春期早発症の1例。
日独医報 34(2):396-399,1989
4. 伊藤善也、三田村 亮、鈴木直己、矢野公一、奥野晃正：ブタLeydig細胞
用いた血清黄体化ホルモン生物活性の検討。
日本小児科学会雑誌 93(10):2193-2200,1989
5. 鈴木直己、張 道華、三田村 亮、伊藤善也、矢野公一、奥野晃正：
ターナー症候群のGH分泌能。ホルモンと臨床 38:177-182,1990
6. 鈴木直己、三田村亮、伊藤善也、矢野公一、宮本晶恵、伊藤淳一、
楠 祐一、沖 潤一、長 和彦、奥野晃正、井関憲一：ミトコンドリア病
の成長障害と成長ホルモン分泌能の関連について；3症例の検討。
ホルモンと臨床 39(5):419-423,1991
7. 奥野晃正：生体活動の周期性とホルモン分泌リズム。
日本小児科学会雑誌 95:1905-1908,1991
8. Zhang D-H, Yano K, Itoh Y, Mitamura R, Suzuki N, Okuno A:
Growth hormone secretory status in patients with Turner syndrome.
Acta Paediatr Jpn 34:1992 (in press)
9. 三田村 亮、奥野晃正：思春期にみられる身長増加促進とIGF-I、
性ステロイドとの関係。日本小児科学会雑誌 95:1992 (印刷中)
10. 角谷不二雄、津田尚也、林 時仲、石岡 透、白井 勝、奥野晃正：
体重増加速度の長日リズム (infradian rhythm)：低出生体重児における
検討。日本小児科学会雑誌 投稿中