

氏 名 (本籍)	華 房 順 子 (滋賀県)
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学位授与番号	乙 第 9 8 7 号
学位授与日付	平成 7 年 7 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	ラットにおけるコルチコステロン代謝変動の視床下部-下垂体-副腎系への影響
審 査 委 員	(主査) 教授 安 田 圭 吾 (副査) 教授 藤 原 久 義 教授 玉 舎 輝 彦

論 文 内 容 の 要 旨

内因性糖質ステロイド濃度が、視床下部-下垂体-副腎系を調節していることはよく知られている。しかし、末梢糖質ステロイド濃度が変化せず、その代謝速度のみが変動した場合の視床下部-下垂体-副腎系に与える影響は明らかではない。糖質ステロイド代謝は、種々の薬剤、疾患、加齢などにより影響を受ける。例えば、リファンピシン (RFP) は 6β -hydroxylase 誘導によりコルチゾール代謝を亢進させ、グリチルリチン酸 (GI) は、コルチゾールから生物学的非活性なコルチゾンへの転換を触媒する 11β -hydroxysteroid dehydrogenase の作用を阻害することにより、糖質ステロイド代謝を遅延させる。一方、ラットでは主要な糖質ステロイドはコルチコステロンであるが、その代謝はコルチゾールと同様であることが知られている。

そこで申請者らは、GI, RFP でラットを前処置し、各々、糖質ステロイド代謝遅延、亢進モデルを作成し、CRF 試験、インスリン低血糖試験を施行、また、下垂体 CRF 受容体濃度、解離定数についても検討し、糖質ステロイド代謝が変化した場合の視床下部-下垂体-副腎系への影響について検討した、

対象および方法

体重200~250 g のウイスター系雄ラットを3群に分け、以下のようにGI, RFP, 対照として蒸留水を1週間投与した。実験開始24時間前に、薬剤投与および採血用ルートとして右頸静脈から右心房にポリエチレンチューブを挿入し、自由行動下で実験を行った。なおGI群では、10mg/kgのGIを、RFP群、対照群では同量の生理食塩水を実験開始1時間前に静脈内投与した。

I. 前処置

- 1) GI 群: 60mg GI/日 (胃管) + GI (600mg/L) 懸濁水 (自由飲水)
- 2) RFP 群: 50mg RFP/日 (胃管) + 水道水 (自由飲水)
- 3) 対照群: 蒸留水1.0ml/日 (胃管) + 水道水 (自由飲水)

II. 実験

- 1) 血漿コルチゾール半減期 (コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム0.5mg/kg, iv): コルチコステロン代謝変動の指標として、ラットではほとんど合成・分泌されないコルチゾールを投与し、経時的に6時間血漿コルチゾールを測定、外因性コルチゾールの半減期を求めた。
- 2) CRF 試験 (hCRF 5 μ g/kg, iv): 経時的に60分間血漿 ACTH, コルチコステロンを測定した。
- 3) インスリン低血糖試験 (レギュラーインスリン 2単位/kg, iv): 経時的に90分間血漿 ACTH, コルチコステロンを測定した。
- 4) ラット下垂体 CRF 受容体結合能測定: 各群のラットを断頭、下垂体を摘出。前葉を分離し、膜画分を作

製した。標識および非標識 CRF と共にインキュベート、結合 CRF を分離測定した。Scatchard 解析により、受容体濃度 (Bmax)、解離定数 (Kd) を求めた。

コルチゾールとコルチコステロン、および ACTH は、各々 RIA キット、IRMA キットで測定した。

結果と考察

- 1) 外因性コルチゾール半減期は、GI 群 (157.2 ± 6.9 分 (平均 \pm SE)), RFP 群 (102.3 ± 5.3 分) で対照群 (120.4 ± 4.1 分) に比べて、各々有意に延長、短縮していた。3 群間のコルチコステロン基礎値に差はなかった。
- 2) CRF 試験では、血漿 ACTH、コルチコステロンの基礎値は各群で差がなかった。血漿 ACTH 反応は、GI 群で高値、RFP 群で低値であったが、血漿コルチコステロンの反応には各群で差がなかった。
- 3) インスリン低血糖試験では、血糖基礎値、インスリン投与後の血糖最低値および血漿 ACTH、コルチコステロンの基礎値は各群で差がなかった。血漿 ACTH 反応は、CRF 試験時と同様に GI 群で高値、RFP 群で低値であったが、コルチコステロン反応には、各群で差がなかった。
- 4) 下垂体前葉 CRF 受容体濃度 (Bmax) は、対照群に比べて GI 群で増加、RFP 群で減少傾向にあった。GI 群 Bmax は、RFP 群に比べ有意に大であった (79.3 ± 5.8 vs 60.1 ± 6.8 fmol/mg protein, $P < 0.05$)。一方、Kd 値は各群で差がなかった。

以上、GI および RFP 投与により、各々、末梢コルチコステロン濃度を変化させずにコルチコステロン代謝遅延および亢進状態を作製することが可能であった。臨床的に negative feedback 機序により CRF、ACTH 分泌が亢進していると考えられる病態では、CRF に対する ACTH の反応が過大反応を呈する事実を考慮すると、我々の成績は予期に反した結果であった。今回の成績からは、GI (代謝遅延) 群では視床下部 CRF 分泌が減少し、それに伴い下垂体 CRF 受容体の up-regulation が生じ、各種刺激に対する血漿 ACTH 反応性が増強する機序が示唆され、逆に、RFP (代謝亢進) 群では、これと逆の機序が成立しているものと思われた。

論文審査の結果の要旨

申請者 華房順子は、末梢糖質ステロイド代謝変動時の視床下部－下垂体－副腎系に与える影響について検討し、糖質ステロイド代謝遅延状態では、各種負荷試験に対する ACTH 反応が増強し、反対に代謝亢進状態では ACTH 反応が減弱することを示した。その機序として、代謝遅延状態では、視床下部 CRF 分泌が減少し、それに伴い下垂体 CRF 受容体に up-regulation が生じ、ACTH 反応が増強し、代謝亢進状態では、逆の機序が生じている可能性を示唆した。本研究は、神経内分泌学の進歩に寄与するところ大であると考えられる。

[主論文公表誌]

ラットにおけるコルチコステロン代謝変動の視床下部－下垂体－副腎系への影響

平成 7 年 5 月発行 岐阜大医紀 43 (3): 408～415