

氏 名 (本 国 籍)	浅 井 秀 敏 (愛知県)
学 位 の 種 類	博士 (農学)
学 位 記 番 号	農博乙第 1 3 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 2 4 年 3 月 1 3 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 3 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 目	TRH 類縁体タルチレリン水和物の中樞賦活作用の 発現制御機構に関する研究
審 査 委 員 会	主査 岐阜大学 教 授 土 井 守 副査 静岡大学 教 授 高 坂 哲 也 副査 岐阜大学 教 授 吉 崎 範 夫 副査 岐阜大学 教 授 岩 澤 淳

論 文 の 内 容 の 要 旨

視床下部ホルモンである甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)は、下垂体からの甲状腺刺激ホルモンを分泌させるホルモンであるが、生体内で速やかに酵素分解を受ける。しかし、TRH 類縁体であるタルチレリン水和物 (タルチレリン) は、体内で安定して弱いホルモン分泌作用をもつ物質で、強力かつ持続的な中樞賦活作用を示す。視床下部ホルモンである TRH には、下垂体からのホルモン分泌作用以外にも、中枢神経系に作用して、自発運動量増加作用、レセルピン低体温拮抗作用、ペントバルビタール麻酔拮抗作用などの中樞賦活作用を発現する。しかし、循環・呼吸調節作用以外の中樞性の生理作用については、これまであまり検討されてきておらず、機能不全時の循環・呼吸機能に対して、代謝的に安定なタルチレリンがどのような調節作用を示すのかは明らかでない。そこで本研究では、タルチレリンのホルモン分泌作用と中樞賦活作用の作用強度の逆転機序、連用による中樞賦活作用の耐性発現の欠如、機能不全時の循環・呼吸機能に対する調節作用など、タルチレリンのホルモン分泌および中樞賦活作用の発現制御機構の解明を行った。

まず、タルチレリンのホルモン分泌作用と中樞賦活作用の作用強度の逆転が、下垂体前葉および中枢神経系におけるタルチレリンの TRH 受容体の活性化強度に起因するかどうかを明らかにするために、タルチレリンおよび TRH の TRH 受容体に対する結合親和性を検討した。タルチレリンは下垂体前葉および中枢神経系の $[^3\text{H}]$ MeTRH 結合に対して同等の阻害活性を示し、いずれも TRH の阻害活性よりも弱かった。これらのことから、TRH と比較して TRH 受容体に対する結合親和性が低いことからホルモン分泌作用は弱く、代謝的に安定なため脳内 TRH 受容体に持続的に作用することから強力な中樞賦活作用を示すものと考えられた。また、タルチレリンの強力な中樞賦活作用は、中枢神経系での RH 受容体に対する結合親和性には起因せず、代謝的に安定なため脳内 TRH 受容体に持続的に作用することによって発揮されると推察された。

次に、タルチレリンの連用では中樞賦活作用に耐性を生じないことについての機序を明らかにしようとした。その結果、タルチレリンの反復投与では中樞賦活作用に耐性が生じないのは、脳内 TRH 受容体のダウンレギュレーションが生じないことに起因し、さらに、タルチ

レリンの TRH 受容体に対する結合親和性の低さが、TRH 受容体のダウンレギュレーションが生じないことに関与すると推察された。

最後に、機能不全時の循環・呼吸機能に対して、タルチレリンがどのような調節作用を示すのかについて明らかにするために、タルチレリンおよび TRH の出血性ショック時の循環・呼吸不全に対する作用を検討するとともに、その作用機序を解明した。その結果、機能不全時の循環・呼吸機能に対するタルチレリンの調節作用は強力かつ持続的で、その作用には中枢コリン神経系の関与が明らかとなった。

本研究の結果から、TRH 類縁体タルチレリンは、TRH に比べ TRH 受容体に対する結合親和性が低いことからホルモン分泌作用は弱く、安定して脳内 TRH 受容体に持続的に作用することから強力な中枢賦活作用を示し、中枢コリン神経系の活性化を介して、循環・呼吸機能に対して強力かつ持続的な調節作用を示すことなどが明らかとなった。

審 査 結 果 の 要 旨

視床下部ホルモンである甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)は、下垂体からの甲状腺刺激ホルモンを分泌させるホルモンであるが、生体内で速やかに酵素分解を受ける。しかし、TRH 類縁体であるタルチレリン水和物(タルチレリン)は、体内で安定して弱いホルモン分泌作用をもつ物質で、強力かつ持続的な中枢賦活作用を示す。視床下部ホルモンである TRH には、下垂体からのホルモン分泌作用以外にも、中枢神経系に作用して、自発運動量増加作用、レセルピン低体温拮抗作用、ペントバルビタール麻酔拮抗作用などの中枢賦活作用を発現する。しかし、循環・呼吸調節作用以外の中枢性の生理作用については、これまであまり検討されてきておらず、機能不全時の循環・呼吸機能に対して、代謝的に安定なタルチレリンがどのような調節作用を示すのかは明らかでない。そこで本研究では、タルチレリンのホルモン分泌作用と中枢賦活作用の作用強度の逆転機序、連用による中枢賦活作用の耐性発現の欠如、機能不全時の循環・呼吸機能に対する調節作用など、タルチレリンのホルモン分泌および中枢賦活作用の発現制御機構の解明を行った。

まず、タルチレリンのホルモン分泌作用と中枢賦活作用の作用強度の逆転が、下垂体前葉および中枢神経系におけるタルチレリンの TRH 受容体の活性化強度に起因するかどうかを明らかにするために、タルチレリンおよび TRH の TRH 受容体に対する結合親和性を検討した。タルチレリンは下垂体前葉および中枢神経系の[3H] MeTRH 結合に対して同等の阻害活性を示し、いずれも TRH の阻害活性よりも弱かった。これらのことから、TRH と比較して TRH 受容体に対する結合親和性が低いことからホルモン分泌作用は弱く、代謝的に安定なため脳内 TRH 受容体に持続的に作用することから強力な中枢賦活作用を示すものと考えられた。また、タルチレリンの強力な中枢賦活作用は、中枢神経系での RH 受容体に対する結合親和性には起因せず、代謝的に安定なため脳内 TRH 受容体に持続的に作用することによって発揮されると推察された。

次に、タルチレリンの連用では中枢賦活作用に耐性を生じないことについての機序を明らかにしようとした。その結果、タルチレリンの反復投与では中枢賦活作用に耐性が生じないのは、脳内 TRH 受容体のダウンレギュレーションが生じないことに起因し、さらに、タルチレリンの TRH 受容体に対する結合親和性の低さが、TRH 受

容体のダウンレギュレーションが生じないことに関与すると推察された。

最後に、機能不全時の循環・呼吸機能に対して、タルチレリンがどのような調節作用を示すのかを明らかにするために、タルチレリンおよび TRH の出血性ショック時の循環・呼吸不全に対する作用を検討するとともに、その作用機序を解明した。その結果、機能不全時の循環・呼吸機能に対するタルチレリンの調節作用は強力かつ持続的で、その作用には中枢コリン神経系の関与が明らかとなった。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合農学研究科の学位論文として十分価値あるものと認めた。

基礎となる論文

- 1) Asai, H., Kinoshita, K., Yamamura, M., Matsuoka, Y. Diversity of thyrotropin-releasing hormone receptors in the pituitary and discrete brain regions of rats. The Japanese Journal of Pharmacology (日本薬理学会), 79(3), 313～317, 1999.
- 2) Asai, H., Asahi, T., Yamamura, M., Yamauchi-Kohno, R., Saito, A. Lack of behavioral tolerance by repeated treatment with taltirelin hydrate, a thyrotropin-releasing hormone analog, in rats. Pharmacology, Biochemistry and behavior, 82(4), 646～651, 2005.
- 3) Asai, H., Watanabe, Y., Yamauchi-Kohno, R., Doi, O. Reversal of hemorrhagic shock in rats using the metabolically stable thyrotropin-releasing hormone analog taltirelin hydrate. Journal of Receptors and Signal Transduction. 31(6), 416～422, 2011.