

学 位 論 文 題 名

The age-related and the short term regulatory mechanisms of hormonal secretion

（長期および短期的ホルモン分泌調節のメカニズム）

学位論文内容の要旨

ホルモンの血中濃度は種々の機構により一定に保たれているといわれている。しかし、ホルモンの血中濃度は一方では長期あるいは短期的な調節機構のもとで様々に変化する。本研究は、この長期および短期のホルモン調節機構を明らかにすることを目的とし、長期的調節機構として加齢時のホルモンの変化、短期的調節機構として皮膚刺激時のホルモン変化に着目した。加齢に伴うホルモン濃度の変化の機序に関し、加齢により減少するホルモンと増加するホルモンを取り上げた。

これまでのホルモン調節機構の研究の多くは、ホルモンの血中濃度を測定することによって行われてきたが、ホルモンの血中濃度の変化は必ずしも分泌の変化を反映したものではない。そこで本研究では、ホルモンの血中濃度に加えて、分泌速度を直接測定する事を試みた。この目的のために、対象とするホルモン分泌腺の静脈にカニュールを設置し、分泌されるホルモンを直接採取する方法を開発した。またこれまでのホルモン分泌調節機構の研究のほとんどは、無麻酔の状態で行われてきた。無麻酔の状態では分泌速度を直接測定することが難しく、また情動の影響を受けることになり、本研究には適さないと考えられた。そこで、私は麻酔下のラットを用い血圧、呼気中炭酸ガス濃度、体温を常時モニターし、調節することにより、動物を安定した生理的状态に保ち、ホルモン分泌速度の測定を行った。

第1章： 血漿中甲状腺ホルモン濃度の加齢変化の機序

甲状腺ホルモンは、体のほとんどの組織の代謝を調節するホルモンであり、加齢に伴う酸素消費量の減少と甲状腺機能の加齢変化との関わりが予想されるため、甲状腺機能の加齢変化については古くから多くの研究が行われてきた。甲状腺ホルモンのサイロキシン (T_4) の血漿中濃度は老化ラットで低下するが、甲状腺からの T_4 の分泌については、加齢により減少するという報告と、増加するという報告があり、議論のあるところである。甲状腺からは、 T_4 のほか、3,3',5-トリヨードサイロニン (T_3) が分泌される。血漿中 T_3 濃度は老化ラットでも比較的良く保たれていると報告されているが、甲状腺からの T_3 分泌の加齢変化についての報告は見あたらない。そこで本研究では、甲状腺からの T_4 と T_3 の分泌の加齢変化を明らかにすることを目的とした。この目的のために、麻酔ラットを用いて、甲状腺静脈から甲状腺静脈血を直接採取する方法を確立した。6-8ヶ月齢、25-26ヶ月齢、28-30ヶ月齢の3群の雄ラットについて、甲状腺静脈血漿中の T_4 と T_3 濃度および一般動脈血漿中の T_4 と T_3 濃度をラジオイムノアッセイ法で測定し、両血漿中の T_4 と T_3 濃度の差分と甲状腺静脈血漿流量から T_4 と T_3 の分泌量を算出した。本研究により、甲状腺からの T_4 分泌は加齢にかかわらず良く維持されており、甲状腺からの T_3 分泌は加齢により増加することが明らかとなった。

第2章： 血漿中プロラクチン濃度の加齢変化の機序

プロラクチンは、乳汁の産生と分泌を促すホルモンとして知られているが、雄においても生殖器官の増殖、免疫調節、行動発現の調節に関与することが示されてきている。雌および雄ラットにおいて、加齢により血漿プロラクチン濃度および下垂体前葉からのプロラクチン分泌が増加することが知られている。プロラクチンの分泌は、視床下部から下垂体門脈血中に分泌される抑制因子のドーパミンや促進因子の vaso-active intestinal polypeptide (VIP) などによって調節される。これまでに、視床下部から下垂体門脈血中へのプロラクチン抑制因子ドーパミンの分泌が、老齢ラットにおいて減少していることが報告されており、加齢による視床下部の抑制因子ドーパミン分泌機能の低下が高プロラクチン血症をもたらすことが示唆されてきた。他方、加齢により視床下部の促進因子VIPが高進している可能性も考えられるが、これに

ついて調べた報告は見あたらない。そこで本研究では、視床下部から下垂体門脈血中へのVIP分泌の加齢変化を明らかにすることを目的とした。5-8ヶ月齢、12-15ヶ月齢、24-26ヶ月齢の3群の雄ラットの下垂体門脈血を麻酔下で採取し、ラジオイムノアッセイ法を用いて血漿中のVIPを測定した。また同時にドーパミンを高速度液体クロマトグラフィーと電気化学検出器を用いて測定した。本研究により、視床下部から下垂体門脈血中へのVIP分泌は加齢にかかわらず良く維持されており、一方視床下部から下垂体門脈血中へのドーパミンの分泌は加齢により増加することが明らかとなった。従って、加齢に伴う血中プロラクチン濃度の増加は、これらの視床下部ホルモンの分泌機能の変化によるものではなく、下垂体のプロラクチン産生細胞自体の一次的变化に基づくことが示唆された。

第3章： 体性感覚刺激による視床下部から下垂体門脈血中へのCRHの分泌調節

体性感覚刺激は感覚を引き起こすと同時に様々な情動や行動、自律機能に影響を及ぼす。我々の研究室ではこれまでに、麻酔して情動を取り除いた動物において体性感覚刺激が種々の自律神経機能や内分泌機能に反射性反応を引き起こすことを明らかにしてきた。血中のACTHおよびグルココルチコイドは体性感覚刺激によって覚醒状態でも麻酔下でも増加することが知られている。したがって下垂体（ACTH）-副腎皮質（グルココルチコイド）系を活性化する主要な視床下部ホルモンであるCRHが体性感覚刺激で増加することが予想される。そこで今回、麻酔下のラットで視床下部から下垂体門脈血中へのCRH分泌が、皮膚の機械的刺激によってどのような影響を受けるか検討した。下垂体門脈血を採取し、その中に含まれるCRHをラジオイムノアッセイ法を用いて測定した。その結果、皮膚刺激が実際に視床下部からのCRH分泌を増加させること、またその効果は刺激する皮膚領域によって異なることが明らかとなった。一般血中のCRH濃度は非常に低く、CRH分泌の短期的調節機構の存在については議論のあるところであった。本研究で視床下部からのCRH分泌を直接測定することにより、体性感覚刺激による短期的調節機構の存在が明らかとなった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 久 田 光 彦

副 査 教 授 片 桐 千 明

副 査 教 授 下 沢 楯 夫 (電子科学研究所)

学 位 論 文 題 名

The age-related and the short term regulatory mechanisms of hormonal secretion

(長期および短期的ホルモン分泌調節のメカニズム)

ホルモンの血中濃度は種々の機構により基本的には一定に保たれている。しかし、この濃度は一方では、長期あるいは短期的な調節機構のもとで様々に変化する。たとえば、短期的には外部刺激などにより、また長期的には加齢などによって変化することが知られている。

申請者は、この長期および短期的なホルモン調節機構、特に加齢による分泌調節変化をラットをモデル動物として明らかにすることを目的として研究を行った。

これまで、ホルモン調節機能は、大部分ホルモンの血中濃度に注目し、これを測定することによって論ぜられて来た。しかし、ホルモンの血中濃度の変化は、かならずしも分泌の変化を直接反映しない。血中濃度は、分泌による供給と分解などによる消費の両作用によって定まるからである。

申請者は、まず、血中濃度と共に直接分泌速度を測定する方法を開発し、分泌量の直接測定に成功した。この目的のために、対象とするホルモン分泌腺の静脈にカニューレを設置し、分泌されるホルモンを直接採取する方法を開発した。また、分泌速度が被試験動物の一時的な情動などで影響されることがないように、麻酔下の動物の血圧、呼吸中の炭酸ガス濃度、体温を調節して安定した生理状態で測定を行う方法を確認した。

これらの方法を用いて、申請者は、まず加齢にともなって起こる酸素消費量すなわち基礎代謝量の減少と関係があると考えられる甲状腺ホルモンを取り上げ、加齢に伴う変化を追跡した。甲状腺ホルモンは、体のほとんど全ての組織の代謝を調節するホルモンとして、その血中濃度、特に加齢に伴う変化は古くから多くの研究の対象になってきたものである。申請者は、甲状腺ホルモンであるサイロキシシン (T_4) および $3, 3', 5$ -トリヨードサイロニン (T_3) の分泌量をラジオイムノアッセイで測定している。測定は甲状腺静脈から直接サンプルを採取し、一般動脈

血中濃度との差分を取ることによって正確な分泌状況を把握することに成功している。その結果 T_4 分泌は加齢時にもよく維持され、 T_3 はむしろ増加していることも明らかにした。これは、これまでの他の研究者の報告が、加齢に伴って分泌増加が起こるとした研究結果と、減少するとする研究結果の対立する状況であったものに決着を付けたものである。

申請者は、ついで、雌の乳汁分泌のみならず、雄の生殖器官増殖、免疫調節、行動発現にも関係するホルモンであるプロラクチンの分泌について、これまで知られている加齢に伴う血中プロラクチン濃度、下垂体前葉からの分泌増加の要因を明らかにする試みを行っている。プロラクチン分泌を拮抗的に調節しているホルモンであるドーパミン（抑制因子）とVIP（促進因子）の視床下部からの分泌量について測定した。ドーパミンは電気化学的に、VIPはラジオイムノアッセイによった。ドーパミン分泌は加齢によって増進し、VIPではむしろ減少していることを明らかにした。したがって、加齢に伴って観察されるプロラクチンの濃度増加はこれら調節ホルモンの作用によるものではなく、下垂体のプロラクチン生産細胞自体の加齢変化に基づいていると推論した。

さらに短期的調節を受けるホルモンについても、この方法を適用する可能性を検討し、下垂体からのACTH、これとリンクする副腎皮質グルココルチコイド分泌をともに活性化する視床下部ホルモンCRHの分泌が体性感覚刺激により短期的に変化する有様を測定した。その結果、血中濃度が低く短期的変化を捕捉測定することが極めて難しかったCRH分泌量が皮膚刺激によって調節されることを明らかにした。

申請者の得たこれらの成果は、これまで間接的な測定からの推論のみで議論されてきたホルモン分泌調節の実体を明白にしたものであり、特に加齢に伴うホルモン分泌系の変化を明らかにしたものである。また、ホルモン分泌量の直接測定法自体は、今後この分野の研究手法として標準となるものであり、重要なものである。参考論文7編の内、申請者を筆頭著者とする4編はいずれも査読誌に発表されたものである。よって、審査員一同は申請者が博士（理学）の学位を得るに十分な資格があるものと認めた。