
CRF及びACTH関連ペプチドの基礎的、臨床的研究

(05670884)

平成6年度科学研究費補助金 一般研究(C) 研究成果報告書



平成7年3月

研究代表者 須田 俊 宏

(東京女子医科大学医学部助教授)

研究成果の概要

【目的】視床下部CRF-下垂体前葉ACTH-副腎皮質コルチゾール系の合成と分泌調節機構を解明する目的で、CRFとACTHの前駆物質であるPOMC遺伝子発現転写活性因子を含む調節メカニズム、ネガティブフィードバック、CRF結合蛋白等について検討した。

【結果】

1. ストレスによるCRF及びPOMCの遺伝子発現が促進する前にearly gene productである c-fos、c-jun の mRNA が増加する。一方、c-fos、c-jun の antisense oligo を投与すると、CRF遺伝子発現には影響しないがPOMC遺伝子発現は抑制された。
2. ストレスによるCRF遺伝子発現は antisense CREBを室傍核に投与することにより抑制され、cAMPアナログにより増加した。PMAの影響は少なかった。
3. CRFの合成・分泌に対しNPY、アンギオテンシンII、ノルアドレナリン、柴苓湯は促進的に、 β -endorphin や α -MSHは抑制的に作用することが明かとなった。
4. 人血中CRF結合蛋白濃度と血中 cortisol 濃度との間には負の相関関係があった。又ヒトCRFを静注すると、CRF結合蛋白の2量体形成が促進された。

【考察】

1. CRFとPOMCの遺伝子発現にはA-キナーゼ-CREBの系が重要な役割を果たしている。FOSとJUNが結合したAP-1のCRF遺伝子発現に及ぼす影響は少ない。
2. CRF遺伝子発現を促進する神経伝達物質の種類が明かにされつつあるが、それがどのメカニズムと関係しているのかを調べるのが今後の検討課題である。
3. CRF結合蛋白の糖質コルチコイド及びCRFに対する反応性はCRF受容体と類似しており、その類似性の解明が受容体と carrier protein との違いを明かにするものと思われる。

はしがき

研究組織

研究代表者：須田俊宏（東京女子医科大学）

研究経費

平成5年度	：	1700千円
平成6年度	：	400千円
計	：	2100 千円

研究発表

【学会誌】

1. Toshihiro Suda, Fumiko Tozawa, Izumi Iwai, Yuji Sato, Takashi Sumitomo, Yoriko Nakano, Masao Yamada and Hiroshi Demura. Neuropeptide Y increases the corticotropin-releasing factor messenger ribonucleic acid level in the hypothalamus. *Molecular Brain Research*, 18, (4), 311-315, 1993 June.
2. Toshihiro Suda, Fumiko Tozawa, Izumi Dobashi, Nobuo Horiba, Nariko Ohmori, Minoru Yamakado, Masao Yamada, and Hiroshi Demura. Corticotropin-releasing hormone, proopiomelanocortin, and glucocorticoid receptor gene expression in adrenocorticotropin-producing tumors in vitro. *J. Clin. Invest.*, 92, (6), 2790-2795, 1993 December.
3. Izumi Iwai, Toshihiro Suda, Fumiko Tozawa, Yoriko Nakano, Yuji Sato, Nariko Ohmori, Takashi Sumitomo, Masao Yamada and Hiroshi Demura. Stimulatory effect of saireito on proopiomelanocortin gene expression in the rat anterior pituitary gland. *Neuroscience Letters*, 157, (1), 37-40, 1993 July.
4. Yoriko Nakano, Toshihiro Suda, Fumiko Tozawa, Izumi Dobashi, Yuji Sato, Nariko Ohmori, Takashi Sumitomo and Hiroshi Demura. Saireito(a chinese herbal drug)-stimulated secretion and synthesis of pituitary ACTH are mediated by hypothalamic corticotropin-releasing factor. *Neuroscience Letters*, 160,(1), 93-95, 1993 September.
5. Nariko Ohmori, Toshihiro Suda, Yuji Sato, Yohko Kasagi, Fumiko Tozawa, Izumi Dobashi and Hiroshi Demura. Corticotropin-releasing factor-binding protein concentrations in plasma of patients with hypothalamic-pituitary-adrenal disorders. *Endocrine Journal*, 41, (5), 553-558, 1994 October.
6. Fumiko Tozawa, Toshihiro Suda, Izumi Dobashi, Nariko Ohmori, Yohko Kasagi and Hiroshi Demura. Central administration of α -melanocyte-stimulating hormone inhibits corticotropin-releasing factor release in adrenalectomized rat. *Neuroscience Letters*, 174, (1), 117-119, 1994 June.

7. Keiichi Itoi, Toshihiro Suda, Fumiko Tozawa, Izumi Dobashi, Nariko Ohmori, Yoko Kasagi, Keishi Abe and Hiroshi Demura. Microinjection of norepinephrine into the paraventricular nucleus of the hypothalamus stimulates corticotropin-releasing factor gene expression in conscious rats. *Endocrinology*, 135, (5), 2177-2182, 1994 December.

【口頭発表】

1. 須田俊宏 クッシング症候群の特殊病型 異所性CRF-ACTH産生腫瘍におけるCRFとACTHの合成と分泌 第66回日本内分泌学会学術総会 1993. 6. 3
2. 井樋慶一、須田俊宏、戸澤史子、岩井 泉、堀場伸郎、大森就子、安部圭志、出村 博 無麻酔ラット視床下部室傍核(PVN)へのノルアドレナリン(NA)投与のCRF、POMC遺伝子発現への影響 第66回日本内分泌学会学術総会 1993. 6. 3
3. 岩井 泉、須田俊宏、戸澤史子、中野頼子、佐藤雄二、住友 高、大森就子、出村 博糖質コルチコイド離脱時における柴苓湯の有効性について 第66回日本内分泌学会学術総会 1993. 6. 3
4. 大森就子、佐藤雄二、須田俊宏、戸澤史子、岩井 泉、住友 高、中野頼子、出村 博糖質コルチコイド(GC)減少状態とCRF結合蛋白 第66回日本内分泌学会学術総会 1993. 6. 3
5. 戸澤史子、須田俊宏、岩井 泉、堀場伸郎、佐藤雄二、住友 高、中野頼子、大森就子、出村 博 下垂体前葉POMC遺伝子発現に対するc-fosの関与 第66回日本内分泌学会学術総会 1993. 6.
6. 戸澤史子、須田俊宏、堀場伸郎、土橋 泉、大森就子、笠木陽子、出村 博 マウス下垂体腫瘍細胞(AtT20)のc-fos遺伝子発現 第66回日本内分泌学会秋季学術大会 1993. 10. 27
7. 土橋 泉、須田俊宏、戸澤史子、住友 高、大森就子、笠木陽子、出村 博 サイコサポニンによる視床下部-下垂体-副腎系に及ぼす影響 第66回日本内分泌学会秋季学術大会 1993. 10. 27
8. 笠木陽子、中野頼子、今城俊浩、大森就子、須田俊宏、前 昌宏、大貫尚好、新田澄郎、出村 博 肺動脈サンプリングにて局所診断し得た異所性ACTH産生気管支カルチノイドの一例 第66回日本内分泌学会秋季学術大会 1993. 10. 27
9. 大森就子、中野頼子、住友 高、堀場伸郎、須田俊宏、出村 博 散発性両側性副腎褐色細胞腫の一例 第66回日本内分泌学会秋季学術大会 1993. 10. 27

10. 井樋慶一、須田俊宏、戸澤史子、岩井 泉、堀場伸郎、大森就子、安部圭志、出村 博 ノルエピネフリン(NE) によるCRFニューロン刺激に關与する受容体の同定 第20回日本内分泌学会神経内分泌分科会 1993. 11.13
11. 井樋慶一、須田俊宏、戸澤史子、岩井 泉、大森就子、笠木陽子、安部圭志、出村 博 脳内ノルアドレナリン(NA)作動性神経路による視床下部一下垂体-副腎(HPA)系の調節機構 第5回ACTH研究会 1994. 3. 26
12. 笠木陽子、大森就子、須田俊宏、戸澤史子、土橋 泉、出村 博 ACTH依存性クッシング症候群の新しい検査法について 第5回ACTH研究会 1994. 3. 26
13. 大森就子、須田俊宏、佐藤雄二、笠木陽子、戸澤史子、土橋 泉、出村 博 視床下部一下垂体-副腎機能異常症例におけるCRFテストによるCRF結合蛋白の反応 第5回ACTH研究会 1994. 3. 26
14. 井樋慶一、須田俊宏、戸澤史子、土橋 泉、大森就子、笠木陽子、安部圭志、出村 博 無麻酔ラット扁桃体 (Amy) 内ノルエピネフリン (NE) 投与の視床下部-下垂体-副腎(HPA)系への影響 第67回日本内分泌学会学術総会 1994. 6. 3
15. 笠木陽子、大森就子、須田俊宏、戸澤史子、土橋 泉、出村 博 DDAVP負荷試験によるACTH依存性クッシング症候群の鑑別の試み 第67回日本内分泌学会学術総会 1994. 6. 3
16. 須田俊宏、井樋慶一、堀場伸郎、大森就子、笠木陽子、戸澤史子、土橋 泉、出村 博 CRF遺伝子の転写活性因子について -in vivo における検討- 第67回日本内分泌学会学術総会 1994. 6. 3
17. 堀場伸郎、戸澤史子、須田俊宏、野村 馨、出村 博 正常下垂体前葉細胞とAtT20 における c-jun の発現の差異と POMC 第67回日本内分泌学会学術総会 1994. 6. 3
18. 土橋 泉、須田俊宏、戸澤史子、大森就子、笠木陽子、出村 博 ラット胎仔の視床下部初代培養を用いたCRF遺伝子発現とCRF分泌の検討 第67回日本内分泌学会学術総会 1994. 6. 3
19. 大森就子、須田俊宏、井樋慶一、笠木陽子、戸澤史子、土橋 泉、出村 博 In vivo におけるアセチルコリンによるCRF合成と分泌への影響 第67回日本内分泌学会学術総会 1994. 6. 3

20. 戸澤史子、須田俊宏、土橋 泉、堀場伸郎、大森就子、笠木陽子、出村 博
ラットCRF遺伝子の転写活性に関する研究 第67回日本内分泌学会学術総会
1994. 6. 3
21. 土橋 泉、須田俊宏、戸澤史子、堀場伸郎、大森就子、酒井陽子、酒井 謙、
出村 博 In vivo におけるCRF遺伝子発現とCRF分泌に及ぼす神経伝達物質
の影響 第67回日本内分泌学会秋季学術総会 1994. 11. 16
22. 戸澤史子、須田俊宏、堀場伸郎、井樋慶一、酒井陽子、酒井 謙、土橋 泉、
桑山明夫、出村 博 下垂体ACTH細胞におけるCRFレセプターの遺伝子発現
について 第67回日本内分泌学会秋季学術総会 1994. 11. 16
23. 堀場伸郎、須田俊宏、出村 博 尿中14-KSの著明な高値をみとめたクッシング
症候群(AIMH)の一例 第67回日本内分泌学会秋季学術総会 1994. 11. 16
24. 酒井 謙、堀場伸郎、酒井陽子、肥塚直美、須田俊宏、桑山明夫、出村 博
肥満、耐糖能障害のみを呈した preclinical type の Cushing 病の一例 第67回日
本内分泌学会秋季学術総会 1994. 11. 16
25. 酒井陽子、虎谷正三、堀場伸郎、山田古奈木、佐藤幹二、須田俊宏、小原孝男、
大貫尚好、新田澄郎、渡辺典子、出村 博 異所性PTH産生縦隔腫瘍による副
甲状腺機能亢進症に、両側副腎大結節性過形成による Cushing 症候群を合併し
た一例 第67回日本内分泌学会秋季学術総会 1994. 11. 16
26. 須田俊宏、井樋慶一、堀場伸郎、酒井陽子、酒井 謙、大森就子、戸澤史子、
土橋 泉、出村 博 CRF分泌に及ぼすNGFI-Bの影響 第21回日本内分泌学
会神経内分泌分科会 1994. 12. 3
27. 酒井陽子、堀場伸郎、須田俊宏、戸澤史子、土橋 泉、桑山明夫、出村 博
DDAVP負荷試験によるACTH依存性クッシング症候群の鑑別の試み 第5回間
脳下垂体腫瘍研究会 1995.2.16
28. T. Suda, N. Horiba, N. Ohmori, F. Tozawa, I. Iwai, and H. Demura. CRF, POMC and
glucocorticoid receptor (GR) gene expression in ACTH-producing tumors. 75th Annual
Meeting 1993. 6. 10

29. K. Itoi, T. Suda, F. Tozawa, I. Iwai, N. Ohmori, and K. Abe. Microinjection of noradrenaline (NA) into the paraventricular nucleus (PVN) of the hypothalamus stimulates pituitary POMC gene expression in conscious rats. 75th Annual Meeting 1993. 6. 10
30. N. Ohmori, K. Itoi, T. Suda, K. Abe, and H. Demura. Localization of corticotropin releasing factor-binding protein like immunoreactivity (CRF-BP-LI) in human hypothalamus. 3rd International Pituitary Congress-A Basic & Clinical Update Marina Del Rey CA 1993. 6. 13
31. T. Suda, N. Horiba, K. Itoi, N. Ohmori, Y. Kasagi, F. Tozawa, I. Dobashi, and H. Demura. The minor role of AP-1 in CRF gene expression in the rat hypothalamus. 76th Annual Meeting 1994. 6. 15
32. K. Itoi, T. Suda, F. Tozawa, I. Dobashi, N. Ohmori, Y. Kasagi, K. Abe, and H. Demura. Microinjection of norepinephrin (NE) into the central amygdaloid nucleus (CeA) stimulates hypothalamic CRF and pituitary POMC gene expression in conscious rats. 76th Annual Meeting 1994. 6. 15
33. Y. Kasagi, T. Suda, N. Horiba, N. Ohmori, F. Tozawa, I. Dobashi, and H. Demura. DDAVP stimulation test for the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. 76th Annual Meeting 1994. 6. 15
34. N. Horiba, T. Suda, F. Tozawa, K. Nomura, and H. Demura. Involvement of fos and jun in CRH-induced POMC transcription in rat anterior pituitary cells. 76th Annual Meeting 1994. 6. 15