

CRF 及び ACTH 関連ペプチドの基礎的，臨床的研究

(課題番号) 62570520

昭和 63 年度科学研究費補助金 (一般研究 C)

研究成果報告書

平成 元年 3 月



研究代表者 須 田 俊 宏

(東京女子医科大学第 2 内科助教授)

研究成果の概要

CRF及びACTH関連ペプチドに関する研究は、CRFの構造決定以来目覚ましいものがあつた。近年CRF及びACTH前駆体 (proopiomelanocortin; POMC) のgeneの構造も明かとなつた。そのためACTHやCRFの分泌のみならず、合成のメカニズムに関する検討が可能となつた。又、CRFの結合蛋白(CRF-BP)に関する新知見も加わつたので、Cushing症候群の病態生理ともからませて、種々の検討を行つた。得られた結果を以下のようにまとめた。

1. 下垂体前葉細胞に於けるACTHの分泌とPOMC 遺伝子発現には、cAMP系が重要な役割を果たしているが、同じACTH分泌促進効果を持つprotein Kinase C系の刺激物質は、POMCの遺伝子発現に全んど影響を与えない。
2. Cushing病下垂体腺腫のPOMC mRNAレベルは、CRFによる刺激作用に対しては、非腫瘍組織と同様の反応性を示すが、糖質コルチコイドによる抑制に対しては、抵抗性を示した。
3. インスリン低血糖刺激は、CRFとACTHの分泌のみならず、mRNAレベルをも増加させ、合成に対しても刺激効果があることが明かとなつた。
4. 人CRF-BPの推定分子量は約38000で、S-S結合を有し、酸、アルカリ処理で失活する。又、CRFと結合することにより、CRFの活性を阻害する。このことから、妊娠末期に母体血中CRF濃度が著増しても、Cushing症候群にならないことの説明が可能となる。
5. このCRF-BPは、CRF受容体の一部とは考えにくい。CRFに対する親和性は似ているが、結合の特異性が一部異なる。

今後は、この CRF-BPの純化を試み、CRF及びPOMC gene expressionの発現機構についても更に検討を行う。

は し が き

研究組織

研究代表者：須田俊宏（東京女子医科大学内科2助教授）

研究分担者：住友 高（ 同 上 助手 ）

研究分担者：中神百合子（ 同 上 助手 ）

研究経費

昭和62年度 1700千円

昭和63年度 300千円

計 2000千円

【口頭発表・国内】

1. 牛山つや子、須田俊宏、友利直樹、戸沢史子、住友 高、中神百合子、出村 博、
鎮目和夫
ラット視床下部からのCRF分泌に及ぼすプロスタグランディンの影響
第60回日本内分泌学会総会 1987
2. 住友 高、須田俊宏、友利直樹、戸沢史子、中神百合子、牛山つや子、出村 博、
鎮目和夫、堀田晴美、佐藤昭夫
ラット下垂体門脈血中I-CRF分泌に及ぼすnegative feedback mechanism の
影響
第60回日本内分泌学会総会 1987
3. 友利直樹、須田俊宏、中神百合子、戸沢史子、住友 高、牛山つや子、出村 博、
鎮目和夫
ACTH-cortisol, AVP分泌に及ぼすcatecholamine の影響:ITT及びCRF負荷
第60回日本内分泌学会総会 1987
4. 戸沢史子、須田俊宏、山田正夫、牛山つや子、友利直樹、住友 高、中神百合子、
出村 博、鎮目和夫
インスリン低血糖刺激によるラット下垂体POMC mRNAの変動
第60回日本内分泌学会総会 1987
5. 須田俊宏、戸沢史子、山田正夫、友利直樹、住友 高、中神百合子、牛山つや子、
出村 博、鎮目和夫
Cushing 病下垂体腺腫細胞中のPOMC mRNA レベルに及ぼすCRFの作用
第60回日本内分泌学会総会 1987
6. 中神百合子、須田俊宏、友利直樹、牛山つや子、戸沢史子、住友 高、出村 博、
鎮目和夫
低血糖刺激下における血中NPYの変動について
第14回日本内分泌学会神経内分泌分科会 1987
7. 友利直樹、須田俊宏、中神百合子、住友 高、戸沢史子、牛山つや子、出村 博、
鎮目和夫
褐色細胞腫症例に於ける血中ACTHのCRFに対する反応性について
第60回日本内分泌学会秋期学術大会 1987

8. 戸沢史子、須田俊宏、山田正夫、友利直樹、牛山つや子、住友 高、中神百合子、出村 博、鎮目和夫
In vitroにおけるラット下垂体前葉細胞中POMC mRNAレベルについての検討
第60回日本内分泌学会秋期学術大会 1987
9. 須田俊宏、戸沢史子、山田正夫、友利直樹、住友 高、中神百合子、牛山つや子、出村 博、鎮目和夫
ラット視床下部CRF mRNAレベルに及ぼすフィードバックの影響
第60回日本内分泌学会秋期学術大会 1987
10. 牛山つや子、須田俊宏、戸沢史子、友利直樹、住友 高、中神百合子、出村 博、鎮目和夫
AVP及びSomatostatinによるCRF分泌抑制作用に関する検討
第60回日本内分泌学会秋期学術大会 1987
11. 住友 高、須田俊宏、友利直樹、戸沢史子、中神百合子、牛山つや子、出村 博、鎮目和夫、堀田晴美、佐藤昭夫
Negative feedback mechanismのラット下垂体門脈血中I-CRF, I-AVP分泌に及ぼす影響
第60回日本内分泌学会秋期学術大会 1987
12. 住友 高、須田俊宏、友利直樹、対馬敏夫、出村 博、鎮目和夫、伊藤悠基夫、藤本吉秀、相羽元彦
両側副腎腺腫を伴ったCushing症候群の一例（続報）
第61回日本内分泌学会秋期学術大会 1988
13. 戸沢史子、須田俊宏、牛山つや子、友利直樹、住友 高、中神百合子、出村博、鎮目和夫
ACTH secretagogue及びグルココルチコイドのCushing病下垂体腺腫細胞中POMC mRNAレベルへの影響
第61回日本内分泌学会秋期学術大会 1988
14. 須田俊宏、戸沢史子、牛山つや子、友利直樹、住友 高、中神百合子、出村 博、鎮目和夫
Interleukin-1によるCRF, ACTHの分泌、合成に及ぼす影響
第61回日本内分泌学会秋期学術大会 1988

15. 須田俊宏、戸沢史子、牛山つや子、友利直樹、住友 高、中神百合子、出村 博、
鎮目和夫
拘束ストレスの視床下部CRF mRNAレベルに及ぼす影響
第15回日本内分泌学会神経内分泌分科会 1988

【口頭発表・国外及び国際】

1. T.Suda, F.Tozawa, M.Yamada, T.Ushiyama, N.Tomori, T.Sumitomo,
Y.Nakagami, H.Demura
Effects of corticotropin-releasing hormone and glucocorticoids
on ACTH synthesis and release from the pituitaries of patients
with Cushing's disease.
69th Annual Meeting of the Endocrine Society, 1987
2. T.Suda, N.Tomori, T.Sumitomo, Y.Nakagami, F.Tozawa, T.Ushiyama,
M.Yamada, A.Sato, H.Demura, K.Shizume
Feedback and hypoglycemia-induced regulation of secretion and
synthesis of ACTH and CRF.
The 11th International Symposium on Brain Sciences, 1987
3. N.Tomori, T.Suda, F.Tozawa, M.Yamada, T.Ushiyama, T.Sumitomo,
Y.Nakagami
Effects of CRF and dexamethasone on POMC mRNA levels in
pituitary adenoma cells from patients with Cushing's disease.
The 70th Annual Meeting of the Endocrine Society, 1988
4. T.Suda, F.Tozawa, M.Yamada, t.Ushiyama, N.Tomori, T.Sumitomo,
Y.Nakagami, H.Demura
Time course study on CRF mRNA levels in rat hypothalamus after
adrenalectomy or hypophysectomy.
The 70th Annual Meeting of the Endocrine Society, 1988

5. Y.Nakagami, T.Nomoto, T.Suda, Y.Uchida, H.Demura, K.Shizume
Relationship between TRH and its analog DN-1417 and NPY in the
thermo-regulations
8th International Congress of Endocrinology, 1988
6. N.Tomori, T.Suda, Y.Nakagami, F.Tozawa, T.Sumitomo, T.Ushiyama,
H.Demura, K.Shizume
Adrenergic modulation of ACTH response to CRH in man.
8th International Congress of Endocrinology, 1988
7. T.Suda, F.Tozawa, M.Yamada, T.Ushiyama, N.Tomori, T.Sumitomo,
Y.Nakagami, H.Demura, K.Shizume
Hypoglycemia increases CRF mRNA levels in rat hypothalamus.
8th International Congress of Endocrinology, 1988
8. F.Tozawa, T.Suda, M.Yamada, T.Ushiyama, N.Tomori, T.Sumitomo,
Y.Nakagami, H.Demura, K.Shizume
Effects of CRF and other materials on POMC mRNA levels in rat
anterior pituitary cells in vitro.
8th International Congress of Endocrinology, 1988
9. T.Sumitomo, T.Suda, N.Tomori, F.Tozawa, T.Ushiyama, Y.Nakagami,
H.Demura, K.Shizume
Increase of CRF levels in rat hypophysial-portal blood.
8th International Congress of Endocrinology, 1988
10. T.Suda
Secretion of CRF in pregnancy.
Symposium 14. Placental Endocrinology
8th International Congress of Endocrinology, 1988

【 雜誌投稿 】

1. Suda,T., Tomori,N., SumitomomT., Nakagami,Y., Tozawa,F., Ushiyama,T., Demiura,H. and Shizume,K. Radioimmunoassay of Corticotropin-releasing Hormone: Hormone Metabolic Research Suppl. 16: 1987
2. Suda,T., Tozawa,F., Yamada,M., Ushiyama,T., Tomori,N., Sumitomo,T., Nakagami,Y., Shizume,K. In vitro study on proopiomelanocortin messenger RNA levels in cultured rat anterior pituitary cells. Life Sci. 42: 1988
3. Tozawa,F., Suda,T., Yamada,M., Ushiyama,T., Tomori,K., Sumitomo,T., Nakagami,Y., Demura,H., Shizume,K. Insulin-induced hypoglycemia increases proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid levels in rat anterior pituitary gland. Endocrinology 122: 1988
4. Suda,T., Tozawa,F., Yamada,M., Ushiyama,T., Tomori,N., Sumitomo,T., Nakagami,Y., Demura,H., Shizume,K., Effect of corticotropin-releasing hormone and dexamethasone on proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid level in human corticotroph adenoma cells in vitro. J. Clin. Invest. 82: 1988
5. Suda,T., Tozawa,F., Yamada,M., Ushiyama,T., Tomori,N., Sumitomo,T., Nakagami,Y., Demura,H. and Shizume,K. Insulin-induced hypoglycemia increases corticotropin-releasing factor messenger ribonucleic acid levels in rat hypothalamus. Endocrinology 122: 1988
6. Suda,T., Iwashita,M., Tozawa,F., Ushiyama,T., Tomori,N., Sumitomo,T., Nakagami,Y., Demura,H. and Shizume,K. Characterization of corticotropin-releasing hormone binding protein in human plasma by chemical cross-linking and its binding during pregnancy. J.Clin. Endocrinol. Metab. 67: 1988
7. Tomori,N., Suda,T., Nakagami,Y., Tozawa,F., Sumitomo,T., Ushiyama,T., Demura,H. and Shizume,K. Adrenergic modulation of ACTH response to insulin-induced hypoglycemia and synthetic corticotropin-releasing hormone. J.Clin. Endocrinol. Metab. 68: 1989

8. Suda, T., Tozawa, F., Ushiyama, T., Tomori, N., Sumitomo, T., Nakagami, Y., Yamada, M., Demura, H. and Shizume, K. Effects of protein kinase-C-related adrenocorticotropin secretagogues and interleukin-1 on proopiomelanocortin gene expression in rat anterior pituitary cells. *Endocrinology* 124:1989

【 図 書 】

1. Suda, T., Tomori, N., Sumitomo, T., Nakagami, Y., Tozawa, F., Ushiyama, T., Yamada, M., Sato, a., Demura, H. and Shizume, K. Feedback-and hypoglycemia-induced regulation of secretion and synthesis of ACTH and CRF. *Neuroendocrine control of the hypothalamo-pituitary system.* ed; H.Imura, Japan Scientific Societies Press, 1988.
2. Suda, T., Iwashita, M., Tozawa, F., Ushiyama, T, Tomori, N., Sumitomo, T., Nakagami, Y., Demura, H and Shizume, K. Secretions of corticotropin-releasing factor in pregnancy. *Endocrinology in excerptica medica*, eds; H.Imura et al. Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, vol. 1, 1988
3. Demura, H., Takeda, R., Miyamori, I., Shimizu, S., Sasano, N., Yasuhara, S., Jibiki, K., Demura, R., Odagiri, E., Aiba, M., Suda, T., Shizume, K., Nomura, K. and Naruse, M. Cushing's shyndrome in Japan with special reference to adrenocortical nodular dysplasia or hyperplasia. *Excerpta medica*, Amsterdam, 1988