

(45)

氏名(生年月日)	オオ ムラ エイ ジ 大 村 栄 治
本 籍	
学位の種類	医学博士
学位授与の番号	乙第579号
学位授与の日付	昭和57年9月17日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	<b>Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) のラット成長ホルモン (GH) 分泌促進作用と脳内アミン及びモルフィン様物質</b>
論文審査委員	(主査) 教授 鎮目 和夫 (副査) 教授 野本 照子, 教授 石井 妙子

### 論 文 内 容 の 要 旨

TRH は, Thyroxine Stimulating hormone (TSH) とプロラクチン (PRL) の分泌を刺激する視床下部ホルモンである。しかし, ヒトにおけるある種の病態や実験動物で, TRH は GH の分泌に促進的に作用することが知られている。その機序についての一定した見解はない。一方, ヒトで, TRH で GH の分泌がおこる病態の中に, 神経性食思不振症, うつ病などの中樞神経系の機能異常が示唆される疾患があり, TRH による GH の分泌との関係に興味もたれている。

ラットでは, 無麻酔下では TRH で GH の分泌はおこらない。しかし, ウレタン麻酔ラットでは, TRH により GH の分泌が促進される。更に, これらの麻酔ラットでは, 各種アミンやそれらの拮抗剤に対する GH の反応が無麻酔ラットに比較し異なっていることから中樞神経系の機能異常が示唆される。一方, GH の分泌は, GH 分泌促進因子 (GRF) と抑制因子 (ソマトスタチン, SS) によって調節され, 更に, これらの因子は中樞神経系に存在する脳内アミンや神経ペプチドにより多彩に修飾されると考えられている。ウレタン麻酔ラットでは, TRH は下垂体ないしその近傍に働いて GH の分泌を促進するとされている。そこで, ウレタン麻酔ラットでは, 中樞神経系の機能異常によって, GRF ないし SS の分泌が修飾され, TRH による GH の分泌がもたらされると推測される。著者は, ウレタン麻酔ラットを用い, TRH の GH 分泌促進作用が脳内アミンおよびオピオイドペプチドによってどのような影響を受けるか検討した。

その結果, ウレタン麻酔ラットで認められた TRH による GH の分泌反応は, カテコラミン合成阻害剤である  $\alpha$ -メチル-P-タイロシン ( $\alpha$ -MT) の前投与により明確に増強された。セロトニン合成阻害剤やオピオイドペプチドの拮抗剤は TRH による GH の分泌に影響を与えなかった。カテコラミンの作用について更に検討した結果,  $\alpha$  および  $\beta$  遮断剤は, TRH による GH の分泌反応に影響を与えなかったが, L-ドーパは, この反応を明らかに抑制した。L-ドーパと異なり血液脳関門を通過しないとされているドパミンは, TRH による GH の分泌を抑制しなかった。従って, L-ドーパの作用は下垂体ではなく, 脳内に移行してドパミンとなり上位中枢を介して TRH による GH の分泌反応に抑制的に作用すると考えられた。一方, ラットではドパミンは, 下垂体門脈血中への SS の分泌を促進することが知られている。従って, L-ドーパの GH 分泌抑制作用は, SS を介していると推測された。そこで, ヤギで作成した抗 SS 血清を前投与し, 内因性 SS の作用を抑制したラットで同様の観察を行なった。しかし, 抗 SS 血清の投与によって L-ドーパの GH 分泌抑制作用は解除されなかった。これは抗血清が内因性 SS を十分に中和していない結果と考え, 次に, 視床下部前方切断術を施行し, 視床下部内の SS を減少させたラットを用いて検討した結果, 抗 SS 血清投与により L-ドーパの GH 分泌抑制は解除された。従って, L-ドーパは中樞神経系に作用して下垂体門脈血中への SS の分泌を刺激し TRH による GH の分泌に抑制的

に作用すると考えられた。無麻酔ラットでは TRH で GH の分泌は認められなかった。そこで、ウレタン麻酔ラットで観察されたアミンの作用が無麻酔ラットでも認められるか否か検討した。その結果、 $\alpha$ -MT 前処置により TRH で GH の分泌が発現した。この事実か

ら、無麻酔ラットでも TRH による GH の分泌にカテコラミンが抑制的に作用していることが示唆され、その機序に麻酔ラット同様、SS が関与している可能性も考えられた。

## 論文審査の要旨

本論文は TRH が条件によっては成長ホルモン (GH) の分泌を促進する現象の機序を解明するため、ラットを用いて研究を行ない、少なくともラットにおいては正常状態ではカテコールアミンが、ソマトスタチンの分泌を促進することによって TRH による GH の分泌促進を抑制しており、その抑制が解除されるとその GH 分泌が促進されることを示したもので、学術上価値ある研究と認める。

### 主論文公表誌

Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) のラット成長ホルモン (GH) 分泌促進作用と脳内アミン及びモルフィン様物質

東京女子医科大学雑誌 第52巻 第6号  
880~889頁 (昭和57年6月25日発行)

### 副論文公表誌

- 1) Effects of Chlorpromazine and Naloxone on Growth Hormone Secretion in Rats. (ラット成長ホルモン分泌に及ぼすクロルプロマジンとナロキシンの影響)  
Neuroendocrinology 30 319~322 (1980)
- 2) Failure of Naloxone to Influence Plasma Growth Hormone Prolactin and Cortisol

Secretions Induced by Insulin Hypoglycemia. (インスリン低血糖によるヒト成長ホルモン、プロラクチン、コーチゾル分泌に及ぼすナロキシンの効果).

J clin Endocrinol Metab 50 (30)  
597~599 (1980)

- 3) クロルプロマジン,  $\beta$ -エンドロフィン及び Vasoactive intestinal polypeptide の無麻酔ラットの血漿 GH に対する効果.  
ホルモンと臨 28 (6) 633~638 (1980)
- 4) 経蝶形骨下垂体腺腫摘出術により治療したクッシング病の1例.  
治療学 6 (5) 729~732 (1981)