

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 茂木 一 孝

成長ホルモン (GH) は、体成長促進や代謝調節、乳汁分泌促進など多様な生理作用を持つホルモンである。GH は下垂体からパルス状に分泌され、GH の生理作用の発現はそのパルスパターンに依存しているため、パルス発生機構を明らかにすることは、GH の分泌異常に起因する病態の解明や、GH による資源動物の機能制御法の開発にとっても極めて重要である。GH パルスは GH 放出ホルモン (GHRH) による促進的作用とソマトスタチン (SRIF) による抑制的作用の相反的な制御の結果として発生するものと想定されているが、両者の分泌動態と GH パルスの関係は依然として明確ではない。さらに近年、摂食促進因子として同定されたニューロペプチド Y (NPY) が GH 分泌抑制作用をもつことや、GH 分泌促進作用をもつ GH セクレタゴグ (GHS) の受容体に対する内因性リガンドとして胃から単離されたグレリンが摂食促進作用を併せもつことなどが明らかとなり、摂食と GH 分泌との関係が注目されている。本論文は、脳脊髄液を採取して神経ペプチドの動態を経時的にモニターできる中型実験動物であるシバヤギを用いて、GH パルスの発生機構や修飾機構を解明することを目的としたものである。本論文は 5 章から構成され、第 1 章では上記のような本研究の背景と目的を論じた後、第 2 章から第 4 章まで以下のような実験を行い、第 5 章において総合的な考察を行っている。

第 2 章においては、雄シバヤギにおける GH の分泌動態を詳細に解析し、さらに去勢、あるいは GHS、アスパラギン酸 (Asp) の静脈内投与が GH 分泌へ及ぼす影響を検討した。その結果、雄シバヤギにおける典型的な GH 分泌は約 5 時間間隔で規則的に発生する大きな GH パルス (ラージパルス) と、その間に存在する約 1 時間間隔の小さなピーク (スモールパルス) から構成されることが明らかとなった。去勢によって両パルスの間隔には変化は見られなかったが、個々のラージパルスの振幅が増加し、持続時間が短縮した。GHS と Asp の静脈投与によっては、投与直後に大きな GH パルスが発生するとともに、その約 5 時間後に次のラージパルスが発生し、ラージパルスのリズムがリセットされることが明らかとなった。

第 3 章においては、脳脊髄液を採取して GHRH と SRIF の動態を解析した結果、両者はほぼ同期して約 1 時間間隔でパルス状に脳脊髄液中に放出されていることが明らかとなり、GH のスモールパルスは SRIF の GH 分泌抑制作用の解除により誘起されることが示唆された。一方、NPY は約 2.5 時間周期で上下動を繰り返し、その上昇と自発的な摂食行動が同期し、減少と GH のラージパルスが同期していることが明らかとなり、NPY の抑制解除がラージパルスを誘起することが示唆された。また、摂食制御系と GH 分泌制御系はリンクしており、食間期に GH ラージパルスを発生させ代謝の恒常性を維持するような仕組みが存在することが考えられた。

第 4 章においては、GH 分泌抑制作用をもつ NPY、また GH 分泌促進因子として知られ

るグレリンとガラニンを第3脳室内に投与し、それらの作用機構を検討した。NPYを第3脳室内に投与したところ、脳脊髄液中のGHRH濃度は顕著に上昇したが、SRIF濃度には特に変化は認められなかった。グレリン及びガラニンはともにGH分泌を促進したが、グレリンのGH分泌促進活性はより強力なものであった。両者はGHRH分泌を同程度促進したが、SRIF分泌には影響しなかった。しかし、ガラニンが脳脊髄液中へのNPY分泌を顕著に促進したのに対し、グレリンはNPY分泌に影響しなかったことから、両者のGH分泌促進活性の差にはNPYが関与していることが示唆された。

以上、本論文の研究により、雄シバヤギにおけるGHパルスはそれぞれ約5時間、1時間を周期とするラージパルス、スモールパルスから構成されていることが明らかとなった。また、GHRHとSRIFは約1時間間隔で同期して放出され、GHのスモールパルス発生に関与していることが示唆された。一方、NPYの放出は約2.5時間周期の変動を示し、上昇期は摂食行動と、下降期はラージパルス発生と同期しており、栄養摂取と内分泌環境が協調的に制御されていることが示唆された。さらに、ラージパルスのリズムの形成には消化管からの情報や末梢の栄養環境がグレリンやガラニンなどのペプチドを介して影響を与えており、代謝の恒常性維持に貢献していることが示唆された。本研究で得られた知見はヒトにおける低身長や肥満の治療、資源動物における成長促進や乳量増進などにも貢献できるものと考えられ、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものとして認めた。