

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 米澤 智洋

---

成長ホルモン (GH) は体成長促進作用のみならず、脂肪燃焼促進などによる糖脂質代謝量の変動という生体のエネルギー平衡を調節するホルモンとして、ホメオスタシス制御に密接に関与している。GH はパルス状/持続的など様々な分泌動態を示し、この多様な分泌動態が GH の生理作用の発現を規定している。また、GH の分泌動態には性差が存在し、雌性動物は雄性動物に比べて GH パルスの規則性が認められにくいいため、詳細な研究・解析が待ち望まれていた。そこで本研究では、脳脊髄液 (CSF) を連続的に採取することが可能なシバヤギの、雌ないし去勢雌 (OVX) を用いて、いくつかの環境下での GH パルスの動態と、これを形成する神経ペプチド群の分泌動態を解析し、雌性動物における成長ホルモンパルスの形成機序とその生物学的意義を解明することを目的とした。

まず第 2 章では雌ヤギの初期黄体期、後期黄体期、および卵胞期と、OVX ヤギにおける血中 GH 濃度変化を 24 時間にわたって測定した。その結果、OVX ヤギでは、約 6 時間に 1 回の明瞭な GH パルスとその間の低い基底値が観察された。初期黄体期では OVX ヤギによく似た GH 分泌動態を示したのに対し、後期黄体期では GH パルス頻度、振幅の減少がみられた。逆に、卵胞期ではパルス頻度、振幅の増加がみられた。また、プロジェステロンを留置した OVX ヤギでは GH パルス振幅の下降がみられ、エストラジオールを皮下投与した OVX ヤギでは GH パルス振幅の著しい上昇がみられた。以上より、雌性動物は性ステロイドによって GH パルスの頻度や振幅を制御し、黄体期には脂肪を蓄積して妊娠に備える代謝バランスに、卵胞期には脂肪分解や生殖器官の細胞増殖分化を高める代謝バランスに調節して、各時期に適切な代謝・内分泌環境を保持していると考えられた。

次に、低栄養条件に曝されたときの GH 分泌動態について検討した。その結果、急性的な低栄養状態や慢性的な低栄養状態の初期において、通常分泌動態より規則性の乱れた、高頻度で低振幅の GH パルスが観察され、単位時間あたりの GH 分泌量は増大した。一方、2 ヶ月に渡る長期の慢性的な低栄養条件下では、GH パルスの振幅はさらに低下し、単位時間あたりの分泌量も低下していた。短期の低栄養条件下では GH は持続的とも表現できるような分泌動態を示し、エネルギー消費量を下げることなく脂肪の利用効率を向上させるような代謝バランスの維持に貢献していると考えられた。一方、長期の低栄養条件下では、GH の分泌が著しく低下することによりエネルギー消費量を落とし、低栄養条件に適応した代謝バランスの維持が達成されると考えられた。

続いて第 3 章では、GH の分泌動態の形成に神経ペプチド群がどのように関与しているかを知るために、CSF 中の GH 放出ホルモン (GHRH)、ソマトスタチン (SRIF)、ニューロペプチド Y (NPY) の分泌動態について解析を行った。その結果、OVX ヤギの GH パルスは、約 3 時間周期の NPY のパルス状の分泌減少 (NPY トラフ) や、約 1.5 時間周期の GHRH パルスと

の間に相関が認められた。これに対し、SRIF は約 2 時間周期の分泌動態を示すものの、GH に対する明確な相関は認められなかった。すなわち、OVX ヤギの GH パルスの発生は GHRH による分泌促進作用に影響を受けながらも、抑制性因子である NPY の分泌動態に特に依存して形成されることが明らかになった。

さらに、OVX ヤギにエストラジオールを皮下投与することによって、NPY の分泌量は著しく減少して GH との相関を失ったのに対し、GHRH パルスは頻度の減少と持続時間の延長がみられ、GH パルスに対する同期性がより強く認められるようになった。一方、絶食条件を負荷した場合、NPY は GH との相互相関を失ったのに対し、SRIF は GH パルスと負の相関を有するようになった。以上の結果は、NPY トラフの GH パルス発生機構が絶対的なものではなく、性ステロイドや栄養条件によって NPY の GH 分泌抑制が解除された場合には、GHRH や SRIF による GH パルス発生機構が表面化することを示すものである。

以上、本研究によって、雌性動物も特有のパルス状の GH 分泌動態を有し、性周期や栄養状態によって柔軟に変動することが示された。また、GH パルス発生機構は、GHRH と SRIF の単純な二重支配によるものではなく、NPY を含めた包括的な制御機構によって形成されており、状況に応じてパルス形成の主導となる神経ペプチドが変化して、GH パルスの発現を調節していることが示された。これらの成果は、GH による代謝制御機構に関する理解を深めるとともに、GH を介した動物の成長や代謝の人為的制御の方法論確立に大きく寄与するものと考えられ、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委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。