

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 藤澤 彩乃

成長ホルモン (GH) は下垂体前葉より分泌されるホルモンの一つであり、成長期の体成長促進作用に加えて成熟動物においては全身臓器に対する代謝調節作用を有する。GH の作用は多様であるが、個々の作用発現は GH の分泌量だけではなく分泌動態を含めて決定されると考えられている。一方で、視床下部の GH 分泌制御系については、従来、分泌促進系の GH 放出ホルモン (GHRH) と分泌抑制系のソマトスタチン (SRIF) による二因子制御系が唱えられていた。しかし、近年これら二因子のみでは説明できない現象が多数報告されており、神経ペプチド Y (NPY) 等の因子を含めた新しい分泌制御モデルが求められている。そこで本研究では、GH パルス形成機構への NPY の関与について組織学的に解明することを目的とした。本論文は4章からなり、第1章は緒言として本研究の背景と目的の詳細を述べた。第2章ではステロイドホルモンによる GH パルスの分泌調節に対する NPY の関与について検討した。第3章では、光刺激による GH パルス抑制モデルを用いて検討を行った。第4章ではこれらの研究結果をもとに、GH パルス形成機構において果たしている視床下部 NPY の役割について総合的な考察を行った。

第2章第1節ではラットの糖質コルチコイドであるコルチコステロン (CS) に着目した。著者の過去の研究から、血中 CS 濃度が上昇すると GH パルスは発生しなくなること、また、絶食負荷後 48 時間、96 時間においては血中 CS 濃度が上昇して GH パルスは消失するのに対し、同 72 時間においては自由摂食群と同等の低い CS 濃度と明瞭な GH パルスが見られることが示されている。そこで、まず CS を皮下投与した雄ラット (CS 群) とコレステロールを投与した対照群との視床下部 NPY 発現を *in situ* hybridization 法により比較したところ、視床下部弓状核 (ARC) 尾側領域の NPY mRNA 発現は CS 群においてより高まっていた。さらに、視床下部 NPY 発現は ARC 尾側領域においては自由摂食群と 72 時間絶食群に比べて 48 時間絶食群と 96 時間絶食群とで高まっていた。以上のことから、GH パルス抑制は CS 濃度に依存し、ARC 尾側領域の NPY 産生細胞がその抑制を担っていることが示唆された。

第2節では雌の性ステロイドであるエストロジェンを用いた。卵巣除去した雌ラットでは、雄に類似した低い基底値とピークの高いパルスをもつ GH 分泌動態が観察された。エストラジオール (E2) をそれぞれ発情前期、発情休止期を模した濃度 (順に High E2、Low E2) で投与した雌ラットについて視床下部 NPY 発現を比較したところ、ARC 尾側領域において High E2 群では Low E2 群よりも NPY mRNA 発現が低下していた。高濃度 E2 の投与によって GH の基底値は上昇することを考え合わせると、E2 によって ARC 尾側領域の NPY 発現が低下することで GH 分泌抑制が弱まり、基底値を低く維持することができなくなるために明瞭なパルスが形成されなくなることが示唆された。

第3章では光刺激による GH パルス抑制モデルを用いて NPY の関与について検討を行った。その結果、既報の通り GH 分泌動態については明期開始後約 90 分間 GH パルスが観察されない時間帯が存在した。このパルス抑制期ではその前後の時間帯と比較して、ARC 尾側領域で神経興奮マーカーであるリン酸化 CREB の陽性細胞数が増加し、同部位の NPY mRNA 発現が上昇していた。このとき、NPY と同じく GH 分泌抑制因子である SRIF の免疫染色像にはこのような変化は見られなかった。また、NPY タンパク質は SRIF 産生細胞が存在する室周囲核 (PeVN) において染色性が高まっていた。以上のことから、光刺激による GH パルス抑制には ARC 尾側領域の NPY 産生細胞が関与していること、また、この NPY 産生細胞は PeVN に投射しており、SRIF を介して GH 分泌を抑制していることが示唆された。

以上、本研究においてはステロイドホルモンによる長期的な GH 分泌制御および光刺激による急性的な制御のいずれの場合においても、ARC 尾側領域の NPY 産生細胞の状態が GH 分泌動態と平行して変化することを示した。すなわち、同領域の NPY 産生細胞は普遍的に GH パルスの発生制御に強く寄与していることが示唆され、GH パルス形成機構のモデルとして従来の GHRH、SRIF の二因子に NPY を加えた三因子制御系の評価が必要となることが明らかとなった。これらの知見は下垂体ホルモンの分泌制御機構を考える上で特筆すべき結果であると考えられ、学術的、応用的意義は少なくない。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認めた。