



Studies on Thyrotropin Releasing Hormone in Cerebellar Ataxia Mutant Mouse Brain

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 福間, 尚文 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/878

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 25号	学位授与年月日	昭和60年 3月26日
氏 名	福 間 尚 文		
論文題目	<p>Studies on Thyrotropin Releasing Hormone in Cerebellar Ataxia Mutant Mouse Brain (脊髄小脳失調症マウスにおける脳内 TRH に関する研究)</p>		

医学博士 福間 尚文

論文題目

Studies on Thyrotropin Releasing Hormone in Cerebellar Ataxia Mutant Mouse Brain

(脊髄小脳失調症マウスにおける脳内TRHに関する研究)

論文の内容の要旨

目的

Thyrotropin releasing hormone (TRH) は、下垂体前葉の甲状腺刺激ホルモンの放出を促進する視床下部ホルモンとして発見されたが、視床下部以外の脳各部位に広く分布し、脳の機能に関係すると考えられている。近年、TRHが脊髄小脳失調症やそのモデル動物のRolling mouse Nagoya (RMN) に有効であることが明らかにされた。しかし、TRHの中樞神経系に対する作用は未だ明らかでない。本研究は脊髄小脳失調症の病態におけるTRHの役割を明らかにする目的で、RMNの脳各部位のTRH含量と、これに対する活性アミン類とその合成阻害剤の影響について検討した。

方法

RMN及び対照としてC3H mouseに、① 1-Dopa, ② α -methyl-p-tyrosine (α MPT), ③ Fusaric acid (FA) (Catecholamine 合成阻害剤), ④ Reserpine, ⑤ 5-hydroxytryptophan (5-HTP) (Serotonin 前駆体), ⑥ Parachlorophenylalanine (PCPA) (Serotonin 合成阻害剤) を腹腔内に投与し、1時間後に断頭し、視床下部 (HT)・脳幹 (BS)・小脳 (CL)・大脳 (CR) の各部位におけるTRH含量をTRH-RIAを用いて測定した。

結果

- (1) RMNの脳各部位におけるTRH含量はC3Hに比し、HTで低値、BSとCLではいずれも高値を示した。
- (2) 1-Dopaの投与により、TRH含量はC3Hでは各部位で増加傾向を示したが、RMNではBSで減少傾向を示し、他の部位では不変であった。
- (3) α MPTの投与により、TRH含量はC3Hでは各部位で有意な変動を示さなかったが、RMNではCLで減少した。
- (4) FAの投与により、TRH含量はC3HではHTで減少したが、RMNではHTで増加、CLで減少した。
- (5) 5-HTPの投与により、TRH含量はC3HではBSとCLで有意に減少したが、RMNではCLでのみ減少し、その程度もC3Hよりも小さかった。
- (6) PCPAの投与により、TRH含量はC3HではHTやBS・CLで減少し、CRでは増加傾向を示した。RMNではCLでのみ有意に減少した。

総括

RMNではCLのPurkinje細胞とNoradrenalin (NA) 作働性ニューロンとの神経伝達に障害があり、更に、TRHがNA作働性ニューロンからのNA放出を促進すると考えられている。

本研究により、RMNの脳各部位のTRH含量とその活性アミン類による変動はC3Hと異なり、特に、RMNのCLではTRH含量は増加しており、その増加がCatecholamine 合成阻害剤により抑制されることを認めた。

RMNのCL内で増加しているTRHは失調症状を代償する神経調節因子 (neuromodulator) としての役割を果たしているものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

下垂体前葉からの甲状腺刺激ホルモンの放出を促進する視床下部ホルモンとして発見されたThyrotropin releasing hormone (TRH)は、その後、視床下部以外の脳部位にも広く分布すること等から、視床下部ホルモンとしてのみならず、神経伝達物質あるいは神経伝達調節因子 (Neuromodulator) としても脳機能に関与していると考えられるようになった。

Rolling mouse Nagoya (RMN)は脊髄小脳失調症動物の1つであり、近年、TRHがその失調性歩行の改善、行動量の顕著な増加等をもたらすことが明らかとなった。しかし、TRHの中樞神経系での作用、脊髄小脳失調症の病態における役割はほとんどわかっていない。本研究では、C3Hマウスを対照として、RMNの脳各部位のTRH含量とこれに対する各種生理活性アミンの前駆体と生合成阻害剤の影響についての検討がなされた。

仁瓶らのラジオイムノアッセイ法で測定したRMNの脳のTRH量は、視床下部では対照の約8割に減少していたが、脳幹部および小脳では逆に1.6～2倍に増加していた。RMNでは小脳Purkinje細胞と脳幹部からのノルアドレナリン (NA) ニューロンの神経伝達に障害があり、且つこのニューロンでのNA合成が亢進していることが最近明らかになりつつある。TRHが脳でのNAの代謝回転を促進することを示した報告もある。これらの知見と今回の結果から、RMNの脳幹・小脳で増加しているTRHは、失調症状を代償する神経伝達調節因子としての役割を果たしているものと推察された。

TRH含量に対する生理活性アミンの前駆体、生合成阻害剤、枯渇剤等の影響はかなり複雑であった。対照のC3Hマウスの脳では、一般的傾向として、カテコールアミンを増加させる操作でTRHも増加し、カテコールアミンを減少させる処理でTRH含量も低下した。しかし、RMNでは、カテコールアミン前駆体のL-Dopaを投与しても、小脳や脳幹のTRH含量は不変またはむしろ減少の傾向を示した。セロトニンに関しては、C3H, RMNを問わず、前駆体の5-ヒドロキシトリプトファンと生合成阻害剤のp-クロロフェニララニンが共にTRHの減少をもたらした。このTRHと生理活性アミンの代謝回転の相関を示唆する興味ある現象は、学位申請論文でも考察されており、論文審査会でも盛んに論議された。結局、よくやってはいるものの、これらの現象の意味や機構を解明するためには、一歩進んで、脳各部位での生理活性アミンの合成量を実際に測定し、さらに脳の適正な部位のみでカテコールアミンやセロトニンを特異的に増加させることを試みる必要があるということになった。

以上の審査において、中樞神経系の機能あるいは病態における特定の情報伝達物質 (この場合はTRH) の役割という最も難しい課題に取り組み、他の情報伝達物質 (この場合はNAおよび他の生理活性アミン) との機能と代謝回転の両面での相互作用に解析的を絞るに至った努力は高く評価され、今後が楽しい研究とされた。

審査委員会では、この学位申請論文が現在投稿中であり、採択されたものでないことも論議された。その結果、すでに研究の当面の焦点ははっきり定まっているので、万一の場合でも1年以内に論文を公表出来ることはほぼ確実であろうということで意見の一致をみた。以上の審査過程を経て、審査委員会では、この研究が学位授与に値すると判断した。

論文審査担当者	主査 教授 市 山 新	
	副査 教授 五十嵐 良 雄	副査 教授 植 村 研 一
	副査 教授 川 名 悦 郎	副査 教授 山 崎 昇