

Title	グルココルチコイドの脳下垂体副腎系抑制作用に及ぼすグリチルリチンの影響
Author(s)	浅沼, 克次
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28758
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 17 】

氏名・(本籍)	浅沼克次 <small>あさ ぬま よし つぐ</small>
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6 7 0 号
学位授与の日付	昭和 40 年 3 月 26 日
学位授与の要件	医学研究科内科系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	グルココルチコイドの脳下垂体副腎系抑制作用に及ぼす グリチルリチンの影響
	(主査) (副査)
論文審査委員	教授 山村 雄一 教授 岡野 錦弥 教授 西川 光夫

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

ACTH の合成分泌機構に関しては、かなり明らかにされているが、その詳細については未だ不明なところが多い。一方臨床的には広範なグルココルチコイド療法が行なわれており、その著明かつ広範な医療効果が注目されている。コルチコイド療法は必然的に間脳、脳下垂体を抑制しその結果医原性副腎不全を生来する。グリココルチコイドに由来するかかる重篤な副作用に関しては、未だ明確な対策は示されていない。本論文には ACTH の合成分泌機序の解明、あわせて医原性副腎不全の予防を目的としての研究が示された。

〔方法並びに成績〕

動物実験は全て雄性 Wistar ラットを使用した。Wool らの方法に準じて、ラット下垂体前葉を ^{14}C -phenylalanine と共に incubate し、 ^{14}C -phenylalanine の ACTH 及び一般蛋白へのとりこみをそれぞれ観察した。ACTH へのとりこみに関しては、incubate 後 carrier ACTH として豚の下垂体乾燥末を加え、熱水酢で抽出次いでオキシセルローズで吸着精製し ^{14}C -phenylalanine より ACTH fraction へとりこまれた radioactivity を gas-flow counter で測定した。蛋白へのとりこみに関しては、incubate 後下垂体のトリクロール醋酸処理沈渣中の radioactivity を測定した。その結果 Wool らの成績と同じく副腎摘出前処置により、ラット下垂体前葉の ACTH 合成能は正常ラットのそれに比し約 2 倍の亢進を示すが、その際副腎摘出前処置によっても ^{14}C -phenylalanine の一般蛋白へのとりこみは影響されないという結果を得た。本実験では又 プレドニソロン 5 mg \times 7 日前処置で下垂体前葉の ACTH 合成能は正常群の 60% に低下する事実も明らかにされた。

抽出した radioactivity が ACTH fraction に存在するかどうかの同定には、水平式澱粉ブロック電気泳動を用いた。その結果 radioactivity は 2 つのブロックに分かれ、それぞれ著明な ACTH 活性を

有すること、蛋白定量のピークとも一致することを認めた。

副腎摘出前処置により亢進する下垂体 ACTH 合成は、コーチゾン 1 mg/日処置を加えると有意に抑制された、コーチゾンに加えるにグリチルリチン処置を行なうと、グリチルリチンはコーチゾンの ACTH 合成抑制を有意に解除する事実を認めた。即ちコーチゾン 1 mg に対してはグリチルリチン 0.1 mg ~ 10 mg の投与量で、2 mg に対しては 20 mg で拮抗作用を認めた。

ラット側副腎摘出10日後の他側副腎代償性肥大は、対照群では50%を示すが、コーチゾン 1 mg/日の処置により代償性肥大は完全に抑制された。これに20mg/日のグリチルリチンを併用すると、コーチゾンによる抑制を有意に解除する結果を認めた。

臨床実験では、ほぼ正常人と考えられる対称20名を選び、これにデキサメサゾン 1 ~ 2 mg/日を3日間経口投与し、投与日から連続6日間尿中 17-OHCS を測定した。デキサメサゾンによる尿中 17-OHCS の低下は、グリチルリチン 150 ~ 300 mg/日の同時経口投与で阻止される傾向を認めた。即ち、20例中11例に明らかな阻止、3例ではデキサメサゾンの抑制が遅延して出現する傾向、6例では無効という結果を認めた。

次にストレス下のコーチゾンの脳下垂体抑制に対するグリチルリチンの効果を検討した。

即ちラットにヒスタミンストレスを加え、副腎のビタミンC減少を指標として ACTH 分泌を観察した。その結果グリチルリチンはストレス下では、コーチゾンの脳下垂体抑制作用を増強させるという結果を得た。

〔総括〕

(1) ラット下垂体前葉の ACTH 合成能は副腎摘出前処置により特異的に亢進し、プレドニソロン前処置によっては低下する事実を明らかにして、ACTH 合成分泌は血中グルココルチコイドレベルにより調節されるとする negative feed-back control 説の正当性を証明する直接の証拠を提出した。

(2) グリチルリチンはコーチゾンの脳下垂体抑制効果、即ち下垂体 ACTH 合成抑制や、副腎代償性肥大抑制に対し有意に拮抗し、臨床的にも尿中 17-OHCS を指標として、デキサメサゾンによる脳下垂体抑制に拮抗する事実を明らかにした。あわせてグリチルリチンの脳下垂体不全予防効果に関する有用性について考察した。

(3) ストレス環境下ではグリチルリチンはコーチゾンの脳下垂体抑制作用を増強させ、ストレス下の ACTH 分泌機構は平常時のそれと異なる可能性を示す結果を認めた。

論文の審査結果の要旨

本論文では ACTH の合成分泌機序の解明並びにグリチルリチンの脳下垂体副腎系に対する影響が検討されている。その結論として従来 ACTH の分泌調節は血中のグルココルチコイドレベルで調節されているとする negative feed-back control 説を直接支持する成績が示されており、又グルココルチコイドの脳下垂体副腎系抑制作用に対し、グリチルリチンが実験的にも臨床的にも有意にこれと

拮抗する成績が示されている。又、ストレス下の ACTH 分泌機構は平常時のそれと異なる可能性を示す成績も挙げられている。以上の成績から本論文は ACTH の合成分泌機序の解明の一つの手がかりを与えており、又臨床的にもグリチルリチンが医原性副腎不全予防に有効であることが確認され、本論文をもって医学博士の学位を授与する価値があると認定する。