The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	カルシトニンの中枢作用に関する薬理学的研究
Author(s)	中牟田, 弘道
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34753
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【4】

氏名・（本籍）	中牟田　弘　道（なかむた　ひろみち）
学位の種類	薬　学　博　士
学位記番号	第　6895　号
学位授与の日付	昭和60年3月26日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**カルシトニンの中枢作用に関する薬理学的研究**
論文審査委員	（主査）教授　岩田平太郎 （副査）教授　近藤　雅臣　教授　鎌田　皎　教授　青沼　繁

論文内容の要旨

緒　言

カルシトニン（CT）は，Hirsch らにより発見された血清 Ca^{2+} 濃度低下活性を有するペプチドで，哺乳類の場合，その生理的意義は解明されたとは言えないが，甲状腺の傍沪胞細胞より分泌され，主として腎臓および骨組織に作用し，Ca 代謝に関与するホルモンと定義されている。

最近，CTを直接脳内に投与すると，鎮痛作用をはじめ種々の効果が見られること，ラットを含む哺乳類の脳および下垂体にCT様物質が存在することが報告され，CTも，他のペプチドホルモンと同様，中枢神経系で生理的役割をになう可能性が示唆されている。

本研究では，CTの摂食抑制作用を中心に，1）中枢作用としての性格づけ，2）摂食抑制作用発現と脳内CT分布の関係，3）ラット脳内CT特異的結合部位の同定および分布，4）CTの脳組織Ca代謝に及ぼす影響の4項目について実験を行い，CTの中枢神経系での作用機構について検討した。

第1章　CTの摂食抑制作用：中枢作用の可能性について

CTの摂食抑制作用は，一般に中枢神経系を介する作用と説明されているが，その作用機序は不明で，胃や腸等を介する末梢作用である可能性は否定できない。そこで脳室内および皮下投与で生ずる摂食抑制作用やその他の行動効果を比較し，同時に血清 Ca^{2+} の動態を調べ，CTの摂食抑制作用における中枢神経系の関与を検討した。

サケ・CT（sCT）をラットの脳室内（1.9～62 pmole／rat）および皮下（0.3～3.1 nmole／kg）に投与すると，摂食量は用量依存的に抑制され，19 pmole／rat と0.6 nmole／kg以上の用量で有意差が認められた。脳室内投与の場合，飲水量も平行して低下し，62 pmole／rat 投与では，24時間の摂食量・飲水量が，ほぼ完全に抑えられた。しかし，皮下投与の場合，飲水量の低下は平行せず，用いた

量では摂食量の完全な抑制は観察されなかった。

一方，sCT（1.6 nmole／kg）を連日皮下投与すると，投与2日目以降摂食量は回復し，3日目では対照と同レベルに達し耐性の形成がみられた。この状態で，sCT（62 pmole／rat）を脳室内投与すると充分な摂食抑制作用が認められた。また血清 Ca^{2+} 濃度低下作用はsCTを脳室内投与した場合も生じたが，その作用は同等の摂食抑制効果が生じる用量を皮下投与した場合に比べ弱かった。

摂食抑制作用は，他のCT作用と同様魚類のCTが強く，摂食と飲水量を完全に抑制したのは，sCTとウナギCT誘導体（〔$Asu^{1,7}$〕－eCT）で，ブタCT（pCT）の作用は3時間と短く，ヒトCTとsCTフラグメントの sCT_{1-10} や sCT_{11-32} には作用が認められなかった。

sCTの摂食抑制作用は，投与経路により作用発現機構に差異が認められ，脳室内投与により起こる作用は中枢神経系を介し生じると考えられる。

第2章　脳室内投与した ^{125}I－sCTの脳内および細胞下画分分布：In vivo でのsCT結合

sCTの脳内での作用点を検討するため，^{125}Iで標識したsCT（^{125}I－sCT，19～62 pmol／rat）を脳室内投与し，効果発現時のsCTの脳内および細胞下画分分布を放射能を指標として調べた。

^{125}I－sCT（19 pmole）投与3時間後，放射能は，脳内では視床下部に局在し，以下，延髄・橋が続き，大脳皮質にはほとんど検出されなかった。一方，細胞下画分では，P_3＞P_2＞P_1 画分の順に分布し，P_2 画分内では神経終末部が局在するシナプトゾーム画分に高く検出された。62 pmole 投与の場合，作用が持続する投与15および30時間後の視床下部に放射能が残留した。また，視床下部に検出された放射能をHPLCで分析したところ，50％以上が ^{125}I－sCTと同じ流出位置に回収された。

脳室内に投与した ^{125}I－sCTが食欲中枢の存在する視床下部に長時間存在したことは，sCTが視床下部の食欲中枢に持続的に作用し，摂食抑制作用を発現する可能性を示唆する。

第3章　ラット脳CT特異的結合部位の検出およびその性質と分布：In vitro でのsCT結合

^{125}I－sCTをリガンドとした結合実験を行いラット脳にCT特異的結合部位（binding site）を検出し，性質および分布を調べ，in vivo での実験結果と比較し，CT binding site が摂食抑制効果の作用点である可能性につき検討した。

脳にpHおよび温度感受性でsCT高親和性の結合部位が検出された。CT関連ペプチドの親和性は，sCT＞〔$Asu^{1,7}$〕－eCT＞pCT＞hCTの順で，腎臓のCT受容体の結果と一致した。

脳内分布は，視床下部＞延髄・橋，中脳＞線条体，大脳皮質＞海馬＞小脳の順で，細胞下画分では，P_3＞P_2＞P_1画分の順で，P_2 画分内ではシナプトゾーム画分に局在した。

脳にCT受容体に相当するCT binding site が存在し，この脳内および細胞下画分分布がin vivo で検出されたsCTの分布と一致したことは，CTの摂食・抑制作用は脳CT binding site（視床下部の神経細胞に存在する）を介し生じると考えられる。

第4章　脳切片の Ca^{2+} とり込みに対するCTの影響

CTは，Ca 代謝を調節するホルモンであり，中枢においてもイオン代謝を介し行動効果を起こす可能性は高い，そこで，脳切片の Ca^{2+} とり込みに対する影響を調べ，摂食抑制作用との関係を調べた。

sCTは濃度依存的に視床下部切片の Ca^{2+} のとり込みを抑え，最小有効濃度は10nMであった。この

効果は，ＣＴbinding site の局在した視床下部でのみ生じた。

従って，sＣＴは視床下部のCa 代謝を介して作用を発現すると考えられる。

結　論

ＣＴの摂食抑制作用は，中枢性および末梢性に分類され，脳室内に投与したＣＴは，視床下部に存在するＣＴbinding site に結合し，この部位のCa 代謝を変化させ摂食抑制を発現する。

論文の審査結果の要旨

本論文は，カルシトニンの示す摂食抑制作用についてその中枢作用機序に関し詳細な研究を行なったもので，薬学博士の称号を授与するに値するものである。