

Title	IN VITRO EFFECTS OF CINC/GRO, A MEMBER OF THE INTERLEUKIN-8 FAMILY, ON HORMONE SECRETION BY RAT ANTERIOR PITUITARY CELLS
Author(s)	澤田, 雄至
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40432">https://hdl.handle.net/11094/40432</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名	澤 田 雄 至
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 8 1 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 1 月 31 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	IN VITRO EFFECTS OF CINC/GRO, A MEMBER OF THE INTERLEUKIN-8 FAMILY, ON HORMONE SECRETION BY RAT ANTERIOR PITUITARY CELLS (CINC/GRO のラット下垂体前葉細胞のホルモン分泌における影響について)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 村田 雄二 (副査) 教授 遠山 正彌 教授 平野 俊文

### 論 文 内 容 の 要 旨

[目 的] 近年免疫系と内分泌系の相互関連が注目されている。たとえば種々のサイトカインが視床下部下垂体系に作用し、ホルモン分泌を調節する事が報告されており、一方下垂体ホルモンであるプロラクチン(PRL)、成長ホルモン(GH)の受容体はサイトカインファミリーに属しており免疫機能の活性化に関与している。我々はインターロイキン1(IL-1)やインターロイキン6(IL-6)が下垂体ホルモンの分泌や下垂体細胞の増殖を促進することを報告してきた。近年、ラットにおいて、好中球の走化性に関与しているラットの chemokine である CINC/GRO(Cytokine Induced Neutrophil Chemoattractant/Growth-Related oncogene)が単離、クローニングされ、その受容体が7回膜貫通型である事が明らかにされた。そこで、本研究は間脳、下垂体系における CINC/GRO の役割を明らかにするため、ラット下垂体前葉細胞を用いて各種下垂体ホルモン分泌に及ぼす影響を検討した。

[方 法] 雌 Wistar rat 下垂体前葉細胞を初代培養し、5～7日目に実験に供した。(1)下垂体前葉細胞から培養液中に分泌される CINC/GRO の濃度を経時的に ELISA により測定した。(2)下垂体前葉細胞培養液中に5-100 ng/ml の CINC/GRO を添加し、3, 6, 24時間培養後に培養液中の PRL, GH, LH, FSH を RIA により測定した。(3)下垂体前葉細胞培養液中に百日咳毒素(IAP)を100 ng/ml 添加し、3時間培養後に5～100 ng/ml の CINC を添加し24時間培養後に培養液中の PRL, GH, LH, FSH を RIA により測定し、IAP 非添加群と比較した。また抗 CINC/GRO 抗体を用いて免疫組織化学的に下垂体前葉における CINC の存在を検討した。

[成 績] (1)ラット正常下垂体前葉細胞の培養液中に CINC/GRO が検出され、3時間培養で0.09 ng/ml、6時間培養で0.12 ng/ml、24時間培養で0.3 ng/ml と経時的に分泌の増加を認めた。TNF- $\alpha$  は濃度依存的に CINC/GRO を分泌させ、500 ng/ml の TNF は24時間の培養で約20倍の増加をもたらせた。また、免疫組織化学的検索により抗 CINC 抗体で染色される下垂体前葉細胞群を認めた。免疫陽性の細胞は下垂体前葉細胞の約3%を占め、中型の細胞で突起が認められ、濾胞星状細胞と思われた。(2)CINC/GRO は、時間及び濃度依存的にラット下垂体前葉細胞からの PRL, GH 分泌を促進させ、24時間培養で CINC/GRO100 ng/ml 投与により、各々50  $\mu$ g/ml、3.4  $\mu$ g/ml とピークに達し、またゴナドトロピン分泌に関しては抑制的に作用し、24時間培養で CINC/GRO50 ng/ml 投与により LH は3 ng/ml、

また CINC/GRO100 ng/ml 投与により FSH は 7 ng/ml と最低値を示した。(3) IAP 投与は CINC/GRO の PRL, GH 分泌促進作用並びに LH, FSH 分泌抑制作用に各々拮抗した。

[総括] ELISA, immunocytochemistry の結果より CINC/GRO はラット正常下垂体細胞, 特に濾胞星状細胞と思われる細胞に存在し分泌され, IAP 感受性 G 蛋白を介して下垂体ホルモン分泌の調節に関与している可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

近年, 免疫系と神経内分泌系との相互関連が注目されている。主として免疫担当細胞で産生され, 局所の炎症反応に関与するラットのケモカイン, CINC が下垂体前葉ホルモンの分泌調節に関与しているという今回の研究はこれら相互関連を考える上で興味深いものである。またこれまでに下垂体ホルモン分泌調節作用が報告されているサイトカイン, たとえばインターロイキン-1, インターロイキン-6, 腫瘍壊死因子などはいずれも下垂体ホルモン分泌に関しては非特異的な分泌促進作用を有している。しかし今回報告された CINC の下垂体ホルモン分泌に及ぼす効果は従来報告されているものと異なり, プロラクチン, 成長ホルモンの分泌は促進し, 卵胞刺激ホルモン, 黄体化ホルモンの分泌は抑制するといったホルモンにより違った動態を示している。また現在, 濾胞星状細胞は下垂体前葉ホルモンをパラクライン的に調節する細胞としてその生理的役割が注目されている。今回この濾胞星状細胞から CINC が産生されたとの報告は CINC のパラクライン因子としての可能性を示唆するものであり, この分野でのさらなる研究の発展が期待される。さらにストレスで視床下部から下垂体門脈血中へ CINC が放出されている可能性を示唆する報告があることと今回の CINC の下垂体ゴナドトロピン抑制効果の報告を考えあわせるとストレスによる無月経発症のメカニズムの一部に CINC が関与する可能性が考えられ, 実に興味深い。以上, 下垂体でのホルモン分泌調節機構にケモカインが関与するという今回の報告は下垂体前葉の生理機能あるいは病態発症のメカニズムを考える上で重要な情報を与えるものであり, 学位の授与に値するものと思われる。