



Title	A STRESS-SENSITIVE CHEMOKINERGIC NEURONAL PATHWAY IN THE HYPOTHALAMO-PITUITARY SYSTEM
Author(s)	坂本, 能基
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40469">https://hdl.handle.net/11094/40469</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">大阪大学の博士論文について</a>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

氏 名	坂 本 能 基
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 8 0 9 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	A STRESS-SENSITIVE CHEMOKINERGIC NEURONAL PATHWAY IN THE HYPOTHALAMO-PITUITARY SYSTEM (視床下部-下垂体系におけるストレス感受性ケモカイン産生神経 路)
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 俊夫

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目 的】

Interleukin-8 family の一つである Cytokine induced neutrophil chemoattractant (CINC) は、炎症局所で主として単球から産生され好中球遊走能を示し、ラットのケモカインとして位置づけられている。神経免疫内分泌ネットワークが注目されている中で、CINC がラット下垂体前葉ホルモンの分泌調節因子である可能性が示唆されている。このことから本研究では CINC がラット視床下部-下垂体系に存在する可能性を検討した。

### 【方法ならびに成績】

実験には約150 g の Sprague-Dawley 系雄ラットを用いた。

1. 免疫組織化学染色を用いて視床下部-下垂体系の CINC の局在を検討した。その結果、視索上核、正中隆起の内層と外層および下垂体後葉に神経末端様構造の CINC 様免疫活性を認めた。神経軸索流のブロッカーであるコルヒチンを脳室内に投与する前処置をした場合、CINC 様免疫活性は視索上核で増強し、さらに室傍核にも認めた。バソプレッシンとオキシトシンを用いた CINC との免疫組織化学二重染色で、視索上核で CINC 様免疫活性を示した神経細胞体の86%はバソプレッシン陽性であり、20%はオキシトシン陽性であった。
2. 視床下部室傍核はストレス応答において重要な働きをしていることが知られている。そこで CINC のストレス応答への関与を検討するため、拘束ストレスを金網法により30分間行った。拘束ストレス前、拘束ストレス中の5分後、15分後、拘束ストレス直後、拘束ストレス後1時間、2時間、4時間において、それぞれ以下の方法により CINC の動態を検討した。
  - 1) In situ hybridization 組織化学染色を用いて CINC mRNA の変動を検討した。ストレス前では室傍核及び視索上核に CINC mRNA を認めなかった。拘束ストレスにより室傍核の大細胞領域および小細胞領域で CINC mRNA の発現を認めたが、視索上核には認めなかった。CINC mRNA の発現は、拘束ストレス中の15分以内に始まり、拘束ストレス直後にピークに達し、拘束ストレス後4時間後には消失した。この推移をコンピューター画像解析システムにより量的解析した場合も同様の成績を示した。

- 2) 免疫組織化学染色を用いて下垂体後葉における CINC の変動を検討した。CINC 様免疫活性は、ストレス前は散在性であったが、拘束ストレス後30分で後葉の周辺から増加し始め、拘束ストレス後1時間で後葉全域に広がり、拘束ストレス後4時間で再び散在性に帰した。
- 3) ELIZA 法を用いて血清中 CINC 濃度の推移を計測した。血清中 CINC 濃度は、拘束ストレス負荷中の5分とストレス終了後の1時間をピークとする2相性を示し、ストレス終了後の4時間でストレス負荷前値に帰した。第1相のピークは下垂体摘除により消失したことから下垂体後葉に蓄積されていた CINC が末梢血液中へ放出されたものと思われる。第2相のピークは、ストレス負荷で新たに産生された CINC が末梢血液中に反映されたもので、室傍核で産生された CINC が末梢血液中への漏出したものと思われるが他の臓器に由来する可能性も否定できない。

#### 【総括】

本研究によりラット視床下部-下垂体系での CINC の存在が初めて明らかにされた。さらに、CINC が、視床下部-下垂体後葉系と視床下部-下垂体前葉系の両経路において神経伝達物質として、すなわち chemokinergic neuronal pathway として存在し、ストレス応答に関与する可能性が示唆された。

ストレス負荷による室傍核の大細胞領域の CINC mRNA 量、下垂体後葉の CINC 様免疫活性、さらに血清中の CINC 濃度の推移は、経時的に連動した。さらに、血清中 CINC 濃度の第1相の変化は、下垂体後葉に蓄積されていた CINC の血液中への放出を示唆した。このことからストレスに反応して室傍核で産生された CINC が、正中隆起の内層を経由し下垂体後葉から血液中に放出される系の存在が示唆された。ストレスに反応して末梢血に分泌される CINC (神経分泌性ホルモン) は、末梢血中の好中球の遊走能を高めることで生体防御系への警鐘となる役割が考えられる。

室傍核の小細胞領域に CINC mRNA が発現し、正中隆起の外層にも CINC 様免疫活性を認めた成績を考え合わせると、CINC が下垂体門脈に分泌され、直接的に下垂体前葉ホルモン分泌を調節している可能性が示唆される。

視索上核の CINC は、ストレスに反応しなかった。したがって、室傍核の CINC とは別の役割が考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

本論文において、ラット視床下部-下垂体系での Cytokine Induced Neutrophil Chemoattractant (CINC) の存在が初めて明らかにされた。さらに、CINC が、視床下部-下垂体後葉系と視床下部-下垂体前葉系の両経路において神経伝達物質として、すなわち chemokinergic neuronal pathway として存在し、ストレス応答に関与する可能性が初めて明らかにされた。従って、本論文は学位に値すると認める。