



Title	Effect of gonadotropin releasing hormone on thermoregulatory vasomotor activity in ovariectomized female rats.
Author(s)	細野, 剛良
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41040
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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

氏 名	ほそ の たか よし 細 野 剛 良
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 2 9 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 5 月 7 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	Effect of gonadotropin releasing hormone on thermoregulatory vasomotor activity in ovariectomized female rats. (メスラット体温調節性皮膚血管運動に対するゴナドトロピン放出ホルモンの効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 福田 淳 (副査) 教 授 永井 克也 網野 信行

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) は、主に視床下部で産生され性周期・性行動など生殖の調節に関わる重要なホルモンである。しかし、GnRH 含有神経は生殖に関連の少ない中枢神経系の各部位にも投射しており、これは GnRH が生殖以外の生理作用の調節に関与することを示唆している。この点で、更年期障害の一つである「のぼせ」に関する事実は興味深い。「のぼせ」の本態は突発性の皮膚血管拡張運動であり、その発作の直後に血中の GnRH および LH (黄体化ホルモン) の血中レベルのピークを生じる。しかし、下垂体摘出後も「のぼせ」を生じるので、「のぼせ」の成因には GnRH が深く関連すると考えられる。ところで、皮膚血管拡張運動は体温調節上の熱放散反応の一つである。「のぼせ」は、通常、皮膚血管拡張運動が起こらない環境温度でも生じるので、「のぼせ」を体温調節性皮膚血管運動の変調であると考えることができる。これらの事実から、脳内 GnRH が体温調節性の皮膚血管運動に対して影響を与えたとの作業仮説を立て、それを検討するために本研究を行った。GnRH の受容体が体温調節と関連の深い中隔野に密に分布していることに着目し、中隔野を中心とする脳内の各部位に GnRH を局所注入し、体温調節性皮膚血管運動に対する GnRH の効果を麻酔下および無麻酔無拘束のメスラットを用いて実験した。

[方法]

I. 麻酔下ラットによる実験

あらかじめ両側卵巣を摘出した Wistar 成熟メスラット 72 匹を用いた。腹腔内へのケタミンの持続注入 ($1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) による麻酔下で視床前野 (PO) に加温刺激用の熱極を埋込んだ。ついで、化学刺激用のステンレス・ガイド・カニューレ (内径 0.2 mm) を中隔野あるいは PO、側脳室などに埋込んだ。銅コンスタンタン熱電対で直腸温、皮膚温 (尾、後肢足底) を記録した。ラット腹部に加温パッドを敷き、さらに恒温チャンバー内に置いた。PO 局所に加温刺激を熱極に高周波電流 (500 kHz) を通電して行った。まず、加熱パッドによりラットの直腸温を平均 39.2°C まで上げ、この状態で PO を $0.2^\circ\text{C}/\text{min}$ で加熱すると、ある PO 温で皮膚血管が拡張する (皮膚温が上昇する)。PO の加温を停止すると皮膚血管は収縮する (皮膚温が低下する)。皮膚温が初期値に戻った後、再び PO を加温するということを

繰り返して、皮膚血管が拡張し始める閾値 PO 温 (Thy) を求めた。Thy が安定した後、カニューレからリンゲル液 0.5 μ l あるいはそれに溶解した GnRH 2 μ g, 20 ng, 2 ng, あるいは GnRH の antagonist である Antide 20 ng, GnRH 20 ng と Antide 20 ng の混合物のいずれかを注入し、Thy の変化を観察した。

II. 無麻酔無拘束ラットによる実験

卵巢摘出ラット13匹に、I と同様に、化学刺激用のカニューレを埋込んだ。また、腹腔内には体温測定用テレメータを埋込んだ。2週間後、ラットを環境温17°Cの恒温チャンバー内のアクリル箱 (35×20×25 cm) に入れた。ラットの尾に銅コンスタンタン熱電対を貼付し、そのリード線はスリップリングを介して箱外に導出した。テレメータの受信ボードはアクリル箱の下に置いた。これらの実験装置により、無麻酔無拘束状態でラットの皮膚血管運動を記録できる。ラットが平穏な状態になり尾温が20°C以下で安定した後、I と同様にカニューレからリンゲル液0.5 μ l あるいはそれに溶解した GnRH 20 ng を注入した。その後1時間にわたって、腹腔温、尾温、行動量の変化を1分毎に記録した。

[成績]

I. 麻酔下ラットによる実験

GnRH 2 μ g を中隔野に注入後30分以内に Thy は注入前より平均0.5°C低下した。この低下の見られた部位は外側中隔野であり、内側中隔野・視束前野・脳室への注入では Thy の低下は見られなかった。これは、GnRH の作用部位が外側中隔野であることを示している。そこで、以下の検討では、カニューレ先端が外側中隔野にある場合のみを検討対象とした。中隔野への GnRH 20 ng の注入では、注入後30分で共に平均0.4°Cの Thy の低下が見られ、Thy の低下は注入後2時間後でも持続していた。GnRH 2 ng およびリンゲル液の注入では Thy の有意な低下は見られなかった。また、Antide 20 ng および Antide 20 ng と GnRH 20 ng の混合物の注入では Thy の変化は見られなかった。これらより、GnRH による Thy の下降は、GnRH 受容体を介するものであることが示された。

II. 無麻酔無拘束ラットによる実験

GnRH 20 ng の中隔野への注入により、尾温はすみやかに上昇し、注入後20分でリンゲル液の注入の場合に比べて有意に4.0°C高く上昇した。腹腔温は GnRH 注入の方がリンゲル液の注入の場合より0.1°C有意に低下した。これは、無麻酔無拘束ラットにおいても、GnRH には中隔野を介した皮膚血管拡張作用があることを示している。

[総括]

以上より、GnRH が外側中隔野を作用部位として、GnRH 受容体を介して、体温調節性の皮膚血管拡張作用を持つことを示すことができた。本実験の結果は、GnRH が生殖以外の生理作用として体温調節に関与することを示し、今日、なお、成因不明な「のぼせ」に GnRH が関係することを示唆する。

論文審査の結果の要旨

近年、生殖の調節に関わるゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) の含有神経が生殖と関連の少ない脳内の各部位にも投射している事が明らかにされてきた。この事実は GnRH が生殖以外の生理作用にも関与している可能性を示唆するが、その実態は未だ明らかでない。

本研究では、代表的な更年期障害である「のぼせ」の直後に GnRH のピークを生ずること、また、「のぼせ」の本態が体温調節上の放熱反応である皮膚血管拡張運動であることに着目し、GnRH が中枢性の皮膚血管拡張作用を持つ可能性についてラットを用いて GnRH の脳内局所投与による生理作用を検討した。

両側卵巢を摘出した成熟メスラットを用いて以下の二つの実験を行った。第1は麻酔条件下での急性実験で、体温調節中枢である視束前野を局所加熱し、その際の皮膚血管拡張の起こる閾値温度を計った。GnRH の局所投与の部位が外側中隔野を中心とする場所にある場合にのみ脳内加温による放熱反応誘発の閾値温度は低下した。その閾値温度の低下の程度は GnRH 投与量に依存して大きくなり、逆に GnRH アンタゴニストとの同時投与では同閾値温度の低下は見られなかった。第2は慢性実験で、無麻酔無拘束条件下でメスラットの中隔野に GnRH を局所投与することに

よって、実際に30分持続する皮膚温の上昇が生ずることを証明した。

これらの実験結果は GnRH がおそらく GnRH 受容体を介して外側中隔野に直接作用し、その情報が視束前野の体温調節中枢ニューロンを介して、皮膚血管拡張作用を引き起こすことを示唆している。本研究は GnRH が脳内で体温調節作用を持つことを示した点で画期的であり、また臨床医学の面でも、従来、成因不明であった更年期障害の一つである「のぼせ」の発症機序を解明する上で、大きな手がかりを与えた。以上の成果から、本研究は博士（医学）の学位に値するものと評価される。