



Title	Insulin-Induced Hypoglycemia Activates a Chemokinergic neuronal Pathway in the Hypothalamo-Pituitary System
Author(s)	山口, 靖子
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42866">https://hdl.handle.net/11094/42866</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	山 口 靖 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 7 6 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 12 年 10 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	Insulin-Induced Hypoglycemia Activates a Chemokinergic neuronal Pathway in the Hypothalamo-Pituitary System インスリンによる低血糖ストレスがラット視床下部 chemokinergic neuronal pathway に及ぼす影響
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 村 田 雄 二  (副査) 教 授 奥 山 明 彦    教 授 遠 山 正 彌

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

高等動物の生体機能は、神経系、免疫系、および内分泌系の働きによって維持されている。最近、神経系、免疫系、および内分泌系は情報伝達物質（神経伝達物質、サイトカイン、ホルモン）とその受容体を互いに共有することが明らかにされた。また、これら三つの系が独立して作動しているのではなく、それぞれ相互に関連し、一つの系として、即ち神経系・免疫系・内分泌ネットワークとして作動して、生体の恒常性の維持にあたっている事が明らかとなってきた。そこで産婦人科領域で遭遇する、ストレスやスポーツ等に起因すると思われる性機能障害或いはストレスに起因すると思われる不定愁訴もこうした神経系・免疫系・内分泌ネットワークという概念の中で改めてその病態を捉え直す必要があると思われる。さて、我々は、一連の研究の中で、末梢炎症組織においてサイトカインで誘導され、好中球走化因子として作用するラットのケモンカイン、cytokine induced neutrophil chemoattractant (CINC) が、中枢神経系に存在し、ストレスに反応して CINC を後葉ホルモンとして血液中に放出することも見いだした。本研究では、痛みや拘束ストレス刺激と同様に、インスリンによる低血糖刺激が chemokinergic neuronal pathway を活性化するか否か、また活性化するとすれば、ストレスの「鍵物質」と考えられている CRF 活性化と時間的にどのように関連するのかを検討した。

### 【方法】

#### 1) 実験動物と低血糖によるストレス

約100gのSD系雄ラットを用い、実験日の前少なくとも3日間は環境に順化させ、実験日の前日から24時間は絶食とした。実験当日、インスリン (Humarin R; 4 IU/kg) を生理食塩水にて溶解して腹腔内投与した。対照のラットにはインスリン投与群と同様の生理食塩水を投与した。ラットはインスリン投与前、15分後、30分後、45分後、60分後、90分後にそれぞれ断頭屠殺し、視床下部の CINC-mRNA の発現を検討した。また、同時に採血した血液より血糖、血清 ACTH、及び血清 CINC 濃度を測定した。

#### 2) 各種パラメーターの測定

視床下部の CINC-mRNA の発現は in situ hybridization histochemist 収法により測定し、コンピューター・イメージ・アナリシス・システムにて定量した。断頭時に採取した血液は一部ヘパリン添加チューブに集め、血糖は血糖測定機 (Model 736-10 Automatic analyser, Hitachi, Tokyo) にて測定した。また ACTH 濃度はイムノラディ

オメトリックアッセイキット (ACTH IRMA Mitsubishi,Tokyo) にて測定した。血清 CINC 濃度は ELISA にて測定した。

#### 【結果】

##### 1. 低血糖によるストレスによる血糖、血清 ACTH、及び血清 CINC 濃度の推移

血糖はインスリン投与後下降し30分で最低値となり、その後徐々に上昇し、投与後120分にはもとのレベルに回復した。血清 ACTH は負荷後15分でピークを認め、その後、なだらかに下降するも、負荷後120分わたって高値を持続した。一方、血清中 CINC 濃度は、ACTH よりやや遅れて上昇し、1時間でピークを示し、負荷後120分わたって高値を持続した。

##### 2. 低血糖によるストレスによる視床下部室傍核に CINC mRNA の発現の推移

低血糖ストレス負荷30分後より視床下部室傍核に CINC mRNA の発現を認め、3時間後でピークに達した。

#### 【総括】

本研究により、低血糖ストレス負荷により視床下部 chemokinergic neuronal pathway が活性化され、後葉より CINC が分泌されること、また血清中 CINC 濃度が ACTH よりやや遅れて上昇することより chemokinergic neuronal pathway の活性化は CRF 活性化にやや遅れて起こることが明らかとなった。

### 論文審査の結果の要旨

主論文著者は大阪大学医学部附属病院および学外病院で産婦人科診察に従事し、日常に診療中でも、無月経、排卵障害、不妊などの症例、また、女性ホルモン補充療法を中心とした治療を行う更年期の症例に接し、実際の臨床と研究との相互関係と理解する機会となった。無月経、思春期における神経性食思不振症、更年期におけるホルモン障害および人生において一大イベントとなる分娩など、日常においても経験するストレスが、視床下部-下垂体-卵巣系の異常を誘因することは良く知られているが、内分泌系、免疫系、さらには、神経系のネットワークについて、またその相互関係を探求することに、基礎研究の方向性を向けた。

一連の研究のなかで、末梢炎症組織において、サイトカインで誘導され、好中球走化因子として作用する、ラットのケモカイン、cytokine induced neutrophil chemoattractant (CINC) が中枢神経系に存在することを明らかにした。また、CINC の存在する室傍核は、ストレス応答において中心的な役割をすることより、CINC がストレスにどのように反応するか研究をすすめた。主論文は、インスリンを用いることにより低血糖のストレスを負荷させ、CINC neuronal pathway が新たに活性化されるかどうか検討し、また、ストレスの「鍵物質」と考えられている CRF 活性化と時間的にどのように関連するのかを検討した。

今後、臨床学的にも非常に意味のある研究と思われ、学位に値するものと思われる。