視床下部性肥満ラットにおける 下垂体前葉ホルモンの分泌動態

徳島大学医学部第二内科学教室

(主任: 森 博愛教授, 指導: 近森一正講師)

井 坂 勝 利

Secretion of Anterior Pituitary Hormones in Rats with Ventromedial Hypothalamic Lesion

Katsutoshi ISAKA

The second Department of Internal Medicine, School of Medicine
Tokushima University
Tokushima, Japan
(Director: Prof. H. Mori)

The aspects of the secretion of the anterior pituitary hormones were studied using male rats with electrolytic lesions of the bilateral ventromedial hypothalamic area (HTL) in various experimental conditions.

The results obtained were as follows:

1. There was no significant difference in base-line level and in response of plasma growth hormone (GH) to the intravenous administration of prostaglandin E₂ between the HTL and control groups, although plasma GH response to the intravenous administration of pentobarbital (PB) was significantly decreased in HTL rats. The decrease in GH secretion was observed even in the early stage after HTL. These results suggested that the impaired GH response to PB in HTL rats was induced by HTL itself rather than obesity due to HTL.
2. There was no significant difference in base-line level and in response of plasma prolactin (PRL) to the intravenous administration of sulpiride between the two groups at 1 week after the operation. Plasma PRL response to the intravenous administration of sulpiride in HTL rats at 10 weeks after the operation was significantly decreased, but showed a normal response after the consecutive loads of sulpiride given subcutaneously for 6 days. On the other hand, plasma PRL response to the intravenous administration of chlorpromazine in HTL rats was significantly decreased both at 1 and at 10 weeks after the operation. These results suggested that the decreased PRL response in HTL rats might have resulted from the reduced secretion of the PRL releasing factor, although the possibility of the increased secretion of the PRL-inhibiting factor cannot be excluded.
3. The plasma base-line level of luteinizing hormone (LH) was significantly decreased, but there was no change in the plasma follicle-stimulating hormone (FSH) level in HTL rats.

There was no significant difference in plasma LH and FSH responses to the intravenous administration of LH-RH between the two groups. There was no significant change in plasma LH response to the subcutaneous administration of clomiphene in low and high doses for 5 days in HTL rats, but plasma FSH response was increased in both groups to the same degree. These results suggested that the LH-RH secretion was impaired in HTL rats and that the control mechanism of the secretion of LH and FSH by clomiphene might be different.

4. The plasma base-line level of thyrotropin (TSH) and plasma TSH response to methylmercapto-imidazole given subcutaneously for 5 days or to TRH given intravenously was decreased in HTL rats, although not significantly.

5. The Plasma base-line level of corticosterone showed no significant difference between the two groups.

These results indicate that the plasma base-line levels and/or pituitary reserves of anterior pituitary hormones are significantly decreased or tend to be reduced in HTL rats. The impaired secretion of these hormones, particularly of GH, probably contributes to the development of hypothalamic obesity.

結 言

視床下部は、生体の二大調節系である神経系と内分泌系の接点であり、物質代謝の調節に重要な役割を果たしている。視床下部腹内側核の障害により肥満がおこることは、1940年、Hetherington, Ranson¹⁸⁾により始めて報告されたが、この肥満はヒトにおける単純性肥満症と種々の類似点があり、肥満の成因の研究に広く用いられている。

著者の教室では長年にわたり、視床下部腹内側核領域の破壊 (hypothalamic lesion, 以下HTLと略す) により作製した肥満ラットを用いて肥満の成因を追究し、肥満の成立に迷走神経と高インスリン血症の関与が重要であることを報告してきた。^{1) 8)} 一方、HTL肥満ラットはしばしば不妊と成長障害¹⁹⁾を合併することが知られており、それらの成因として内分泌異常の関与が推測されてきた。たとえばBogdanoveら⁵⁾は、下垂体の組織学的検索によりgrowth hormone (GH) の分泌障害を推測している。また、Frohman, Bernardis¹⁰⁾は、幼若HTLラットの血中および下垂体中のGHをラジオイムノアッセイにより測定し、その低下を認めている。

下垂体前葉ホルモンの分泌は、種々の視床下部因子により促進的あるいは抑制的に調節されているので、GH以外の下垂体前葉ホルモン分泌もHTLラットでは障害されている可能性があるが、これらに関する研究はまだ報告されていない。しかし、下垂体前葉ホルモンにはlipolyticな作用を有するものが多いので、その分泌障害は肥満の発生を助長することも考えられる。

著者は、HTLの下垂体前葉ホルモン分泌に及ぼす影響を検討するとともに、諸種の下垂体前葉ホルモンの分泌障害と肥満との関係を追求した。その結果、HTLラットにおいて種々の下垂体前葉ホルモンの分泌異常を認め、肥満の発生に関連して興味ある知見を得たので報告する。

実 験 方 法

1. 視床下部性肥満ラットの作成法

実験動物には体重150~200gのWistar系雄ラットを用い、近森⁷⁾の方法に従って両側視床下部腹内側核領

域 (VMH) を、つぎのような条件で電気凝固により破壊した。すなわち、ラットを Pentobarbital Sodium (nembutal) 5 mg/100 g 腹腔内注射により麻酔した後、頭蓋を東大脳研式脳定位固定装置に固定し、頭蓋中央部の皮膚に約 1 cm の縦切開を加え、Krieg²²⁾ の脳座標図に従って、矢状縫合から 0.7 mm 外側、人字縫合より 4.5 mm 前方の部位から、単極電極針の先端が頭蓋骨表面より 9.2 mm の深さに位置するように刺入した。電極針としては、先端 0.5 mm を残してエナメル線で絶縁した直径 0.3 mm の銅線を用い、2 mA の直流電流を 15 秒間通電した。この破壊を左右対称的に行ない、術後感染予防のため抗生物質を 1 回投与した。

このようにして、視床下部性肥満を生じたラットを HTL 群とし、同領域に電極針を刺入するだけで通電しなかったラットを対照群とした。

動物は、室温 22 度の動物室で、水と飼料 (オリエンタル固形飼料 MFI) を自由に与えて飼育し、体重は毎週 1 回測定し、肥満の判定は体重、体型および Lee's index を参考にして行ない、副睾丸脂肪重量もあわせて測定した。

2. 視床下部性肥満ラットに対するホルモン分泌予備能試験

HTL 後 10 週目の肥満ラットを 4 時間絶食させ、午後 1 時に下記のようなホルモン分泌予備能試験を実施した。また、GH および prolactin (PRL) の分泌予備能試験は、まだ肥満の明らかでない術後 1 週ラットについても行った。負荷試験に使用した薬剤は、投与容量が 0.1 ml/100 g 体重になるように生理食塩水で溶解し、1 回投与の時は静脈内に、連続投与の時は皮下注射により投与した。ヘパリン注射器を用いて、投与前および投与後経時的に 0.8 ml ずつ股静脈から採血し、4℃ で遠沈して血漿を分離し、測定に供するまで -20℃ で保存した。

1) growth hormone (GH) の分泌刺激試験

a. pentobarbital (PB) 負荷: 術後 1 週および 10 週ラットをエーテルで麻酔し、前採血した後、ただちに PB (nembutal) 2.5 mg/100 g を皮下注射し、15 分、30 分および 45 分後に採血した。

b. prostaglandin E₂ (PGE₂) 負荷: 術後 10 週ラットにウレタン (100 mg/0.4 ml/100 g、腹腔内投与) 麻酔下で PGE₂ (小野薬品) 10 μg/100 g を静注負荷し、負荷前および負荷後 10、20、40 分に採血した。

2) prolactin (PRL) の分泌刺激試験

a. chlorpromazine hydrochloride (CP) 負荷: 術後 1 週および 10 週ラットに、ウレタン麻酔下で前採血したのち CP (wintamin) 0.5 mg/100 g を静注負荷し、15、30、60 分後に採血した。

b. sulpiride 負荷: 術後 1 週および 10 週ラットに、ウレタン麻酔下で sulpiride (dogmatyl) 0.5 mg/100 g を静注負荷し、前および負荷後 10、30、60 分に採血した。また、術後 10 週ラットに、あらかじめ sulpiride 1 mg/100 g/day を 6 日間連続皮下投与した後、上述のごとく sulpiride 0.5 mg/100 g の静注を行った。

3) luteinizing hormone (LH) および follicle stimulating hormone (FSH) の分泌刺激試験

a. clomiphene 負荷: PB 麻酔下で前採血したのち、clomiphene citrate (塩野義製薬、trans および cis-clomiphene の等量混合物) 10 μg/100 g/day、または 250 μg/100 g/day を 5 日間連続皮下投与し、最終注射の 24 時間後に採血した。

b. luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) 負荷: PB 麻酔下で、LH-RH (田辺製薬) 500 ng/100 g を静注し、前および投与後 5、10、15 分後に採血した。

4) thyrotropin (TSH) の分泌刺激試験

a. methylmercapto-imidazole (MMI) 負荷: PB 麻酔下で前採血を行なった後、MMI (mercazone) 1 mg/100 g/day を 5 日間連続皮下投与し、最終注射の 24 時間後に再び採血した。

b. thyrotropin-releasing hormone (TRH) 負荷: PB 麻酔下で TRH (田辺製薬) 500 ng/100 g を静注負荷し、負荷前および 5、10、15 分後に採血した。

5) corticosterone (CS): 無麻酔の術後 10 週ラットを午前 10 時に断頭により屠殺し採血した。

3. ホルモンの定量

GH, PRL, LH, FSHおよびTSHの定量は, NIAMDD (National Institute of Arthritis, Metabolism and Digestive Diseases) から提供されたキットを用いて, 2抗体法によるラジオイムノアッセイにより duplicate で行なった. 測定値は添付の標準品を用いて ng/ml で表した. 第2抗体には, ラット GH にはウサギ抗サルグロブリン血清を, その他の下垂体ホルモンにはヤギ抗ウサギグロブリン血清を用いた. 血漿 corticosterone は, Murphy²⁸⁾ の方法に準じて competitive protein binding assay により測定した.

4. 視床下部破壊部位の確認

実験終了後 HTL ラットの脳を前頭断し, 7 μ ごとの厚さで連続切片を作り, hematoxylin-eosin 染色標本を作成した. 組織学的に破壊部位を確認し, 両側腹内側核領域が破壊されていないものは実験対照から除外した.

Fig. 1. The effect of pentobarbital (PB) on plasma GH levels in the rats with or without hypothalamic lesion (HTL) under ether anesthesia at 1 (left) and 10 weeks (right) after the operation.

Numbers of animals in parentheses.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.02$, *** $p < 0.01$, **** $p < 0.005$, ***** $p < 0.001$

実験成績

1. growth hormone

a. 基礎値: エーテル麻酔下での基礎値は, 術後1週では対照群の 2.0 ± 0.4 ng/ml に対し, HTL群は 9.6 ± 4.0 ng/ml, 術後10週では対照群は 3.5 ± 3.2 ng/ml, HTL群は 4.9 ± 3.6 ng/ml で, いずれの時期にも両群の平均値間には有意差を認めなかった (Fig. 1). また, ウレタン麻酔下における基礎値も, 両群間に差を認めなかった (Fig. 2).

b. PB負荷時の反応: 術後1週ラットでは両群とも, PB負荷後15分で頂値に達する明らかな分泌反応を示したが, 15分値は対照群の 64.8 ± 17.1 ng/ml に対し, HTL群は 15.7 ± 4.5 ng/ml と著明な低反応を示した. また, 術後10週ラットの分泌反応も, 30分値が対照群で 115.1 ± 17.8 ng/ml, HTL群で 18.3 ± 5.0 ng/ml で, 1週ラットと同様にHTL群において有意の低反応がみられた (Fig. 1).

c. PGE₂負荷時の反応: PGE₂負荷時には, GHは10分で頂値 (対照群: 38.0 ± 12.4 ng/ml, HTL群: 51.6 ± 21.4 ng/ml) に達し, 40分で前値に復する明らかな分泌反応を示したが, これらの反応は両群間に有意差を示さなかった (Fig. 2).

Fig. 2. The effect of prostaglandin E_2 on plasma GH levels in the rats with or without HTL under ether anesthesia at 10 weeks after the operation.
Numbers of animals in parentheses.

2. prolactin

a. 基礎値：ウレタン麻酔下での基礎値は、Fig. 3に示すごとく術後1週ラットでは対照群が 31.5 ± 1.0 ng/ml, HTL群が 18.5 ± 6.3 ng/ml, 術後10週ラットでは対照群が 24.5 ± 7.7 ng/ml, HTL群が 8.7 ± 4.7 ng/mlといずれの時期にも両群間に有意差はなかった。また、CP負荷時の基礎値も、術後1週, 10週ラットともに、対照群とHTL群との間に有意差を示さなかった (Fig. 5)。

Fig. 3. The effect of sulpiride on plasma PRL levels in the rats with or without HTL under urethane anesthesia at 10 weeks after the operation.
Numbers of animals in parentheses. **** $p < 0.001$

Fig. 4. The effect of sulpiride on plasma PRL levels following consecutive load of sulpiride given subcutaneously for 6 days in the rats with or without HTL under urethane anesthesia at 10 weeks after the operation.

Numbers of animals in parentheses.

b. **sulpiride 負荷時の反応**：術後1週ラットにおいて，sulpiride 負荷後血漿PRLは，Fig.3 の左図に示すごとく両群とも明らかな上昇を示し，両群間に有意差はなかった。一方，術後10週ラットでは，両群ともに有意な上昇を示したが，その頂値は，HTL群では $58.8 \pm 7.0 \text{ ng/ml}$ であり，対照群の $121.4 \pm 3.7 \text{ ng/ml}$ に比して著明に低値を示した (Fig.3 の右図)。しかし，同時期に sulpiride を6日間連続負荷すると，Fig.4に示すように上述の有意差はみられなくなった。

Fig. 5. The effect of chlorpromazine on plasma PRL levels in the rats with or without HTL under urethane anesthesia at 1 (left) and 10 weeks (right) after the operation.

Numbers of animals in parentheses. * $p < 0.05$, *** $p < 0.01$,

**** $p < 0.005$

Fig. 6. The effect of low (left) and high dose (right) of clomiphene on plasma LH (upper) and FSH levels (lower) in the rats with or without HTL under pentobarbital anesthesia at 10 weeks after the operation.

Numbers of animals in parentheses. * $p < 0.05$

c. CP負荷時の反応: Fig. 5の左図に術後1週ラット, 右図に術後10週ラットの成績を示した。いずれの時期でも, CP負荷時のPRL反応は, 両群ともに明らかに上昇したが, 術後1週ラットの15分値は, 対照群の $120.0 \pm 6.7 \text{ ng/ml}$ に対し, HTL群では $78.8 \pm 6.2 \text{ ng/ml}$, 術後10週ラットでは, 対照群の $96.3 \pm 16.1 \text{ ng/ml}$ に比してHTL群は $48.6 \pm 11.9 \text{ ng/ml}$ と, いずれの時期にもHTL群のCP負荷後の反応は有意に低下していた。

3. luteinizing hormoneおよびfollicle stimulating hormone

a. 基礎値およびclomiphene負荷時の反応: Fig. 6の上段左図に示すように, LHの基礎値は対照群の $16.0 \pm 5.0 \text{ ng/ml}$ に対し, HTL群では $4.7 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$ と有意の低下を示した。clomiphene $10 \mu\text{g}/100 \text{ g/day}$ を6日間連続投与すると, 対照群では $34.0 \pm 10.2 \text{ ng/ml}$ に上昇したが, HTL群では $4.8 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$ とほとんど変化を示さなかった。また, 右図上段に示すように, clomiphene $250 \mu\text{g}/100 \text{ g/day}$ を6日間負荷すると, 血漿LHは対照群において基礎値 $30.0 \pm 2.5 \text{ ng/ml}$ から負荷後 $15.0 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$ に有意に低下したのに対比, HTL群ではそれぞれ $9.9 \pm 2.1 \text{ ng/ml}$ および $13.0 \pm 2.8 \text{ ng/ml}$ で, 明らかな変化はなかった。

一方, Fig. 6下段に示したように, 血漿FSHの基礎値は対照群 $328.0 \pm 35.8 \text{ ng/ml}$, HTL群 $226.0 \pm 35.3 \text{ ng/ml}$ で, 両群間に有意差はなかった。しかし, clomiphene $10 \mu\text{g}/100 \text{ g/day}$ 負荷後には, 対照群では $400.0 \pm 34.8 \text{ ng/ml}$, HTL群では $336.0 \pm 65.7 \text{ ng/ml}$ に増加した。また, clomiphene $250 \mu\text{g}/100 \text{ g/day}$ 負荷後には, 対照群では $597.5 \pm 37.0 \text{ ng/ml}$, HTL群では $582.0 \pm 39.5 \text{ ng/ml}$ に増加し, clomiphene投与量の多少にかかわらず両群ともに上昇傾向を示した。しかし, いずれの場合も両群間に有意差を認めなかった。

b. LH-RH負荷時の反応: Fig. 7上段に示したように血漿LHは, 対照群では基礎値 $26.4 \pm 4.7 \text{ ng/ml}$ からLH-RH負荷15分後に $201.7 \pm 8.8 \text{ ng/ml}$, HTL群ではそれぞれ $7.0 \pm 1.7 \text{ ng/ml}$ から $204.0 \pm 45.9 \text{ ng/ml}$ となり, 両群とも明らかな上昇を示したが, 負荷後の反応には両群間に有意差を認めなかった。

Fig. 7下段に示したように血漿FSHは, 対照群では基礎値 $486.7 \pm 126.0 \text{ ng/ml}$ から負荷15分後に $576.6 \pm 81.9 \text{ ng/ml}$, HTL群ではそれぞれ $373.0 \pm 35.3 \text{ ng/ml}$ から $538.0 \pm 52.8 \text{ ng/ml}$ に両群とも上昇したが, 基礎値および負荷後の反応にはともに, 両群間に有意差を認めなかった。

Fig. 7. The effect of LH-RH on plasma LH (upper) and FSH levels (lower) in the rats with or without HTL under pentobarbital anesthesia at 10 weeks after the operation.

Numbers of animals in parentheses. * $p < 0.05$

Fig. 8. The effect of methylmercapto-imidazole (MMI) (left) and TRH (right) on plasma TSH levels in the rats with or without HTL under pentobarbital anesthesia at 10 weeks after the operation.

Numbers of animals in parentheses.

4. thyrotropin

a. 基礎値および methylmercapto-imidazole 負荷時の反応: Fig. 8 左図に示したように、基礎値は対照群 $219.0 \pm 35.6 \text{ ng/ml}$, HTL 群 $138.0 \pm 41.4 \text{ ng/ml}$ で、有意差はないが HTL 群で低下傾向を示した。MMI 負荷時の値はそれぞれ $748.0 \pm 148.0 \text{ ng/ml}$ および $458.0 \pm 53.1 \text{ ng/ml}$ で、両群ともに有意な上昇を示した。HTL 群の反応は対照群に比べて有意ではないが低下傾向がみられた。

b. TRH 負荷時の反応: 対照群では、TRH 負荷により血漿 TSH は基礎値 $187.5 \pm 44.3 \text{ ng/ml}$ から負荷 15 分後に $1633.0 \pm 352.8 \text{ ng/ml}$, HTL 群ではそれぞれ $158.0 \pm 30.0 \text{ ng/ml}$ から $1005.0 \pm 172.0 \text{ ng/ml}$ となり、両群ともに著明な上昇を示したが、HTL 群の TSH 分泌反応は、対照群に比べ有意差はないが低下傾向を示した (Fig. 8 右図)。

Fig. 9. Plasma corticosterone levels in the rats with or without HTL at 10 weeks after the operation.
Numbers of animals in parentheses.

5. corticosterone

Fig. 9に示すごとく、CSの基礎値は対照群の $32.8 \pm 2.3 \mu\text{g/dl}$ に対し、HTL群は $27.9 \pm 1.9 \mu\text{g/dl}$ であり、両群間に有意差はみられなかった。

考 察

GHは蛋白同化、脂肪分解など著明な代謝作用を有し、下垂体ホルモンのなかでも最も分泌変動を来し易いホルモンである。従って視床下部性肥満ラットにおけるその分泌動態は、視床下部におけるGH分泌中枢の局在と肥満の発生との関連の点で興味がある。

Frohman, Bernardis¹⁴⁾は、HTLを施行した幼若雌のラットでは、GHの基礎値は有意に低下すると報告したが、著者の成績では、エーテル麻酔またはウレタン麻酔下においても、HTLラットの血漿GHの基礎値は対照群に比して有意差は認めなかった。これに対しKatoら²¹⁾は、視床下部を広汎に破壊したラットでは、血漿GHはウレタン麻酔下で逆に高値を示すと述べている。この相違は恐らく、麻酔剤の種類、ラットの年齢および破壊部位の差違に基づくものと思われる。

Howard, Martin²⁰⁾は、pentobarbitalがラットのGH分泌を促進する事をみいだしたが、その作用部位は視床下部および辺縁系であることがMartin²⁵⁾により明らかにされた。また、Martin²⁶⁾らは、HTLラットのPB負荷後のGH分泌を無麻酔下で検討し、術後2～4日、および3～4週のいずれの時期にも、対照に比し低反応であることを認めている。今回の実験においても、術後1週および著明な肥満を認める術後10週の両時期において、HTL群ではPB負荷後のGH反応は有意に低下を認め、彼らと一致した成績が得られた。

一方、下垂体に直接作用してGH分泌を促進するといわれるprostaglandin E_2 ¹⁷⁾を視床下部性肥満ラットに負荷した場合のGH分泌反応は、対照に比し有意差を示さなかった。また、Frohmanら¹³⁾は、視床下部腹内側核の電気刺激によってGHが放出されることを報告し、同部がGHの分泌調節に重要な役割を演じることを明らかにした。これらの成績は、HTLラットに認められるGH分泌能の低下は肥満の結果ではなく、VMHの破壊の結果二次的に生じたことを示すと考えられる。

つぎにPRL分泌について考察すると、PRLは主として視床下部のPRL分泌抑制因子により分泌調節を受けることが知られている²⁷⁾。しかし近年、PRL分泌促進因子が視床下部に存在することを示唆する成績も報告されるようになった^{11) 35)}。

Turpen, Dunn³⁴⁾は、medial basal hypothalamus破壊後のラットPRL値は、雌雄とも術後24時間および2週値は有意に上昇するが、術後6週になると、雄では雌とは異なり対照群と有意差を示さなくなことを報告している。また、Krulichら²³⁾も、正中隆起破壊後のラットPRL値は、雄では雌のように明らかな上昇を示さず、ラットPRLの分泌調節には性差が存在する可能性を指摘している。

今回の実験では、ウレタン麻醉下におけるHTLラットの血漿PRLの基礎値は、術後1週および10週のいずれの時期にも、対照群との間に有意差を示さなかった。この成績は、Halászのナイフでmedial basal hypothalamusを広汎に破壊した雌ラット²⁾、ならびにVMHを電気凝固破壊した卵巢摘除ラット⁴⁾における血漿PRLの基礎値が、術後の急性期および慢性期に対照に比して高値を示したという成績とは一致しなかった。しかし、これらの実験には麻醉剤としてエーテルが用いられており、この相違の原因として麻醉剤の種類と性差などを考慮しなければならない。

Sulpirideは、in vivo¹⁰⁾およびin vitroの実験からPRLの分泌を促進することは確実であるが、その作用部位としてDebeljukら⁹⁾は、少なくとも一部は下垂体に作用することを報告している。本実験では、術後1週ではHTL群と対照群との間にsulpiride負荷後のPRL反応に有意差を認めなかった。しかし、術後10週になるとHTL群は対照群に比べて著明な低反応を示すようになったが、sulpirideを連続負荷すると再び有意差はみられなくなった。この事実は、術後10週のHTLラットにみられるPRL分泌の低反応は肥満による二次的現象か、あるいはHTLによる続発性下垂体不全のいずれかによるものと考えられる。

この点を検討するため、ラットにおいてPRL分泌を促進することが知られている²⁴⁾chlorpromazine(CP)を、術後1週および10週ラットに投与したところ、血漿PRLの分泌反応はいずれの時期にも、HTL群が対照群に比べ有意な低反応を示した。このことから、HTL群に認められたPRL分泌の低下は肥満の二次的影響ではなく、HTLにより生じたと考えられる。

このような視床下部破壊後のPRL分泌能の低下についての報告は未だみられない。その成因としては、HTLによるPRL分泌促進因子の分泌障害が考えられるが、抑制因子の過剰分泌についても考慮する必要がある。

一方、HTLラットの血漿LHの基礎値は、HTL群において有意な低下が認められた。しかし、下垂体のgonadotropin分泌予備能は、LH-RHに対するLHおよびFSHの分泌反応から、とくに異常はないと考えられる。Schallyら³³⁾によると、卵巢摘除ラットではclomiphene負荷時のLHおよびFSHの分泌反応は負荷量によって異なり、大量負荷時には少量負荷時とは逆に抑制されるといわれる。本実験のHTL群では、LHの基礎値の低下と、clomiphene少量負荷時にLHの分泌増加がみられぬことから、VMHの破壊によりclomipheneによるLH-RHの分泌促進機構³¹⁾が障害されたことを示唆している。

これに反して、clomipheneに対するFSHの分泌反応は両群間で差はなく、VMH破壊もFSH分泌に影響を及ぼさなかったことから、LHとFSHの分泌調節機序は異なる可能性がある。

HTL群におけるTSH分泌機能は、基礎値とTRHまたはMMI負荷後の反応から、対照群に比して低下傾向を示すと判断される。TRHは脳内に広く分布し^{32) 36)}、TSH分泌を調節する一方、中枢神経系にもなんらかの作用を及ぼすものと考えられている²⁹⁾。Brownsteinら⁶⁾によれば、ラットの腹内側核には正中隆起について二番目に多くTRHが証明されており、本実験のVMH破壊ラットでは、TRH分泌は低下しているように考えられる。しかし、Hefcoら¹⁶⁾は、正中隆起以外のTRHはTSH分泌調節には関与しないと述べており、HTL群に認められたTSH分泌能の低下がTRH分泌中枢とどのような関連を有するかについては、今後の検討が必要である。

Table 1. Basal levels and responses of pituitary hormones to various stimulants in HTL and control rats at 10 weeks after the operation.

	Basal level	Response to stimulation		Stimulant
	HTL [#]	Control	HTL	
GH	→	↑	↑***	Pentobarbital
	→	↑	↑**	Pentobarbital [°]
	→	↑	↑	Prostaglandin E ₂
PRL	→	↑	↑*	Chlorpromazine
	→	↑	↑***	Sulpiride
	→	↑	↑	Sulpiride [°]
	→	↑	↑	Sulpiride after consecutive load of sulpiride for 6 days
LH	↓*	↑	↑	LH-RH
	↓*	↗	→	Low dose of clomiphene
	↓*	↓	→	High dose of clomiphene
FSH	↘	↑	↑	LH-RH
	↘	↗	↗	Low dose of clomiphene
	↘	↗	↗	High dose of clomiphene
TSH	↘	↑	↑	TRH
	↘	↑	↑	Methylmercapto-imidazole
CS	↘			

#: comparison of basal values in HTL with those in control,

°: 1 week after the operation,

→: unchanged, ↗, ↘: uptrend and downtrend, respectively,

↑, ↑: significantly increased (↑ < ↑), * p<0.05, ** p<0.01,

*** p<0.001

Table 1は以上の成績をまとめたものであるが、各下垂体前葉ホルモンは、基礎値と分泌刺激試験に対する反応のいずれかが低下または低下傾向を示した。これらの内、GHおよびPRLの分泌機能の低下はVMH破壊によるものと考えられるが、その他のホルモンについては肥満の二次的影響を必ずしも否定できないので、さらに今後の研究が必要と考えられる。

GHが強力な脂肪動員作用を有することは古くから知られており³⁰⁾、最近PRL³⁾やLH、FSHおよびTSH¹²⁾も程度の差こそあれ同様の作用を有することが明らかにされた。また、浜条¹⁵⁾は、HTL肥満ラットの副睾丸脂肪組織のエピネフリンに対する感受性を検討し、HTLラットにおける脂肪動員の低下は、GHまたはTSHを補償投与すれば回復することから、視床下部性肥満の発生にGHとTSHの分泌低下が関与する可能性を指摘している。従って、HTLラットで観察されたこれらのホルモンの分泌低下、とくにGHの分泌低下は脂肪蓄積を促進し、肥満の発生を助長すると考えられる。

総 括

両側視床下部腹内側核領域を電気凝固的に破壊した雄ラットについて下垂体前葉ホルモンの分泌動態を追跡し、対照群の成績と比較して次のような結論を得た。

1. HTLラットでは、血漿GHの基礎値とPGE₂負荷時の分泌反応には対照との間に差はみられなかったが、PB負荷時の分泌反応はHTL群で有意に低下した。HTLラットにおけるGH分泌能の低下はHTL後早期から認められ、これは肥満の結果ではなく、HTLの結果生じたものと考えられる。

2. 血漿PRLの基礎値には両群間に有意差はみられなかった。Sulpiride負荷後の反応は、術後1週ラットでは差はなく、術後10週ラットではHTL群で有意な低反応を示したが、Sulpirideの連続負荷後にはこの差はみられなくなった。一方、CP負荷時の反応は、術後1週および10週ラットのいずれにおいても、HTL群で有意に低下した。従って、HTLラットにおけるPRL分泌の低下は、PRL分泌促進因子の分泌障害により生ずるものと考えられるが、抑制因子の過剰分泌による可能性も否定できない。

3. 血漿 LH の基礎値は HTL 群で有意に低下したが, 血漿 FSH 値には差はなかった. LH-RH 負荷時の LH および FSH の分泌反応は両群間に有意差を認めなかった. HTL 群では, clomiphene の少量および大量投与時に, 血漿 LH 濃度には有意の変化がみられなかったが, 血漿 FSH 濃度は増加した. このことは, HTL ラットでは LH-RH の分泌不全があることと, clomiphene による LH および FSH 分泌刺激の機序は異なる可能性を示唆している.

4. HTL ラットでは, TSH の基礎値と methylmercapto-imidazole または TRH に対する分泌反応に, 有意ではないが低下傾向がみられた.

5. 血漿 corticosterone の基礎値には, 両群間に差がなかった.

6. 以上の成績は, HTL ラットにおいては多くの下垂体前葉ホルモンの分泌機能が低下または低下傾向を有することを示し, とくに GH のような脂肪動員ホルモンの分泌低下が肥満の発生を助長する可能性を示唆している.

本論文の要旨は第48回日本内分泌学会総会 (1975, 京都), 第24回日本内分泌学会西部部会総会 (1976, 岡山) で発表した. 御校閲いただいた森博愛教授, 斎藤史郎教授, 御指導いただいた近森一正講師, ならびに御援助いただいた徳島大学第二内科教室員各位に深謝する. また, ラット GH, PRL, LH, FSH および TSH 測定用のキットを分与していただいた NIAMDD に感謝する.

文 献

- 1) 油谷友三: 肥満の成因——中枢性肥満. 日医会誌., 68: 946-953, 1972.
- 2) Arimura, A., Dunn, J.D. and Schally, A.V.: Effect of infusion of hypothalamic extracts on serum prolactin levels in the rats treated with Nembutal, CNS depressants, or bearing hypothalamic lesions. *Endocrinology*, 90: 378-383, 1972.
- 3) Berle, P., Finsterwalder, E. and Apostolakis, M.: Comparative studies on the effect of human growth hormone, human prolactin and human placental lactogen on lipid metabolism. *Horm. Metab. Res.*, 6: 347-350, 1974.
- 4) Bishop, W., Fawcett, C.P., Krulich, L. and McCann, S.M.: Acute and chronic effects of hypothalamic lesions on the release of FSH, LH and prolactin in intact and castrated rats. *Endocrinology*, 91: 643-656, 1972.
- 5) Bogdanove, E.M., Spirtos, B.N. and Halmi, N.S.: Further observations on pituitary structure and function in rats bearing hypothalamic lesions. *Endocrinology*, 57: 302-315, 1955.
- 6) Brownstein, M.J., Palkovits, M. and Saaverda, J.M.: Thyrotropin-releasing hormone in specific nuclei of rat brain. *Science*, 185: 267-269, 1972.
- 7) 近森一正: 視床下部性肥満の脂質動員に関する研究. 四国医誌., 25: 608-621, 1969.
- 8) 近森一正: 視床下部症候群—肥満, 188-205, 井村裕夫, 宮井 潔編: 脳とホルモン, 医歯薬出版, 東京, 1976.
- 9) Debeljuk, L., Daskal, H., Rozados, R. and Guitelman, A.: Effect of sulpiride on prolactin release by rat pituitaries in vitro. *Experientia*, 30: 1355-1356, 1974.
- 10) Debeljuk, L., Rozados, R., Daskal, H., Villegas Vélez, C. and Mancini, A.M.: Acute and chronic effects of sulpiride on serum prolactin and gonadotropin levels in castrated male rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 148: 550-552, 1975.
- 11) Dular, R., Labella, F., Vivian, S. and Eddie, L.: Purification of prolactin-releasing and inhibiting factors from beef. *Endocrinology*, 94: 563-567, 1974.
- 12) Farmer, S.W., Ramachandran, J. and Papkoff, H.: Lipolytic activity of gonadotropins and their subunits. *Endocrinology*, 91:

- 543-548, 1972. 13) Frohman, L.A., Bernardis, L.L. and Kant, K.J.: Hypothalamic stimulation of growth hormone secretion. *Science*, 162: 580-582, 1968.
- 14) Frohman, L.A. and Bernardis, L.L.: Growth hormone and insulin levels in weanling rats with ventromedial hypothalamic lesions. *Endocrinology*, 82: 1125-1132, 1968.
- 15) 浜条武久: 視床下部性肥満の成立に関する下垂体の影響. *四国医誌*, 30: 228-243, 1974.
- 16) Hefco, E., Krulich, L. and Aschenbrenner, J.E.: Effect of hypothalamic deafferentation on the secretion of thyrotropin during thyroid blockade and exposure to cold in the rat. *Endocrinology*, 97: 1234-1240, 1975.
- 17) Hertelendy, F.: Studies on growth hormone secretion II. Stimulation by prostaglandins in vitro. *Acta Endocr.*, 68: 355-362, 1971.
- 18) Hetherington, A.W. and Ranson, S.W.: Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat. Rec.*, 78: 149-172, 1940.
- 19) Hetherington, A.W. and Ranson, S.W.: The relation of various hypothalamic lesions to adiposity in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 76: 475-499, 1942.
- 20) Howard, N. and Martin, J.M.: A stimulatory test for growth hormone release in the rat. *Endocrinology*, 88: 497-499, 1971.
- 21) Kato, Y., Chihara, K., Ohgo, S. and Imura, H.: Effects of hypothalamic surgery and somatostatin on chlorpromazine-induced growth hormone release in rats. *Endocrinology*, 95: 1608-1613, 1974.
- 22) Krieg, W.J.S.: Accurate placement of minute lesions in the brain of the albino rat. *Quart. Bull. Northwest. Univ. Med. School*, 20: 199-208, 1946.
- 23) Krulich, L., Hefco, E. and Aschenbrenner, J.E.: Mechanism of the effects of hypothalamic deafferentation on prolactin secretion in the rat. *Endocrinology*, 96: 107-118, 1975.
- 24) Lu, K.H., Amenomori, Y., Chen, C.L. and Meites, J.: Effects of central acting drugs on serum and pituitary prolactin levels in rats. *Endocrinology*, 87: 667-672, 1970.
- 25) Martin, J.B.: Studies on the mechanism of pentobarbital-induced GH release in the rat. *Neuroendocrinol.*, 13: 339-350, 1973/74.
- 26) Martin, J.B., Audet, J. and Saunders, A.: Effects of somatostatin and hypothalamic ventromedial lesions on GH release induced by morphine. *Endocrinology*, 96: 839-847, 1975.
- 27) Meites, J., Lu, K.H., Wuttke, W. and Welsch, C.W.: Recent studies on functions and control of prolactin secretion in rats. *Recent Prog. in Horm. Res.*, 28: 471-526, 1972.
- 28) Murphy, B.E.P.: Some studies of the protein-binding of steroids and their application to the routine micro and ultramicro measurement of various steroids in body fluids by competitive protein binding radioassay. *J. Clin. Endocr.*, 27: 973-990, 1967.
- 29) Plotnikoff, N.P., Prange, A.J., Jr., Breese, G.R., Anderson, M.S. and Wilson, I.C.: Thyrotropin releasing hormone: Enhancement of Dopa activity by a hypothalamic hormone. *Science*, 178: 417-418, 1972.
- 30) Raben, M.S. and Hollenberg, C.H.: Effect of growth hormone on plasma fatty acids. *J. Clin. Invest.*, 38: 484-488, 1959.
- 31) 斎藤史郎: LH-RHの分布. *最新医学*, 31: 912-920, 1976.
- 32) 斎藤史郎, 大島一洋, 船戸豊彦, 大村和正, 近森一生, 井坂勝利, 森下 一: TRHおよびLH-RHの脳内分布と分泌動態. *ホルモンと臨床*, 25: 259-267, 1977.
- 33) Schally, A.V., Carter, W.H., Parlow, A.F., Saito, M., Arimura, A., Bowers, C.Y. and Holtkamp, D.E.: Alteration of LH and FSH release in rats treated with clomiphene or its isomers. *Amer. J. Obstet.*

- Gynec., 107: 1156–1167, 1970. 34) Turpen, C. and Dunn, J.D.: The effect of surgical isolation or ablation of the medial basal hypothalamus on serum prolactin levels in male rats. Neuroendocrinol., 20: 224–234, 1976. 35) Valverde, R.C., Chieffo, V. and Reichlin, S.: Prolactin-releasing factor in porcine and rat hypothalamic tissue. Endocrinology, 91: 982–993, 1972. 36) Winokur, A. and Utiger, R.D.: Thyrotropin-releasing hormone: regional distribution in rat brain. Science, 185: 265–267, 1974.