プロラクチン分泌のdown-regulation

種々の TRH 投与方法に対する下垂体 TSH と PRL 分泌パターンの解離

東京医科歯科大学産科婦人科教室

(指導教授: 齊藤 幹)

鈴木 明, 園 信義
木戸 豊, 西 望

The Reciprocal Pattern of Release Observed in PRL and TSH
Following Various Types of Administration with TRH

**Akira SUZUKI, Nobuyoshi SONO,
Yutaka KIDO and Nozomu NISHI**

Department of Obstetrics and Gynecology,
Tokyo Medical and Dental University,
Tokyo, Japan

(Director: Prof. Motoi Saito, M.D.)

Alterations of plasma TSH and PRL levels following various types of administration with TRH were studied in the luteal phase of women with normal menstrual cycles.

The results were as follows:

- 1) Plasma PRL response to a single i.v. injection of TRH with DHEA-S drop injection was not significantly different from that observed without it. The data suggest that DHEA-S does not affect the feedback mechanism in the short-term course of the experiment.
- 2) Alterations in the plasma levels of PRL during intermittent as well as continuous infusion with TRH were quite different from those with TSH.

Plasma TSH increased following the beginning of a continuous infusion with TRH and reached a peak at approximately 180 min, maintaining a plateau until the infusion was withheld.

On the other hand, plasma PRL levels increased rapidly to reach peak levels in 30 min after the start of the infusion gradually following a decline in spite of continued TRH stimulation.

Furthermore, a stepwise increase of TSH levels was observed following 4 intermittent injections of TRH; however, plasma PRL rapidly reached peak levels in 30 min following the 1st injection of TRH and a further 3 injections did not raise the levels of PRL.

The results suggest that in humans, the synthesis and release of PRL occur independently in the pituitary.

緒 言

LHRH の持続点滴静注投与による LH 放出¹⁾, あるいは TRH の持続点滴に対する TSH²⁾ 分泌は二相性の反応パターンを示すことが知られている。最初の分泌増加は下垂体に貯えられたホルモンが releasing hormone によって放出されたものであり, 第二の増加は releasing hormone の作用により下垂体内での合成が促進されたためにみられると考えられている。この二相性の反応パターンは, 下垂体 LH, FSH, TSH に easy readily releasable な pool と蛋白合成をとまなう pool の 2 つの pool の存在を仮定することによって解釈される。一方下垂体 PRL の反応は TRH の持続点滴投与において, 投与開始 30~45 分で頂値に達しその後 TRH の持続刺激にもかかわらず徐々に減少し, 二相性の反応パターンはみられていない²⁾¹⁾。今回われわれは合成 TRH500 μ g を静注 1 回投与, DHEA-S (dehydroepiandrosterone-sulfate) 点滴中の TRH500 μ g 静注 1 回投与, TRH500 μ g 持続点滴静注投与, TRH125 μ g ずつ 30 分間歇 4 回投与の, 4 つの異なる投与方法において血中 TSH, PRL を測定することより, TRH に対する下垂体 TSH, PRL の反応パターンを比較検討した。

方 法

正常月経周期を有する婦人の黄体期 (5 名) に合成 TRH を以下の方法にて投与した。それぞれの投与は 1 周期ごとに行い, 午前 10 時より投与を開始した。

(1) TRH を 500 μ g 1 回静注投与

投与前 30, 0 投与後 15, 30, 60, 120, 240 分と経時的に採血。

(2) DHEA-S 点滴 (100mg/300 分) 開始 60 分後に TRH 500 μ g 1 回静注投与。

投与前 30, 0 投与後 15, 30, 60, 120, 180, 240 分と経時的に採血。

(3) TRH 点滴静注投与 (2 μ g/分, 240 分)

投与前 30, 0 投与後 15, 30, 60, 120, 180, 240, 360 分と経時的に採血。

(4) TRH125 μ g ずつ 30 分間歇 4 回静注投与。

(0, 30, 60, 90 分で TRH125 μ g ずつ静注投与。)

投与前 30, 0 投与後 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 240, 360 分と経時的に採血。

採血した血液は低温室 (-4℃) にて静置後, 冷却遠心機で血漿に分離し測定時まで -20℃ で保存した。PRL は第 1 ラジオアイソトープ社製キット, TSH はミドリ十字社製キットによる Radio-immunoassay にて測定した。測定感度は TSH 0.6 μ u/ml, PRL 3 ng/ml である。

成 績

1) 合成 TRH に対する PRL の反応

TRH500 μ g 1 回静注及び DHEA-S 点滴中の TRH 1 回静注に対する PRL の反応は図 1 右に示した。

即ち, 投与 15 分でそれぞれ頂値 95.2 $\pm$ 32.5 ng/ml, 81.8 $\pm$ 45.4 ng/ml をつくり, 以後時間の経過とともに漸減した。DHEA-S 点滴中の TRH 静注に対する PRL の反応は, TRH のみの静注群に比較して低値を示すが統計学的有意差は認められない。

TRH の持続点滴静注投与では (図 2), PRL レベルは投与開始 15 分で 39.0 $\pm$ 11.3 ng/ml, 30 分で頂値 75.1 $\pm$ 20.5 ng/ml をつくり, 以後点滴による持続刺激にもかかわらず時間の経過とともにゆるやかに減少したが, 投与中止 2 時間後においてもなお投与前値の 1.5 倍と高値を示した。

TRH125 μ g を4回に亘り間歇投与した場合は(図3), 1回目の投与15分後にPRLは頂値 52.6 ± 15.4 ng/mlをつくり, 以後30, 60, 90分の3回の追加投与にも反応はみられずゆるやかに下降した。

Fig. 1. Alterations in the levels of TSH and PRL after TRH injection in five cases under DHEA-S infusion and in five cases without DHEA-S.

●-----● under DHEA-S infusion
○————○ without DHEA-S

Fig. 2. Plasma PRL and TSH responses to intravenous infusion with TRH in the luteal phase of normal menstrual cycle. Vertical line indicate SD of means.

2) 合成TRHに対するTSHの反応

TRH500 μ g 1回静注投与において, 血中TSHは図1左に示す様に投与30分で頂値 23.1 ± 9.1 μ U/mlをつくり, 以後時間の経過とともに漸減した。

DHEA-S 点滴中の TRH500 μ g 1 回静注投与に対する TSH の反応は、投与30分で頂値18.9 $\pm$ 10.8 μ u/ml をつくり以後減少した。これに対して TRH の持続点滴静注投与においては (図2), 点滴開始とともに TSH は徐々に増加し, 180分で頂値24.2 $\pm$ 7.2 μ u/ml をつくり, 点滴終了の240分まではほぼ同レベルを維持し, 終了2時間后でもなお13.3 $\pm$ 3.9 μ u/ml と高値を示した。また TRH 125 μ g ずつを4回間歇投与した際の TSH の反応は (図3), 投与のたびに段階的に増量し, 4 回目の投与で頂値16.9 $\pm$ 6.2 μ u/ml をつくり, 以後時間の経過とともにゆるやかに減少した。

Fig. 3. Plasma PRL and TSH responses to 4 times intermittent injection of TRH in the luteal phase of normal menstrual cycle. Vertical line indicate SD of means.

考 察

TRH テストは下垂体前葉からの TSH, PRL 産生放出能を臨床的に検査する目的に広く用いられている。即ち健常者に合成 TRH を静注すると PRL, TSH は20分, 30分でそれぞれ頂値に達し, 以後漸減する反応を示す。今回のわれわれの成績では採血時間の設定条件のため, 30分でそれぞれ頂値をつくり, 以後時間の経過とともに減少した。

DHEA-S 点滴中の TRH 1 回静注投与による PRL 分泌は, TRH のみを静注投与した群に比べて有意差はみられない。

PRL の副腎 androgen への直接作用が数多く報告されているが, DHEA-S の下垂体 PRL 分泌への feedback はこの実験時間内では認め難い。

TRH 持続点滴静注では TSH, PRL 分泌の様相がやや異なり, TSH 分泌は点滴開始とともに徐々に増加し18分で plateau に達し投与終了時まで同レベルを保ち終了2時間后でもなお高値を示したのに対して, PRL 分泌は点滴開始30分で頂値に達し, 以後持続刺激が加えられているのにもかかわらずゆるやかに減少した。

従来より LHRH あるいは TRH の持続点滴静注投与 (4 時間) による LH, FSH 分泌は, 投与開始后徐々に増加したのち, 45分~75分の間で減少傾向を示し, その后再び増加する2相性の反応パターンを示すことが報告されている。

最初の増加は下垂体に貯えられたホルモンが放出ホルモンによって放出されたものであり、第2の増加は下垂体内で放出ホルモンの作用により合成が促進された結果という下垂体LHあるいはTSHに2つのpoolの存在が提唱されているが、今回のわれわれのTRH(2 μ g/分)4時間点滴静注ではこの点は判然としなかった。今回の点滴速度2 μ g/分、投与量500 μ g、投与時間240分の条件では、TSHの放出と合成が同時に行なわれたとは考えにくい。しかしWartotsky¹¹⁾(1 μ g/分、360分)及びBremner²⁾(0.5~2 μ g/分、240分)らの報告と同様の成績、すなわち血中TSHレベルがplateauに達したことより考えて、2相性の反応パターンが証明されなかったのは点滴速度、投与量の問題ではなく、採血の間隔時間が長いために観察されなかったと考えられる。TRH持続点滴静注投与の経過中及び中止後の血中TRHの変動は、仁瓶⁹⁾らの報告によれば、TRH(0.5, 2mg)投与後15分でdose relatedに有意に上昇し、以後点滴持続中はほぼ同様な値を保つ。これはTRHが生体内でequilibrium stateに達したためと考えられる。TRHの拡散は極めて速く又半減期も5~6分(単回投与時)と短かいので、点滴中止後は急速に減少すると述べている。

TRH投与15分から点滴持続中の240分まで続くと考えられて血中TRHの高値にもかかわらず、PRL分泌は特有の反応を示している。即ちPRLはTRHの点滴持続刺激に対して、一過性に放出反応を示すが、以後時間の終過とともにゆるやかに減少した。又TRH125 μ gを30分間隔で4回間歇的に投与した際にも、TSH分泌は段階的に上昇するのに対して、PRLは1回目の投与で頂値をつくり以後3回の投与にも反応を示さず徐々に減少した。即ちTRHの間歇的投与時においても、TSHとPRLの分泌反応に解離がみられた。

TRHに対するTSH、PRL分泌の解離はShin¹⁰⁾、Harris⁶⁾らの報告によれば、ラットにおいて抗TRH抗体で処置するとTSH分泌は抑制されるがPRL分泌は阻害されず、又エーテルストレスラットではPRLの分泌のみが亢進しTSH分泌には影響はない。今回のわれわれの実験成績からも、TRHのTSH、PRL分泌に対する作用機構はそれぞれ異なることが推測される。

Mongioi¹²⁾のTRH(5 μ g/分、300分)の持続点滴投与において、投与開始後頂値をつくり、以後持続刺激にもかかわらず徐々に減少するPRL分泌は、点滴中の240分で更にTRH200 μ g、dopamine antagonistであるsulpiride25mgを投与するとTRHには反応しないがsulpirideには反応を示し、これは下垂体lactotrophのPRLのpoolが欠如していないことを示唆する。

Hinkle⁷⁾、Gershengorn⁵⁾らは下垂体腫瘍細胞のin vitroの実験において、TRHあるいはT₃の処理に対するTRH受容体の数の減少が時間および用量依存性であり、TRH受容体のTRH、T₃によるdown regulationを示唆した。

TRH投与による下垂体PRL分泌は一過性に亢進するがそれ以降においてはTRHの持続的あるいは間歇的刺激が加えられても反応は消失(desensitization)する。この現象は下垂体lactotrophのTRH receptorのdown regulationを考えるとともにTRHによるPRLの合成と分泌の調節機構が互いに独立していることに起因すると考えられる。TRHの作用機構についてはadenylate cyclase $\rightarrow$ cAMPの活性化およびCa⁺⁺の関与が⁸⁾考えられている。

TRHによるPRL合成の増加がPRL mRNAの増加に平行することが知られており、PRL mRNAの増加がcAMP増加に一致⁴⁾しないことや、PRL合成と分泌に必要なTRH量に差があること、TRH analogueの種類によって、PRLの合成促進と分泌効果に大きな³⁾差異があることなどから上記の仮説を推定した。PRLのようなストレスホルモン特有の調節機構の存在が考えられる。

結 語

正常月経周期を有する婦人の黄体期に合成 TRH500 μ g を種々の方法にて投与し, 血中 TSH, PRL の反応を観察した。

1) DHEA-A 点滴中の TRH 1 回静注投与に対する PRL の反応は, TRH のみの静注投与と比較して差はみられず, DHEA-S の下垂体 PRL 分泌への feedback が短時間内ではないことが示唆された。

2) TRH の持続点滴静注投与において, TSH は点滴時間の経過とともに増量し, 180 分で plateau に達するが PRL は点滴開始とともに急峻に増加し 30 分で頂値をつくり, 以後 TRH の持続刺激にもかかわらず徐々に減少した。

また間歇投与においても TSH は 4 回の間歇投与に対して段階的に反応するが, PRL は 1 回目の投与で頂値をつくり以後 3 回の投与に反応を示さず下降した。この成績より TRH に対する TSH, PRL 分泌調節機構が異なることが推測される。

本論文の要旨は第53回日本内分泌学会秋季大会 (1980, 大阪) において発表した。

文 献

- 1) Bremner, W.J. and Paulsen, C.A.: Two pools of luteinizing hormone in the human pituitary evidence from constant administration of luteinizing hormone releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39: 811–815, 1974.
- 2) Bremner, W.J., Abreu, R., Stockigt, T.R., Dekrester, D.M. and Burger, H.G.: Pituitary thyroid responses to 4-hour constant infusion of thyrotropin releasing hormone in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 45: 981–988, 1977.
- 3) Dannies, P.S. and Tashjian, A.H.Jr.: Release and synthesis of prolactin by rat pituitary cell strains are regulated independently by thyrotropin-releasing hormone. *Nature*, 26: 707–710, 1976.
- 4) Evans, G.A. and Rosenfeld, M.G.: Regulation of prolactin mRNA analyzed using a specific cDNA probe. *J. Biol. Chem.*, 254: 8023–8030, 1979.
- 5) Gershengorn, M.C.: Bihormonal regulation of the thyrotropin-releasing hormone receptor in mouse. Pituitary thyrotropin tumor cells in culture. *J. Clin. Invest.*, 62: 937–943, 1978.
- 6) Harris, A.R.C., Christianson, D., Smith, N.S., Fang, S.L., Brauerman, L.E. and Vagenakis, A.G.: The physiological role of thyrotropin releasing hormone in the regulation of thyroidstimulating hormone and prolactin secretion in the rat. *J. Clin. Invest.*, 61: 441–448, 1978.
- 7) Hinkle, P.M. and Tashjian, A.H.: Thyrotropin-releasing hormone regulates the number of its own receptors in the GH₃ strain of pituitary cells in culture. *Biochemistry*, 14: 3845–3851, 1975.
- 8) Muller, E.E., Nistico, G. and Scapagnini, U.: Neurotransmitters and anterior pituitary function. Academic press, New York, 210–211, 1977.
- 9) 仁瓶禮之, 池田 靖, 村田善晴, 神川 正, 鈴木与志和, 山崎 昇: TRH-tartrate の持続点滴静脈内注射による血中 TRH および標的ホルモンの変動。日内分泌誌, 55: 1089–1097, 1979.
- 10) Shin, S.H.: Thyrotropin releasing hormone (TRH) is not the physiological prolactin releasing factor (PFR) in the male rat. *Life Sci.*, 23: 1813–1818, 1978.
- 11) Watofsky, L., Dimond, R.C., Noel, G.L., Frantz, A.G. and Earll, J.M.: Effect of acute increases to TRH, and prolactin

in normal subjects and in patients with primary hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 42: 443–458, 1976.

12) Mongioi, A., Aliffi, A., Vicari, E., Coniglione, F., Scapagnini, U. and D'agata, R.: Down-regulation of prolactin secretion in men during continuous thyrotropin-releasing hormone infusion: Evidence for induction of pituitary desensitization by continuous TRH administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56: 904–907, 1983.

(受付日: 58, 6. 13)