



Effect of ovine corticotrophin releasing factor, bromocriptine, and dopamine on release of ACTH and β -endorphin in a patient with cushing's disease

中島, 弘子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1985-09-11

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0982

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000982>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	なかしまひろこ 中島弘子 (兵庫県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博ろ第859号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与の日付	昭和60年9月11日
学位論文題目	Effect of ovine corticotrophin releasing factor, bromocriptine, and dopamine on release of ACTH and β -endorphin in a patient with Cushing's disease (羊CRF, ブロモクリプチン及びドーパミンのクッシング病患者におけるACTH及び β -エンドルフィン分泌に対する影響)
審査委員	主査 教授 藤田 拓 男 教授 望月 眞 人 教授 馬場 茂 明

論文内容の要旨

序 文

羊およびヒト corticotrophin releasing factor (CRF) の構造は最近明らかになり、ヒトで ACTH と β -エンドルフィン (β -EP) の分泌を刺激する事が報告されている。一方クッシング病の一部には、ドーパミン行動薬であるブロモクリプチンによって血漿コルチゾールが抑制される症例が報告されている。ブロモクリプチン反応性を認めたクッシング病一例で、in vivo, in vitro で ACTH, β -EP 分泌に対する CRF, ドーパミンの効果、さらに術後の下垂体副腎系の CRF に対する反応の経時的变化を検討した。

患者および方法

患者は34才男性で、筋力低下、腰痛、満月様顔貌を主訴に来院した。内分泌学的検査では、血漿コルチゾールの基礎値は $48.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ で日内リズムは見られなかった。尿中17OHCS排泄量は $39\text{mg}/\text{日}$ でデキサメサゾン 2mg には無反応で、 8mg には抑制がみられた。LVP に対して、血漿 ACTH, エルチゾールの反応は不良であった。レントゲン上では、頭部単純レ線、CTともにトルコ鞍、下垂体部に異常は認められなかった。

各負荷テストは朝絶食で、30分以上の臥床安静の後施行した。デキサメサゾン 5mg は5時間点滴静注、(ブロモクリプチン (2.5mg)) は経口投与、合成羊 CRF ($50 \mu\text{g}$) は静脈内投与した。各負荷テストには1週間以上の間隔があった。ヘパリン加血液は直ちに血漿を分離し、測定まで -20°C で保

存した。

一方、手術で得た腺腫を細切し、KRB液で0.16ml/分の速度で還流し、0.8mlずつ分画し、羊CRF、ドーパミンを負荷した。

また、羊CRF負荷前後の環流液をSephadex G-50に添加し、1%蟻酸で溶出、分画採取し、凍結乾燥した。

ACTH, β -EP, コルチゾールは、それぞれ特異的なRIAで測定した。

結 果

血漿コルチゾールは、デキサメサゾン5mg点滴投与では抑制されず、ブロモクリプチン投与では著明に抑制された(図1)。羊CRFの静脈内投与では、血漿ACTHは過剰な反応を示し、血漿コルチゾールも1.5倍に増加した。下垂体腺腫摘出術後1ヶ月では、血漿ACTHはほぼ正常反応を示しているが、血漿コルチゾールは低値、低反応であった。術後6ヶ月では、血漿ACTH、コルチゾールとも正常反応に回復した(図2)。下垂体腺腫の *in vitro* の還流系では、ACTH, β -EP分泌を羊CRFは 10^{-9} ~ 10^{-8} Mで容量反動的に促進し、ドーパミン(5×10^{-7} M)は抑制し、さらにドーパミンは羊CRFの両ホルモン分泌刺激効果を抑制した(図3)。

Sephadex G-50によるゲル濾過による分子量の検討では、羊CRFによる刺激前後とも主なACTH, β -EP免疫活性はACTH(分子量4500),及び β -EP(分子量3500)の部位に溶出した(図4)。

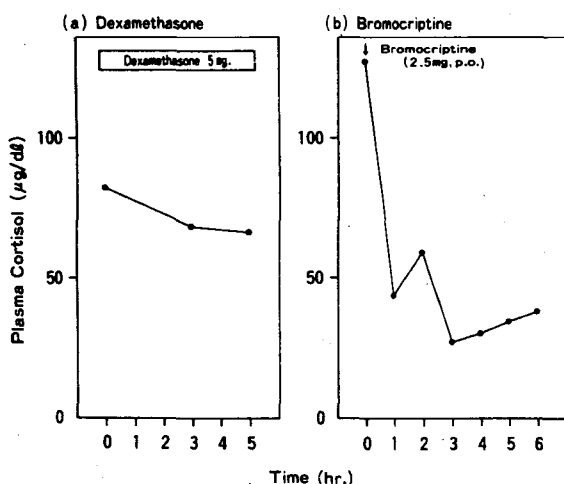


図1. デキサメサゾンとブロモクリプチンの血漿コルチゾールに対する効果

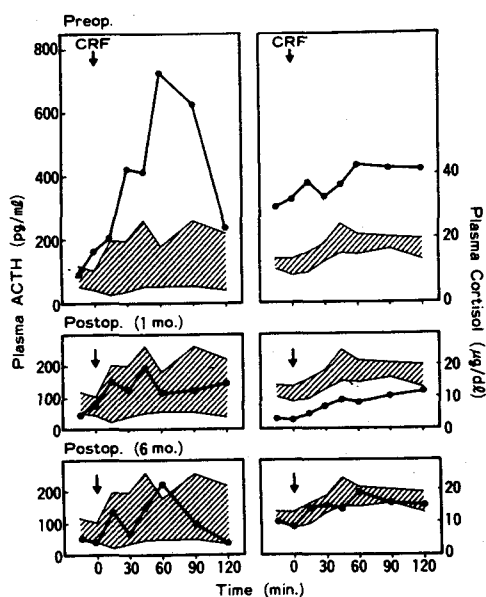


図2. 血漿 ACTH, 血漿コルチゾールに対する羊 CRF の効果

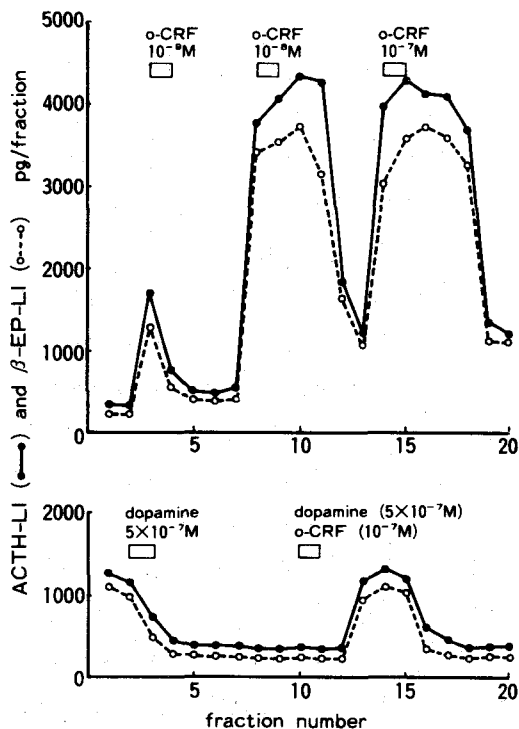


図3. 下垂体腺腫からの ACTH, β -EP の分泌に対する羊 CRF, ドーパミンの効果

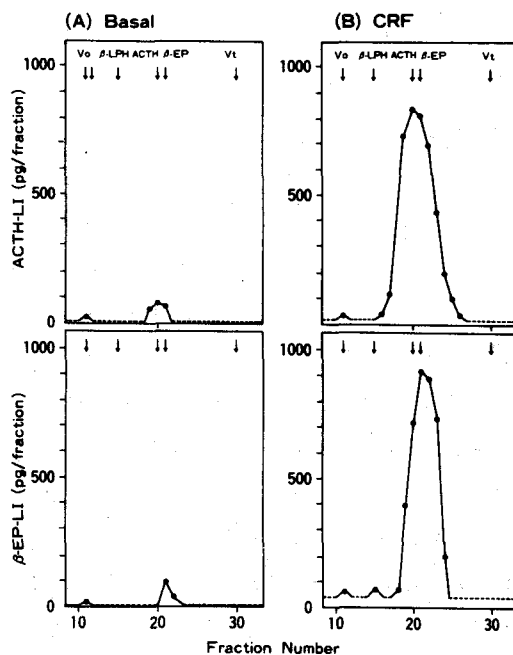


図4. Sephadex G-50 ゲル濾過

考 察

羊CRFがin vivo, in vitro でACTHの分泌を刺激した事より、クッシング病の下垂体腺腫は羊CRFに対する反応性を持っていると考えられる。一方、術後1ヶ月で低下した反応性が術後半年で正常化した事より、腺腫細胞が強く羊CRFに反応したと考えられる。in vivoでプロモクリプチンにより血漿コルチゾールが抑制された事、及び in vitro でACTH, β -EPの基礎分泌と羊CRFによる分泌刺激がドーパミンにより抑制された事より、この下垂体腺腫はドーパミン受容体を持っていると考えられる。ラットでは下垂体中葉よりの α -MSHと β -EPの分泌はドーパミンにより抑制される事が知られており、一部のこのようなクッシング病の下垂体腺腫は、正常成人では退化している下垂体中葉由来の腺腫である可能性が考えられる。ACTHと β -LPH (β -LPHのC末端の一部が β -EP)は共通前駆体(POMC)から生合成される。ラットでは下垂体前葉では主なPOMC由来のホルモンはACTHと β -LPHであり、中葉では α -MSHと β -EPである。クッシング病では β -LPHから β -EPへの分解が進んでいるとの報告があるが、ドーパミン反応性と β -LPHの β -EPへの分解の程度との関連については今後の検討が待たれる。

論文審査の結果の要旨

ストレス反応に基本的な役割りを演ずるACTHの分泌機序は proopiomelanocortin 即ち β エンドルフィン等のオピオイドペプチド、メラニン細胞刺激ホルモン、ACTHの三つのホルモンの共通の前駆物質の証明、視床下部のACTH放出刺激ホルモン即ちCRHの同定等により次第に明らかにされている。しかし乍ら視床下部下垂体系の複雑な分泌調節機序の中で、CRHと他の下垂体ホルモン分泌調節因子ことにドーパミン系やその刺激物質として治療に用いられるプロモクリプチン、又ステロイドによるフィードバックとの相互関係はまだ明らかにされていない。本研究者はこの点に着目し、原発性ACTH分泌過剰症であるクッシング病の一例で、これらの下垂体刺激物質のACTH及び β エンドルフィン分泌に対する作用を全身的投与及び手術によって得られた下垂体腺腫に対する直接表層環流によって検討した。

34才男子のクッシング病患者において、デキサメサゾン5 mg 5時間の点滴投与、2.5mgのプロモクリプチンの経口投与、50 μ gの合成羊CRHの静注を行い血中コーチゾール、ACTH、 β エンドルフィンを測定した。又脳神経外科において経蝶形骨洞法による下垂体腺腫の摘出を行った後 in vitro において更にホルモンの放出を検討した。即ち摘出腺腫組織を約1 mm³ 立方の小片とし、セファデックスG-10とともに注射器につめ37℃の温浴中でKrebs-Ringer bicarbonate, pH7.4の緩衝液で0.16ml/分の速度で表層灌流を行い95%酸素5%炭酸ガスを常時添加した。2時間の灌流の後に羊CRH (10^{-9} – 10^{-7} M) 又はドーパミン (10^{-7} M) を含む液で5分間づつ灌流した。血漿及びセファデックスG-50によってゲル透過した後に緩衝液に再溶解した検体についてACTH及び β エンドルフィンをラジオイムノアッセイで測定した。

5mgのデキサメサゾンの静注によって血漿のコーチゾールは低下しなかったが2.5mgのプロモクリプチンによって明らかな抑制が見られた。50 μ gのCRHの注射によって血漿のACTHとコーチゾールは正常者よりも著明な上昇を示した。CRHはin vitro の表層灌流においても用量反応性にACTHと β –エンドルフィンの放出を促進した。逆にドーパミンはACTHと β –エンドルフィンの基礎分泌を抑制するとともにCRHによっておこる増加をも抑制した。又 in vitro で放出されるACTH及び β –エンドルフィンは標準物質と同じゲル透過上のパターンを示した。Lamberts等によるとクッシング病は下垂体前葉に病変があるものと中間葉に病変があるものに分類することが出来、後者ではプロモクリプチンの投与が奇異反応としてACTH分泌を抑制し、通常はACTHの分泌を抑制する筈である大量のデキサメサゾンがACTHの分泌を抑制しない。即ち本例は内分泌抑制試験の結果からは后者の例にあたると考えられる。又ACTHと β –エンドルフィンの in vitro における分泌基礎値もドーパミンによって明らかに抑制されることは下垂体の中間葉の分泌がドーパミンによって緊張性抑制を受けている事実とも一致し、新しい型のクッシング病におけるACTH分泌調節機構の異常を示す。ACTH分泌細胞が腫瘍化における異常状態とはいえ通常プロラクチンの分泌抑制に深く関与しているドーパミン系の作用物質に反応しうるのは視床下部と下垂体の機能的関係において新しい知見であり、デキサメサゾンによるフィードバック系とドーパミンによる緊張性抑制

系の間に解離が見られたことは両者の機能的な独立性を示すものとして興味深い。

即ち本研究は従来殆ど行われなかったクッシング病の下垂体腫瘍からのホルモン分泌の調節機序に関する生体内及び *in vitro* における比較研究によって下垂体ホルモンの分泌機序について新しい知見を得たものであり、本申請者は医学博士の学位を受ける資格があると考えられる。