

平成30年4月3日現在

機関番号：11201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07685

研究課題名(和文)反芻家畜におけるサルソリノールによるプロラクチン分泌の中樞性支配に関する研究

研究課題名(英文) Study on central control of prolactin secretion by salsolinol in ruminants

研究代表者

橋爪 力 (Hashizume, Tsutomu)

岩手大学・農学部・教授

研究者番号：60124533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：反芻家畜のプロラクチン(PRL)分泌における中枢でのサルソリノール(SAL)とドーパミン(DA)の相互関係を明らかにするために、ヤギを用いて実験を行った。その結果、SALにより誘起されるPRL放出機構は下垂体を介する甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)とは異なることが示されるとともに、その放出機構の一部は脳外のDAにより修飾されることが示唆された。またSALによるPRL放出機構には脳内のDAが深く関わっていることが示されるとともに、その機構の一端にチロシン水酸化酵素の修飾が関係していることが示唆された。このように、本研究からSALによる反芻家畜のPRL分泌機構の一端が明らかになった。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to clarify the relationship between hypothalamic dopamine (DA) and salsolinol (SAL) for the secretion of prolactin (PRL) in ruminants. The results obtained from the present studies indicate that the mechanisms underlying the SAL-induced PRL response differ from those of thyrotropin-releasing hormone (TRH), and suggest that the extracerebral DA might be associated in part with the modulation of SAL-induced PRL secretion in goats. The results also indicate that the hypothalamic DA is profoundly involved in the mechanisms of SAL-induced PRL secretion, and suggest that DA and its synthesis by tyrosine hydroxylase is associated in part with SAL-induced PRL secretion.

研究分野：農学

キーワード：サルソリノール プロラクチン ドーパミン TRH ドンペリドン ハロペリドール チロシン水酸化酵素 ヤギ

1. 研究開始当初の背景

プロラクチン(PRL)は、下垂体前葉ホルモンの中で、視床下部からの放出ホルモンがまだ同定されていない唯一のホルモンである。すなわち、PRLのみを特異的にしかも強力に放出させる、視床下部の真の放出ホルモンはまだ見つかっておらず、PRL分泌は視床下部からの抑制因子ドーパミン(DA)により、抑制的な支配を受け制御されていると考えられている。一方、私達は、DAの誘導体サルソリノール(Salsolinol: SAL)が反芻家畜のPRLを強力に放出させることを明らかにしている。SALは視床下部のDAニューロン内でDAから合成されるので、PRL分泌は、DAからのSAL合成割合により、調和的に調整されているという新しいPRL分泌機構の存在が示唆される。本研究は、このような背景から、反芻家畜のPRL分泌における中枢でのSALとDAの相互関係を明らかにし、今まで不透明であったPRL分泌機構の新しい側面を反芻家畜で明らかにしようとした。

2. 研究の目的

反芻家畜のPRL分泌における中枢でのSALとDAの相互関係を明らかにするために、ヤギを用いて次の3つの実験を行った。DAは中枢のみならず、末梢にも存在するため、初めに、血液脳関門を通過できないDAD₂受容体拮抗薬、ドンペリドンを用いて、末梢におけるDAの作用を除去した後、SALと甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)によるPRL放出反応を調べた(実験1)。次に、血液脳関門を通過できるDAD₂受容体拮抗薬ハロペリドール(Hal)と、視床下部内DA量を増加させることが可能なCarbidopa(Carbi)とL-dopaを利用して視床下部内DA量を変化させたときのSALとTRHによるPRL放出反応を調べた(実験2)。最後に、チロシン水酸化酵素阻害剤(-Methyl-tyrosine: MT)を用いてMTがSALとTRHにより誘起されるPRL放出反応を調べ、SALが

チロシンからL-dopaの合成経路に及ぼす影響を検討した(実験3)。

3. 研究の方法

(実験1) 日長(12時間明: 12時間暗)と温度(20)を一定にして飼養した雌ヤギを用い、SAL(5 mg/kg b.w.)とTRH(1 µg/kg b.w.)を頸静脈内に単独またはドンペリドン(0.1 mg/kg b.w.)と併用投与して血中PRL濃度の変化を比較した。

(実験2) 日長(12時間明: 12時間暗)と温度(20)を一定にして飼養した雌ヤギを用い、SAL(5 mg/kg b.w.)とTRH(1 µg/kg b.w.)を頸静脈内に単独またはHal(0.1 mg/kg b.w.)と併用投与して血中PRL濃度の変化を比較した。またCarbi(1 mg/kg b.w.)とL-dopa(1 mg/kg b.w.)をSALまたはHalと併用投与して血中PRL濃度の変化を調べた。

(実験3) 日長(12時間明: 12時間暗)と温度(20)を一定にして飼養した雌ヤギに、MT(6 mg/kg b.w.)、SAL(5 mg/kg b.w.)、TRH(1 µg/kg b.w.)をそれぞれ単独、またはMTをSALあるいはTRHと共に頸静脈内に併用投与し、血中PRL濃度の変化を比較した。

4. 研究成果

(実験1) ドンペリドンを投与すると血中PRL濃度は持続的に上昇した。SAL投与により血中PRL濃度は急激に上昇したが、SALとドンペリドンを併用投与してもドンペリドン単独投与時の反応と差はなかった(図1)。一方、TRHとドンペリドンを併用投与すると血中PRL濃度は相加的に増加した(図2)。これらの結果から、SALにより誘起されるPRL放出機構はTRHと異なること、またその反応の一部は脳外のDAによっても修飾されることが示唆された。〔雑誌論文〕

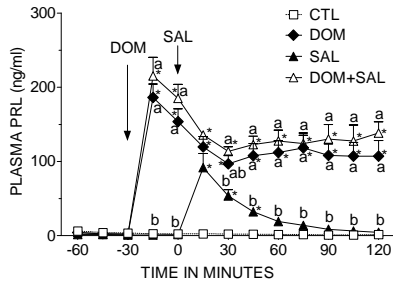


図 1 ドンペリドン(DOM)がSALにより誘起されるヤギのPRL放出に及ぼす影響。(*P<0.05 vs CTL; a,b: P<0.05)

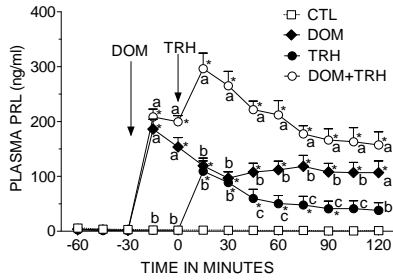


図 2 ドンペリドン(DOM)がTRHにより誘起されるヤギのPRL放出に及ぼす影響。(*P<0.05 vs CTL; a,b,c: P<0.05)

(実験 2) Hal をヤギの頸静脈内に投与すると血中 PRL 濃度は持続的に上昇した。SAL を投与すると血中 PRL 濃度は急激に上昇したが、Hal のような持続的な放出は見られなかった。SAL と Hal を併用投与しても Hal 単独投与時の反応と差はなかった(図 3)。一方、TRH と Hal を併用投与すると血中 PRL 濃度は相乗的に増加した。Carbi と L-dopa 処理は SAL (図 4) と Hal (図 5) により誘起された PRL 放出反応を弱めた。Carbi と L-dopa 処理により減少した SAL の PRL 放出反応は Hal を投与すると回復した(図 6)。これらの結果から、SAL により誘起される PRL 放出機構は下垂体を介する TRH とは異なること、またその放出機構は脳内の DA によって修飾されることが示唆された。〔雑誌論文〕

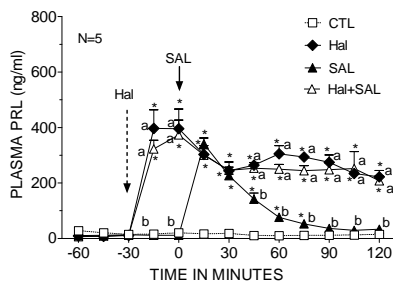


図 3 ハロペリドール(Hal)がSALにより誘起されるヤギのPRL放出に及ぼす影響。(*P<0.05 vs CTL; a,b: P<0.05)

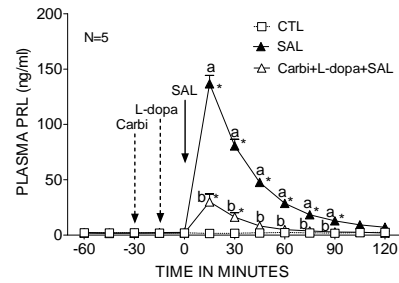


図 4 Carbidopa (Carbi) と L-dopa が SAL により誘起されるヤギの PRL 放出に及ぼす影響。(*P<0.05 vs CTL; a,b: P<0.05)

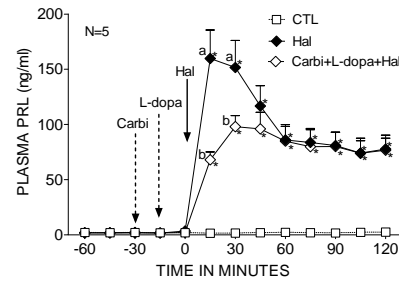


図 5 Carbidopa (Carbi) と L-dopa がハロペリドール(Hal)により誘起されるヤギの PRL 放出に及ぼす影響。(*P<0.05 vs CTL; a,b: P<0.05)

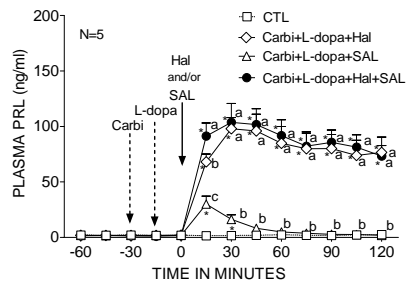


図 6 Carbidopa (Carbi) と L-dopa により修飾された SAL によるヤギの PRL 放出に及ぼすハロペリドール(Hal)の影響。(*P<0.05 vs CTL; a,b,c: P<0.05)

(実験 3) MT と SAL を投与すると PRL 濃度は急激に上昇した。SAL による PRL 放出反応の頂値は MT より高かったが、その値は時間と共に減少した。一方、MT は 120 分間頂値を維持した。MT と SAL を併用投与すると SAL 投与 45-75 分の間で、それぞれの単独投与時より PRL 濃度は高い値を示した。TRH を投与すると PRL 濃度は急激に上昇した。PRL 濃度の頂値は MT 投与時の頂値と差がなかった。MT と TRH を併用投与すると PRL 濃度は TRH 投与 15-120 分の間相乗的に上昇した。この反応は

MT と SAL 投与時より大きかった。これらの結果から、SAL による PRL 分泌機構にはチロシン水酸化酵素の修飾が関係していること、またその分泌機構は TRH とは異なることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計4件)

橋爪 力 反芻家畜の下垂体前葉ホルモン分泌に関する実験プロトコール, 査読有, 東北畜産学会報, 67 巻, 3 号, 2018, pp.16-25.

橋爪 力 反芻家畜の下垂体前葉ホルモン測定のためのプロトコール, 査読有, 日本畜産学会報, 88 巻, 3 号, 2017, pp.261-268.

Hashizume T., Watanabe R., Inaba Y., Sawai K., Fülöp F., Nagy G. M. Hypothalamic dopamine (DA) is required for salsolinol (SAL)-induced prolactin (PRL) secretion in goats, Animal Science Journal, 査読有, Vol. 88, No.10, 2017, pp.1588-1594. DOI:10.1111/ asj.12816.

Inaba Y., Kato Y., Itou A., Chiba A., Sawai K., Fülöp F., Nagy G.M. and Hashizume T. Effects of extracerebral dopamine on salsolinol- or thyrotropin-releasing hormone- induced prolactin (PRL) secretion in goats, 査読有, Vol. 87, No.12, 2016, pp.1522-1527.DOI:10.1111 /asj. 12586.

〔学会発表〕(計7件)

清水春佳, 橋爪 力, メラトニンが TRH とチロシン水酸化酵素阻害剤により誘起されるヤギのプロラクチン分泌に及ぼす影響, 第 124 回日本畜産学会大会, 2018 年 3 月 28 日- 29 日, 東京大学農学部・弥生キャンパス.

橋爪 力, 反芻家畜における下垂体前葉ホルモン分泌調節に関する研究, 第 67 回東北畜産学会大会, 2017 年 8 月 18 日- 19 日, 青森市県民福祉プラザ.

渡辺龍之介, 今野由梨, 廣石光来, 山下柊子, 澤井 健, 橋爪 力, チロシン水酸化酵素阻害が Salsolinol と TRH により誘起されるヤギのプロラクチン分泌に及ぼす影響, 第 122 回日本畜産学会大会, 2017 年 3 月 28 日- 30 日, 神戸大学鶴甲キャンパス.

Hashizume T., Inaba Y., Watanabe R., Itou A., Sawai K., Fülöp F. and Nagy G. M. Hypothalamic dopamine modulation and salsolinol-induced prolactin secretion in goats, 18th International Congress on Animal Reproduction (ICAR), June 26-30, 2016, Tours, France.

渡辺龍之介, 稲葉有紀, 澤井 健, 橋爪 力, Salsolinol によるヤギのプロラクチン分泌支配機構に関する研究, 第 66 回東北畜産学会大会, 2016 年 9 月 6 日- 7 日, 盛岡市アイーナ.

伊藤杏美, 福地桃子, 荒谷祐介, 稲葉有紀, 渡辺龍之介, 石川絵菜, 澤井 健, 橋爪 力, Salsolinol により誘起されるヤギのプロラクチン分泌に及ぼす 2-アドレナリン受容体作動薬クロニジンの影響, 第 121 回日本畜産学会大会, 2016 年 3 月 27 日- 30 日, 日本獣医生命科学大学.

橋爪 力, 稲葉有紀, 渡辺龍之介, 伊藤杏美, 澤井 健, Salsolinol と視床下部ドーパミンによるヤギのプロラクチン分泌機構に関する研究. 第 108 回日本繁殖生物学会大会, 2015 年 9 月 17 日- 19 日, 宮崎大学木花キャンパス.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称:

発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

橋爪 力 (Hashizume, Tsutomu)
岩手大学・農学部・教授
研究者番号: 60124533

(2)研究協力者

György Miklos Nagy
Department of Anatomy, Ross University
School of Medicine, Commonwealth of
Dominica, 教授 (元 Department of Human
Morphology Semmelweis University,
Hungary, 教授)

Ferenc Fülöp
Institute of Pharmaceutical Chemistry
University of Szeged, Hungary, 教授