

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 21 日現在

機関番号：11201

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21380169

研究課題名（和文）サルソリノールによる反芻家畜の新しいプロラクチン分泌機構と生理作用機構の解明

研究課題名（英文）Clarification of new regulatory mechanisms of prolactin secretion by salsolinol and its physiological actions 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

研究成果の概要（和文）：サルソリノール (Salsolinol: SAL) が反芻家畜のプロラクチン (PRL) 分泌に及ぼす影響について検討した。その結果、SAL は雌雄子ウシ及び成熟雌ウシの PRL を放出させること、SAL によるヤギの PRL 放出反応は季節により影響を受けること、SAL による PRL 放出反応は日長が延長すると高まること、ドーパミンは SAL により誘起される PRL の放出を抑制することが明らかになった。このように、SAL は生体内で反芻家畜の PRL 分泌に関する生理的な放出因子であることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：The effects of salsolinol (SAL) on the secretion of prolactin (PRL) were examined in ruminants. SAL was able to stimulate the release of PRL not only in male and female calves, but also in adult cows. The seasonal effects on PRL-releasing response to SAL were observed in goats, and a long photo period enhanced the PRL-releasing response to SAL in goats. A dopamine agonist inhibited the SAL-induced PRL release in goats. These results show that SAL is a potent physiological PRL-releasing factor in ruminants.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
2010 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2011 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
年度			
総計	11,700,000	3,510,000	15,210,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学 応用動物科学

キーワード：生産機能制御

1. 研究開始当初の背景

プロラクチン(PRL)は、ホ乳類では乳管及び乳腺胞の発育を促す基本的なホルモンで乳汁分泌と密接に関係したホルモンとして知られている。とりわけ、ウシなどの家畜においては、成長ホルモン(GH)と共に泌乳に関係しているため、乳生産に欠かせない家畜生産上極めて重要なホルモンである。

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は、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)、オキシトシン、血管作動性腸ペプチド(VIP)、下垂体アデニール酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(PACAP)、アンジオテンシン II 等のペプチドで放出が刺激されることが報告されていたが、PRL のみの特異的にしかも強力に放出させる真の放出ホルモンはまだ見つかっていなかった。このようなことから、PRLの分泌は今まで、その抑制因子である視床下部からのドーパミン(DA)により、抑制的に支配されていると考えられてきた。

私達は、最近、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世界で初めて報告した(Hashizume T. et al, *Domest. Anim. Endocrinol.* 34:146-152, 2008)。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、この報告は、PRL分泌は、DAからのSAL合成割合により、調和的に調整されるという、今までにない新しいPRL分泌機構の存在を示唆する。このような背景から、本研究では、SALに関する研究をさらに発展させ、今まで不透明であったPRL分泌機構の新しい概念を構築させようとした。

2. 研究の目的

反芻家畜におけるPRL分泌機構へのSALの関与を明らかにするために、次の4つの実験を行った。すなわち、初めにウシにおいてSALがPRLを放出させるかどうか検討した(実験1)。次に季節がSALにより誘起されるPRL分泌反応に及ぼす影響を調べた(実験2)。また日長がSALにより誘起されるPRL分泌反応に及ぼす影響を検討した(実験3)。最後にDAがSALにより誘起されるPRL分泌反応に及ぼす影響を調べた(実験4)。

3. 研究の方法

(実験1):ウシにおいてSALがPRLを放出させるかどうか明らかにするために、性成熟前後の雌雄の子ウシ及び成熟雌ウシを用いて頸静脈内にSAL(5mg/kg b. w.)またはDAのアンタゴニスト(スルピリド、0.1 mg/kg b. w.)を投与し、血中PRL濃度の変化を調べた。またSAL(10 mg/頭)を子ウシの視床下部第三脳室内に投与し、血中PRL濃度の変化を調べた。

(実験2):季節がSALにより誘起されるPRL分泌反応に及ぼす影響を明らかにするために、6月と10月に雄ヤギの頸静脈内にSALとTRHを投与し、血中PRL濃度の変化を調べた。

(実験3):日長がSALにより誘起されるPRL分泌反応に及ぼす影響を明らかにするために、人工気象室内で、環境温度を20℃及び5℃に設定し、長日(16時間明:8時間暗)及び短日(8時間明:16時間暗)条件下で飼養した雌ヤギの頸静脈内にSAL、スルピリド、TRHを投与し、血中PRL濃度の変化を調べた。

(実験4):DAがSALにより誘起されるPRL分泌反応に及ぼす影響を明らかにするために、雄シバヤギにDAアゴニスト(プロモクリプチン、0.1 mg/kg b. w.)を3日間筋肉内投与した後、SAL、スルピリド、TRHを投与し、血中PRL濃度の変化を調べた。

4. 研究成果

(実験1) : SAL とスルピリドによる PRL 放出反応は雄子ウシより雌子ウシの方が強かった (図1)。また子ウシでは SAL よりスルピリドの反応が強かった。SAL は成熟雌ウシでも PRL を放出させた。成熟雌ウシでは SAL とスルピリドによる反応差はなかった。SAL の子ウシへの第三脳室内投与は PRL を放出させた。これらの結果から、SAL は子ウシ及び成熟ウシの PRL を放出させることが明らかになった。〔雑誌論文⑤〕

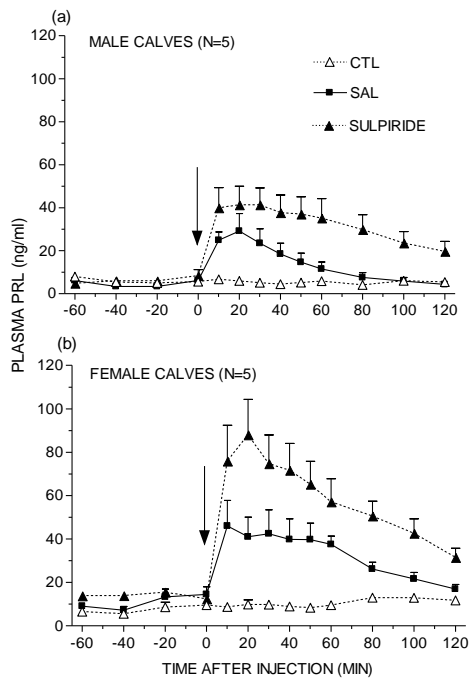


図1. 子ウシの SAL による PRL 放出反応

(実験2) : ヤギの血中 PRL の基礎濃度は10月より6月の方が高かった。SAL と TRH は10月と6月とも PRL を放出させたが、その反応は10月より6月の方が大きかった (図2)。これらの結果から、SAL はヤギの PRL を放出させるが、その反応は TRH と同様に季節により影響を受けることが明らかになった。〔雑誌論文④〕

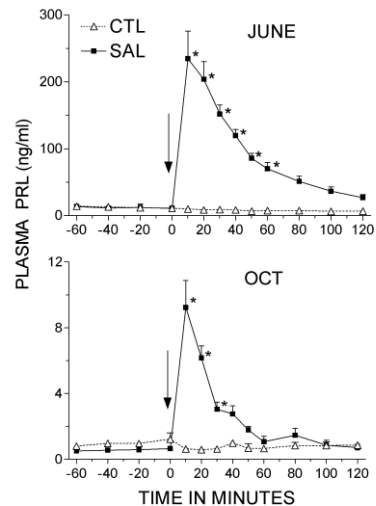


図2. SAL によるヤギの PRL 放出反応

(実験3) : 20°C及び5°C下とも SAL による PRL 放出反応が観察された。長日条件下でのヤギの SAL、TRH 及びスルピリドの PRL 放出反応は短日条件下における反応に比べ高かった (図3)。長日条件下では SAL、TRH 及びスルピリドによる PRL 放出反応には差は見られなかったが、短日条件下では TRH の反応が最も

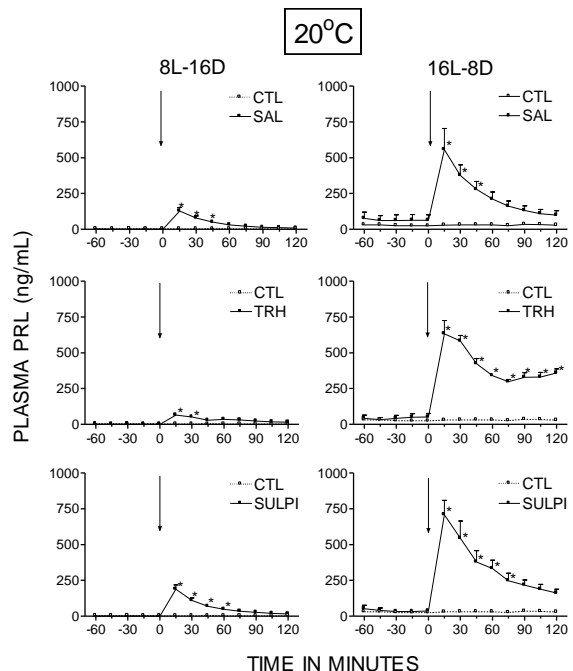


図3. 日長と SAL によるヤギの PRL 放出反応

低かった。また TRH による TSH 放出反応には PRL 放出反応のような日長に伴う変化は見られなかった。これらの結果から、SAL による PRL 放出反応は TRH やスルピリドと同様に日長が延長すると高まること、また日長の影響は TRH による TSH 放出反応には見られないことが明らかになった。〔雑誌論文①, ②〕

(実験 4) : プロモクリプチンはスルピリドと同様に SAL により誘起された PRL の放出を抑制した (図 4)。プロモクリプチンは TRH により誘起された PRL の放出も抑制したが、その反応はスルピリドと SAL で見られた反応に比べ弱かった。これらの結果から DA は SAL により誘起される PRL の放出を抑制すること、その反応はスルピリドと類似するが、TRH と異なることが示唆された。〔雑誌論文③〕

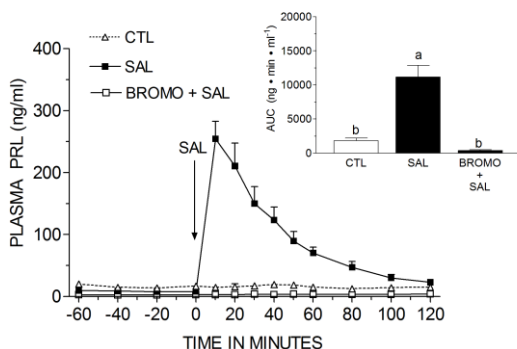


図 4. プロモクリプチンによる PRL 抑制反応

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 5 件)

- ① Jin J., Yaegashi T., Sawada K., Hashizume T. Effects of photoperiod on the secretion of growth hormone in female goats. *Animal Science Journal*, 2012, (Doi:10.1111/j. 1740-0929. 2011. 00998.x), in press, 査読有
- ② Yaegashi T., Jin J., Sawada T., Saito H., Fülöp F., Nagy G.M., Hashizume T. Effects of photoperiod on salsolinol-induced prolactin secretion in goats. *Animal Science Journal*, 83, 63-67, 2012, 査読有

- ③ Hashizume T., Sawada T., Nakajima Y., Yaegashi T., Saito H., Goto Y., Jin J., Fülöp F., Nagy G.M.

Bromocriptine inhibits salsolinol-induced prolactin release in male goats. *Animal Science Journal*, 83, 63-67, 2012, 査読有

- ④ 澤田 建, 中嶋侑佳, 八重樫朋祥, 斉藤隼人, 後藤由希, 金 金, 澤井 健, Ference FÜLÖP, György Miklos Nagy, 橋爪 力
雄ヤギにおけるサルソリノールによるプロラクチン放出反応, 東北畜産学会報, 63, 116-122, 2011, 査読有

- ⑤ Hashizume T., Sawada T., Yaegashi T., Saito H., Ezzat Ahmed A., Goto Y., Nakajima Y., Jin J., Kasuya E., Nagy G.M.

Characteristics of prolactin-releasing response to salsolinol in vivo in cattle. *Domestic Animal Endocrinology*, 39, 21-25, 2010, 査読有

〔学会発表〕 (計 11 件)

- ① 橋爪 力, 齋藤祐奈, 遊佐 瞳, 後藤由希, 金 金, 大場梨絵, 澤井 健
Salsolinol により誘起されるヤギのプロラクチン分泌に及ぼす L-dopa と Carbidopa の影響, 日本畜産学会第 115 大会, 2012 年 3 月 28 日-30 日, 名古屋, 名古屋大学
- ② 橋爪 力, 八重樫朋祥, 金 金, 後藤由希, 遊佐 瞳, 澤井 健
長日条件下でのメラトニン処理が Salsolinol によるヤギのプロラクチン放出反応に及ぼす影響, 第 104 回日本繁殖生物学会, 2011 年 9 月 13 日-17 日, 盛岡市, アイーナ
- ③ 遊佐 瞳, 後藤由希, 金 金, 澤井 健, 橋爪 力
成熟雄ヤギと雄子ヤギにおける Salsolinol によるプロラクチン分泌反応, 日本畜産学会第 115 大会, 2011 年 8 月 26 日-27 日, 十和田市, 北里大学
- ④ 澤田 建, 八重樫朋祥, 遊佐 瞳, 後藤由希, 金 金, 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 L-DOPA の影響, 日本畜産学会第 115 大会, 2011 年 8 月 26 日-27 日, 十和田市, 北里大学
- ⑤ 橋爪 力
ウシの生殖生理と関連した新しい下垂体ホルモン分泌因子, FAMS 生産科学セミナー(招待講演), 2010 年 11 月 4 日, 盛岡市, 岩手大学
- ⑥ 澤田 建, 中嶋侑佳, 八重樫朋祥, 斉藤隼人, 後藤由希, 金 金, 澤井 健, 橋爪 力
雄ヤギと Salsolinol によるプロラクチン分泌反応. 第 103 回日本繁殖生物学会, 2010 年 9 月 1 日-4 日, 十和田市, 北里大学
- ⑦ 八重樫朋祥, 金 金, 澤田 建, 斉藤隼人, 後藤由希, 中嶋侑佳, 澤井 健, 橋爪 力
日長および温度変化と Salsolinol によるヤギの

プロラクチン分泌反応, 第 103 回日本繁殖生物学会, 2010 年 9 月 1 日-4 日, 十和田市, 北里大学

⑧澤田 建, 中嶋侑佳, 八重樫朋祥, 斉藤隼人, 後藤由希, 金 金, 澤井 健, 橋爪 力
Salsolinol による反芻家畜の新しいプロラクチン分泌支配機構に関する研究, 第 60 回東北畜産学会, 2010 年 8 月 29 日-30, 盛岡市, アイーナ

⑨Hashizume T., Sawada T., Yaegashi T., Saito H., Nakajima Y., Goto Y., Ezzat Ahmed A., Jin J., Sawai K., Kasuya E., Nagy, G.M.
In vivo characteristics of salsolinol on the secretion of prolactin in ruminants. 14th International Congress of Endocrinology, 26-30 March, 2010, Kyoto

⑩八重樫朋祥, 澤田 建, 中嶋侑佳, 金 金, 斉藤隼人, 後藤由希, Ahmed Ezzat Ahmed, 澤井健, 橋爪 力
日長変化と Salsolinol によるヤギのプロラクチン分泌反応に関する研究, 第 102 回日本繁殖生物学会, 2009 年 9 月 10 日-12 日, 奈良, 近畿大学

⑪澤田 建, 中嶋侑佳, 八重樫朋祥, 斉藤隼人, 後藤由希, 金 金, Ahmed Ezzat Ahmed, 澤井健, 橋爪 力
成熟雄ヤギ及び分娩後の雌ウシにおける Salsolinol によるプロラクチン分泌, 第 102 回日本繁殖生物学会, 2009 年 9 月 10 日-12 日, 奈良, 近畿大学

[その他]

ホームページ等

<http://sp2.cc.iwate-u.ac.jp/~hashi/>

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) 連携研究者 (2009 年度)

粕谷 悦子 (KASUYA ETSUKO)
(独) 農業生物資源研究所・研究員
研究者番号: 90355743

(3) 研究協力者

György Miklos Nagy
Department of Human Morphology,
Semmelweis University, Hungary, 教授