

氏名(本籍)	まつ ざき いち よう (茨城県)				
学位の種類	医学博士				
学位記番号	博甲第689号				
学位授与年月日	平成元年3月25日				
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当				
審査研究科	医学研究科				
学位論文題目	<b>THE EFFECTS OF INTRACEREBROVENTRICULARLY INJECTED CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR (CRF) ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM : BEHAVIORAL AND BIOCHEMICAL STUDIES</b> (脳室内投与した CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR の中枢神経系に対する作用 ; 行動薬理学的, 神経化学的研究)				
主査	筑波大学教授	医学博士	岩崎寛和		
副査	筑波大学教授	医学博士	小田晋		
副査	筑波大学教授	医学博士	中井利昭		
副査	筑波大学助教授	医学博士	大野忠雄		
副査	筑波大学助教授	医学博士	嶋崎素吉		

## 論文の要旨

### <目的>

視床下部ホルモンの一つである CRF は、41個のアミノ酸からなるペプチドで、ACTH と  $\beta$ -endorphin の放出因子であり、ストレスによって引き起こされる内分泌学的、生理学および行動上の反応を調整する役割を有すると推測されている。また、ラットの脳室内に CRF を投与すると、「情動の亢進」を示唆する行動変化が観察され、しかも、このような行動変化が下垂体摘除ラットでも認められることから、その発現は下垂体-副腎皮質系を介さない CRF の中枢神経系に対する直接作用によると推測され、また、CRF が内因性の不安発現因子である可能性も示唆されている。一方、うつ病者の脳脊髄液中の CRF 免疫活性が上昇している。あるいは CRF のラット脳室内投与によってうつ病でしばしばみられる自律神経系の機能亢進や生殖行動の抑制などが引き起こされることも報告されている。したがって、脳内 CRF と情動との関係を明らかにすることは、臨床的にもきわめて意義深いことと考えられる。そこで今回、我々は、ラット脳室内に CRF を投与し、行動変化を観察するとともに、脳内神経伝達物質を測定し、CRF の中枢作用について行動薬理学的並びに神経化学的な検討を試みた。

#### 〈対象ならびに方法〉

使用した動物は、体重250-300 g の Wistar 系雄性ラットである。ラットを pentobarbital 麻酔下で脳定位手術装置に固定し、ステンレス製ガイドカニューレを、先端が右側脳室の上方 1 mm に位置するように挿入、固定した。生理的食塩水 10  $\mu$ l あるいは生理的食塩水に溶解した CRF 1.0  $\mu$ g / 10  $\mu$ l, 10  $\mu$ g / 10  $\mu$ l をガイドカニューレを介して 1 分間かけて右側脳室内に注入した。ラットの移所運動量は、行動観察装置 BTA-1 を用いて 10 分間の移動距離の総和として 60 分間測定した。また、異常行動は、8 段階の評価表を作成し、5 分間隔で 60 分間評価した。行動観察後、直ちにマイクロウエーブでラット脳を固定し、前頭葉皮質 (FC)、線条体、側坐核、扁桃核、海馬 (HIPPO) を切り出し、各部位の norepinephrine (NE)、dopamine (DA) と、それぞれの代謝物 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MOPEG)、3,4-dihydroxyphenyl acetic acid (DOPAC) を電気化学検出器付高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。

#### 〈結果〉

1) 移所運動量の推移 移所運動は、対照群では生理的食塩水投与 30 分後でほとんど消失したが、CRF 1  $\mu$ g および 10  $\mu$ g 投与群では CRF 投与 30 分以降も移所運動が観察された。CRF 投与後 20-40 分および 40-60 分のそれぞれ 20 分間の移所運動量を 3 群間で比較すると、対照群に比べて、CRF 投与群のいずれでも有意に高い値を示した。

2) 異常行動の推移 CRF 脳室内投与後に grooming を特徴とする常同行動が観察された。この異常行動を上述の評価表を用いて 5 分間隔で評点し、0-20 分、20-40、40-60 分のそれぞれ 20 分間の平均評点を 3 群間で比較すると、いずれの時間帯においても、CRF 10  $\mu$ g 投与群が有意に高値を示した。

3) 脳内モノアミンの代謝回転 NE と DA の代謝回転を MOPEG/NE 比および DOPAC/DA 比で検討した。CRF 投与群の NE の代謝回転は、FC と HIPPO の 2 部位で有意に亢進した。しかし、この NE 代謝回転の亢進には用量依存性は認められていない。ところが、DA 代謝回転は、検討した 5 部位の全てで亢進傾向あるいは有意な亢進を示し、しかも、FC では用量依存性の亢進を示した。

#### 〈考察〉

CRF 1  $\mu$ g 投与群では持続的な移所運動が、一方、10  $\mu$ g 投与群では、移所運動が抑制され、grooming を特徴とする常同行動が発現することが明らかになった。また、このような行動変化とともに FC と HIPPO における NE 代謝回転の亢進が認められた。この所見は、青斑核から FC や HIPPO に至る NE ニューロンが、情動、特に不安の発現に重要な役割を果しているという従来からの推論を支持するものといえる。ところが、本研究においては、ラットが葛藤あるいは欲求不満状態にある時にしばしば観察される常同的な grooming が高用量の CRF 脳室内投与によって発現し、それと一致して FC で DA 代謝回転のより顕著な亢進が認められている。このことは、不安の発現に中脳一皮質 DA ニューロン系もまたきわめて重要な役割を演じていることを示唆している。

#### 〈結語〉

本研究は、脳内 CRF が神経内分泌的調節因子として脳内 NE ニューロン系だけでなく、DA

ニューロン系，特に中脳－皮質 DA ニューロン系にも作用し，不安やストレスによる行動変化の発現に関与していることを示唆している。

## 審 査 の 要 旨

本研究は最近発見，同定された CRF が情動に及ぼす影響を観察すべく，ラットの側脳室内に CRF を注入し，その後のラットの行動および脳内モノアミンの変化等について追求したもので，上述のような結果をえた。

以上の成績は CRF が下垂体前葉－副腎皮質系に作用するだけでなく，直接中枢にも作用し，不安やストレスによる行動変化の発現に関与している可能性を示唆するものである。この成績から直ちにヒトにおける病態に敷衍するのは困難であるが，著者の他の研究業績や文献的考察から，ストレスによる精神疾患の病態解明に一つの手掛りを与えるものと考えられる。成績の統計処理や考察について 2，3 の指摘はあったものの，英文は理解しやすく，文献的考察も十分になされている。

以上より同氏は精神医学の基礎的研究者として将来を嘱望される能力をもっていると評価された。

よって，著者は医学博士の学位を受けるに足る資格を有するものと認める。