

視床下部—下垂体—副腎皮質系に対する酸性線維芽細胞成長因子の作用

佐々木 和 男¹⁾, 松 本 逸 郎²⁾, 大 村 裕³⁾, 新 島 旭⁴⁾

¹⁾富山大学・工学部, ²⁾長崎大学・医学部, ³⁾日本臓器製薬・生物活性研, ⁴⁾新潟大学・医学部

Acidic fibroblast growth factor activates hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis

Kazuo Sasaki¹⁾, Itsuro Matsumoto²⁾, Yutaka Oomura³⁾ and Akira Nijjima⁴⁾

¹⁾Fac. of Eng., Toyama Univ., ²⁾Fac. of Med., Nagasaki Univ., ³⁾Inst. of Bio-Active Sci.,

Nippon Zoki Pharmaceu. Co., ⁴⁾Fac. of Med., Niigata Univ.

Effects of acidic fibroblast growth factor (aFGF) on the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis were examined in anesthetized rats. Intracerebroventricular (i.c.v.) and intravenous (i.v.) injections of aFGF increased the level of plasma corticosterone. Pretreatment of i.c.v. anti-CRF antibody abolished the increase of plasma corticosterone level induced by i.c.v. aFGF injection, but had no effect on that elicited by i.v. aFGF injection. The plasma ACTH level was increased by i.v. aFGF injection. The results indicate that centrally and peripherally applied aFGF activates the adrenocortical system via the CRF release and the ACTH release, respectively.

酸性線維芽細胞成長因子 (acidic fibroblast growth factor, aFGF) は脳室壁上皮細胞で産生され、摂食やブドウ糖の末梢及び中枢投与により脳脊髄液中に遊離される。遊離された aFGF は視床下部や海馬のニューロンに取り込まれることが免疫組織化学的研究により明かにされている¹⁾。FGF のレセプタ (receptor) に関しては、FGFR-1 から FGFR-4 の存在が知られ、とくに FGFR-1 は視床下部では摂食中枢として知られる視床下部外側野 (lateral hypothalamic area, LHA) や室傍核 (paraventricular nucleus, PVN) のニューロンに存在する²⁾。

これまでの研究によれば、aFGF を電気泳動的に LHA ニューロンに投与すると、ニューロン活動は抑制されることが知られている。LHA ニューロン活動を抑制する物質は摂食抑制物質である可能性が高いことから、aFGF を脳室内に投与したところ、aFGF は実際に摂食を抑制することが明らかになった³⁾。一方、PVN の脳切片標本を用いてその小細胞部 (parvocellular part, PP) ニューロン活動を記録しながら灌流液中に aFGF を投与すると、半数以上のニューロンの活動が促進される⁴⁾。PP にはコルチコトロピン放出因子 (corticotropin releasing factor, CRF) 含有ニューロンが多数存在することから、aFGF は PP ニューロンを介して CRF の遊離を促す可能性がある。よく知られているように、CRF は下

垂体の ACTH (adrenocorticotropic hormone) を介して副腎皮質系を活性化する。そこで本研究ではこの可能性につき調べるため、中枢及び末梢投与 aFGF と血漿コルチコステロンの関係につき検討した。

実験方法

体重 300~500g のウイスタ系雄ラットを実験に用いた。実験の 2 週間前にガイドカニューレを第 3 脳室に刺入し、固定した。また、実験 3 日前に右側の頸静脈を介してカテーテルを右心房に挿入、固定した。必要な時には、このカテーテルを通して血液のサンプル (0.4ml) を採取した。遠心分離により血球成分はその都度血中に戻すようにし、血漿成分のみを凍結保存した。以上の処置並びに実験はすべてペントバルビタール麻酔下 (50mg/kg) で行った。

aFGF は 0.1% の BSA を含む $10\mu\text{l}$ の人工脳脊髄液に溶解し、2 分間でカテーテルを介して静脈内にあるいはガイドカニューレを介して脳室内に投与した。

ACTH の測定はラディオイムノアッセイキット (CIS Biointernational, France) を用いて行った。また、コルチコステロンの測定は以前の方法⁵⁾と同様の方法で行った。統計的解析には分散分析を用い、これで有意な場合にはその後適切な post hoc 解析を用いた。

結果

aFGF 10ng を脳室内に投与すると、血漿コルチコステロンレベルは投与前の $10\mu\text{g}/100\text{ml}$ の対照値から 60 分後には $27\mu\text{g}/100\text{ml}$ まで増加した (Fig. 1)。同量の aFGF を静脈内に投与した場合も、血漿コルチコステロンレベルは $10\mu\text{g}/100\text{ml}$ の対照値から 60 分後には $21\mu\text{g}/100\text{ml}$ まで増加した (Fig. 1)。

aFGF による血漿コルチコステロンの遊離に CRF が関与している可能性を調べるために、CRF の機能的アンタゴニストとして抗-CRF 抗体を用いた。図には示さないが、aFGF の脳室内投与前に抗-CRF 抗体を同じく脳室に投与しておく、血漿コルチコステロンの増加は有意に減弱した。しかし、

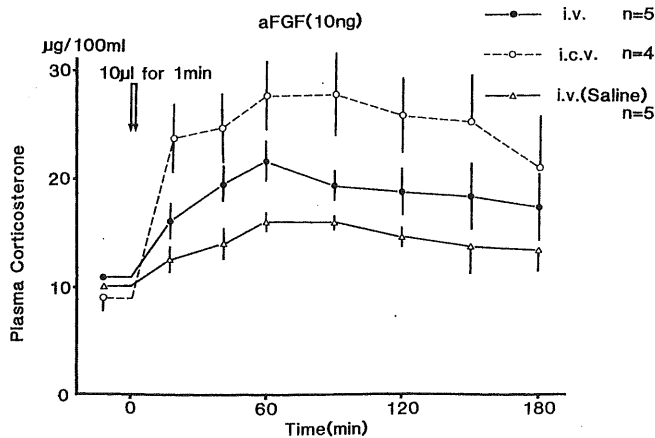


Fig. 1. Effects of i.c.v. and i.v. aFGF injection on plasma corticosterone concentration.

aFGF の静脈内投与前の抗-CRF 抗体の脳室内投与は、血漿コルチコステロンの増加には無効であった (Fig. 2)。そこで、静脈内投与した aFGF が直接下垂体に作用する可能性を検討するため、血漿中の ACTH を測定した。aFGF 10ng の静脈内投与により、血漿 ACTH レベルは投与前の 56.4pg/ml から15分後には 434.5pg/ml にまで増加した (Table 1)。

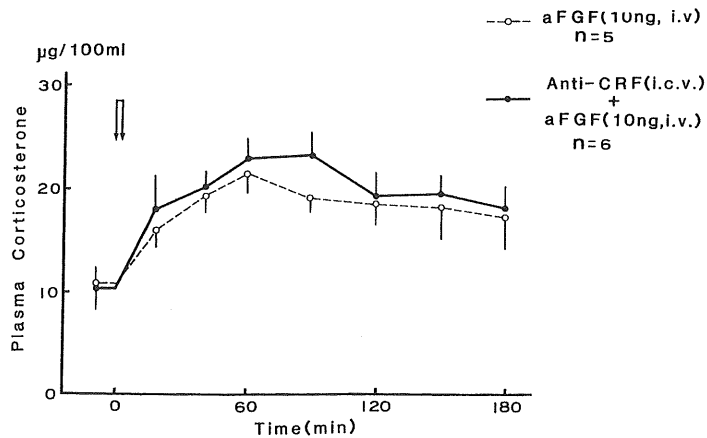


Fig. 2. Effect of i.c.v. anti-CRF antibody pretreatment on increase of plasma corticosterone concentration induced by i.v. aFGF injection. aFGF injection: double downward arrows.

Table 1. Plasma ACTH concentration following i.v. aFGF injection

time	-10	5	10	15	20
saline	38.3	30.0	41.1	43.7	42.7
aFGF	56.4	48.5	139.1	434.5	319.6

Plasma ACTH: pg/ml. Time: min. aFGF (10ng) was injected at 0 min.

考 察

aFGF の脳室内投与が CRF の遊離を促し、下垂体-副腎皮質系を活性化し血漿コルチコステロンを増加させること、一方、静脈内投与した aFGF は下垂体に直接作用して ACTH の遊離を促し、副腎皮質系を活性化し血漿コルチコステロンを増加させることが判明した。

これまでわれわれは、aFGF が摂食を抑制すること³⁾、学習記憶を促進すること¹⁾、海馬の長期増強の誘導を促進すること⁶⁾等を明らかにしてきたが、本実験結果はさらに aFGF が内分泌系にも作用することを示す。加えて本実験結果は、aFGF が単に細胞の増殖や分化を促す因子ではなく、多様な生理作用を有する物質である可能性を示唆する。

文 献

- 1) Oomura Y., Sasaki K., Suzuki K., Muto T., Hanai K., Tooyama I., Kimura H. and Yanaihara N. (1992) Am. J. Clin. Nutr. 55 : 278S.
- 2) Matsuo A., Tooyama I., Isobe S., Oomura Y., Akiguchi I., Hanai K., Kimura J. and Kimura H. (1994) Neuroscience 60 : 499.
- 3) Sasaki K., Oomura Y., Suzuki K., Muto T., Hanai K., Tooyama I., Kimura H. and Yanaihara N. (1991) Brain Res. Bull. 27 : 327.
- 4) Sasaki K., Oomura Y., Urashima T., Shiokawa A., Tsukada A. Kawarada A. and Yanaihara N. (1995) Neurobiology 3 : 329.
- 5) Matsumoto I., Oomura Y., Nishino H., Nemoto S., Aou S. and Hori T. (1994) Am. J. Physiol. 266 : R413.
- 6) Sasaki K., Oomura Y., Figurov A. and Yagi H. (1994) Brain Res. Bull. 33 : 505.