

Title	脳内cyclic AMPおよびcyclic GMPと性周期との関連
Sub Title	Fluctuation of the level of cyclic AMP and cyclic GMP in rat brain during the estrous cycle
Author	小野, 純子(Ono, Junko) 木村, 都(Kimura, Miyako) 中村, 悦郎(Nakamura, Etsuro)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1980
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.25 (1980.) ,p.67- 71
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	原報
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000025-0067

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

脳内 cyclic AMP および cyclic GMP と性周期との関連*

小野 純子, 木村 都, 中村 悦郎

Fluctuation of the Level of Cyclic AMP and Cyclic GMP in Rat Brain During the Estrous Cycle

Junko ONO, Miyako KIMURA and Etsuro NAKAMURA

(Received October 1, 1980)

We observed the fluctuation of cyclic AMP and cyclic GMP in the seven regions of rat brain during the estrous cycle. Cyclic AMP levels were highest in estrus II and then higher in proestrus, but were lower in diestrus and estrus I in almost of the regions. The pattern of cyclic GMP was similar to that of cyclic AMP in five regions of the brain except cerebellum and hypothalamus, where the contents of cyclic GMP were in high level in diestrus. After the ovariectomy the contents of cyclic nucleotides in the brain were lower than the level in estrus II. Estradiol increased cyclic AMP and cyclic GMP levels in all regions of ovariectomized rat brain, whereas progesterone did not result in significant effects in either cyclic nucleotide except for an increase in cyclic GMP level in the cerebellum.

Cyclic AMP (adenosine 3', 5'-monophosphate; cAMP) の hormone, catecholamines の作用機構における細胞内伝達物質——second messenger——としての役割については数多く議論され、報告されている¹⁾。一方 cyclic GMP (guanosine 3', 5'-monophosphate; cGMP) の生理的意義については神経内伝達物質に密接な関係を持っているとも言われるが、まだ不明の点が多い。

視床下部-脳下垂体-性腺の間には自動制御機構が存在し、FSH-RH, LH-RH, FSH, LH, estrogen, progestine の生成分泌は相互に影響をうけ、性周期が現われる。倉智²⁾ は間脳部の catecholamines の性周期に伴う変動について報告しているが、cAMP, cGMP の変動についての報告は少ない。今回、私たちは脳内 7 部位における cAMP 並びに cGMP の性周期に伴う変動と 17 β -estradiol あるいは progesterone 投与による影響について検討した。

実験方法

温度 $23 \pm 1^\circ\text{C}$, 湿度 55% の空調室で人工照明下 (8:00~20:00 点灯), 固型飼料と水を自由に摂取させて、2 週間以上個別飼育した S-D 系の健康な雌性ラット (12 週令, 体重 230g 前後) で、vaginal smear を観察し、正常な性周期を示す動物のみを使用した。性周期の時期は diestrus (Di; 多数の白血球と有核細胞を認める時期), proestrus (Pro; 有核細胞のみを認める時期), estrus I (E I; 有核細胞と角化細胞がほぼ同数の時期), estrus II (E II; 角化細胞のみを認める時期), metestrus (Met; E II の後, 白血球の出現する時期) の 5 期とした。

実験直前に性周期の時期を確認し、頭部を microwave 照射して致死と同時に脳内の諸酵素活性を停止させた。Glowinski and Iversen の方法³⁾ に準じて脳を hypothalamus (HYP), stri-

* 本論文の一部要旨は第 51 回日本薬理学会総会 (1978 年 3 月) にて発表

- 1) Robinson, G. A., Butcher, R.W. & Sutherland, E.W.: "Cyclic AMP" (1971) Acad. Press, New York & London
- 2) 倉智敬一: 代謝, 9, 458 (1972)
- 3) Glowinski, J. & Iversen, L.L.: J. Neurochem., 13, 655 (1966)

atum (STR), midbrain (MID), hippocampus (HIP), cortex (COR), medulla oblongata (MED), cerebellum (CER) に分け、生理食塩水でホモジナイズ、trichloroacetic acid で除タンパク後、ether (水飽和) で抽出、蒸発乾固して試料とした。cAMP, cGMP はradioimmunoassay 法 (YAMASA 製) で測定し、蛋白 mg 当りの含有量で現わした。蛋白量は Lowry ら⁴⁾の方法に準拠した。

Hormone 投与実験は卵巣摘出後 2 週間を経過したラットを用い、腹腔内投与 2 時間後に microwave 照射を行い、以下同様に操作した。

Hormone は 2% ethanol を含む生理食塩液に溶解し、17 β -estradiol 0.2 mg/kg および progesterone 4 mg/kg を用いた。対照群には卵巣摘出動物 (2 週間後) に 2% ethanol 生理食塩液 0.1 ml/body weight を投与した。

実験結果

1) 性周期に伴う cAMP, cGMP の変動

脳内 cAMP 含量は CER に最も多く、次いで MID, MED, HIP, COR, HYP の順に減少し、STR に最も少なく、性周期による変動幅も CER において大きく、STR では小さかった。

性周期に伴う cAMP の変動は 7 部位とも E II 期に最高値を示したが、最も低い時期は部位により Di 期 (HIP, MED) あるいは E I 期 (CER, MID, COR, STR, MID) であったが、Di 期と E I 期の値にはほとんど差を認めなかった。HYP, STR 以外の部位においては Pro 期に E II 期に次ぐ高いレベルを示し、2 峰性のパターンが観察された (Fig. 1)。

cGMP 含有量の最も多い部位は cAMP と同じく CER であったが、他部位はほぼ同程度であった。最も高い含有量を示す時期も cAMP 同様 E II 期であり、CER, HYP においては cAMP と異なり Di 期にも高値を示したが、他の部位での変動も cAMP と類似のパターンであった (Fig. 2)。

2) 卵巣摘出, 17 β -estradiol, progesterone 投与の影響

卵巣摘出によって脳内 cAMP レベルは Di 期の値より上昇し、MID, HIP の 2 部位では Di 期

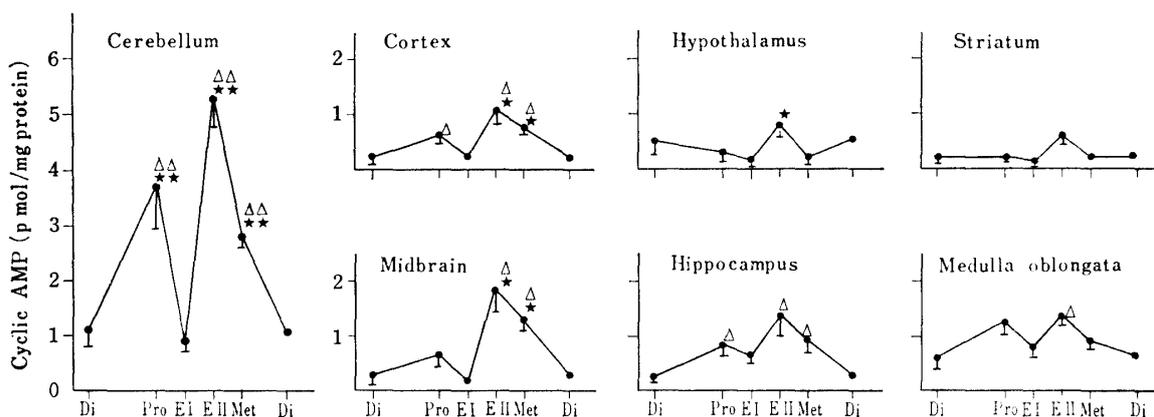


Fig. 1 Changes of cyclic AMP contents in rat brain during the estrous cycle. Each point and bar represent the mean \pm S.E.. Δ , $\Delta\Delta$ or \star , $\star\star$ show the significant difference from the value in the phase of diestrus or estrus I, respectively.

4) Lowry, O.H., et al : J. Biol. Chem., 193, 265 (1951)

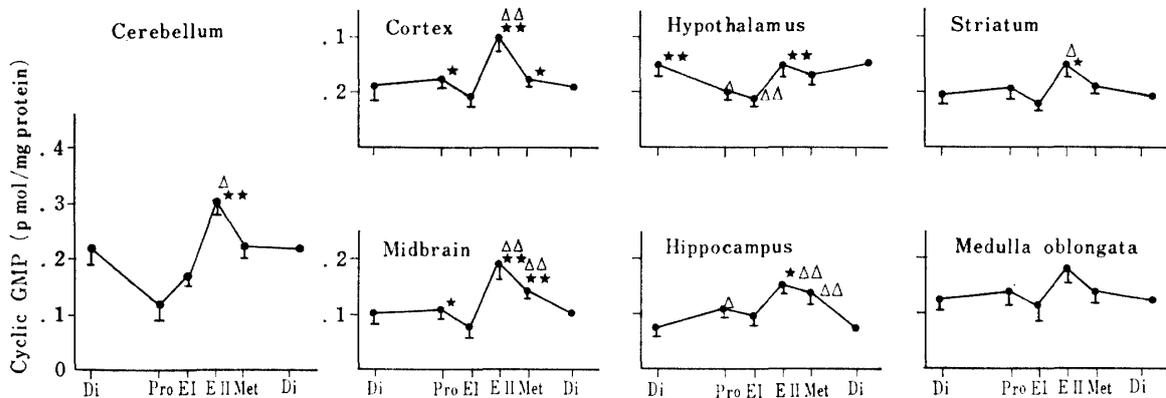


Fig. 2 Changes of cyclic GMP contents in rat brain during the estrous cycle. Each point and bar represent the mean \pm S.E.. Δ , $\Delta\Delta$ or \star , $\star\star$ show the significant difference from the value in the phase of diestrus or estrus I, respectively.

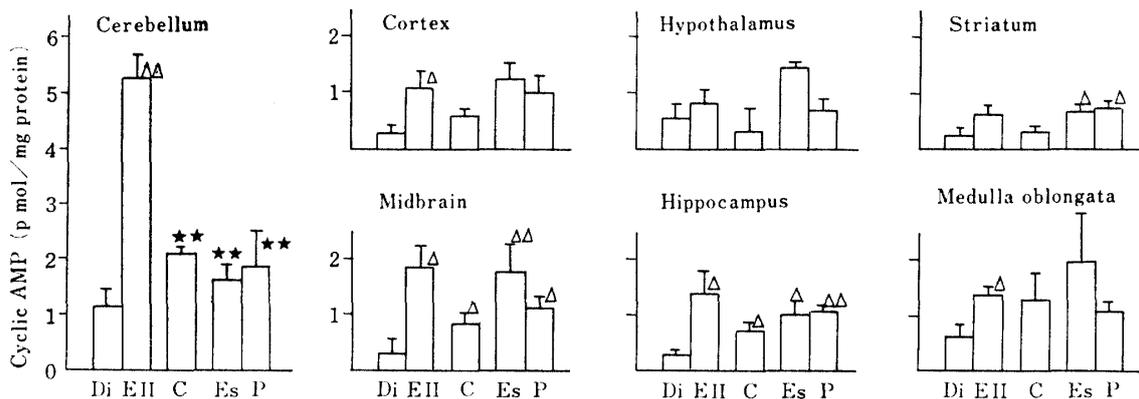


Fig. 3 Influence of ovariectomy, estradiol or progesterone to the cyclic AMP contents in the rat brain. Each bar shows the mean \pm S.E.. Δ , $\Delta\Delta$, or \star , $\star\star$ show the significant difference from the value in the phase of diestrus or estrus II, respectively. C; ovariectomized rat Es; ovariectomized rat injected estradiol P; ovariectomized rat injected progesterone

に比べ有意の差を示したが、いずれも EII 期のレベルには達しなかった。

cGMP 量は卵巣摘出により HIP においてのみ cAMP と同様の变化を示し、HYP, CER では Di 期の値より更に低値を、その他の部位では Di 期とほぼ同じ値を示した。

卵巣摘出動物に 17β -estradiol 0.2 mg/kg を 1 回投与することによって cAMP 量は CER を除く 6 部位で、cGMP 量は全部位において卵巣摘出時より増加した。一方 progesterone 4 mg/kg 1 回投与群では CER における cAMP 量が estradiol 投与群より更に増加して去勢群との間に有意差を認めた以外、去勢群との間に差はみられなかった (Fig. 3, 4)。

考察並びに総括

ラットにおいて性ホルモン、下垂体ゴナドトロピンの血中濃度と性周期の間に関連があること

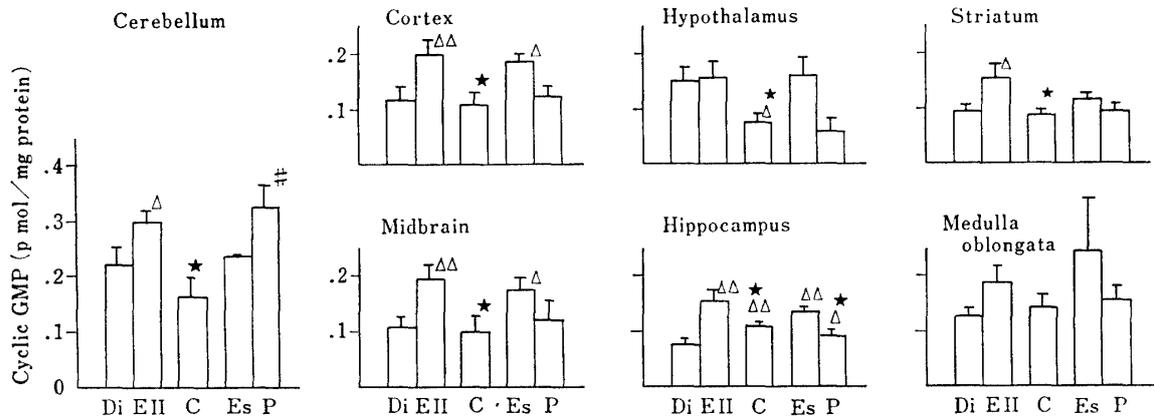


Fig. 4 Influence of ovariectomy, estradiol or progesterone to the cyclic GMP contents in the rat brain. Δ , $\Delta\Delta$, \star , $\star\star$ or $\#$ show the significant difference from: the value in the phase of diestrus, estrus II or ovariectomized control, respectively. C; ovariectomized rat Es; ovariectomized rat injected estradiol P; ovariectomized rat injected progesterone

が知られている⁵⁻⁷⁾。すなわち Met 期には各ホルモンは resting level にあるが, estradiol が Di 期から上昇を始め, Pro 期に最高値を示し, その直後に LH surge を認め, progesterone および FSH が E I 期に上昇し, E II 期には FSH 以外のホルモンは resting level 近くまで低下する。一方, 間脳部の catecholamines も性周期に伴う変動を示し, Pro 期に norepinephrine は減少し, dopa は逆に若干上昇するが dopamine はほとんど変化しない²⁾。また, これら monoamines の分解酵素である monoamine oxidase (MAO) の活性は Pro 期で高く, E II 期で最も低い^{8,9)}。今回の実験結果より観察された脳内 cAMP, cGMP 含量の性周期に伴う変動はこれら血中ホルモンや脳内 catecholamines 量, MAO 活性の変動とは必ずしも一致しないが, estradiol の変動パターンにやや類似している。HYP において cAMP, cGMP とともに他の部位と違って Pro 期に先立って Di 期にやや高い値を示しているが, これは血中 estradiol が resting level から上昇する時期である。卵巣を摘出することにより脳内 cAMP, cGMP 含量は含有量が最も高い E II 期より明らかに低下し, 去勢動物に estradiol を投与することによって, 部位により多少の程度の差はあるが, ほぼ E II 期のレベルに達する。この2つの事から血中 estradiol の上昇が HYP における cAMP, cGMP の産生を促進する可能性が考えられる。しかし, すべての部位で cAMP, cGMP 量が Pro 期に E II 期に次ぐ高い値を示し, 性ホルモンあるいは下垂体ゴナドトロピンの血中濃度が高い時期である E I 期には Di 期とほぼ同程度の低値を示したことは LH surge あるいは E I 期の progesterone, FSH の血中濃度上昇と関連し, これらホルモンの分泌に先駆する変動である可能性も考えられる。

以上の結果からラット脳内 cAMP, cGMP 量は cerebellum, medulla oblongata, hypothalamus, striatum, midbrain, hippocampus, cortex の7部位において程度の差, パターンの

5) Butcher, R.L., Collins, W.E. & Fugo, N.W : Endocrinol., **94**, 1704 (1974)

6) 本橋 享; 日内分泌誌, **51**, 661 (1975)

7) Huang, H.H., Steger, R.W., Bruni, J.F & Meites, J. : Endocrinol., **103**, 1855 (1978)

8) Holzbauer, M. & Youdim, H. B. H. : Br. J. Pharmacol., **48**, 600 (1973)

9) Kimura, M. & Nakamura, E : Jap. J. Pharmacol. : **28**, 163 p (1978)

差は若干あるが、性周期の時期に伴う変化が認められた。しかし、血中性ホルモン、ゴナドトロピンの濃度の変動と脳内 cAMP, cGMP の関連、脳内 cAMP, cGMP の増減がこれらホルモンの生成分泌にどのように関与するのかについては、今回の結果からでは不明である。今後卵巣あるいは子宮内の cAMP, cGMP 量についても検討を行い、機序を解明して行きたい。