

# 無麻酔・無拘束下ラットの出血性低血圧モデルにおける 内因性 Thyrotropin releasing hormone (TRH) の 血圧維持作用ならびにその作用部位に関する実験的研究

岡山大学医学部麻酔・蘇生学教室 (指導: 小坂二度見教授)

宮 崎 峰 生

(平成2年10月26日受稿)

**Key words** : 出血性低血圧, TRH, MK771, 抗 TRH 抗体, 副腎髄質除去ラット

## 緒 言

Thyrotropin releasing hormone (TRH) は、1969年 Shally らによって視床下部から発見された tripeptide で、その後中枢神経内に広く分布していることが明らかにされている。

TRH を動物に投与した場合の主な作用としては、thyrotropin 放出作用、各種ショック時の血圧上昇<sup>1)2)</sup>・脈拍数増加作用<sup>3)</sup>、呼吸数増加作用<sup>3)4)</sup>、体温上昇作用<sup>5)</sup>、脳波の賦活化作用<sup>6)</sup>、胃酸分泌亢進作用<sup>7)8)</sup>などが知られている。ことに、TRH の抗ショック作用に関しては、各種ショック時に外来性に TRH を投与して検討した研究は多いが、内因性 TRH がショック時の血圧維持にどのように関与しているかを調べたものは少ない。

今回の実験は、まず、麻酔剤や拘束による血圧への影響を除くため、動静脈外シャントを形成したラットを用いて、無麻酔・無拘束下で出血性低血圧モデルを作成し、TRH とそのアナログである MK771 をそれぞれ静脈内投与し、平均動脈圧 (MAP) に与える影響を観察した。さらに、抗 TRH 抗体を静脈内投与して内因性 TRH 活性を抑制し、出血性低血圧時における内因性 TRH の役割を検討した。次に、副腎髄質を除去したラットの出血性低血圧モデルを用いて同様の実験を行なうとともに、TRH の作用部位について文献的考察を加えて検討した。

## 材 料 と 方 法

体重約300gの雄性 Sprague-Dawley 系ラットを用いて以下の実験を行なった。

### 1. 動静脈外シャントの作成

塩酸ケタミン150mg/kgの皮下投与後、両端にそれぞれ3Frのポリエチレン性静脈カテーテルを接続した三方活栓を背部に固定した。

静脈カテーテルは、皮下トンネルを通したのち、それぞれ左大腿動・静脈に挿入し動静脈外シャントを作成した。

三方活栓は、図1のように①、②のルアーを雄型、③のルアーを雌型に改良した。

外シャント作成後、ラットを個々のケージ(30×

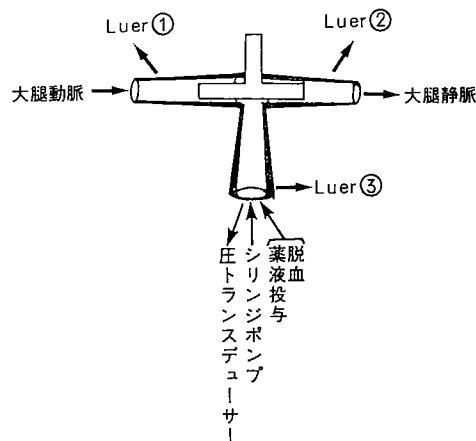


図1 動静脈外シャントに接続した三方活栓

30×30cm) に入れ、カニューラ・シーベル (室町機械株式会社, MCS-22) に接続したチューブ (X1 エックステンションチューブ) をルアー③ に接続した。

次に、カニューラ・シーベルを、シリンジポンプに接続した後、三方活栓の三方向すべてを開放し、翌日までヘパリン加生理的食塩水 (ヘパリン100mg/24ml) を 2 ml/kg/hr で外シャントを用いて持続注入し、シャントの閉塞を防止した。チューブ保護のためのステンレス製コイルと、ラットへの荷重軽減のための重りをセットした (図2)。

外シャント作成後より脱血まではラットの餌および水の経口摂取は自由にした。

また副腎髄質を除去したラットは、8~10日間ケージで飼育したのち、上記と同様に動静脈外シャントの作成を行なった。

副腎髄質の除去は、塩酸ケタミン150mg/kgの皮下投与後副腎除去術と同様にラットの背側腹部切開により後腹腔腔に到り、副腎を切開し、剖面側から鋭ピンセットで髄質のみを除去した。

## 2. 出血性低血圧モデルの作成

外シャント作成より約24時間経過した後、ヘパリン加生理的食塩水の持続注入を中止し、圧トランスデューサーを三方活栓のルアー③に接続した。20分以上安静を保ち血圧が安定した後MAPを測定し (患者監視装置161システム 三栄測器株式会社)、ヘパリン20mgを投与後、動脈側からはほぼ一定のスピードで手動的に30分間で30ml/kgの脱血を行なった。

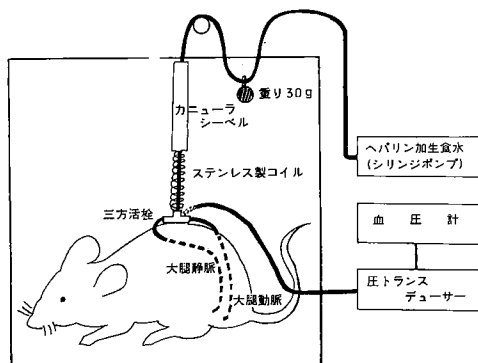


図2 無麻酔・無拘束下ラットの実験モデル

## 3. 出血性低血圧モデルに対する薬剤の投与 (実験1) 外来性 TRH および TRH アナログの昇圧効果

対照群 (n=9) は、正常家兎血清  $\gamma$ -グロブリン分画20mgを含む正常家兎血清0.7mlを、ルアー③より静脈側へ投与したものとした (I群)。今回使用した出血性低血圧モデルに対する TRH および MK771の効果を見るためII群 (n=6) には 1 mg/kg, III群 (n=6) には 2 mg/kg, IV群 (n=5) には 5 mg/kgの TRH (100%プロチレリン 武田製薬株式会社) を V群 (n=5) には、MK771の0.2mg/kgを生理的食塩水0.7mlに溶解して投与した。

### (実験2) 抗 TRH 抗体投与の効果

VI群 (n=9) には抗 TRH 抗体 (抗 TRH 家兎血清の  $\gamma$ -グロブリン分画) 20mgを正常家兎血清0.7mlに溶解して投与した。

### (実験3) 副腎髄質除去ラットを用いた実験

副腎髄質を除去して8~10日後、ラットに正常家兎  $\gamma$ -グロブリン分画20mgを含む正常家兎血清0.7mlを投与したものをVII (対照) 群 (n=6), TRH 5 mg/kgを生理的食塩水0.7mlに溶解したものをVIII群 (n=6), 抗 TRH 抗体20mgを正常家兎血清0.7mlに溶解して投与したものをIX群 (n=5) とした。

今回使用した抗 TRH 抗体は radio-immunoassay で使用する際10,000倍希釈で使用可能な力価を有するものである。各群にそれぞれの薬液を投与したのち30分の間、5分間隔で MAP を測定した。

I群, VI群, VII群の一部およびIX群については薬液投与後2.5分の MAP 値の測定も行なった。

## 4. データー処理

得られたデーターの統計処理は、分散分析を行なったのちに Scheffe F-test を用いて各群間の有意差検定を行ない、危険率5%以下をもって有意差有りとした。

## 結 果

### 1. [実験1] 外来性 TRH および TRH アナログの昇圧効果 (表1・図3)

実験結果の個々の成績を表1に、また、これ

表1 実験1  
出血性低血圧時の TRH および MK 771 の MAP に対する作用

	-30'	0'	2.5'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
I 群 対照群	116	31		78	76	68	61	66	67
	110	35		75	95	72	58	68	54
	125	53		91	63	40	66	67	75
	120	50		88	76	67	57	60	65
	122	54		69	62	55	58	58	63
	117	56		68	57	68	63	65	64
	118	47	79	76	64	64	62	64	63
	122	52	82	79	62	60	62	64	64
	120	48	80	78	63	62	61	63	63
MEAN	118.9	47.3	80.3	78.0	68.7	61.8	60.9	63.9	64.2
±S.D.	4.3	8.7	1.5	7.6	11.8	9.6	2.8	3.2	5.4
II 群 TRH 1 mg/kg	110	47		79	65	57	57	60	55
	117	41		86	52	60	64	47	55
	107	34		93	93	86	46	68	74
	102	35		97	81	58	73	63	83
	110	52		91	80	67	78	76	83
	120	48		80	76	75	71	65	69
MEAN	111.0	42.8		87.7	74.5	67.1	64.8	63.2	69.8
±S.D.	6.6	7.4		7.3	14.2	11.4	11.8	9.6	12.7
III 群 TRH 2 mg/kg	123	52		99	96	90	86	81	85
	107	44		86	84	80	77	75	64
	108	44		98	83	80	65	60	62
	124	53		90	87	67	70	70	67
	116	53		114	114	86	70	74	82
	102	44		87	80	75	60	48	66
MEAN	113.3	48.3		95.7 <sup>b</sup>	90.7 <sup>a</sup>	79.7 <sup>b</sup>	71.3	68.0	71.0
±S.D.	9.1	4.8		10.5	12.7	8.1	9.2	12.0	9.9
IV 群 TRH 5 mg/kg	108	42		122	102	98	92	82	70
	118	46		120	104	96	94	84	68
	116	44		118	96	92	91	83	69
	119	41		123	99	97	86	77	70
	118	45		126	97	94	90	76	74
MEAN	115.8	43.6		121.8 <sup>b</sup>	99.6 <sup>b</sup>	95.4 <sup>b</sup>	90.6 <sup>b</sup>	80.4 <sup>b</sup>	70.2
±S.D.	4.5	2.1		3.0	3.4	2.4	3.0	3.6	2.3
V 群 MK 771 0.2mg/kg	109	47		101	98	83	82	71	70
	120	46		102	99	87	84	69	74
	121	45		105	101	86	78	68	70
	117	42		98	102	83	78	70	66
	116	49		99	103	90	70	74	76
MEAN	116.6	45.8		101.0 <sup>b</sup>	100.6 <sup>b</sup>	85.8 <sup>b</sup>	78.4 <sup>b</sup>	70.4	71.2
±S.D.	4.7	2.6		2.7	2.1	3.0	5.4	2.3	3.9

-30~0分の30分で脱血を行ない、脱血終了時(0分)に薬液の投与を行なった。各測定値は、分散分析を行なったのち Sheffe F-test により対照群に対する各群の有意差を検定した。

a:  $p < 0.05$ , b:  $p < 0.01$ を示す。(単位: mmHg)

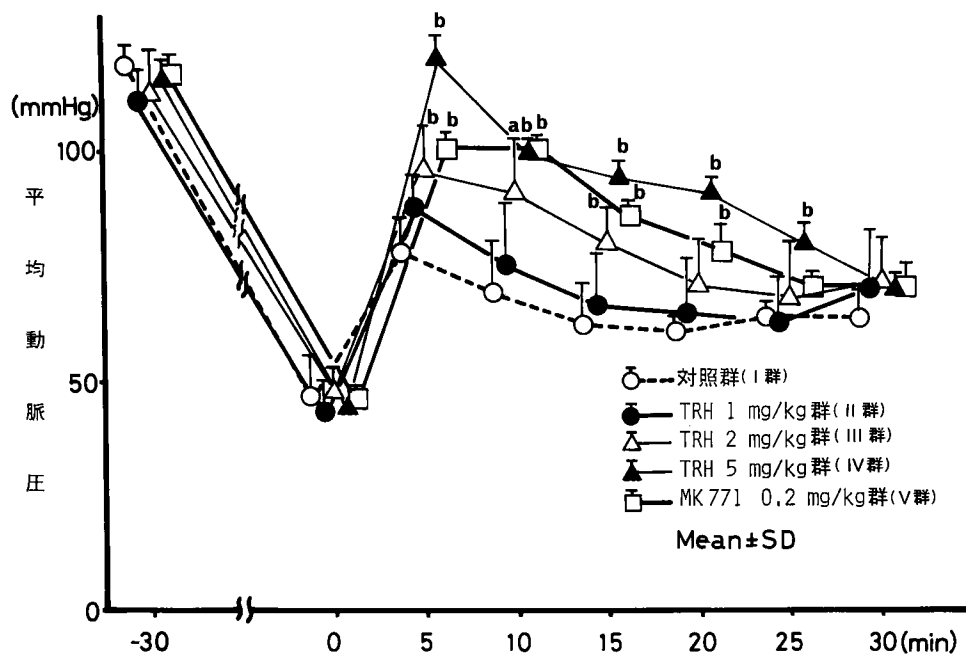


図3 実験1

出血性低血圧時の TRH および MK 771 の MAP に対する作用

−30分〜0分の30分で脱血を行ない，脱血終了時(0分)に薬液の投与を行なった．各測定値は，分散分析を行なったのち Sheffe F-test により対照群に対する各群の有意差を検定した．

a:  $p < 0.05$ , b:  $p < 0.01$ を示す．

らをまとめてわかりやすくグラフにしたものを図3に示す．

I ~ V群の脱血前，脱血終了時の MAP に有意差はなかった．I群(対照群)に比し，II群(TRH 1 mg/kg群)の MAP は，薬液投与後は高い値を示したが有意差はなかった．

III群(TRH 2 mg/kg群)は，TRH 投与後15分まで，IV群(TRH 5 mg/kg群)は，25分まで，V群(MK771 0.2 mg/kg群)は，20分までI群に比較して有意の MAP の上昇が認められた．IV群の MAP は，III群に比し高い傾向を示し，5および20分値では有意に高かった ( $p < 0.01$ )．III群に比しV群の MAP は，高い傾向を示したが有意ではなかった．IV群は，V群に比し高い傾向を示したが，有意差を認めたのは5分値のみであった ( $p < 0.01$ )．

2. [実験2] 抗 TRH 抗体投与の効果(表2・図4)

実験結果の個々の成績を表1に，また，I群

との比較を図4に示す．

VI群(抗 TRH 抗体群)はI群に比し，脱血前，脱血終了時の MAP には有意差はなかったが，抗体投与後2.5および5分値の MAP が有意に低かった．

3. [実験3] 副腎髄質除去ラットを用いた実験(表3・図5)

VII群(副腎髄質除去ラットにおける対照群)，VIII群(同 TRH 5 mg/kg群)，IX群(同抗 TRH 抗体群)間の脱血前，脱血終了時の MAP に有意差はなかった．

VII群に比しVIII群の MAP は5 ~ 30分値において有意に高い値を示した．

VII群に比しIX群の MAP は，抗 TRH 抗体投与後2.5，5および10分で有意に低かった．

## 考 察

各種ショック時における TRH の投与で血圧の上昇を見た報告は多い<sup>1)2)</sup>．しかし各種ストレ

表2 実験2  
出血性低血圧時の抗 TRH 抗体の MAP に対する作用

	-30'	0'	2.5'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
VI 群 抗 TRH 抗体群	123	50		53	52	48	64	64	72
	110	49		57	62	62	66	74	84
	131	56		54	53	49	59	62	66
	114	42		46	84	69	73	89	89
	125	61		65	53	49	56	53	67
	123	53		66	75	73	63	64	67
	118	47	45	47	54	60	62	64	64
	122	48	42	48	54	60	62	64	62
	116	46	44	46	50	58	59	61	61
	MEAN.	120.2	50.2	43.7 <sup>b</sup>	53.6 <sup>b</sup>	59.7	58.7	62.7	66.1
±S.D.	6.4	5.7	1.5	7.8	11.9	8.9	4.9	10.1	9.8

-30~0分の30分で脱血を行ない、脱血終了時(0分)に薬液の投与を行なった。各測定値は、分散分析を行なったのち Sheffe F-test により I 群との有意差を検定した。

b: p<0.01を示す。(単位 mmHg)

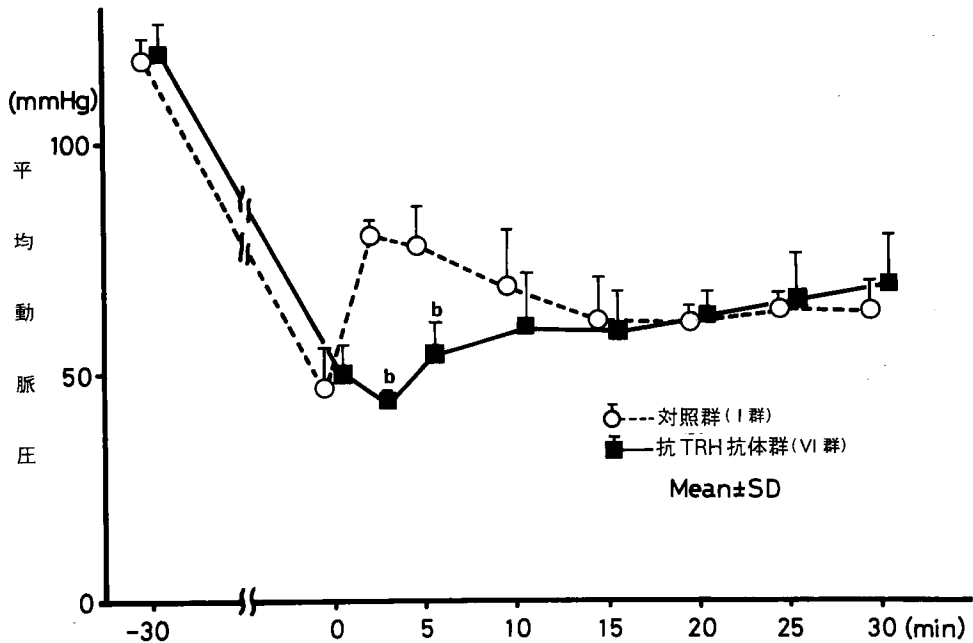


図4 実験2  
出血性低血圧時の抗 TRH 抗体の MAP に対する作用  
-30~0分で脱血を行ない、脱血終了時(0分)に薬液の投与を行なった。各測定値は、分散分析を行なったのち Sheffe-F-test により I 群との有意差を検定した。  
b: p<0.01を示す。

表3 実験3

副腎髓質除去ラットでの、出血性低血圧時の TRH と抗 TRH 抗体の MAP に対する作用

	-30'	0'	2.5'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
VII 群 副腎髓質除去 対照群	113	36	71	68	59	61	64	62	63
	115	40	68	74	62	60	62	66	72
	108	39	70	77	60	62	66	53	55
	116	37	66	71	63	59	61	64	59
	112	41	69	70	70	68	50	53	67
	110	41		62	54	58	59	55	50
MEAN	112.3	39.0	68.8	70.3	61.3	61.3	60.3	58.8	61
±S.D.	3.0	2.1	1.9	5.2	3.6	3.7	5.6	5.9	8
VIII 群 副腎髓質除去 TRH 5 mg/kg	112	36		118	96	98	90	81	68
	113	40		120	92	96	94	84	88
	109	42		124	97	92	84	90	64
	108	38		119	103	92	98	74	82
	115	46		122	96	92	87	74	72
	112	32		128	108	91	82	76	74
MEAN	111.5	39.0		121.8 <sup>b</sup>	98.7 <sup>b</sup>	93.5 <sup>b</sup>	89.2 <sup>b</sup>	79.8 <sup>b</sup>	74.7 <sup>a</sup>
±S.D.	2.6	4.9		3.7	5.8	2.8	6.1	6.4	8.9
IX 群 副腎髓質除去 抗 TRH 抗体群	108	41	48	42	49	64	61	63	69
	114	36	41	47	50	61	58	58	60
	112	42	44	48	52	60	65	59	71
	109	37	39	40	55	59	58	52	59
	113	39	45	46	51	65	67	66	60
MEAN	111.2	39.0	43.4 <sup>b</sup>	44.6 <sup>b</sup>	51.4 <sup>a</sup>	61.8	61.8	59.6	63.8
±S.D.	2.6	2.6	3.5	3.4	2.3	2.6	4.1	5.3	5.7

-30~0分の30分で脱血を行ない、脱血終了時(0分)に薬液の投与を行なった。各測定値は、分散分析を行なったのち Sheffe F-test により副腎髓質除去(対照)群に対する各群の有意差を検定した。

a:  $p < 0.05$ , b:  $p < 0.01$ を示す。(単位: mmHg)

皮下では自律神経系の緊張による血圧への影響が考えられ<sup>9)</sup>、拘束下で血圧の変動を観察するのは好ましくない。また、TRH と麻酔剤との拮抗作用も知られている<sup>10)11)</sup>。

今回使用したモデルは、無拘束下にあり、外シャント作成時に塩酸ケタミンを投与しているが、脱血開始までに約24時間経過しており麻酔剤の影響は無いと考えられる。Pongdhanaら<sup>12)</sup>はラットの脳で、ケタミンの投与はTRHの免疫活性に影響しなかったと報告している。脱血前のMAPは、他のモデルを用いた諸家の実験<sup>13)14)15)</sup>と比較してほぼ同様の値を示しており、外シャント維持のために行なった2 ml/hr/kgのヘパリン加生理的食塩水の持続注入は、脱血前のMAPに大きな影響を与えなかった。

出血性ショックモデルの作成には、脱血によ

りMAPを40~60mmHgに一定時間保持した後還血する方法がよく用いられているが<sup>10)16)17)</sup>、今回の実験では30ml/kgの脱血後、還血は行わず、脱血後の代償性、反射性の血圧上昇に対する外来性TRHおよび抗TRH抗体の作用を検討した。

II群(TRH 1 mg/kg群)のTRH投与後のMAPは、I群(対照群)に比し高い傾向を示したが有意差は認められず、III群(TRH 2 mg/kg群)およびIV群(TRH 5 mg/kg群)のMAPはTRH投与後15~25分まで有意に高値を示し、出血性低血圧下において外来性のTRH投与は、用量依存性に血圧上昇作用を示した。0.2mg/kgのMK771を投与したV群も、I群に比し有意に高いMAP値を示した。

MK771のTRHとの受容体レベルにおける交

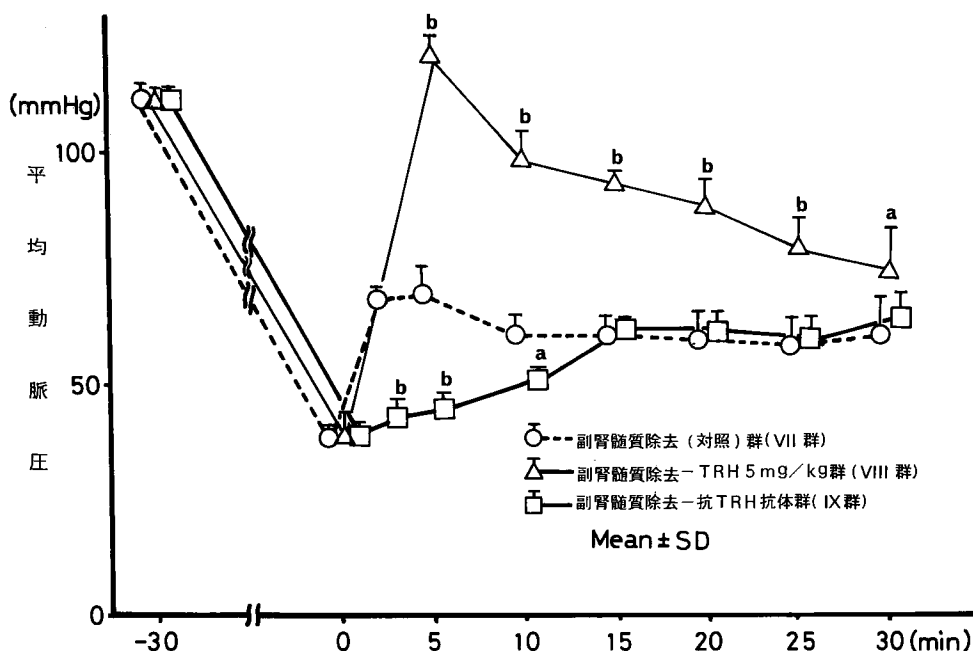


図5 実験3

副腎髓質除去ラットでの、出血性低血圧時の TRH と抗 TRH 抗体の MAP に対する作用  
 -30~0 分の30分で脱血を行ない、脱血終了時(0分)に薬液の投与を行なった。各測定値は、分散分析を行なったのち Sheffe F-test により副腎髓質除去(対照)群に対する各群の有意差を検定した。  
 a:  $p < 0.05$ , b:  $< 0.01$ を示す。

叉性は、TRH の170%<sup>18)</sup>、中枢性の生物活性は約40倍と言われており<sup>19)</sup>、今回の実験でみると、MK771の0.2mg/kg投与による効果は、TRH 2 mg/kgと5 mg/kgの間にあり、MK771は、出血性ショック時の昇圧効果に関して TRH のほぼ10倍の力価を有していると思われる。低血圧下での TRH の末梢静脈への投与では、MAP の上昇のほかに末梢血管抵抗の増大<sup>2)</sup>、心拍量<sup>2)</sup>、脈拍数<sup>2)</sup>、呼吸数の増加<sup>3)</sup>などが報告されている。

脳室内投与では、より少量の TRH で同様の効果が見られている<sup>20)</sup>。Okuda ら<sup>13)</sup>は、TRH の血圧上昇作用が、アトロピンやヘミコリニウム-3 (コリン再吸収阻害剤)の脳室内への前投与により抑制されることより、中枢性の cholinergic mechanism を介した作用であると述べている。Okuda ら<sup>14)</sup>はさらに、ラットの出血性ショックモデルで、脳室内への抗 TRH 抗体の投与により MAP の上昇の抑制を観察し、内因性脳内 TRH が出血時において中枢性の血圧維持機構に

関与していることを示唆している。しかし、中枢神経系における作用部位は不明である。

ショック時においては、甲状腺ホルモンの減少を認め、甲状腺ホルモンの投与が治療上有効であると示唆している報告<sup>21)</sup>も見られるが、Shirakawa ら<sup>17)</sup>は、前処置として甲状腺を摘出した犬の出血性ショックの実験で、対照群に比し甲状腺摘出群に有意に高い生存率を見ている。この結果より、彼らは甲状腺摘出群ではネガティブフィードバック機構の欠如により TRH の生成が増加したためであり、また、TRH の血圧上昇作用は、甲状腺ホルモン増加を介するものではないと述べている。

TRH と血中カテコラミンとの関係については、まだ一定の見解が得られていない。血中カテコラミン濃度には副腎髓質が関与しており、TRH が副腎髓質に作用して血中カテコラミン濃度を上昇させ、昇圧作用を表すことも考えられる。しかし Long<sup>15)</sup>らは、endotoxemic rat におい

て TRH の投与で MAP は、有意に上昇したが、血中カテコラミン濃度には有意な変化は認められなかったと報告している。Zaloga ら<sup>22)</sup>は臨床実験で、TRH 0.5mg の投与で血中カテコラミン濃度の変化なしに MAP の上昇をみている。この TRH の効果はプロプラノロール内服中の患者でも見られているので、TRH は、カテコラミンを介さずに MAP を上昇させる作用を有することが考えられる。今回の実験では、副腎髓質を除去したラットへの TRH の投与で、MAP は有意に上昇し、抗 TRH 抗体の投与で MAP の上昇は抑制され、TRH の出血性低血圧時の血圧維持作用は、副腎髓質を介さないことを明らかにした。

TRH の血液脳関門の透過性は低いと言われているが<sup>23)</sup>、Okuda ら<sup>24)</sup>は末梢に TRH を投与し、脳脊髄液中への TRH の移行を証明している。さらに Mizobe ら<sup>25)</sup>は、脱血したラットの延髄と中脳における TRH 含量の増加を報告している。

一方、Ono<sup>26)</sup>らはラットの出血性ショックモデルの大脳皮質(前頭葉)、中隔、海馬、菱脳において TRH 含量の減少を見ている。

この TRH 含量の変化の相違は、出血性ショックモデルの条件の違いによるものと思われる。すなわち、出血による血圧低下に対し中枢での TRH の生成分泌が促進され、その後、中枢における TRH 含量の低下が起こったと考えられる。Ono らは TRH の含量の測定と同時にレセプター結合活性の変化を測定し、中隔と菱脳での減少を見ている。さらに Okuda ら<sup>14)</sup>は、中枢への抗 TRH 抗体の投与で MAP の低下を見ているが、今回の実験での末梢への抗 TRH 抗体の投与でも、MAP の上昇は抑制され、その効果は副腎髓質の有無に影響されなかった。

TRH の血圧上昇作用は中枢性に作用するものと思われる<sup>20)24)</sup>が、Mizobe や Ono らの報告から考えると、その作用部位は中脳と菱脳が考えられる。しかし、抗体を構成する  $\gamma$ -globulin の血液脳関門の透過性は低く、末梢投与した抗 TRH 抗体の中脳への作用は考えにくい。一方、Borison<sup>27)</sup>らの chemoreceptor trigger zone に対するアポモルフィンなどの、末梢投与の効果

を検討した実験でも証明されているように、延髄の最後野では血液脳関門が欠如しており<sup>28)</sup>、また、延髄は血管運動中枢が存在することも考えあわせると、抗 TRH 抗体は、延髄において TRH の昇圧作用をブロックしたものと考えられ、出血性低血圧時の血圧維持に、内因性 TRH は、主として延髄でその役割を果たしていることが推察される。

## 結 論

動静脈外シャントを形成して無麻酔・無拘束下ラットの出血性低血圧モデルを作成し、thyrotropin releasing hormone (TRH) 1 mg/kg, 2 mg/kg, 5 mg/kg と MK771 の 0.2 mg/kg および抗 TRH 抗体 20 mg を末梢静脈より投与し、平均動脈圧 (MAP) への影響を観察した。

脱血後の MAP は TRH 2 mg/kg, 5 mg/kg および MK771 の 0.2 mg/kg の投与で有意に上昇し、抗 TRH 抗体の投与で MAP の上昇は抑制され、出血性低血圧時における血圧の維持に、外来性 TRH ばかりでなく、内因性 TRH が関与していることを示した。

さらに、副腎髓質を除去したラットで同様の出血性低血圧モデルを作成し、TRH 5 mg/kg および抗 TRH 抗体の静脈内投与を行ない、TRH の作用部位について検討した。副腎髓質を除去したラットでも、TRH の投与により脱血後の MAP は上昇し、抗 TRH 抗体の投与で MAP の上昇は抑制され、出血性低血圧時における TRH の血圧維持作用は副腎髓質を介したものであることを明らかにした。

今回の研究と従来<sup>1)</sup>の報告とを併せて考えると、内因性 TRH の血圧維持作用の作用部位は延髄にあると推察される。

稿を終えるに臨み、終始御懇篤なるご指導ならびに御校閲を賜った小坂二度見教授ならびに直接ご指導ご協力頂きました岡山大学医学部脳代謝研究施設機能生化学部門小川紀雄助教授に深く感謝の意を捧げます。

本論文の要旨の一部は第 7 回蘇生学会 (昭和 63 年 9 月 24 日) にて発表した。



## 文 献

- 1) Holaday JW and D'Amato RJ : Thyrotropin-releasing hormone improves cardiovascular function in experimental endotoxic and hemorrhagic shock. *Science* (1981) **213**, 216—218.
- 2) Teba L, Zakaria M, Dedhia HV, Schiebel F and Beamer KC : Beneficial effect of thyrotropin-releasing hormone in canine hemorrhagic shock. *Circ Shock* (1987) **21**, 51—57.
- 3) Holaday JW and Faden AI : Thyropin releasing hormone : autonomic effects upon cardiorespiratory function in endotoxic shock. *Regul Pept* (1983) **7**, 111—125.
- 4) Hender J, Hender T, Jonason J and Lundberg D : Central respiratory stimulant effect by thyrotropin releasing hormone in the rat. *Neurosci Lett* (1981) **25**, 317—320.
- 5) Sugiura A, Smith RA and Shatney CH : Thyrotropin-releasing hormone increases survival in canine hemorrhagic shock. *J Surg Res* (1986) **40**, 63—68.
- 6) Beale JS, White RP and Shang-Po Huang : EEG and blood pressure effects of TRH in rabbits. *Neuropharmacology*. (1977) **16**, 499—506.
- 7) Okuma Y, Osumi Y, Ishikawa T and Mitsuma T : Enhancement of gastric acid output and mucosal blood flow by tripeptide thyrotropin releasing hormone microinjected into the dorsal motor nucleus of the vagus in rat. *Jpn J Pharmacol* (1987) **43**, 173—178.
- 8) Hernandez DE, Jennes L and Emerick SG : Inhibition of gastric acid secretion by immunoneutralization of endogenous brain thyrotropin-releasing hormone. *Brain Res* (1987) **401**, 381—384.
- 9) 中川哲也 : 心身相関の成り立ち ; 図説臨床精神医学講座 5, 成人の精神医学 [A], 島藺安雄, 保崎秀夫, 徳田良仁, 風祭 元編, メジカルビュー社, 東京 (1988) pp 108—115.
- 10) Hock CE and Lefer AM : Lack of effect of thyrotropin releasing hormone (TRH) in circulatory shock. *Peptides* (1985) **6**, 547—553.
- 11) Tanaka H, Okuda C, Mizobe T, Demura H and Miyazaki M : Suppression of the pressor effect of centrally administered thyrotropin-releasing hormone under halothane, pentobarbital and flunitrazepam anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* (1988) **32**, 535—540.
- 12) Pongdhana K, Ogawa N, Hirose Y, Ono T, Kosaka F and Mori A : Effects of ketamine on the cholecystokinin, somatostatin, substance P, and thyrotropin releasing hormone in discrete regions of rat brain. *Neurochem Res* (1987) **12**, 73—77.
- 13) Okuda C, Mizobe T and Miyazaki M : The involvement of central cholinergic mechanisms in cardiovascular responses to intracerebroventricular and intravenous administration of thyrotropin-releasing hormone. *Life Sci* (1987) **40**, 1293—1299.
- 14) Okuda C, Mizobe T and Miyazaki M : Involvement of endogenous thyrotropin-releasing hormone in central regulation of the cardiovascular system after bleeding in conscious rats. *Brain Res* (1988) **474**, 399—402.
- 15) Long JB, Lake CR, Reid AA and Holaday JW : Effects of naloxone and thyrotropin-releasing hormone on plasma catecholamines, corticosterone, and arterial pressure in normal and endotoxemic rats. *Circ Shock* (1986) **18**, 1—10.
- 16) Guril NJ, Holaday JW, Reynolds DG and Ganes E : Thyrotropin releasing hormone : Effects in monkeys and dogs subjected to experimental circulatory shock. *Crit Care Med* (1987) **15**, 574—581.
- 17) Shirakawa Y, Smith RA and Shatney CH : Beneficial effect of thyroidectomy in canine hemorrhagic shock. *Eur Sur Res* (1987) **19**, 357—365.

- 18) Ogawa N, Mizuno S, Mori A, Nukina I, Ota Z and Yamamoto M : Potential anti-depressive effects of thyrotropin releasing hormone (TRH) and its analogues. *Peptides* (1984) **5**, 743—746.
- 19) Porter CC, Lotti VJ and De Felice MJ : The effect of TRH and a related tripeptide, L-N· (2-oxopiperidin-6-yl-carbonyl)-L-histidyl-L-thiazolidine-4-carboxamide (MK-771, OHT), on the depressant action of barbiturates and alcohol in mice and rats. *Life Sci* (1977) **21**, 811—820.
- 20) Amirs, Harel M and Schachar A : Thyrotropin-releasing hormone (TRH) improves survival in anaphylactic shock : A central effect mediated by the sympatho-adrenomedullary  $\beta$ -adrenoceptive system. *Brain Res* (1984) **298**, 219—224.
- 21) Shatney CH, Vitek V and Cowley RA : Thyroid hormone alterations in patients after shock and trauma. *Surg Forum* (1982) **33**, 21—23.
- 22) Zaloga GP, Chernow B, Zajtchuk R, Chin R, Rainey TG and Lake CR : Diagnostic dosages of protirelin (TRH) elevate BP by noncatecholamine mechanisms. *Arch Intern Med* (1984) **144**, 1149—1152.
- 23) Cornford EM, Braun LD, Crane PD and Oldendorf WH : Blood-brain barrier restriction of peptides and the low uptake of enkephalins. *Endocrinology* (1978) **103**, 1297—1303.
- 24) Okuda C, Tanaka H and Miyazaki M : Cardiovascular effect of intravenously administered thyrotropin-releasing hormone and its concentration in push-pull perfusion of the fourth ventricle in conscious and pentobarbital-anesthetized rats. *Life Sci* (1988) **42**, 1181—1188.
- 25) Mizobe T and Okuda C : Changes in brain thyrotropin-releasing hormone in reversible and irreversible hemorrhagic shock in the rat. *Circ Shock* (1988) **26**, 245—256.
- 26) Ono T, Ogawa N and Mori A : The effects of hemorrhagic shock on thyrotropin-releasing hormone and its receptors in discrete regions of rat brain. *Regul Pept* (1989) **25**, 215—222.
- 27) Borison HL and Wang SC : Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev* (1953) **5**, 193—230.
- 28) Carpenter MB : 延髄 ; Core Text 神経解剖学 (第3版), 嶋井和世監訳, 廣川書店, 東京 (1987) pp 113—147.

**The role of endogenous thyrotropin releasing  
hormone (TRH) in maintenance of the  
blood pressure in awake and unrestrained  
rats with hemorrhagic hypotension**

**Mineo MIYAZAKI**

**Department of Anesthesiology and Resuscitology,**

**Okayama University Medical School,**

**Okayama 700, Japan**

**(Director : Prof. F. Kosaka)**

A pressor effect of TRH in hemorrhagic hypotensive rats was studied. First, TRH (1mg/kg, 2mg/kg, 5mg/kg), its analogue MK771 (0.2mg/kg) and anti-TRH antibody were given intravenously. The change in the mean arterial blood pressure (MAP) was observed. After administration of TRH, MAP rose dose-dependently, and it also rose after administration of MK771. The anti-TRH antibody significantly suppressed the compensatory and reflective increase of MAP following the hemorrhage. This suggested that the endogenous TRH plays an important role in the maintenance of MAP in the hemorrhagic hypotensive state. Next, the same hypotension models were made using adreno-demedullated rats. TRH or anti-TRH antibody was given intravenously. TRH significantly increased MAP, while the anti-TRH antibody suppressed MAP. This indicates that the pressor effect of TRH is not mediated by the adrenal medulla. The endogenous TRH may play its maintenance role of blood pressure via medulla oblongata.