大脳辺縁系のゴナドトロピン分泌抑制機序に 関する電気生理学的研究

横浜市立大学医学部第2生理 (指導: 川上正澄教授)

今 田 育 秀

Electrophysiological Studies of the Forebrain-limbic Inhibitory Systems in Relation to Gonadotropin Regulation

Nobuhide KONDA

Department of Physiology, Yokohama City University, School of Medicine,
Yokohama, Japan. (Director: Professor Masazumi Kawakami, M.D., Ph.D.)

By the earlier studies, it has been shown that electrical stimulation of some brain areas such as the medial amygdala and the medial septum increased multiple unit activity (MUA) in the medial preoptic area (MPO) and the arcuate nucleus (ARC) and resulted in gonadotropin release and/or ovulation. On the basis of this evidence, the present study was made to elucidate the effects of stimulation of the forebrain-limbic inhibitory systems on MUA in the MPO and the ARC in relation to the control of gonadotropin release using Wistar female rats.

1) In proestrous rats, electrical stimulation of the basolateral complex of amygdala (l-AMYG), the anterior amygdala (AAA), the hippocampus (HPC), the anterior hippocampus (HIA) and the ventral and lateral part of the central gray matter at the caudal midbrain level (CG) depressed the MUA levels in both the MPO and the ARC in almost of all cases. In the same experiments using ovariectomized and no-primed rats, it was observed that electrical stimulation of the above-mentioned areas was also successful to depress the MUA levels in the MPO and the ARC. But the incidence of inhibition was somewhat lower than that of in proestrous rats.

2) Simultaneous stimulation of the HPC and the l-AMYG decreased in their inhibitory effects on the MUA in the MPO and the ARC which were apparently observed through the separate stimulation. This was true in combined stimulation of the CG and the l-AMYG or of the CG and the HPC. It seemed that inhibitory effect on gonadotropin release which was induced by the separate stimulation was cancelled by the combined stimulation.

3) The l-AMYG and the HPC seemed to form an inhibitory feedback circuit, excitation of a site inhibiting the other.

4) In ovariectomized rats, electrical stimulation of the l-AMYG or the HPC decreased the MUA levels in the MPO and the ARC after the estrogen injection even in the

case that facilitatory effects were observed before estrogen administration. It seemed that inhibitory effects of these inhibitory areas on the hypothalamic activity were enhanced under the dominant influence of estrogen.

5) After an injection of atropine, electrical stimulation of the HPC increased the MUA levels in the MPO and the ARC, while the stimulation of the same sites decreased when no treatment. On the other hand, atropine did not alter the effects of l-AMYG stimulation on the MUA in the MPO and the ARC.

It seems that the forebrain-limbic inhibitory systems have more important roles in the control of gonadotropin release than it has been assumed, through inhibiting the electrical activity in the MPO and the ARC.

緒 言

ゴナドトロピン分泌調節に関して、中枢神経がこれに重要な影響を及ぼしていることを示唆する事実は、1920年代に報告されている²⁾³⁾。ついで、卵巣で生成される性ホルモンが、循環系を介して直接下垂体に作用して、ゴナドトロピン分泌に影響を及ぼすという考え方が発表された⁵⁸⁾。一方、同じ時期に *Hohlweg* と *Junkmann*³²⁾ は、性ホルモンは視床下部の“性殖中枢”を介して下垂体ゴナドトロピン分泌を調節していると主張した。*Markee* ら⁵⁷⁾はウサギにおいて、下垂体及び視床下部を電気刺激する実験により、下垂体を直接刺激しても排卵誘発が見られない強さの刺激を視床下部に加えて、排卵が誘発されることを見だし、視床下部による下垂体機能の調節が、両者の間の体液性因子によることを推定した。それ以後、下垂体の移植、下垂体茎の切断、脳内の電気刺激、破壊等の手段により、ゴナドトロピン分泌を調節する中枢神経系に関して数多くの実験がなされ、視床下部がこれに関与することは疑いのないものとなった³⁰⁾。*Everett* と *Sawyer*¹⁸⁾¹⁹⁾ は、排卵を調節する神経機構の活動が24時間の周期性を有しており、いわゆる“臨界時間”(critical period)の神経活動が排卵を引き起こすゴナドトロピンの一過性多量放出の鍵になっていることを明らかにした。それ以来、中枢神経系とゴナドトロピン分泌との関係、特に排卵及び性周期発現に関する中枢神経系の役割に関して実験がなされるようになった。最近、下垂体ゴナドトロピン分泌調節は、二段階の神経調節を受けていることが推測されている⁴⁾。すなわち、第一段階の調節には弓状核—正中隆起部を含む、いわゆる視床下部内側底部の“下垂体向領域”(hypophysiotropic area)が関与し、ゴナドトロピンの基礎的分泌を調節する⁵⁾¹⁰⁾²⁰⁾。この“下垂体向領域”は、*Halász* ら²⁸⁾が下垂体前葉組織を視床下部に移植する実験において、下垂体が正常の機能を維持するために連絡を保つ必要がある領域という意味で提唱した。この領域はゴナドトロピン分泌に関する最終共通路となつているが、この領域のみでは分泌を促進したり、抑制することはできず、排卵を誘起し、それに伴う性周期の出現のためには“下垂体向領域”の細胞の活動を調節する第二段階の調節機序の存在が必要であり、これには視索前野が関与しているといわれる³⁾¹⁷⁾²¹⁾²⁴⁾²⁵⁾⁴⁴⁾⁴⁹⁾。さらに、これらの領域はゴナドトロピン分泌調節の面で、卵巣からは性ステロイドの効果をj受ける領域ともされている¹¹⁾¹²⁾³⁵⁾。

一方、大脳辺縁系が性行動と関係があるという報告は *Klüver* と *Bucy*⁵¹⁾ に始まり、排卵誘起との関係は *Koikegami* ら⁵³⁾のウサギでの扁桃核電気刺激実験の報告に始まる。その後、連続照明下でえた連続発情ラットの扁桃核や中隔野の刺激で排卵が誘発されると報告され⁸⁾、同様の結果がネコ⁶⁶⁾、ウサギでも報告されている³¹⁾。*Velasco* と *Taleisnik*⁷⁴⁾は扁桃核刺激によりアトロピン等で自然排卵を阻止したラットで排卵が引き起こされることを報告し、*Kawakami* ら⁴⁸⁾は扁桃核内側核群の刺激がラットで排卵を誘発し、血中ゴナドトロピンの増加をもたらすと報告している。扁桃核内側核群は下垂体からのゴナドトロピン分泌に促進的役

割を演じていると考えられている。又、Eleftheriou と Zolovick¹⁴⁾ は扁桃核の破壊は LH 放出促進をおこすと報告しており、扁桃核、ことに外側核群はゴナドトロピン分泌に抑制作用を有することが示唆された³³⁾。さらに、海馬について、海馬刺激はラットで自然排卵を阻止するという報告⁵⁰⁾⁷⁵⁾、海馬刺激は発情前期の LH の一過性多量放出を抑制するという報告⁴⁷⁾の他に、海馬の破壊は思春期発来を遅延するという報告⁶⁵⁾、海馬刺激はウサギで排卵を誘発するという報告がある⁴¹⁾。従つて、大脳辺縁系の活動も、視床下部を介して周期性ゴナドトロピン分泌に関与していることが推測される。しかし、大脳辺縁系がゴナドトロピン分泌に関する最終共通路といわれる視床下部弓状核—正中隆起部の活動に及ぼす影響については、未だ十分には明らかにされていない。そこで、視床下部弓状核の電気的活動の上昇がゴナドトロピン分泌促進に関係するという事実⁴⁵⁾⁴⁶⁾⁷²⁾を基礎にして、大脳辺縁系がゴナドトロピン分泌調節において視床下部の電気的活動に及ぼす影響を、多ニューロン発射活動を記録することにより調べ、特に、ゴナドトロピン分泌抑制機序について検索した。

実験方法

実験動物としては、体重 200~250gm のウィスター系成熟雌ラットを134匹用いた。そのうち86匹は正常性周期を示したラットで、残りは両側卵巣除去を実験の約2週間前に施したラットであつた。実験動物は14時間照明 (5:00~19:00)、10時間暗黒 (19:00~5:00) の人工照明調節と、室温約20℃に調節した部屋で、固型飼料 (オリエンタル酵母工業株式会社製) で飼育した。全実験動物は毎朝 9:00~10:00 の間に膣垢標本を採取し、正常性周期を示すラットでは発情前期に、去勢ラットでも連続非発情の膣垢像を確めて実験に用いた。実験は、一部慢性的に行なつたが、特記する以外は全て、9:30~10:00の間にウレタン (1.2 gm/kg) で麻酔し、脳定位固定装置に固定した後、Albe-Fessard ら¹⁾の脳地図に従つて定位的に電極を脳内諸部位に挿入し、急性的に行なつた。同時に前頭部頭蓋骨の左右及び副鼻腔上部頭蓋骨に小ビスを打ち込み、前者から皮質脳波を誘導し、後者をアースとして用いた。多ニューロン発射活動記録には、直径75 μ のステンレス線を、0.50mmのステンレス管に4本並行に封入し、エポキシ系樹脂塗料 (エピコ No. 1500, 日本油脂製) で絶縁し、先端を鋭利なニッパーにて切断することにより被覆をはがした電極を用いた。外筒はアースに接続し、封入した2本のステンレス線から誘導した。又、この電極の別の2本のステンレス線を用いて刺激電極とした。多ニューロン発射活動の記録は、アンプリファイアー RB-5 (日本光電製) で増巾し、オシロスコープ VC-7A (日本光電製) により波形の観察を行ないながら、必要により連続撮影装置 PC-2B (日本光電製) で撮影を行なつた。これをさらに B.G. インテグレーター RB-5B. G. (日本光電製) によつて積分し、ポリグラフ RM-85 (日本光電製) に描記した。電気刺激には MSE-3 (日本光電製) を用い、刺激条件は、特記した場合を除き全て、頻度 100Hz、持続 0.5msec の矩形波で、刺激強度 1.5~2V で30秒間通電して行なつた。なお、急性実験での刺激実験及び多ニューロン発射活動記録はウレタン投与後 4~4.5 時間後より開始した。

実験終了後、電極の位置確認のため、記録電極に陽極電流 20 μ A で20秒間通電した後に、3%フェリシアン化カリ、3%フェロシアン化カリ混合液を左心室より灌流し、次いで10%ホルマリン溶液で灌流した後、脳を取り出した。10%ホルマリンで固定した後、凍結切片を作り、カルボールフクシンで染色し、電極位置を確認した。

なお実験に使用したエストロゲンは estrogen benzoate をゴマ油に溶解したもの (帝国臓器製, Lot No. UG-06)、プロゲステロンは progesterone propionate をゴマ油に溶解したもの (帝国臓器製, Lot No. WF-13)、又、アトロピンは atropine sulfate を100mg/mlに 0.9% NaCl に溶解したもの (和光純薬工業株式会社製) を用いた。

実験結果

1. 内側視索前野及び視床下部弓状核の多ニューロン発射活動に対する大脳辺縁系の抑制作用

内側視索前野 (MPO) 及び視床下部弓状核 (ARC) の多ニューロン発射活動 (以下 MUA と略す) は、扁桃核外側核 (l-AMYG), 扁桃核前部 (AAA), 海馬 (HPC), 前海馬 (HIA) 及び中心灰白質 (CG) の電気刺激によって、発射頻度が減少し、積分値は低下した。電気刺激による MUA 低下の反応パターンは Fig. 1 に示す如く、以下の 3 型に大別できた。第 1 型は刺激直後から次第に低下し長時間持続する型、第 2 型は刺激直後には上昇、次第に低下し短時間で刺激前より低下して比較的長時間持続する型、第 3 型は刺激直後に劇的な著明な低下が起こり短時間ではば元に戻る型である。

以下、辺縁系各部位の刺激結果について述べる。

a) 扁桃核外側核

扁桃核外側核を電気刺激すると内側視索前野の MUA は低下し、その低レベルは 30~120 分持続した。このような変化は 38 例中 30 例に認められた。そのうち直後から低下をみたのは、すなわち第 1 型は 22 例、直後上昇がみられた後に低下をみたのは、すなわち第 2 型は 8 例であった。しかし、この上昇は多くは 2~5 分で元に戻り、長かつた例でも 20 分を越えず、低下している時間に比べるとはるかに短時間であった。視床下部弓状核の MUA は同様に低下し、第 1 型が 46 例中 16 例、第 2 型が 18 例であった。低レベル持続時間は 20~150 分であった。しかし扁桃核外側核の刺激で MUA に上昇のみ認められたのが内側視索前野の記録で 4 例、視床下部弓状核で 8 例認められたが、その変化は 5~10 分でわずかなものであった。又、それぞれ 4 例ずつでは何ら変化を認めなかつた。以上、扁桃核外側核の刺激は内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA を低下させ、特に弓状核では 2 相性の変化が多いことが特徴であった。なお、扁桃核外側核刺激による MUA の低下は、正中視索前野の記録でも 6 例観察された。

b) 扁桃核前部

扁桃核前部の刺激は全例において内側視索前野 (8 例) 及び視床下部弓状核 (10 例) の MUA を低下させた。その反応は直後 3~5 分上昇後に 50~90 分の長い低下をみる 2 相性変化であった。なお、たまたま刺激電極が扁桃核前部の底部に位置した 1 例において、刺激により、内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA の 15 分にわたる著明な上昇を認めた。

c) 海馬

海馬刺激は、腹側海馬、背側海馬いずれにおいても、内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA は 3 通りの反応を示した。すなわち、内側視索前野の MUA は 38 例中 28 例が低下したが、4 例は上昇、又、6 例では何ら変化を認めなかつた。又、視床下部弓状核の MUA は 40 例中 26 例が低下、6 例が上昇、残りの 8 例は変化しなかつた。上昇を認めた例の反応時間は 90 分程度であった。一方、大多数の例で認められた低下は、刺激直後より徐々にもたらされ、2~3 時間の記録では殆んどが回復しなかつた。最長 6 時間まで記録したが、内側視索前野、視床下部弓状核共に低レベルを維持していた。なお、この 6 時間後に扁桃核内側核を刺激して両者共に上昇することを観察した。他方、海馬刺激により正中視索前野の MUA の低下 (5 例)、

Fig. 1. Representative examples showing three types of MUA responses in the ARC to the electrical stimulation (100Hz, 0.5 msec, 1-2 V for 30 sec) of the ventral HPC (HPC), lateral part of AMYG (l-AMYG) or the ventral and lateral part of CG (CG).

Broca の対角帯核の MUA の低下 (4 例), 又, 視床下部腹内側核の MUA の上昇 (2 例) を認めた.

上に述べた実験結果は 100Hz の電気刺激による MUA に対する効果であるが, 海馬刺激は高頻度刺激と低頻度刺激とで, 視床下部弓状核の MUA に対する効果が逆転することを認めた. すなわち, 100Hz の高頻度では MUA が低下し, 同一部位の 8Hz の低頻度刺激では上昇した (Fig. 2). 扁桃核外側核又は扁桃核前部の刺激では, 高頻度刺激と低頻度刺激とで MUA に対する効果は同一であつた.

d) 前海馬

前海馬の刺激により内側視索前野の MUA は 10 例中 8 例で 20~60 分の低下を認めた. このうち 7 例は刺激直後 2~3 分はやや上昇していた. 1 例は刺激直後から低下した. 残りの 2 例では何ら変化を認められなかつた. 視床下部弓状核の MUA は 11 例中 6 例が刺激直後から徐々に低下し 20~70 分持続した. 又, 1 例は刺激直後約 3 分上昇後低下して 35 分で元に戻つた. 残りの 4 例では変化は認められなかつた. 前海馬の刺激は他に正中視索前野, 中隔野の外側底部の MUA を著明に低下させた. 持続は 10~20 分であつた.

e) 中心灰白質

中脳部中心灰白質の腹外側部の刺激は内側視索前野 (12 例) 及び視床下部弓状核 (16 例) の MUA を全例において直後に劇的に著明に低下させた. 刺激直後が最底で比較的短時間で一度ほぼ元のレベルまで戻つ

Fig. 2. Effect of electrical stimulation of the HPC on MUA changes in the ARC. HPC stimulation with low frequency induced elevation of MUA in the ARC, while with high frequency it depresses MUA.

Fig. 3. Effects of repetitive stimulation in the CG on MUA in the ARC. Reboundary facilitation was dramatically observed when the stimulation was applied repetitively with intervals of 30 sec. Above three show direct records of EEG, unit firing and MUA.

Fig. 4. Schematic illustration of the effective sites to depress the MUA in the MPO and the ARC by electrical stimulation.

た。この回復は約5分であつたが、その後内側視索前野は完全に回復するまでに約60分やや低レベルを持続した。視床下部弓状核は内側視索前野と同様の変化を示した例(10例)の他に、回復後の5~約30分にかけてレベルの上昇を認めた例があつた(6例)。いずれにせよ、この刺激直後の特徴的な変化は中心灰白質の腹外側部の限局した部位の刺激に限られ、電極が内側、あるいは背側に入つた場合には上昇あるいは下降してもこの様な大きな変化は認められなかつた。

さらに、中心灰白質腹外側部を30秒通電、30秒休止の連続刺激することにより、2相性の反応が認められた(Fig. 3)。すなわち、内側視索前野及び視床下部弓状核のMUAは1回目の刺激で著明に低下した。2~3回目で最低レベルとなつたがそれ以後から次第にレベルは上昇、数回目で元のレベルに戻つた。内側視索前野は以後の刺激で元のレベルにとどまつたが、視床下部弓状核はさらに上昇し続け、約10回目終了時に記録可能な範囲の最高レベルにまで達した。上昇したレベルは刺激終了後(15回)次第に低下し約15分で元に戻つた。

内側視索前野及び視床下部弓状核のMUAを低下させた有効刺激部位をFig. 4に示す。

2. 大脳辺縁系同時刺激の内側視索前野及び視床下部弓状核の多ニューロン発射活動に及ぼす効果

次に内側視索前野及び視床下部弓状核のMUAを低下させた刺激部位について2か所を同時に刺激した際の、内側視索前野及び視床下部弓状核のMUAに及ぼす効果を観察した。海馬と扁桃核外側核との同時刺激はFig. 5に示す如く、それぞれの単独刺激で視床下部弓状核のMUAに長時間の低下が認められたものが、同時刺激では殆んど変化を認められなかつた。又、内側視索前野のMUAにも殆んど変化を認められなかつた。僅かに低下が認められた例でも、その持続時間は単独刺激で認められたものよりはるかに短く、緩徐な変化であつた。すなわち、海馬及び扁桃核外側核の単独刺激による視床下部底部への抑制効果は、同時刺激をすることにより、ここに至る神経回路で相殺されることが観察された。同様に、単独刺激による内側視索前野及び視床下部弓状核への抑制効果が、2か所同時に刺激することにより相殺される現象は、扁桃核外側核と中心灰白質の間でも、海馬と中心灰白質との

Fig. 5. Effects of simultaneous stimulation in the l-AMYG and the HPC on MUA in the ARC. The significant inhibition induced by the stimulation of the HPC or the l-AMYG was not induced by combined stimulation of both the HPC and the l-AMYG.

Fig. 6. Effects of simultaneous stimulation in the l-AMYG or the HPC with the MPO on MUA in the ARC. The facilitation induced by the stimulation of the MPO was blocked by combined stimulation with the HPC, while the simultaneous stimulation of the l-AMYG did not alter the effects of the MPO stimulation on MUA in the ARC.

間でも認められた。さらに、前海馬と扁桃核前部との間でも同様の現象を認めた。すなわち、扁桃核外側核、海馬、中心灰白質は少なくとも内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA に対して異なつた抑制作用の及ぼし方をしていると考えられる。

他方、内側視索前野の刺激は視床下部弓状核の MUA を上昇させ、海馬と同時刺激をするとこの促進効果が打消されることが報告されている。本実験においても同様な結果を認めた。すなわち、内側視索前野刺激で視床下部弓状核の MUA は約40分上昇が認められたが、海馬との同時刺激では、視床下部弓状核の MUA は殆んど変化せず、むしろやや低下する傾向が認められた。ところが、内側視索前野と扁桃核外側核との同時刺激では視床下部弓状核の MUA は上昇することを認めた (Fig. 6)。この事実から、海馬と扁桃核外側核とでは、内側視索前野及び視床下部弓状核の電気的活動に対する作用機序が異なっていると考えられる。

3. 多ニューロン発射活動でみた大脳辺縁系相互間の効果

電気刺激によって内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA を低下させた大脳辺縁系の各部位の MUA が、同様の効果を示した他の大脳辺縁系各部位の電気刺激でいかなる影響を受けるかを観察した (Fig. 7)。

a) 扁桃核外側核

内側視索前野或は視床下部弓状核の MUA には皮質脳波パターンに対応したレベルの変動が殆んど認められなかつたのに対し、扁桃核外側核の MUA には脳波パターンとの対応が認められた。すなわち、皮質脳波上に高振巾徐波、紡錘波が見られる時に、扁桃核外側核の MUA は発射頻度が増加しレベルは高く、逆に低振巾速波が見られる時には MUA のレベルは低くなつた。従つて、扁桃核外側核の MUA に対する他部位の刺激効果は同一脳波パターンの時のレベルで比較した。海馬刺激は扁桃核外側核の MUA を刺激直後は上昇させた。直後をピークに次第に低下し刺激後10~20分で元のレベルに戻つた。その後さらに低下して60~120分低レベルの持続を認めた (11例中7例)。残りの4例では殆んど変化は認められなかつた。中心灰白質刺激により扁桃核外側核の MUA は10~20分上昇したが緩徐な変化であつた。

b) 海馬

海馬の MUA にも脳波パターンに対応した変動が認められた。扁桃核外側核とは逆に、脳波上に高振巾徐波が見られる時に海馬の MUA は低く、低振巾速波が見られる時に高くなつた。一方、扁桃核外側核刺激は低振巾速波出現時に行なうと、刺激直後ないし1~2分で脳波に高振巾徐波、紡錘波の出現を誘発した。これは10~30分持続した。MUA 比較のために、刺激は脳波上に高振巾徐波が見られる時に行なつたが、扁

Fig. 7. Representative examples showing the effects of electrical stimulation on MUA: Interaction between inhibitory systems. Between the activities of the HPC and the I-AMYG, there exists a reciprocal relationship, i.e., stimulation of the one site decreased the activity of the other.

Fig. 8. Responses of MUA in the ARC following electrical stimulation of the HPC in different internal environments.

扁桃核外側核の刺激は高振巾徐波の出現を妨げなかった。海馬の MUA は扁桃核外側核刺激により全例で、直後より次第に低下が認められた（8例）。約60分、時には120分以上持続した。中心灰白質の刺激では約10分の短い上昇が認められた（7例）。

㉔) 中心灰白質

中心灰白質の MUA にも脳波パターンとレベルとの対応が認められた。海馬の MUA と同様で、低振巾速波の時に MUA は高く、高振巾徐波の時に低くなった。扁桃核外側核の刺激は中心灰白質の MUA を60分以上低下させた（4例）。一方、海馬刺激は刺激直後から約20分上昇させた（7例）。このうち5例はその後40分以上の低下を認めた。

以上、海馬と扁桃核外側核との間には、一方の活動が刺激によつて高められると、他方の活動は抑制され

るという相反関係が認められた。又、中心灰白質に対して海馬、扁桃核外側核刺激は長時間の変化を引き起こしたが、逆方向の変化は短時間であった。

なお、扁桃核内側核の刺激は内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA を約60分にわたり上昇させたが、扁桃核外側核刺激によつてこの扁桃核内側核の MUA は低下した。逆に、扁桃核内側核の刺激は扁桃核外側核の MUA を低下させた。この様に扁桃核内でも、内側核と外側核とは内側視索前野及び視床下部弓状

A) Proestrus

B) Ovariectomized

Fig.9. Percentage of number of units of the MPO and the ARC in which the activity showed either increase or decrease following electrical stimulation of the brain in proestrus (A) and ovariectomized rats (B). Right : ARC, left : MPO in each group.

核の MUA に対して拮抗的に作用すると同時に、これらの間に相反関係が存在することを認めた。又、内側中隔野と海馬との間では、一方の刺激は他方の MUA を上昇させた。

4. 去勢ラットにおける内側視索前野及び視床下部弓状核の多ニューロン発射活動に対する大脳辺縁系の抑制効果

先に述べた通り、発情前期のラットを用いた実験で、内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA を低下させた大脳辺縁系諸部位の影響が、内部環境の変化により内側視索前野及び視床下部弓状核へ異なつて及ぼされるのではないかとすることが想定される。そこで、発情前期とは逆に全く血中エストロゲン濃度の低い去勢ラットを用いて、発情前期と同様に大脳辺縁系刺激による内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA の変化を観察した。

扁桃核外側核の刺激は、ほぼ内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA を低下させた。しかし、発情前期のラットでの実験結果に比較すると全実験例数での抑制効果が見られた例数の比率が減少していた。発情前期では扁桃核外側核刺激で視床下部弓状核の MUA について低下が74%で認められたのに対し、ホルモン処置を施さない去勢ラットでは62%であった。内側視索前野に対しては80%が38%に減少した。しかも発情前期では例外的に僅かな上昇を認めるのみであったのに、去勢ラットでは60分以上持続する上昇を示した例も認められた。

海馬刺激の場合も同様であった。発情前期ラットで視床下部弓状核の MUA についてレベルの低下が65%で認められたのに対し、去勢ラットでは44%であった。内側視索前野に対しては74%が23%に減少した。しかし、いずれの場合も反応を示さない例の増加が目だった。又、海馬刺激に関しても Fig. 8 に示す様に、視床下部弓状核の MUA が刺激後20分程度一過性に低下した後に、急激に発射頻度が増加し4時間以上の著明な上昇を示した例も認められた。

内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA を低下させる刺激効果の出現比率の減少は、中心灰白質刺激、扁桃核前部刺激の場合にも認められた。視床下部弓状核の MUA について、前者では発情前期に100%、去勢では60%、後者では100%、65%であった (Fig. 9)。この様にエストロゲン濃度の低い時には、大脳辺縁系刺激による内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA 低下が起こりにくくなり、逆に、エストロゲンは大脳辺縁系のこれらの部位への抑制効果を増強するのではないかと考えられる。

5. エストロゲン投与による大脳辺縁系諸部位の多ニューロン発射活動の変化

エストロゲンにより辺縁系が内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA を低下させる効果を増強するのではないかと考えるの下に、エストロゲン投与により辺縁系自体の MUA がいかなる影響を受けるかを観察した。去勢ラットにエストロゲン20 μ gを皮下投与したところ、扁桃核外側核の MUA は投与後30~45分頃から低下し約3時間で低いレベルで安定した。9時間記録した例でも約3時間後からの動揺は少なかった。一方、海馬の MUA は、投与後にまず低下する傾向が認められた例や、逆に上昇する傾向が認められた例があり、長時間記録では投与前に比べて MUA の動揺が大きくなる傾向を示した。しかし有意の低下或は上昇は認められなかったが、5例中1例で、投与後30分頃から明らかに上昇し、6時間程度持続した例があった。中心灰白質の MUA はエストロゲン投与後60~90分から上昇し、約3時間でほぼ一定した。

なお、エストロゲン投与によつて視床下部弓状核の MUA は80~120分後から著明に低下し、5~6時間後にほぼ安定したレベルになったが、内側視索前野の MUA はエストロゲンによつて殆んど影響を受けなかった。

6. エストロゲン投与による大脳辺縁系刺激の内側視索前野及び視床下部弓状核の多ニューロン発射活動に対する抑制効果への影響

去勢ラットで内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA に対する大脳辺縁系刺激効果がエストロゲン投与前後でどの様な影響を受けるかを観察した。エストロゲン投与前に抑制効果を及ぼした部位の電気刺激が投与後にも抑制効果を示したことはいうまでもない。しかし、部位によつて Fig. 10 に示す如く、エストロゲン投与前後で効果が逆転した例も認められた。すなわち、扁桃核外側核又は海馬刺激によつて去勢のみの場

Ovariectomized

5 hr after Estrogen s.c.

Fig. 10. Effects of estrogen on MUA changes in the ARC following the I-AMYG stimulation in ovariectomized rats. The I-AMYG stimulation decreased the MUA level in the ARC after the estrogen injection even in the case that facilitatory effect was observed before estrogen administration.

合に内側視索前野或は視床下部弓状核の MUA に殆んど変化が認められないか、むしろ上昇が認められた例においてエストロゲン $20\mu\text{g}$ 皮下投与後5～6時間で同一部位を刺激したところ、内側視索前野或は視床下部弓状核の MUA が著明に低下した。

7. プログステロンの効果

去勢ラットでプロゲステロン 5mg を17:00～18:00に皮下投与したところ、海馬の MUA は10～20分後より低下した。扁桃核外側核ではやや低下したが著明な変化は認められなかった。エストロゲンで前処置した去勢ラットにプロゲステロンを同じく 5mg 皮下投与した場合には、海馬及び扁桃核外側核の MUA は共に約20分後より低下した。又、内側視索前野、視床下部弓状核の MUA は低下した。去勢ラットにエストロゲン処置後にプロゲステロンを投与し、投与後1時間で扁桃核外側核を刺激すると内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA は投与前より著明な低下が認められた。又、扁桃核外側核刺激による海馬の MUA 低下も同一処置により著明なものとなった。

8. アトロピンの効果

扁桃核外側核と海馬とが内側視索前野及び視床下部弓状核の電気的活動に対して異なつた抑制機序で作用すると考えられる結果が、アトロピンを投与した動物で刺激実験を行なうことにより得られた。

アトロピンはコリン作動性節後線維の効果器において伝達物質であるアセチルコリンと受容体を競い合うことによつてその効果を遮断するという。本実験において、アトロピンは $70\text{mg}/100\text{gm}$ を皮下投与した。アトロピン投与によつて皮質脳波は20～40分後より高振巾徐波となつた。以後、下肢の皮膚をつまんでも、網様体を刺激しても(投与前には同一の強さの刺激で、皮質脳波は高振巾徐波が低振巾速波になることを観察した)、もはや低振巾速波は見られなくなつた。しかし、行動上では下顎を動かしたりする反応は認められた。

海馬の MUA は投与前は低振巾速波の見られる時に高く、高振巾徐波の群発が見られる時は低くなつた。ところが投与後に、皮質脳波では高振巾徐波の群発のみであるのに、あたかも低振巾速波が出現している時のような高レベルの MUA と、いわゆる高振巾徐波が出現している時のような低レベルの MUA とが出現し、海馬の MUA の変動は投与後も投与前と同様に認められた。低レベルでの MUA に注目してアトロピ

Fig. 11. Effects of atropine on MUA in the HPC and the l-AMYG (A), and on MUA changes in the ARC following the HPC or the l-AMYG stimulation (B). Stimulation of the HPC showed opposite effects on MUA in the ARC between before and after atropine injection, while atropine did not alter the effects of l-AMYG stimulation on MUA in the ARC.

ン投与の効果を見ると、投与後20~40分に上昇が認められた。これに引き続き海馬の MUA は低下し始めた。一方、扁桃核外側核の MUA は海馬とは逆に、投与前には皮質脳波に高振巾徐波、紡錘波群が見られる時に高く、低振巾速波の見られる時に低いという変動を示した。アトロピン投与により皮質脳波パターンに連続的に高振巾徐波が出現している時の扁桃核外側核の MUA レベルは低下し、低振巾速波が出現している時の MUA レベルとの差が小さくなった。20~40分後に皮質脳波が高振巾徐波のみになると、海馬が高レベルの時にやはり高レベルに、低レベルの時に低レベルになるという変動を示した。これは、投与前の海馬及び扁桃核外側核の MUA の変動の対応関係とは逆の関係であった。全体としての MUA のレベルは徐々に低下が認められた。扁桃核外側核、海馬の MUA は共にアトロピン投与後ほぼ2時間で低レベルで安定した。投与後3時間に扁桃核外側核又は海馬を刺激し、内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA の変化を観察した。扁桃核外側核刺激は投与前、投与後共に両者の MUA を低下させた。海馬刺激は投与前には長時間の低下が認められたのに対し、投与後の刺激は上昇させ、1時間以上の持続が認められた(Fig. 11)。

なお、アトロピン投与により内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA には緩徐な低下が認められた。

考 察

本実験で MUA を記録した内側視索前野及び視床下部弓状核は、正常な内分泌機能を維持する上に必須であるといわれている部位である。すなわち、視床下部内に移植した下垂体前葉組織がその構造と機能を維持できるのは、視床下部内側底部に限られた領域、いわゆる“hypophysiotropic area”に移植した時で²⁶⁾、しかも、この領域を上位脳から切り離しても下垂体からの持続的分泌(基礎的分泌)は維持できるという²⁵⁾。これらの領域は細胞構築の面からみると、弓状核、前室旁核の腹側部、視交叉後部の内側部に相当する⁶⁷⁾⁶⁸⁾。この中のニューロンは tubero-infundibular tract を形成し、正中隆起部の下垂体門脈系と連がる血管網周囲にその神経終末を有することから、下垂体ホルモン放出因子が“hypophysiotropic area”内の特定のニューロンによつて分泌され、下垂体門脈系を介して下垂体ホルモンの分泌を促すと考えられている。しかし、排卵を誘発し、正常な性周期を出現させるためには、或は ACTH 分泌の日内変動が正常に出現するためには、“hypophysiotropic area”に至る前方からの求心線維との神経連絡が必要であるという²⁴⁾²⁵⁾。そしてこの神経系の一つは、視索前野及び視交叉上核に存在すると考えられている。視索前野や視床下部底部の電気刺激或は電気化学刺激により排卵が誘発されるという事実は、まずウサギにおいて観察され²⁹⁾。又、ラットにおいても Critchlow¹⁰⁾ が自然排卵を阻止したラットで刺激により排卵が誘発されることを報告して以来、様々な形でこれらの部位の刺激が排卵誘発に効果があることが報告されている⁴⁾¹⁷⁾⁴²⁾⁶⁹⁾⁷¹⁾。従つて、刺激によつて視索前野或は視床下部底部の細胞が興奮すると排卵が誘発される事実から、記録した内側視索前野及び視床下部弓状核の電氣的活動がゴナドトロピン分泌と密接な関係があると考えられる。

さて、本実験で行なつた扁桃核外側核、扁桃核前部、海馬、前海馬及び中脳部中心灰白質の腹外側部の電気刺激は、発情前期のラットにおいて殆んど例で内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA を低下させた。Terasawa と Sawyer⁷²⁾ は内側視索前野刺激で排卵が誘発された時には視床下部弓状核の MUA が上昇したと報告しており、Kawakami ら⁴⁵⁾⁴⁶⁾によつても内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA の上昇がゴナドトロピン分泌促進と関係すると報告されている。この事実を前提に、上記諸事実を考え合わせると、本実験における内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA の低下は、ゴナドトロピン分泌抑制と関係があると考えられる。ゴナドトロピン分泌に関して、海馬刺激は排卵を抑制する、或は LH 放出を抑制するという報告がある²²⁾³⁴⁾³⁸⁾⁴⁷⁾⁷⁵⁾。さらに Terasawa と Kawakami⁷⁰⁾ は、前頭辺縁系の吸引実験から、海馬がゴナドトロピン分泌に抑制的に働く他に、前海馬が抑制的に働く可能性があると報告している。又、Eleftheriou と Zolovick¹⁴⁾ は扁桃核外側底部の破壊により、血中 LH が増加することを観察した。本実験の結果はこれらの報告と一致すると考えられる。ACTH 放出に関しても、海馬刺激は色々なストレスによる ACTH 放出を抑制するという報告がある¹⁵⁾⁶⁰⁾⁶²⁾。但し、Kawakami ら⁴⁰⁾によれば、海馬刺激はストレス環境下では ACTH 放出を抑制し、安静時では ACTH 放出を促進するという。視索前野、視床下部弓状核の刺激はストレス環境下でも、安静時でも ACTH 放出を促進するという報告³⁷⁾と、本実験が急性実験であつた事実を考え合わせると、海馬等刺激が内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA を低下させた結果は、ACTH 放出調節の面からみても、これら大脳辺縁系諸部位が抑制的に働くと考えて矛盾しないと考える。従つて、上記大脳辺縁系諸部位の刺激は、ゴナドトロピン分泌に関する最終共通路といわれる視床下部弓状核—正中隆起部、或は周期的分泌調節に関与するといわれる内側視索前野の電氣的活動を抑制することにより、ゴナドトロピン分泌調節に関して、さらに同様の機序により ACTH 分泌調節に関しても、抑制的に作用すると考える。

内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA の刺激による反応パターンは、海馬刺激では直後から低下する例が大半を占めたのに対し、扁桃核外側核刺激では2相性変化を示した例がかなりの例で認められた。又、中心灰白質刺激では刺激直後の短時間の低下であつた。この反応パターンの差により、海馬、扁桃核外側核及び中心灰白質が下垂体ホルモン分泌調節において、少なくともこれら3者が異なつた働き方をしているの

ではないかと推測された。本実験において、さらに、海馬、扁桃核外側核及び中心灰白質が、ゴナドトロピン分泌調節に関連して、異なった働き方をしていると考えられる結果が得られた。

海馬或は扁桃核外側核刺激による内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA の低下は、60分以上持続する長時間の変化であった。Terasawa と Sawyer⁷²⁾ が内側視索前野刺激で排卵を誘発した際の視床下部弓状核の MUA 上昇時間は約30分であったという。さらに、ペントバルビタールを発情前期の適当な時間に投与すれば、LH の一過性多量放出を抑制し、排卵が阻止され、この時視床下部弓状核の MUA は10分～4時間低下したという報告がある⁴⁹⁾。従つて、本実験における MUA 低下の持続時間は、排卵を阻止するのに有効であると考ええる。一方、中心灰白質刺激が内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA を低下させていた時間は、わずか5分であった。さらに、視床下部弓状核の MUA に一時的低下の後に上昇するという反跳現象を認めた例が存在したばかりでなく、同一刺激を30秒通電、30秒休止で連続的に与えることによって、刺激中より効果が逆転し、視床下部弓状核の MUA が上昇することを認めた。海馬或は扁桃核外側核に連続刺激を与えた場合には、この様な現象は認められなかった。従つて、中心灰白質の今回用いたパターンの刺激では排卵は阻止できないと考えられる。この点、海馬、扁桃核外側核と中心灰白質とは、ゴナドトロピン分泌調節に関して異なった働き方をしていると考えられる。なお、Kawakami ら³³⁾ は中心灰白質刺激 (100Hz, 0.5msec, 300 μ A, 30sec on/off $\times$ 30) で自然排卵を阻止できなかったと報告している。著者は、中心灰白質の MUA が下肢皮膚をつまんだ時2～3分上昇、又、膣刺激 (100Hz, 0.1msec, 5V, 30sec) によつて約20分低下することを認めた (未発表)。さらに、中心灰白質刺激は海馬及び扁桃核外側核の MUA を上昇させた。この変化の持続時間は、海馬或は扁桃核外側核刺激が他部位の MUA に及ぼした影響の持続時間と比較すると、短いものであつた。上記事実と解剖学的事実とを考え合わせると、中心灰白質刺激はゴナドトロピン分泌に抑制的に作用するものの、外界からの刺激等に応じて、海馬或は扁桃核等の抑制系或は促進系で視床下部に、より直接的影響を及ぼしていると考えられる領域の電気的活動を調節することにより、微細な調節を行なっている部位であると推察される。

ところで、海馬及び扁桃核外側核を同時に刺激すると、内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA に著明な変化が認められなくなった。すなわち、海馬と扁桃核外側核との同時刺激ではゴナドトロピン分泌を抑制できないと考えられる。Kawakami ら³³⁾ が海馬及び扁桃核外側核の同時刺激では発情前期の LH, FSH の一過性多量放出を抑制できなかったと報告している事実と一致する。それぞれ単独刺激で内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA を低下させる効果が、同時刺激では内側視索前野及び視床下部弓状核に至る神経回路において相殺されることが考えられるが、本実験では、この機序については明らかにできなかった。この点についてはさらに追究を必要とすると考ええる。海馬或は扁桃核外側核と中心灰白質との同時刺激によつても、内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA に、いずれの場合も著明な変化は認められなかった。海馬及び中心灰白質は Nauta⁵⁹⁾ が辺縁中脳野として一つの系として述べていること、及び中心灰白質刺激が海馬の MUA を上昇させた効果と考え合わせ、同時刺激では抑制効果が重畳される様に思われた。しかし、著明な変化が認められなかった事実は、中心灰白質刺激が海馬だけでなく、視床下部底部と関係をもつ他の部位の活動性にも同時に影響を及ぼすために、海馬と中心灰白質が同時に刺激された際には、視床下部底部に至る神経回路で効果の相殺がおこると考える。このことから、海馬、扁桃核外側核及び中心灰白質がゴナドトロピン分泌調節に関してそれぞれ異なった働き方をしていると考えられる。著者は、非発情第1日の中心灰白質と扁桃核外側核との同時刺激で、視床下部弓状核の MUA への抑制効果が増強された例、さらに、発情前期で、中心灰白質刺激を扁桃核外側核刺激に5分先行して与えた際に、扁桃核外側核刺激の抑制効果が増強された例を観察した (未発表)。この点、大脳辺縁系から内側視索前野及び視床下部に至る神経回路、及びその抑制作用出現機序の解明のために、先の同時刺激による効果相殺と合わせ、さらに追究を必要とすると考ええる。

内側視索前野と海馬或は扁桃核外側核との同時刺激実験において、海馬との同時刺激は内側視索前野の視床下部弓状核の MUA に対する促進効果が打ち消され、視床下部弓状核の MUA は変化を認めなかったの

に対し、扁桃核外側核との同時刺激は、視床下部弓状核の MUA を上昇させた。このことから、海馬と扁桃核外側核とのゴナドトロピン分泌抑制に対する働き方が異なると考えられる。すなわち、海馬は内側視索前野の活動が上昇し、視床下部弓状核の電氣的活動を増加させるように働いても、視床下部弓状核に働いてゴナドトロピン分泌を抑制できるのに対し、扁桃核外側核は視床下部弓状核に至る前の段階で抑制作用を及ぼし、内側視索前野の活動が上昇した場合にはもはやゴナドトロピン分泌を抑制できないものと考えられる。解剖学的にも、海馬から視床下部弓状核へ至る直接線維として medial corticohypothalamic tract の存在が報告されており⁶³⁾⁶⁴⁾ Velasco と Taleisnik⁷⁶⁾ は海馬から視床下部への抑制性インパルスの伝達に medial corticohypothalamic tract が関与していると報告している。一方、扁桃核外側核群からの遠心性線維は amygdalofugal pathway となり視床下部前部に終り、一部は stria terminalis に入り中隔野、視索前野、視床下部前部及び視床下部腹内側核に終るといわれているが、視床下部弓状核との直接連絡は明らかではない¹⁸⁾⁶⁴⁾。Kawakami ら³⁶⁾⁴⁷⁾ は海馬刺激が内側視索前野刺激による LH 放出促進を阻止したと報告しており、本実験における視床下部弓状核の MUA の変化が、ゴナドトロピン分泌と密接な関係があることが、ここにもうかがわれた。

海馬と扁桃核外側核とはゴナドトロピン分泌抑制に関して異なつた働き方をしていると同時に、両者の間に相反関係が認められた。すなわち、一方を刺激すると他方の電氣的活動は低下した。さらに扁桃核外側核と扁桃核内側核とでは内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA に及ぼす効果の面からは、前者は抑制的に、後者は促進的に働くという拮抗作用が認められたが、この間にも一方の電氣的活動が高まると他方の電氣的活動が低下するという相反関係が認められた。このことから、扁桃核外側核はゴナドトロピン分泌に抑制的作用を持つてはいるものの、さらに、海馬と扁桃核内側核という拮抗する作用を持つ部位の相互の活動を調節することにより、ゴナドトロピン分泌の抑制と促進とのバランスをとつているとも考えられる。扁桃核外側核の刺激により中脳部網様体の MUA が低下し、皮質脳波に高振幅徐波、紡錘波群発が誘発された結果を考えると (Fig. 12), 扁桃核外側核の働きは網様体を介した作用も加わつた現象であつて、大脳辺縁系のゴナドトロピン分泌調節に関するものを、海馬系と扁桃核系との2系統に分ける考え方の根拠となると思われる。なお、ACTH 分泌調節に関しては Bartter ら⁹⁾ によつて大脳皮質が重要視されている。著者は梨状皮質刺激が視床下部弓状核の MUA に影響を及ぼすことを認めており (未発表)、ゴナドトロピン分泌

Fig. 12. Effects of stimulation in the l-AMYG or the HPC on cortical EEG and on MUA in the RF. The l-AMYG stimulation depressed the MUA in the RF and produced the EEG sleep spindles.

調節にも大脳皮質の関与することが考えられる。

ところで、海馬刺激の視床下部弓状核の MUA への効果には刺激頻度による差異が認められた。すなわち、100Hz の刺激は視床下部弓状核の MUA を低下させたのに対し、8Hz 刺激は上昇を認めた。このような刺激頻度による効果の逆転は、ACTH 分泌に関して Lissák と Endrőczy⁵⁴⁾⁵⁵⁾ が海馬刺激について、低頻度刺激は痛み刺激によつてもたらされた ACTH 分泌を抑制するが、高頻度刺激はコルチコイド分泌を促進したと報告している。又、Kawakami ら⁴⁷⁾は海馬刺激が、発情前期において 8Hz 刺激で FSH 及び prolactin 分泌を抑制し、100Hz 刺激では効果が認められなかったと報告している。これは、海馬から視床下部弓状核に対して、その電氣的活動を促進する系と抑制する系との両者が到達していることを暗示する。すなわち、低頻度刺激と高頻度刺激とで賦活される細胞群が異なり、そのために視床下部底部の電氣的活動を促進する神経回路の働きが現われたり、又抑制する神経回路の働きが現われるものと考えられる。

本実験で海馬 100Hz 刺激において、内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA が僅かに上昇した例も観察した。海馬の中でも刺激部位の差によつて促進或は抑制作用を及ぼすことも考えられるが、本実験では明らかな位置的差異を認めることができなかった。海馬から内側視索前野或は視床下部弓状核に対して、その電氣的活動を促進する系と抑制する系との両者が存在していると考えられる。さらに、ホルモン処置を施さない去勢ラットでの大脳辺縁系刺激による内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA の低下は、発情前期での実験結果と比較すると、全実験例数に対する低下を示した例数の占める割合が減少していた。去勢ラットでは、海馬刺激により内側視索前野及び視床下部弓状核に著明な MUA の上昇を認めた例も存在した。同様の現象は扁桃核外側核刺激でも認められた。エストロゲン濃度の高い時には大脳辺縁系のゴナドトロピン分泌に対する抑制作用が強く出現すると考えられる。又、エストロゲン濃度の低い時には、海馬或は扁桃核外側核から視床下部底部の電氣的活動を賦活する系が、すなわちゴナドトロピン分泌を促進する系が優位になると考えられる。扁桃核外側核刺激において、ホルモン処置を施さない去勢ラットでは視床下部弓状核の MUA に上昇が認められたのに対し、エストロゲン投与後 6 時間の同一部位刺激で明らかに視床下部弓状核の MUA が低下した例を認めた。このことから、扁桃核外側核の視床下部弓状核の MUA に及ぼす効果は、エストロゲンが存在するか、しないかで抑制及び促進のどちらにも働き得ることを示すと考えられる。海馬に関しても同様の現象を認めた。Velasco と Taleisnik⁷⁶⁾ は去勢したラットにおける海馬刺激は上昇している血中 LH レベルに影響を与えないが、それ自身では LH 量を変えないような量のエストロゲンで前処置することによつて海馬刺激で LH 量が減少したという。Kawakami と Terasawa⁴³⁾ はホルモン処置を施さない去勢ラットでは海馬刺激で LH 分泌は抑制されず FSH 分泌が促進されたのに対し、エストロゲン投与後 48 時間後の海馬刺激は両者の分泌を抑制したと報告している。又、Kawakami ら³⁷⁾は視床下部弓状核の刺激はストレス負荷前、負荷中いずれも ACTH 分泌を促進するように働くのに対し、海馬刺激はストレス負荷前は ACTH 分泌を促進するが、負荷中は ACTH 分泌を抑制するように働く事実を報告している。本実験における結果はこれらの報告と一致すると考えられる。又、Riss ら⁶⁵⁾の海馬破壊が思春期発来を遅延させたという報告も、海馬がエストロゲン濃度の低い時は視床下部弓状核の MUA を促進する作用が強く出現する事実と結びつくと考えられる。海馬から視床下部弓状核の活動に対して促進系と抑制系の両者が存在し、エストロゲン濃度の低い思春期前には促進系が働き、扁桃核内側核を中心とした促進系と相まつて思春期発来に関与し、又、海馬の抑制系としての作用完成が性成熟と結びつくものと考えられる。

ゴナドトロピン分泌調節には、エストロゲン、プロゲステロンのフィード・バックも影響しており⁷⁾¹⁶⁾¹⁹⁾³⁹⁾⁵²⁾、MUA 自体もこれらホルモンの影響を受けるという報告がある。内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA がエストロゲン投与により著明に変化したのに対し、海馬の MUA は著明な変化を認めなかった。Kawakami ら³⁷⁾は去勢ラットで MUA が 44 時間後から著明に低下したと報告しているが、本実験での記録時間内では一致していると考えられる。エストロゲンを直接海馬に植えこんでもゴナドトロピン量に変化を認めなかったという報告もある。エストロゲンのゴナドトロピン分泌のフィード・バック調節の作用点は主に視床下部であり、海馬の関与は少ないと考えられる。又、エストロゲン投与による海馬の視床下部弓状核の

Fig. 13. Effect of estrogen implantation into the HPC on the day of diestrus II in 5-day cycling rat upon MUA in the ARC.

MUA に対する抑制効果の増強が、海馬自体より、海馬から視床下部弓状核に至る系がエストロゲンの影響を受けるためと考えられる。しかし、著者はエストロゲン投与により扁桃核外側核の MUA の低下を認め、さらに5日周期ラットの非発情第2日の12時に海馬にエストロゲンを植えこむことによつて、内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA が10時間後から上昇し始め、翌日の午後2時にピークを示す変化を観察した (Fig. 13)。後者の変化は、エストロゲンが海馬に直接その活動を抑制するように作用し、この海馬の活動低下が視床下部弓状核の活動を上昇させたものと考えられる。従つて、大脳辺縁系に対するゴナドトロピン分泌のエストロゲンのフィード・バック作用もなお否定できない。

去勢ラットに、17:00~18:00にプロゲステロンを投与することにより、海馬及び扁桃核外側核の MUA は低下した。去勢ラットでエストロゲン処置後にプロゲステロンを投与した場合の方が MUA の低下は著明であつた。従つて、プロゲステロンは直接海馬或は扁桃核外側核に作用し、その活動を低下させることにより視床下部弓状核の MUA を上昇させるように作用すると考えられる。Kawakami ら³⁹⁾はプロゲステロンは cornu ammonis から alveus 層にかけて植えこむことによつてポジティブ・フィード・バックの作用を有することを明らかにしている。又、Pfaff⁶¹⁾は標識プロゲステロン取り込みが海馬では著明であると報告している。これらの結果を電気生理学的に裏づけるものと考えられる。

なお、海馬と扁桃核外側核とが、ゴナドトロピン分泌調節に関して異なつた働き方をしていることは、神経伝達物質の面からも推測される。すなわち、アトロピン投与により、皮質脳波には Lindsley ら⁵⁶⁾, Wikler⁷⁷⁾が報告しているように徐波化が認められた。海馬の MUA は一過性に短時間上昇した後に低下し、扁桃核外側核の MUA は投与後より徐々に低下した。投与前後で海馬刺激は内側視索前野及び視床下部弓状核の MUA に対する効果の逆転が認められたのに対し、扁桃核外側核刺激は投与前後に低下させた。この事実は海馬からの内側視索前野及び視床下部弓状核への抑制系にはコリン作働性のニューロンの関与が示唆され、又、この系が遮断された際には抑制作用が出現しないばかりでなく、促進系が働く。扁桃核外側核からの抑制系には海馬からとは異なる神経伝達物質を介した抑制作用が関与していると考えられる。

以上、大脳辺縁系諸部位は、ゴナドトロピン分泌調節に関して内側視索前野及び最終共通路である視床下部弓状核の活動に影響を及ぼすことによつて関与している。この作用はエストロゲンの影響を受け、海馬、扁桃核外側核は内分泌環境の差によつては、ゴナドトロピン分泌に対し促進的にも抑制的にも作用し得る。しかも、海馬、扁桃核外側核、中心灰白質はそれぞれ異なつた働き方で視床下部底部の活動に影響を及ぼしていると考えられ、大脳辺縁系が従来考えられているより、ゴナドトロピン分泌調節にさらに大きく関与し

ていることが示唆された。

要 約

人工照明下（明：5：00～19：00；暗：19：00～5：00）で飼育した成熟ウィスター系ラットを用い、脳内諸部位に急性及び慢性的に電極を植込み、正常性周期の発情前期及び去勢ラットにつき、多ニューロン発射活動を記録することにより実験を行なった。但し、急性実験では、実験当日朝9：30～10：00の間にウレタン（120mg/kg、腹腔投与）にて麻酔し、局所の刺激及び記録は4時間ないし4時間半後より開始した。以下の結果を得た。1. 発情前期ラットで、扁桃核外側核、扁桃核前部、海馬、前海馬、中脳部中心灰白質腹外側部の電気刺激（100Hz、0.5msec、1-2V、30sec）は、内側視索前野及び視床下部弓状核の多ニューロン発射活動を殆んど例で低下させた。ホルモン処置を施さない去勢ラットで同様の実験では、発情前期ラットと同様に、内側視索前野及び視床下部弓状核の多ニューロン発射活動を抑制したが、変化した実験例数の占める割合は、発情前ラットが約80%に対して約50%と少なく、むしろ明らかな促進効果を認めた例も存在した。2. 上記単独部位の刺激で内側視索前野及び視床下部弓状核の電氣的活動を抑制する部位を2か所同時に刺激すると、扁桃核外側核、海馬、中心灰白質でのいずれの組合わせによつても、内側視索前野及び視床下部弓状核の多ニューロン発射活動に著変が認められなくなつた。この事実から、大脳辺縁系刺激のそれぞれの効果は、内側視索前野及び視床下部弓状核に至る神経回路において相殺されることが推測された。3. 扁桃核外側核と海馬或は扁桃核内側核との間の、刺激と電氣的活動には相反関係があり、一方の電気刺激により他方の電氣的活動が抑制される事実が認められた。4. 去勢ラットにエストロゲン処置（20 μ g 皮下投与）を施すと、エストロゲン投与前に扁桃核外側核又は海馬刺激で、内側視索前野及び視床下部弓状核の多ニューロン発射活動が上昇した例でも、投与後に逆に低下することが認められた。すなわち、扁桃核外側核或は海馬刺激による内側視索前野及び視床下部弓状核の電氣的活動に対する抑制効果が、エストロゲン投与により増強することが認められた。5. コリン作働性効果遮断薬であるアトロピン投与（70mg/100gm皮下投与）により、扁桃核外側核刺激の内側視索前野及び視床下部弓状核の多ニューロン発射活動に及ぼす効果は、投与前後において変化は認められず、共に抑制した。しかし、海馬刺激は投与前には抑制したものが、投与後では逆に促進が認められた。以上、扁桃核外側核、海馬、中心灰白質は、それぞれ異なつた働き方で内側視索前野及び視床下部弓状核の電氣的活動を抑制することにより、ゴナドトロピン分泌調節に大きく関与していることが推測された。

稿を終るにあたり、終始懇切な御指導と御校閲を賜つた恩師川上正澄教授に深く感謝致します。また、瀬戸勝男助教授の御指導に深く感謝の意を表するとともに、第2生理学教室の教室員の方々、伊藤絹子嬢、山本元子嬢の御協力に感謝致します。

本研究の一部は第22回日本内分泌学会東部部会総会および第4回日本脳波、筋電図学会において発表した。

文 献

- 1) Albe-Fessard, D., Stutinsky, F. and Libouban, S.: Atlas Stéréotaxique du Diencephale du Rat Blanc. Editions du C.N.R.S., Paris, (1966).
- 2) Bailey, P. and Bremer, F.: Experimental diabetes insipidus. Arch. Internal Med., 28: 773-803, (1921).
- 3) Barraclough, C.A.: Modifications in the CNS regulation of reproduction after exposure of prepuberal rats to steroid hormones. Recent Progr. Hormone Res., 22: 503-539, (1966).
- 4) Barraclough, C.A. and Gorski, R.A.: Evidence that the hypothalamus is responsible for androgen-induced sterility in the female rat. Endocrinology, 68: 68-79, (1961).
- 5) Bogdanove, E.M., Spiertos, B.N. and Halmi, N.S.: Further observations on pituitary structure and function in rats bearing hypothalamic lesions. Endocrinology, 57: 302-315, (1955).
- 6) Bartter, F.C., Barbour, B.H., Carr, A.A., Delea, C.S. and Slater, J.D.H.: Control

- of adrenocortical steroid secretion dependent upon and independent of pituitary and kidneys. *Can. Med. Assoc. J.*, 90: 240-242, (1964).
- 7) Brown-Grant, K.: The role of steroid hormones in the control of gonadotrophin secretion in adult female mammals. 269-284, Eds. by Sawyer, C.H. and Gorski, R.A., *Steroid Hormones and Brain Function*, University of California Press, Los Angeles, (1971).
- 8) Bunn, J.P. and Everett, J.W.: Ovulation in persistent-estrous rat after electrical stimulation of the brain. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 96: 369-371, (1957).
- 9) Camus, J. and Roussy, G.: Experimental researches on the pituitary body. Diabetes insipidus, glycosuria, and these dystrophies considered as phyophysial in origin. *Endocrinology*, 4: 507-522, (1920).
- 10) Critchlow, B.V.: Ovulation induced by hypothalamic stimulation in the anesthetized rat. *Am. J. Physiol.*, 195: 171-174, (1958).
- 11) Davidson, J.M.: Feedback control of gonadotropin secretion. 343-388, Eds. by Ganong, W.F. and Martini, L., *Frontiers in Neuroendocrinology*, 1969, Oxford Univ. Press, New York, (1969).
- 12) Dörner, G. and Döcke, F.: The influence of intrahypothalamic and intrahypophyseal implantation of estrogen or progesterone on gonadotrophin release. *Endocrinologia Exp.*, 2: 65-71, (1967).
- 13) Eleftheriou, B.E.: *The Neurobiology of the Amygdala*. Plenum Press, New York, (1972).
- 14) Eleftheriou, B.E. and Zolovick, A.J.: Effect of amygdaloid lesions on plasma and pituitary levels of luteinizing hormone. *J. Reprod. Fertil.*, 14: 33-37, (1967).
- 15) Endrőczy, E. and Lissák, K.: Interrelations between paleocortical activity and pituitary-adrenocortical function. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 21: 257-263, (1962).
- 16) Everett, J.W.: Progesterone and estrogen in the experimental control of ovulation time and other features of the estrous cycle in the rat. *Endocrinology*, 43: 389-405, (1948).
- 17) Everett, J.W.: The preoptic region of the brain and its relation to ovulation. 101-121, Ed. by Vilee, C.A., *Control of Ovulation*, Pergamon Press, Oxford, (1961).
- 18) Everett, J.W. and Sawyer, C.H.: A 24-hour periodicity in the "LH-release apparatus" of female rats, disclosed by barbiturate sedation. *Endocrinology*, 47: 198-218, (1950).
- 19) Everett, J.W., Sawyer, C.H. and Markee, J.W.: A neurogenic timing factor in control of the ovulating discharge of luteinizing hormone in the cyclic rat. *Endocrinology*, 44: 234-250, (1949).
- 20) Flerkő, B.: Einfluss experimenteller Hypothalamusläsionen auf die Funktion des Sekretionsapparates im weiblichen Genitaltrakt. *Acta Morphol. Acad. Sci. Hung.*, 3: 65-86, (1953).
- 21) Flerkő, B. and Bardos, V.: Pituitary hypertrophy after anterior hypothalamic lesions. *Acta Endocr. (Kbh.)*, 35: 375-380, (1960).
- 22) Gallo, R.V., Johnson, J.H., Goldman, B.D., Whitmoyer, D.I. and Sawyer, C.H.: Effects of electrochemical stimulation of the ventral hippocampus on hypothalamic electrical activity and pituitary gonadotropin secretion in female rats. *Endocrinology*, 89: 704-713, (1971).
- 23) Gorski, R.A. and Barraclough, C.A.: Adenohypophyseal LH content in normal, androgen-sterilized and progesterone-primed sterile female rats. *Acta Endocr. (Kbh.)*, 39: 13-21, (1962).
- 24) Halász, B. and Gorski, R.A.: Gonadotrophic hormone secretion in female rats after partial or total interruption of neural afferents to the medial basal hypothalamus. *Endocrinology*, 80: 608-622, (1967).
- 25) Halász, B. and Pupp, L.: Hormone secretion of the anterior pituitary gland after physical interruption of all nervous pathways to the hypophysiotrophic area. *Endocrinology*, 77: 553-562, (1965).
- 26) Halász, B., Pupp, L. and Uhlarik, S.: Hypophysiotrophic area in the hypothalamus. *J. Endocrinol.*, 25: 147-154, (1962).
- 27) Halász, B., Pupp, L., Uhlarik, S. and Tima, L.: Further studies on the hormone secretion of the anterior pituitary transplanted into the hypophysiotrophic area of the rat hypothalamus. *Endocrinology*, 77: 343-355, (1965).
- 28) Halász, B., Slusher, M.A. and Gorski, R.A.: Adrenocorticotrophic hormone secretion in rats after partial or total deafferentation of the medial basal hypothalamus. *Neuroendocrinology*, 2: 43-55, (1967).
- 29) Harris, G.W.: The induction of ovulation in the rabbit, by electrical stimulation of the hypothalamo-

- hypophysial mechanism. *Proc. Roy. Soc. London Ser. b* 122: 374-394, (1937). 30) Harris, G.W.: Neural control of the pituitary gland. *Physiol. Rev.*, 28: 139-179, (1948). 31) Hayward, J.N., Hilliard, J. and Sawyer, C.H.: Time of release of pituitary gonadotropin induced by electrical stimulation of the rabbit brain. *Endocrinology*, 74: 108-113, (1964). 32) Hohlweg, W. and Junkmann, K.: Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wochschr.*, 11: 321-323, (1932). 33) Kawakami, M., Kimura, F., Konda, N. and Sakuma, Y.: Role of fore-brain structures in the regulation of gonadotropin secretion. (in press). 34) Kawakami, M., Kimura, F. and Wakabayashi, K.: Electrical stimulation of the hippocampus under the chronic preparation and changes of LH, FSH and prolactin levels in serum and pituitary. *Endocrinol. Japon.*, 19: 85-96, (1972). 35) Kawakami, M. and Sawyer, C.H.: Neuroendocrine correlates of changes in brain activity thresholds by sex steroids and pituitary hormones. *Endocrinology*, 65: 652-668, (1959). 36) Kawakami, M., Seto, K., Kimura, F. and Terasawa, E.: Nature of the hippocampal function in relation to gonadotropin secretion. 229-256, Eds. by Yagi, K. and Yoshida, S., *Neuroendocrine Control*, University of Tokyo Press, Tokyo, (1973). 37) Kawakami, M., Seto, K., Kimura, F. and Yanase, M.: Difference in the buffer action between the limbic structures and the hypothalamus to the immobilization stress in rabbits. 107-120, Ed. by Ford, O.H., *Influence of Hormones on the Nervous System*, Karger, Basel, (1971). 38) Kawakami, M., Seto, K., Terasawa, E. and Kimura, F.: Role of the limbic-hypothalamic system in relation to ovulation and ovarian steroidogenesis in the rats. *Med. J. Osaka Univ.*, 23: 57-75, (1972). 39) Kawakami, M., Seto, K., Terasawa, E. and Yoshida, K.: Mechanisms in the limbic system controlling productive functions of the ovary with special reference to the positive feedback of progesterin to the hippocampus. *Prog. Brain Res.*, 27: 69-102, (1967). 40) Kawakami, M., Seto, K., Terasawa, E., Yoshida, K., Miyamoto, T., Sekiguchi, M. and Hattori, Y.: Influence of electrical stimulation and lesion in limbic structure upon biosynthesis of adrenocorticoid in the rabbit. *Neuroendocrinology*, 3: 337-348, (1968). 41) Kawakami, M., Seto, K. and Yoshida, K.: Influence of the limbic system on ovulation and on progesterone and estrogen formation in the rabbit's ovary. *Japan. J. Physiol.*, 16: 254-273, (1966). 42) Kawakami, M. and Terasawa, E.: Effect of electrical stimulation of the brain on ovulation during estrous cycle in the rats. *Endocrinol. Japon.*, 17: 7-13, (1970). 43) Kawakami, M. and Terasawa, E.: Electrical stimulation of the brain on gonadotropin secretion in the female prepuberal rat. *Endocrinol. Japon.*, 19: 335-347, (1972). 44) Kawakami, M. and Terasawa, E.: Further studies on sexual differentiation of the brain: Response to electrical stimulation in gonadectomized and estrogen primed rats. *Endocrinol. Japon.*, 20: 595-607, (1973). 45) Kawakami, M., Terasawa, E. and Ibuki, T.: Changes in multiple unit activity of the brain during the estrous cycle. *Neuroendocrinology*, 6: 30-48, (1970). 46) Kawakami, M., Terasawa, E., Kimura, F., Higuchi, T. and Konda, N.: Changes in multiunit electrical activity (MUA) in rat brain during the estrous cycle and after administration of sex steroids. *Prog. Brain Res.*, 39: 125-134, (1973). 47) Kawakami, M., Terasawa, E., Kimura, F. and Kubo, K.: Correlated changes in gonadotropin release and electrical activity of the hypothalamus induced by electrical stimulation of the hippocampus in immature and mature rats. 347-373, *Proc. of Congress on "Hormone and Brain Function" in Budapest 1971*, Akademiai Kiado, Budapest, (1973). 48) Kawakami, M., Terasawa, E., Kimura, F. and Wakabayashi, K.: Modulating effect of limbic structures on gonadotropin release. *Neuroendocrinology*, 12: 1-16, (1973). 49) Kawakami, M., Terasawa, E., Seto, K. and Wakabayashi, K.: Effect of electrical stimulation of the medial preoptic area on hypothalamic multiple unit activity in relation to LH release. *Endocrinol. Japon.*, 18: 13-21, (1971). 50) Kimura, F. and Kawakami, M.: Effect of

the hippocampal stimulation on the vaginal cycle in the rat. *Folia Endocrin. Japon.*, 43: 1059, (1968).

51) Klüver, H. and Bucy, P.C.: Psychic blindness and other symptoms following bilateral temporal lobectomy on rhesus monkeys. *Am. J. Physiol.*, 119: 352-353, (1937).

52) Kobayashi, F., Hara, K. and Miyake, T.: Further studies on the causal relationship between the secretion of estrogen and the release of luteinizing hormone in the rat. *Endocrinol. Japon.*, 16: 501-506, (1969).

53) Koikegami, H., Yamada, T. and Usui, K.: Stimulation of amygdaloid nuclei and periamygdaloid cortex with special reference to its effects on uterine movements and ovulation. *Folia psychiat. neurol. jap.*, 8: 7-31, (1954).

54) Lissák, K. and Endrőczy, E.: Neurohumoral factors in the control of animal behavior. 293-398, Ed. by Delagresnaye, J.F., *Brain Mechanisms and Learning*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, (1961).

55) Lissák, K. and Endrőczy, E.: Some aspects of the effects of hippocampal stimulation on the endocrine system. 463-471, Ed. by Passouant, *Physiologie de l'Hippocampe*, Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, (1962).

56) Lindsley, D.F., Carpenter, R.S., Killam, E.K. and Killam, K.F.: EEG correlates of behavior in the cat. I. Pattern discrimination and its alteration by atropine and LSD-25. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 24: 497-513, (1968).

57) Markee, J.E., Sawyer, C.H. and Hollinshead, W.H.: Activation of the anterior hypophysis by electrical stimulation in the rabbit. *Endocrinology*, 38: 345-357, (1946).

58) Moore, C.R. and Price, D.: Gonad hormone functions, and the reciprocal influence between gonads and hypophysis with its bearing on the problem of sex hormone antagonism. *Am. J. Anat.*, 50: 13-71, (1932).

59) Nauta, W.J.H.: Central nervous organization and the endocrine motor system. 5-28, Ed. by Nalbandov, A.V., *Advances in Neuroendocrinology*, University of Illinois Press, Urbana, (1963).

60) Okinaka, S.: Die Regulation der Hypophysen-Nebennierenfunktion durch das Limbic-system und den Mittelhirnteil der *Formatio Reticularis*. *Acta Neuroveget. (Vienna)*, 23: 15-20, (1962).

61) Pfaff, D.W. and Keiner, M.: Atlas of estradiol-concentrating cells in the central nervous system of the female rat. *J. comp. Neurol.*, 151: 121-158, (1973).

62) Potter, R.W.: The central nervous system and stress-induced eosinopenia. *Recent Progr. Hormone Res.*, 10: 1-27, (1954).

63) Raisman, G., Cowan, W.M. and Powell, T.P.S.: An experimental analysis of the efferent projection of the hippocampus. *Brain*, 89: 83-108, (1966).

64) Raisman, G. and Field, P.M.: Anatomical considerations relevant to the interpretation of neuroendocrine experiments. 3-44, Eds. by Martini, L. and Ganong, W.F., *Frontiers in Neuroendocrinology*, 1971, Oxford Univ. Press, New York, (1971).

65) Riss, W., Burstein, S.D. and Johnson, R.W.: Hippocampal or pyriform lobe damage in infancy and endocrine development of rats. *Am. J. Physiol.*, 204: 861-866, (1963).

66) Shealy, C.W. and Peele, T.L.: Studies on amygdaloid nucleus of the cat. *J. Neurophysiol.*, 20: 125-139, (1957).

67) Szentágothai, J.: The parvocellular neurosecretory system. *Prog. Brain Res.*, 5: 135-146, (1964).

68) Szentágothai, J., Flerkó, B., Mess, B. and Halász, B.: *Hypothalamic Control of the Anterior Pituitary*, (3rd edition), Akadémiai Kiadó, Budapest, (1968).

69) Tejasen, T. and Everett, J.W.: Surgical analysis of the preoptic-tuberal pathway controlling ovulatory release of gonadotropins in the rat. *Endocrinology*, 81: 1387-1396, (1967).

70) Terasawa, E. and Kawakami, M.: Effect of limbic forebrain ablation on pituitary-gonadal function in the female rat. *Endocrinol. Japon.*, 20: 277-290, (1973).

71) Terasawa, E., Kawakami, M. and Sawyer, C.H.: Induction of ovulation by electrochemical stimulation in androgenized and spontaneously constant-estrous rats. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 132: 497-501, (1969).

72) Terasawa, E. and Sawyer, C.H.: Changes in electrical activity in the rat hypothalamus related to electrochemical stimulation of adenohipophyseal function. *Endocrinology*, 85: 143-149, (1969).

73) Terasawa, E. and Sawyer, C.H.: Diurnal variation in the effects of progesterone on multiple unit activity in the rat hypothalamus. *Exp. Neurol.*, 27: 359-374,

- (1970). 74) Velasco, M.E. and Taleisnik, S.: Release of gonadotropins induced by amygdaloid stimulation in the rat. *Endocrinology*, 84: 132-139, (1969). 75) Velasco, M.E. and Taleisnik, S.: Effect of hippocampal stimulation on the release of gonadotropin. *Endocrinology*, 85: 1154-1159, (1969). 76) Velasco, M.E. and Taleisnik, S.: Effects of the interruption of amygdaloid and hippocampal afferents to the medial hypothalamus on gonadotrophin release. *J. Endocrinol.*, 51: 41-55, (1971). 77) Wikler, A.: Pharmacological dissociation of behavior and EEG "sleep patterns" in dogs: morphine, N-allylnormorphine, and atropine. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 79: 261-265, (1952).