偽妊娠ラットの周期的 prolactin surge と視床下部アミンの関係

塩野義製薬研究所 神崎川分室

岸 倉次郎, 伊 藤 道雄, 小 林 文彦

The Role of Hypothalamic Amines
in Controlling Prolactin Surge in the Pseudopregnant Rat

Kurajiro KISHI, Michio ITOH and Fumihiko KOBAYASHI

Kanzakigawa Laboratory,
Shionogi Research Laboratories,
Shionogi & Co., Ltd.
Futaba-cho, Toyonaka 561, Japan

In order to elucidate the role of hypothalamic amines in controlling the diurnal (D) and nocturnal (N) surges of prolactin (PRL) induced by cervical stimulation, chronological relationships between dopamine (DA), norepinephrine (NE) and serotonin concentrations in the hypothalamus and PRL concentrations in the anterior pituitary and plasma were studied in pseudopregnant (PSP) rats. In addition, the effects of diethyldithiocarbamic acid (DDC), an inhibitor of dopamine- β -hydroxylase, and DL-p-chlorophenylalanine (PCPA), an inhibitor of tryptophan hydroxylase, on two PRL surges were also investigated. Rats were made pseudopregnant by cervical stimulation performed at 10.00 h on estrus (Day 0). The concentrations of NE, DA and serotonin in the hypothalamus and PRL in the anterior pituitary and plasma were determined every two hours between 15.00 h on diestrus 1 and 13.00 h on diestrus 2 of the estrous cycle and during the corresponding periods of PSP. D- and N-surges of PRL in the PSP rats were clearly observed at 19.00 h on Day 1 and at 07.00 h on Day 2 of PSP, respectively. During the diestrus 1 and 2 stages of the estrous cycle, PRL concentrations in the anterior pituitary were consistently low and unvarying. In contrast to this, a marked increase in the concentration of PRL in the anterior pituitary was observed during the corresponding period of PSP, just after the D- and N-surges of PRL.

Hypothalamic NE concentrations increased during the D-surge of PRL in normal cyclic rats as well as in PSP rats, while in PSP rats, an additional increase in hypothalamic NE concentrations was observed during the initial stage of N-surge of PRL. Serotonin concentrations in the hypothalamus were significantly higher in PSP rats than in normal cyclic rats during the N-surge of PRL. DA concentrations in the hypothalamus significantly decreased during the D-surge of PRL in PSP rats, whereas those of PSP rats as well as normal cyclic rats markedly increased during the N-surge of PRL. These results suggest a possibility that these hypothalamic amines may have an important role on the occurrence of the D- and N-surges of PRL in PSP rats.

DDC injected intraperitoneally (500mg/kg) at 12.00 or 21.00 h on Day 1 of PSP produced a dramatic decrease in NE concentrations in the hypothalamus. Under these conditions, initiation of both D- and N-surges of PRL was significantly suppressed, whereas the magnitude and peak time of each surge were the same as those of normal PSP rats. PCPA injected intraperitoneally (250mg/kg) at 12.00 h on estrus of PSP also produced a dramatic decrease in serotonin concentrations in the hypothalamus, but the N-surge of PRL was only partially suppressed. PRL concentrations in the anterior pituitary were normal in these DDC- or PCPA-treated animals during the time period observed.

These results suggest that hypothalamic NE and serotonin are not essential for the occurrence of D- and N-surges of PRL, but they have a facilitatory effect on hypothalamic neural mechanisms inducing PRL release in response to the cervical stimulation.

緒 言

偽妊娠ラットの prolactin (PRL) 分泌は半日周期でくり返され、夕刻に分泌亢進する diurnal surge (以下D-surge)と、深夜から早朝に分泌亢進する nocturnal surge (以下N-surge)からなっている¹⁴⁾。このような PRL surge は腔刺激後に発現し、その分泌は視床下部に支配されているが、明暗周期^{2) 39) 42)}や卵巣ホルモン^{11) 14) 15) 22) 38)}も影響を与えることが知られている。PRL surge 誘起に直接関与する視床下部の神経核は視交叉上核 (SCH) といわれており³⁾、さらに、その活動に内側視索前野 (MPOA) が通常は抑制的に作用していると考えられている^{6) 16)}。神経活動にカテコールアミンが関与することは周知のことであり、性周期ラットに reserpine^{1) 8)}や chlorpromazine¹⁾を投与した際の偽妊娠の成立も脳内アミンの変動で説明されている。しかし、PRL の D-surge や N-surge の発現に脳内、特に視床下部アミンがどのような生理的役割を演じているかは未だ十分明らかにされていない^{12) 41)}。偽妊娠ラットの PRL 分泌には dopamine (DA) neuron が重要であるという考えが一般的であるが、これに疑問を示す報告もある。他のアミンである serotonin (5-HT) や norepinephrine (NE) も PRL の分泌に影響することが諸実験条件下で報告されている^{24) 26)}が、偽妊娠ラットの N-surge や D-surge の発現との関連は全く不明である。

本実験では、偽妊娠ラットの周期的 PRL 分泌機構を解析するため、まず、視床下部内のアミン濃度、血中および下垂体中の PRL 濃度の経時的変動を調べ、相互の相関性を検索し、次いで、NE および 5-HT の合成阻害剤^{5) 21)}投与時の PRL 分泌の影響から、周期的 PRL 分泌への脳内アミン、特に NE および 5-HT、の生理的意義を明らかにしようとした。

実験材料および方法

実験には生後 9～12週令の Sprague-Dawley 系雌ラット (Slc-SD, 静岡実験動物農協) を使用した。動物は恒温 (24±1°C), 恒湿 (50～60%), 一定照明 (明08:00～20:00, 暗20:00～08:00) に調節された空調室で飼育し、ラット用固型飼料 (CA-1, 日本クレア) および水道水を自由摂取させた。毎朝腔垢を検査し、規則的な 4 日型性周期を示すラット (以下性周期ラットと称する) のみを実験に用いた。性周期 estrus の日を Day 0 とし、偽妊娠誘発のための腔刺激は Day 0 10:00 に行った。腔刺激には金属棒を取り付けたバイプレーターを用い、金属棒先端を腔内に挿入後 3 秒間刺激、2 秒間休止を 10 回繰り返す方法で行った。血液、下垂体および脳の採取は全て断頭屠殺直後に

行った。血液は冷却遠沈 (3000 rpm, 15分) により血漿を分離し, 測定まで -20°C で凍結保存した。下垂体は後葉を分離したのち, 氷冷した 0.9% NaCl を含む 0.01 M 磷酸緩衝液 (pH 7.5) でホモジナイズ後, 冷却遠沈 (3000 rpm, 30分) し, その上清を測定まで -20°C で凍結保存した。血漿および下垂体 PRL は, NIAMDD rat PRL RIA kit を用いて, RIA により測定し, NIAMDD rat PRL RP-1 相当量で表現した。脳は断頭屠殺後直ちに取出し, ドライアイスで凍結後, 脳内アミン測定まで -70°C で保存した。アミン測定直前に, 視床下部 (吻側は視神経交叉まで, 側方は視索および大脳脚まで, 尾側は乳頭体後縁まで, 背側は前交連および視床直下まで) を氷冷した 0.4N HClO_4 でホモジナイズし, 冷却遠沈 (3000 rpm, 15分) 後の上清を脳内活性アミン定量用の試料とした。視床下部の NE, DA および 5-HT 濃度は, Karasawa らの方法¹⁹⁾ で測定した。

(実験 1)

偽妊娠 Day 1 および性周期 diestrus 1 の 15:00 から翌日の 13:00 まで 2 時間々隔で 1 群ずつラットを断頭屠殺し, 血漿および下垂体 PRL 濃度と視床下部 DA, NE および 5-HT 濃度の経時的变化を調べた。

(実験 2)

偽妊娠 Day 1 の 12:00 又は 21:00 に生理食塩水に溶解した diethyldithiocarbamic acid sodium salt (DDC, Sigma) 500 mg/kg を 1 回腹腔内投与した。DDC を 12:00 に投与した群は, 投与 3 時間後の 15:00 より 2 時間々隔で 21:00 まで, 又, DDC を 21:00 に投与した群は, 投与 2 時間後の 23:00 から 2 時間々隔で翌日の 13:00 まで 1 群ずつ断頭屠殺を行い, 血漿および下垂体 PRL 濃度と視床下部 NE 濃度の経時的变化を測定した。各実験の対照群には生理食塩水を投与し, DDC 投与群と同様に処置した。

(実験 3)

性周期 estrus (Day 0) の 10:00 に腔刺激を加え, 2 時間後の 12:00 に生理食塩水に溶解した DL-p-chlorophenylalanine methyl ester HCl (PCPA, Sigma) 250 mg/kg を 1 回腹腔内投与した。PCPA 投与 2 日後 (Day 2) の 01:00, 03:00, 07:00 および 09:00 にそれぞれラットを断頭屠殺し, 血漿および下垂体 PRL 濃度と視床下部 5-HT 濃度を測定した。対照群には生理食塩水を投与し, PCPA 投与群と同様に処置した。

実 験 成 績

1. 血漿および下垂体 PRL と視床下部アミンの日内変動。

偽妊娠 Day 1~2 および性周期 diestrus 1~2 における血漿および下垂体 PRL 濃度と視床下部アミン濃度の経時的变化を Fig. 1 および 2 に示した。偽妊娠ラットの血漿 PRL は, Day 1 19:00 および Day 2 07:00 にそれぞれピークをもつ明瞭な D-surge および N-surge を形成した。性周期ラットの血漿 PRL 濃度は, 本観察期間中は著しい変動を示さなかった。偽妊娠ラットの下垂体 PRL 濃度は, 性周期ラットに比し常に高値を示すとともに, D-surge および N-surge の終了時又は直後に増加し, 明瞭な二峰性の日内変動を示した。

性周期ラットの視床下部 NE 濃度は, Day 1 23:00 に最低値を示す日内変動を示した。偽妊娠ラットの視床下部 NE 濃度も性周期ラットと同様に, 暗期に低く明期に高い変動を示したが, PRL の D-surge 発現直前 (17:00) に, 性周期ラットに比し, 有意な ($P < 0.05$) 増加を示し, 又, N-surge 発現直前 (03:00) にも, 一過性の著しい増加がみられた。性周期ラットの視床下部 5-HT 濃度も,

暗期に低く明期に高い明瞭な日内変動を示し、偽妊娠ラットでも同様な傾向がうかがわれた。しかし、偽妊娠ラットでの変動は、性周期ラットに比し明瞭でなく、暗期には性周期群に比し高濃度を示した。しかも、この偽妊娠ラットでは PRL の N-surge 発現直前 (03:00) に有意な ($P<0.001$) 5-HT 濃度の増加がみられた。偽妊娠ラット視床下部の DA 濃度は、PRL の D-surge 発現時に著しく減少した ($P<0.001$) が、N-surge 発現時には性周期ラットと同様に高値を示した。

Fig. 1. The relationship between prolactin concentrations in the anterior pituitary and plasma and norepinephrine (NE) and serotonin concentrations in the hypothalamus in the pseudopregnant (PSP) and normal cyclic (NC) rat. Cervical stimulation was performed at 10.00 h on Day 0 (estrus). Each bar represents the mean $\pm$ SEM.
* $P<0.05$ vs. normal cyclic rats, ** $P<0.05$ vs. at 01.00 in PSP rats, *** $P<0.001$ vs. normal cyclic rats.

Fig. 2. The relationship between prolactin concentration in plasma and dopamine concentration in the hypothalamus in the pseudo-pregnant (PSP) and normal cyclic (NC) rat. Cervical stimulation was performed at 10.00 h on Day 0 (estrus). Each bar represents the mean $\pm$ SEM.
* $P<0.01$, ** $P<0.001$.

Fig. 3. Effect of diethyldithiocarbamic acid (DDC) on norepinephrine (NE) concentration in the hypothalamus and prolactin concentration in the anterior pituitary and plasma on the afternoon of Day 1 in pseudopregnant rats. DDC was injected intraperitoneally at dose of 500mg/kg at 12.00h on Day 1. Cervical stimulation was performed at 10.0h on Day 0 (estrus). Each bar represents the mean $\pm$ SEM.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.001$, *** $P < 0.005$.

Fig. 4. Effect of diethyldithiocarbamic acid (DDC) on norepinephrine (NE) concentration in the hypothalamus and prolactin concentration in the anterior pituitary and plasma from midnight until early morning of Day 2 in pseudopregnant (PSP) rats. DDC was injected intraperitoneally at dose of 500 mg/kg at 21.00 h on Day 1 of PSP. Each bar represents the mean $\pm$ SEM.

* $P < 0.02$, ** $P < 0.005$, *** $P < 0.001$.

Fig. 5. Effect of DL-p-chlorophenylalanine (PCPA) on serotonin concentration in the hypothalamus and prolactin concentration in the anterior pituitary and plasma from midnight until early morning of Day 2 in pseudopregnant rats. PCPA was injected intraperitoneally at dose of 250 mg/kg two hours after the cervical stimulation given at 10.00 h on Day 0 (estrus). Each bar represents the mean $\pm$ SEM.

2. PRL surge 発現におよぼす DDC 投与の影響。

偽妊娠 Day 1 12:00 に DDC を投与した場合の視床下部 NE 濃度、下垂体および血漿 PRL 濃度の経時的変動を Fig. 3 に示した。視床下部 NE 濃度は、DDC 投与 3 時間で対照群の約 1/2 に減少し、その後回復傾向を示したが、D-surge 発現時期を通して、常に著しい低値を持続した。

下垂体 PRL 濃度には、DDC 投与群と対照群との間に差がなく、DDC 投与の影響は認められなかった。

血漿 PRL 濃度の経時的変動では、対照群および DDC 投与群とも 19:00 に明瞭な D-surge がみられた。しかし、DDC 投与群の PRL 濃度は、対照群に比し常に低値を示し、D-surge 開始時の 17:00 には有意に ($P < 0.05$) 減少していた。

一方、偽妊娠 Day 1 の 21:00 に DDC を投与したラットで同様な検索を行った成績を Fig. 4 に示した。視床下部 NE 濃度は、前実験群と同様、投与後 2 時間で対照群の約 1/2 に減少しており、その後 03:00 には対照群の約 3/4 の濃度まで回復したが、PRL の N-surge 発現期間中、常に、対照群に比し著明な低値を維持した。

下垂体 PRL 濃度は DDC 投与群、対照群の間に差がなく、いずれも 05:00 に最高値を示したが、その後 09:00 にかけて急激な減少がみられた。しかし、下垂体 PRL 濃度はその後再び急増し、N-surge 前後に増加する二峰性の濃度変動がみられた。

この実験群ラットの対照群では、血漿 PRL 濃度は下垂体 PRL と同様、Day 2 01:00 より急増し、07:00 に最高値に達する明瞭な N-surge を発現した。その後、血漿 PRL 濃度は急減し、下垂

体 PRL 濃度が再び上昇する 11:00 頃には、N-surge 発現前値にもどった。一方、DDC 投与群の血漿 PRL 濃度も 07:00 にピークを示す分泌パターンを示したが、対照群で既に高い血中濃度がみられる 05:00 でも低値を維持したのが特徴的であった。ピーク後の血漿 PRL 濃度の急激な減少は、対照群と同様であった。従って、通常の PRL の N-surge の前半が消失したような分泌パターンを示した。

3. PRL の N-surge 発現に及ぼす PCPA 投与の影響。

PCPA 投与 2 日後の深夜から早朝における、視床下部 5-HT 濃度、下垂体および血漿 PRL 濃度の変化を Fig. 5 に示した。偽妊娠ラット視床下部の 5-HT 濃度は、PCPA 投与後、測定感度限界近くまで減少し、5-HT 合成はほぼ完全に抑制されていた。

下垂体 PRL 濃度は、PCPA 投与群、対照群ともに、深夜 01:00 より急激に減少して、07:00 に最低値を示し、以後再び急増するパターンがえられ、両群間には殆んど差がなかった。

対照群の血漿 PRL 濃度は、下垂体 PRL の経時的濃度変化とは逆に、01:00 より増加し 03:00 に最高値に達し、以後急激に減少した。一方、PCPA 投与群の血漿 PRL 濃度も、対照群と同様に、01:00 より急激に増加したが、対照群の N-surge 終了時である 09:00 においても依然として高値を維持していた。しかし、この PCPA 投与群の血漿 PRL 濃度はこの間対照群に比し低値を示し、特に前半において明らかであった。

考 察

ラット視床下部やその神経核の NE 含量は、性周期の時期により、又、1 日のうちでも日内変動を示すことが知られている^{10) 33) 35)}。性周期 diestrus 1~2 における視床下部 NE 濃度は、午後から夕刻にかけて高く、深夜に低い、明瞭な日内変動を示し (Fig. 1)、これは NE 合成の日内変動とも一致している^{13) 43)}。しかし、偽妊娠ラットでの視床下部 NE 濃度は、性周期ラットの如き、夕刻に高く、深夜に低い日内変動に加え、PRL の D-surge および N-surge 発現時に、性周期ラットではみられない、一過性の増加が認められた (Fig. 1)。この現象は、視床下部 NE が D-surge および N-surge 発現に何らかの生理的役割を演じている可能性を示唆するものである。

しかし、視床下部 NE 濃度の増減だけで、PRL surge 発現へ NE が関与しているとするのはできず、視床下部 NE の turnover を考慮しなければならない。性周期ラットにおいて、視床下部内側底部^{9) 17)}、median eminence の subependymal layer および内側視索前野²⁶⁾の NE turnover は、proestrus 午後に亢進し、血中 PRL レベルと平行関係にあること¹⁷⁾、ventral noradrenergic neuron を 6-hydroxydopamine 注入により化学的に破壊すると、proestrus の PRL 分泌が消失すること²⁶⁾などから、性周期ラットでは proestrus の PRL 分泌に視床下部 NE が促進的に関与していることは疑いない。最近、Voogt & Carr (1981)⁴¹⁾は、偽妊娠ラットで PRL の D-surge および N-surge 発現時の NE neuron 活動の指標として、dopamine- β -hydroxylase 活性の変化を調べ、PRL surge 発現にもかかわらず何ら変動しないことを示し、視床下部 NE の PRL surge 発現への関与は少ない事を示唆している。本実験でも、DDC 投与により視床下部 NE 濃度は著しく減少したが、対照群と同時刻に D-surge および N-surge のピークがみられたことも、NE の PRL 分泌への関与が少ないことを示唆している。しかし、D-surge および N-surge の前半が対照群と異なり有意に抑制又は消失することから、視床下部 NE は PRL surge 発現に対し必須の役割を演じていないが、少なくとも促進的に作用すると推察される。

視床下部 5-HT 含量は、暗期の活動期に低く、明期の活動休止期に高い日内変動を示すことが雄ラットで報告されている³²⁾。本実験の性周期 diestrus 1~2 の雌ラットでも同様な日内変動が観察された (Fig. 1)。又、偽妊娠ラットでも、視床下部 5-HT 濃度は、性周期ラットと同様、夕刻に上昇したが、PRL の N-surge 発現時にも再び著しい上昇を示した。この性周期ラットでは認められない視床下部 5-HT 濃度の増加が、PRL の N-surge 開始時に起こることは、偽妊娠ラットの PRL の N-surge 発現機構に、視床下部 serotonergic neuron が関与している可能性を示唆するものである。

従来、5-HT の脳室内又は全身投与^{18) 25) 27) 28)}、5-HT の agonist である quipazine の全身又は脳室内投与^{7) 25) 28) 31)}、および 5-HT の前駆物質 (5-hydroxytryptophane) の全身投与³⁰⁾ などによって、PRL 分泌が亢進すること、逆に、吸乳刺激で亢進する PRL 分泌が、5-HT 合成阻害剤 (PCPA) の全身投与によって抑制されること²⁴⁾ や、5-HT の antagonist である methysergide によって、卵巢摘出 estrogen 処置ラットの PRL surge が部分的に抑制されること³⁰⁾ などが知られている。これらの事実も作用機序に差はあるにしろ、serotonergic neuron が下垂体 PRL 分泌に促進的に作用することを示すものである。しかし、PCPA を全身投与すると、偽妊娠ラット視床下部 5-HT 濃度は著しい低値を維持するにもかかわらず、レベルは低いながらも PRL の N-surge が出現した。このことは、偽妊娠ラットでは視床下部の serotonergic neuron が PRL の N-surge 発現機構に第一義的役割を演じていないことを推察させるものである。PRL の N-surge 発現時に視床下部 5-HT 濃度が増加する事の生理的意義については、今後の検討が必要である。

DA は下垂体細胞に直接作用して PRL 分泌を抑制することから、PRL 分泌の生理的抑制因子とも考えられており^{23) 34) 37) 40)}、偽妊娠ラットの周期的 PRL surge 発現機序にも関与していると考えられる。ラット視床下部およびその神経核の DA 含量や turnover は、性周期の時期により変り、又、日内変動を示すことが知られている^{10) 29)}。本実験においても偽妊娠ラットの視床下部 DA 濃度は、PRL の D-surge 発現時に著しく減少したが、N-surge 発現時には性周期ラットと同様、逆に増加する極めて特徴的濃度変化を示した。従って、視床下部の DA 濃度変化と PRL の surge 発現の関係を推察することは、本実験の成績のみでは不可能といえる。さらに、視床下部 DA 濃度が D-surge と N-surge 発現時では逆関係にあることの生理的意義についても今後の検討が必要である。

視床下部で DA 濃度が最も高いのは、DA neuron の神経終末が収束する median eminence である^{4) 20)}。この DA neuron 活動の指標とされる tyrosine hydroxylase 活性や下垂体門脈血中の DA 濃度が、PRL の D- および N-surge 発現時に低下することが知られている^{12) 41)}。これらの事実は、視床下部 DA neuron が PRL の surge 発現に関与する可能性を強く示唆している。従って、PRL の D- および N-surge 発現機構の解析には、視床下部内の DA 濃度変化が、DA neuron の活動との関係で如何なる意義をもつのかを検討する必要があると考えられる。

偽妊娠ラットの下垂体 PRL 濃度は、血漿 PRL の D- および N-surge 終了と同時に、一過性に増加して、1 日 2 回のピークを形成し、血漿 PRL 濃度の変動と逆の関係を示した (Fig. 1)。血漿 PRL と同様、半日周期で起こるこのような下垂体 PRL 濃度の変化は、少なくとも偽妊娠ラットの下垂体 PRL 合成リズムの一部を反映したものと考えられる。しかし、このような下垂体 PRL 濃度の経時的变化が、PRL の合成から放出に至る過程の如何なる生理的变化を反映しているかは現在不明で、今後の検討が必要である。偽妊娠ラット下垂体の PRL の合成および貯溜に、視床下部アミンが如何なる役割を演じているかも不明である。DDC 又は PCPA を投与しても、下垂体 PRL 濃度は対照群に比し殆んど変動しなかった。この事実は、少なくとも、偽妊娠ラットでは視床下部の

noradrenergic neuron および serotonergic neuron が下垂体, PRL の放出以前までの過程に著しい影響を及ぼさないことを示唆している。

結 語

偽妊娠ラットの周期的 PRL surge 発現に対する視床下部アミンの生理的役割を明らかにする目的で, 視床下部の DA, NE および 5-HT 濃度と下垂体中および血漿中 PRL 濃度の経時変化を調べ, さらに NE および 5-HT 合成阻害剤 (DDC および PCPA) 投与後の周期的 PRL surge 発現への影響を検討した。得られた成績は次の如くである。

- (1). 性周期および偽妊娠初期における視床下部 NE および 5-HT 濃度は, 明期に高く, 暗期に低い日内変動を示した。しかし, 偽妊娠ラットでは, PRL の D-surge および N-surge 発現と同時に, 性周期ラットではみられない一過性の視床下部 NE 濃度の著増が認められた。偽妊娠ラットでは, 視床下部 5-HT 濃度も, PRL の N-surge 発現時に有意に増加した。偽妊娠ラット視床下部 DA 濃度は, PRL の D-surge 発現時に減少, N-surge 発現時には逆に増加し, 性周期ラットと同様, 深夜に最高値を示した。性周期 diestrus 1~2 における下垂体 PRL 濃度は, 著しい日内変動を示さなかったが, 偽妊娠ラットの下垂体 PRL 濃度は, PRL の D-surge および N-surge 終了と同時に一過性に増加して, 明瞭な二峰性の日内変動を示した。
- (2). 偽妊娠ラット視床下部 NE 濃度は, DDC 投与直後より著減し, 低値を維持した。DDC 投与により, 下垂体 PRL 濃度は変動がなかった。PRL の D-surge および N-surge は, DDC 投与にかかわらず出現したが, それぞれの surge 前半が抑制又は消失した。
- (3). 偽妊娠ラット視床下部 5-HT 濃度は, PCPA 投与 2 日後に測定感度限界まで著減したが, 下垂体 PRL 濃度への著しい影響は認められなかった。PRL の N-surge は, PCPA 投与群でもみられたが, surge 前半が抑制される傾向が窺えた。

ラット PRL RIA kit を提供していただいた The Hormone Distribution Officer, NIH-NIAM DD, Dr. S. Reiti に感謝の意を表すると共に, 本研究に技術的協力をいただいた西村清一氏に感謝いたします。

本論文の要旨は第53回日本内分泌学会総会 (1980) にて発表した。

文 献

- 1) Barraclough, C.A. and Sawyer, C.H.: Induction of pseudopregnancy in the rat by reserpine and chlorpromazine. *Endocrinology*, 65: 563-571, 1959.
- 2) Bethea, C.L. and Neill, J.D.: Prolactin secretion after cervical stimulation of rats maintained in constant dark or constant light. *Endocrinology*, 104: 870-876, 1979.
- 3) Bethea, C.L. and Neill, J.D.: Lesions of the suprachiasmatic nuclei abolish the cervically stimulated prolactin surges in the rat. *Endocrinology*, 107: 1-5, 1980.
- 4) Björklund, A., Moore, R.Y., Nobin, A. and Stenevi, U.: The organization of tubero-hypophyseal and reticulo-infundibular catecholamine neuron systems in the rat brain. *Brain Res.*, 51: 171-191, 1973.
- 5) Carlsson, A., Lindqvist, M., Fuxe, K. and Hökfelt, T.: Histochemical and biochemical effects of diethylthiocarbamate on tissue catecholamines. *J.*

- Pharm. Pharmac., 18: 60–62, 1966.
- 6) Clemens, J.A., Smalstig, E.B. and Sawyer, B.D.: Studies on the role of the preoptic area in the control of reproductive function in the rat. *Endocrinology*, 99: 728–735, 1976.
- 7) Clemens, J.A., Sawyer, B.D. and Cerimele, B.: Further evidence that serotonin is a neurotransmitter involved in the control of prolactin secretion. *Endocrinology*, 100: 692–698, 1977.
- 8) Coppola, J.A., Leonardi, R.G., Lippmann, W., Perrine, J.W. and Ringler, I.: Induction of pseudopregnancy in rats by depleters of endogenous catecholamines. *Endocrinology*, 77: 485–490, 1965.
- 9) Coppola, J.A.: Turnover of hypothalamic catecholamines during various states of gonadotrophin secretion. *Neuroendocrinology*, 5: 75–80, 1969.
- 10) Crowley, E.R., Odonohue, T.L. and Jacobowitz, D.M.: Changes in catecholamine content in discrete brain nuclei during the estrous cycle of the rat. *Brain Res.*, 147: 315–326, 1978.
- 11) de Greef, W.J. and Zeilmaker, G.H.: Regulation of prolactin secretion during the luteal phase in the rat. *Endocrinology*, 102: 1190–1198, 1978.
- 12) de Greef, W.J. and Neill, J.D.: Dopamine levels in hypophysial stalk plasma of the rat during surges of prolactin secretion induced by cervical stimulation. *Endocrinology*, 105: 1093–1099, 1979.
- 13) Endersby, C.A. and Wilson, C.A.: The effect of ovarian steroids on the accumulation of ^3H -labelled monoamines by hypothalamic tissue in vitro. *Brain Res.*, 73: 321–331, 1974.
- 14) Freeman, M.E., Smith, M.S., Nazian, S.J. and Neill, J.D.: Ovarian and hypothalamic control of the daily surges of prolactin secretion during pseudopregnancy in the rat. *Endocrinology*, 94: 875–882, 1974.
- 15) Freeman, M.E. and Serman, J.R.: Ovarian steroid modulation of prolactin surges in cervically stimulated ovariectomized rats. *Endocrinology*, 102: 1915–1920, 1978.
- 16) Freeman, M.E. and Banks, J.A.: Hypothalamic sites which control the surges of prolactin secretion induced by cervical stimulation. *Endocrinology*, 106: 668–673, 1980.
- 17) Honma, K. and Wuttke, W.: Norepinephrine and dopamine turnover rates in the medial preoptic area and the medio-basal hypothalamus of the rat brain after various endocrinological manipulations. *Endocrinology*, 106: 1848–1853, 1980.
- 18) Kamberi, I.A., Mical, R.S. and Porter, J.C.: Effects of melatonin and serotonin on the release of FSH and prolactin. *Endocrinology*, 88: 1288–1293, 1971.
- 19) Karasawa, T., Furukawa, K., Yoshida, K. and Shimizu, M.: A double column procedure for the simultaneous estimation of norepinephrine, normetanephrine, dopamine, 3-methoxytyramine and 5-hydroxytryptamine in brain tissue. *Japan. J. Pharmacol.*, 25: 727–736, 1975.
- 20) Kavanagh, A. and Weisz, J.: Localization of dopamine and norepinephrine in the medial basal hypothalamus of the rat. *Neuroendocrinology*, 13: 201–212, 1973/74.
- 21) Kenneth, K.B. and Weissman, A.: p-Chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 154: 499–516, 1966.
- 22) 岸倉次郎, 小林文彦: 偽妊娠ラットの prolactin surge 発現と性ステロイドの関係. *日内分泌会誌*, 57: 762–771, 1981.
- 23) Koch, Y., Lu, K.H. and Meites, J.: Biphasic effects of catecholamines on pituitary prolactin release in vitro. *Endocrinology*, 87: 673–675, 1970.
- 24) Kordon, C., Blake, C.A., Terkel, J. and Sawyer, C.H.: Participation of serotonin-containing neurons in the suckling-induced

- rise in plasma prolactin levels in lactating rats. *Neuroendocrinology*, 13: 213–223, 1973/74.
- 25) Krulich, L., Vijayan, E., Coppings, R.J., Giachetti, A., McCann, S.M. and Mayfield, M. A.: On the role of the central serotonergic system in the regulation of the secretion of thyrotropin and prolactin: thyrotropin-inhibiting and prolactin-releasing effects of 5-hydroxytryptamine and quipazine in the male rat. *Endocrinology*, 105: 276–283, 1979.
- 26) Langelier, P. and McCann, S.M.: The effects of interruption of the ventral noradrenergic pathway on the proestrous discharge of prolactin in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 154: 553–557, 1977.
- 27) Lawson, D.M. and Gala, R.R.: The influence of adrenergic, dopaminergic, cholinergic and serotonergic drugs on plasma prolactin levels in ovariectomized, estrogen-treated rats. *Endocrinology*, 96: 313–318, 1975.
- 28) Lawson, D.M. and Gala, R.R.: The influence of pharmacological manipulation of serotonergic and dopaminergic mechanisms on plasma prolactin in ovariectomized, estrogen-treated rats. *Endocrinology*, 102: 973–981, 1978.
- 29) Löfström, A.: Catecholamine turnover alterations in discrete areas of the median eminence of the 4- and 5-day cyclic rat. *Brain Res.*, 120: 113–131, 1977.
- 30) Lu, K. and Meites, J.: Effects of serotonin precursors and melatonin on serum prolactin release in rats. *Endocrinology*, 93: 152–155, 1973.
- 31) Meltzer, H.Y., Fang, V.S., Paul, S.M. and Kaluskar, R.: Effect of quipazine on rat plasma prolactin levels. *Life Science*, 19: 1073–1078, 1976.
- 32) Quay, W.B.: Differences in circadian rhythms in 5-hydroxytryptamine according to brain region. *Am. J. Physiol.*, 215: 1488–1453, 1968.
- 33) Selmanoff, M.K., Pramik-Holdaway, M.J. and Weiner, R.I.: Concentrations of dopamine and norepinephrine in discrete hypothalamic nuclei during the rat estrous cycle. *Endocrinology*, 99: 326–329, 1976.
- 34) Shaar, C.J. and Clemens, J.A.: The role of catecholamines in the release of anterior pituitary prolactin in vitro. *Endocrinology*, 95: 1202–1212, 1974.
- 35) Stefano, F.J.E. and Donoso, A.O.: Norepinephrine levels in the rat hypothalamus during the estrous cycle. *Endocrinology*, 81: 1405–1406, 1967.
- 36) Subramanian, M.G. and Gala, R.R.: The influence of cholinergic, adrenergic, and serotonergic drugs on the afternoon surge of plasma prolactin in ovariectomized, estrogen-treated rats. *Endocrinology*, 98: 842–848, 1976.
- 37) Takahara, J., Arimura, A. and Schally, A.V.: Suppression of prolactin release by a purified porcine PIF preparation and catecholamines infused into a rat hypophysial portal vessel. *Endocrinology*, 95: 462–465, 1974.
- 38) Takahashi, M. Murakami, N., Naito, H. and Suzuki, Y.: Blockade of pseudopregnancy in the rat by treatment with antiprogesterone serum. *Biol. Reprod.*, 22: 423–429, 1980.
- 39) 高橋迪雄, 村上 昇, 内藤博之, 鈴木善祐: ラット黄体相成立における中枢性調節. 日内分泌会誌, 57: 131–136, 1981.
- 40) Vijayan, E. and McCann, S.M.: Re-evaluation of the role of catecholamines in control of gonadotropin and prolactin release. *Neuroendocrinology*, 25: 150–165, 1978.
- 41) Voogt, J.L. and Carr, L.A.: Tyrosine hydroxylase activity in the median eminence area of the pseudopregnant rat during surges of prolactin secretion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 166: 277–281, 1981.
- 42) Yogev, L. and Terkel, J.: Effects of photoperiod, absence of photic cues, and suprachiasmatic nucleus

lesions on nocturnal prolactin surges in pregnant and pseudopregnant rats. *Neuroendocrinology*, 31: 26–33, 1980.

43) Zigmond, M.J. and Wurtman, R.J.: Daily rhythm in the accumulation of brain catecholamines synthesized from circulating H^3 tyrosine. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 172: 416–422, 1970.

(受付日: 56. 9. 17)