Neuropeptide Y (NPY) の視床下部 一下垂体-副腎系への作用に関する研究

神戸大学医学部第2内科

井 上 徹, 乾 明 夫, 大 北 実
坂 谷 則 彰, 大 家 学, 森 岡 秀 記
水 野 信 彦, 老 粿 宗 忠, 馬 場 茂 明

The Effect of Neuropeptide Y on the Hypothalamic-
pituitary-adrenal Axis in the Dog

**Toru INOUE, Akio INUI, Minoru OKITA,
Noriaki SAKATANI, Manabu OYA, Hideki MORIOKA,
Nobuhiko MIZUNO, Munetada OIMOMI and Shigeaki BABA**

Second Department of Internal Medicine,
Kobe University School of Medicine, Kobe, Japan

There is increasing evidence that neuropeptide Y (NPY) affects the release of pituitary hormones, including adrenocorticotrophic hormone (ACTH). The present study was designed to clarify the mechanism by which NPY activates the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in the dog. Mongrel dogs were equipped with a chronic cannula allowing intra-third (i.t.v.) or intra-lateral (i.l.v.) cerebroventricular administration. A 1.19nmol, i.t.v. dose of NPY produced as great an ACTH and cortisol response as did equimolar ovine corticotropin releasing factor (CRF). This action of NPY was dose-dependent and shared by peptide YY (PYY) and pancreatic polypeptide (PP), other members of the PP family peptide. Intravenously (i.v.) administered NPY (1.19-11.9nmol) was much less potent than i.v. CRF in stimulating ACTH and cortisol secretion. However, i.v. NPY significantly increased plasma ACTH and cortisol concentrations, raising the possibility that NPY may modulate the activity of corticotrophs. We next investigated the possible relationship between NPY and CRF on the HPA axis. Pretreatment with a novel CRF antagonist, alpha-helical CRF₉₋₄₁ (130.9nmol i.t.v. or 261.5nmol i.v.), partly but significantly attenuated the ACTH and cortisol responses to i.t.v. NPY (1.19nmol). Furthermore, adding a subthreshold dose of i.t.v. NPY (0.119nmol) to i.t.v. CRF (1.19nmol) or i.v. NPY (2.38nmol) to i.v. CRF (0.595nmol) resulted in the potentiation of CRF-induced ACTH secretion. These results indicate that NPY may activate the HPA axis in concert with CRF probably at hypothalamic and/or pituitary levels. The present findings that NPY evokes ACTH secretion and potentiates the effectiveness of CRF as a secre-

tagogue, together with high concentrations of NPY in the hypothalamus and pituitary portal blood, suggest that NPY is involved in the multihormonal control of ACTH release.

緒 言

近年, 下垂体ホルモン調節に関し, 古典的な刺激あるいは抑制ホルモン以外の視床下部神経ペプチドの役割が明らかにされつつある。その神経ペプチドのひとつである neuropeptide Y (NPY) は, 1982年 Tatemoto らにより, アミノ酸36個からなる単鎖のポリペプチドである pancreatic polypeptide (PP) と構造上極めて類似したペプチドホルモンとして, ブタ脳から単離同定され⁴⁴⁾⁴⁵⁾, PP, PeptideYY (PYY) とあわせて PP family peptide と総称されている。免疫組織学的研究により, NPY は中枢神経系のみならず広く末梢神経系での存在が確認されており, さらに哺乳類の脳では既知のペプチドのなかでは, 最も高濃度に存在するものとして知られている¹⁾⁴⁾¹²⁾。NPY の中枢作用としては, ラットでは血圧低下¹⁴⁾²⁷⁾ もしくは上昇²⁹⁾⁴⁸⁾, 徐脈¹⁴⁾, 性行動の抑制⁹⁾, 摂食促進等⁹⁾²⁵⁾³³⁾ の作用が報告されており, さらにハムスターではサーカディアンリズムの shift²⁾, イヌでは体温低下作用³²⁾ も報告されている。

最近の研究では, NPY 及び NPY レセプターが, 視床下部に高濃度に存在すること²²⁾²⁸⁾⁴⁶⁾, さらにラットでは下垂体門脈系に NPY が高濃度に存在することが³¹⁾⁴³⁾ 確認されており, これらの事実は, NPY が下垂体ホルモンの分泌調節に関与していることを強く示唆している。事実, NPY が GH³⁰⁾, LH¹⁰⁾²³⁾²⁴⁾³⁰⁾, FSH³⁰⁾, Prolactin²⁴⁾, MSH¹¹⁾, ACTH⁷⁾⁴¹⁾⁵¹⁾, Vasopressin²⁵⁾⁵³⁾ に影響を及ぼすことが報告されている。我々も, イヌにおいて PP, そしておそらく PYY が, ACTH, Cortisol 分泌調節機構に生理的に関与していることを報告してきた¹⁹⁾²¹⁾。この事実は, PP family peptide である NPY もまた ACTH, cortisol 分泌調節機構に関与している可能性を推測させるものである。

そこで今回我々は, イヌを用い NPY の視床下部-下垂体-副腎系への作用について詳細に検討した。また PP, PYY についても比較検討し, さらに corticotropin releasing factor (CRF) の関連についても検討を加えた。

方 法

1. 対象及び術式

体重12kg 前後の雑種成犬 (n=15) の第Ⅲ脳室, もしくは側脳室内に脳定位固定装置を用いて既報の如く⁶⁾²⁰⁾ カニューレを挿入, 留置した。術後2週間以上経過したイヌを, 16時間の絶食の後 Pavlov stand におき, すべて無麻酔下で実験を行った。

2. peptide 投与実験

1) NPY, PP, PYY 側脳室内投与による ACTH, cortisol 分泌に及ぼす影響。

生理食塩水 (生食) 100 μ l, 又は生食100 μ l に溶解した精製ブタ NPY, PP, PYY (1.19nmol) を, 側脳室内 (n=5) に5分間で注入し, 以後120分まで経時的に採血した。次に glucocorticoid である dexamethazone 0.5mg を2時間前に末梢静脈内に前投与し, その後 NPY (1.19nmol) を側脳室内 (n=5) に5分間で注入し, 以後120分まで経時的に採血した。

2) NPY, CRF 第Ⅲ脳室内投与による ACTH, cortisol 分泌に及ぼす影響。

合成ブタ NPY (0.119-1.19nmol), 合成ヒツジ CRF (1.19nmol) を生食100 μ l に溶解し, 第Ⅲ脳室内 (n=6) に5分間で注入し, 以後120分まで経時的に採血した。

3) NPY, CRF 末梢静脈内投与による ACTH, cortisol 分泌に及ぼす影響。

合成ブタ NPY (1.19-11.9nmol), 合成ヒツジ CRF (1.19nmol) を生食5ml に溶解し, 末梢静脈内 (n=6) に5分間で注入し, 以後120分まで経時的に採血した。

4) NPY と CRF 第Ⅲ脳室内及び末梢静脈内併用投与による ACTH, cortisol 分泌に及ぼす影響。

合成ブタ NPY (0.119nmol), 合成ヒツジ CRF (1.19nmol) をそれぞれ生食50 μ l に溶解し, まず合成ブタ NPY (0.119nmol) を2.5分間で第Ⅲ脳室内 (n=8) に注入し, 引き続き合成ヒツジ CRF (1.19nmol) を2.5分間で注入し, 以後120分まで経時的に採血した。同様に合成ブタ NPY (2.38nmol), 合成ヒツジ CRF (0.595nmol) をそれぞれ生食2.5ml に溶解し, まず合成ブタ NPY (2.38nmol) を2.5分間で末梢静脈内 (n=5) に注入し, 引き続き合成ヒツジ CRF (0.595nmol) を2.5分間で注入し, 以後120分まで経時的に採血した。

5) NPY 第Ⅲ脳室内投与による ACTH, cortisol 分泌に及ぼす CRF antagonist 第Ⅲ脳室内前投与の影響

合成ヒツジ alpha-helical CRF₉₋₄₁ (52.3-130.9nmol), 合成ブタ NPY (1.19nmol) をそれぞれ生食50 μ l に溶解し, まず合成ヒツジ alpha-helical CRF₉₋₄₁ を2.5分間で第Ⅲ脳室内 (n=5) に注入し, 引き続き合成ブタ NPY を2.5分間で注入し, 以後120分まで経時的に採血した。

6) NPY 第Ⅲ脳室内投与による ACTH, cortisol 分泌に及ぼす CRF antagonist 末梢静脈内投与の影響。

合成ヒツジ alpha-helical CRF₉₋₄₁ (261.5nmol) を生食5ml に, 合成ブタ NPY (1.19nmol) を生食100 μ l にそれぞれ溶解し, まず合成ヒツジ alpha-helical CRF₉₋₄₁ を末梢静脈内 (n=5) に bolus injection し, 引き続き合成ブタ NPY を5分間で第Ⅲ脳室内に注入し, 以後120分まで経時的に採血した。

peptide は, 精製ブタ NPY, PYY は K.Tatemoto 教授 (Stanford University) より, 精製ブタ PP は Dr.R.E.Chance (Lilly Research Laboratories) より御厚意で頂いた。また合成ブタ NPY, 合成ヒツジ alpha-helical CRF₉₋₄₁ は, Peninsula Laboratories (CA) より, 合成ヒツジ CRF は, ペプチド研究所 (大阪) より購入した。

3. 測定方法

ACTH は ACTH キット-II (CIS), cortisol はスバクユルチゾールキット-II (第1ラジオアイソトープ) による RIA 法で測定した。

なお統計学的処理は, paired t-test あるいは analysis of variance (ANOVA) を用い, 5% 以下の危険率を持って有意とした。

結 果

1. NPY, PP, PYY 側脳室内投与による ACTH, cortisol 分泌に及ぼす影響 (Fig. 1, 2)

精製ブタ NPY (1.19nmol) 側脳室内投与により血中 ACTH は, 投与後30分で前値より, ほぼ6倍の有意の分泌反応を示し, 一方血中 cortisol は, 投与後60分で前値より, ほぼ3倍の有意の分泌反応を示した。さらに精製ブタ PP, PYY (1.19nmol) 側脳室内投与でも, 血中 ACTH,

cortisol の有意の分泌促進を認めた。その作用の強さは、 $PYY > NPY > PP$ の順であった。これに対し、対照の生食投与は、有意の ACTH, cortisol 分泌反応を示さなかった (Fig. 1)。また合成ブタ NPY 側脳室内投与においても、精製ブタ NPY と同様の血中 ACTH, cortisol 分泌反応が認められ、これらは dexamethazone 0.5mg 静脈内前投与により完全に抑制された (Fig. 2)。

2. NPY, CRF 第Ⅲ脳室内投与による ACTH, cortisol 分泌に及ぼす影響 (Fig. 3, 4)

CRF (1.19nmol) 第Ⅲ脳室内投与により、血中 ACTH は、前値 14.8 ± 3.7 pg/ml から60分後に頂値 50.2 ± 7.8 pg/ml ($P < 0.01$) へと、また血中 cortisol は、前値 1.1 ± 0.3 μg/dl から60分後に頂値 4.1 ± 0.4 μg/dl ($P < 0.05$) へと、それぞれ有意の分泌増加を示した。一方、等モルの NPY 第Ⅲ脳室内投与の場合、血中 ACTH は、前値 11.5 ± 3.0 pg/ml から30分後に頂値 57.7 ± 11.1 pg/ml ($P < 0.05$) へと、また血中 cortisol は、前値 1.8 ± 0.3 μg/dl から60分後に頂値 4.2 ± 0.7 μg/dl へと、それぞれ有意の分泌増加を示し、CRF にほぼ匹敵する分泌反応を示した (Fig. 3)。

Fig. 1

Effect of i.l.v. NPY, PP, and PYY (1.19nmol) on plasma ACTH and cortisol concentrations. Each point represents the mean $\pm$ SEM of 5 dogs. *Statistically significant differences of $P < 0.05$ or less vs. baseline levels by paired t-test.

Fig. 3

Effect of 1.19nmol of i.t.v. NPY and CRF on plasma ACTH and cortisol concentrations. Each point represents the mean $\pm$ SEM of 6 dogs. *Statistically significant differences of $P < 0.05$ or less vs. baseline levels by paired t-test.

Fig. 2 Effect of i.v. pretreatment with dexamethazone, 0.5mg 2 h before i.l.v. NPY (1.19nmol), on plasma cortisol concentrations. Each point represents the mean $\pm$ SEM of 5 dogs.

Fig. 4 Effect of i.t.v. NPY (0.119-1.19nmol) on plasma ACTH and cortisol concentrations. Each point represents the mean $\pm$ SEM of 6 dogs. *Statistically significant differences of $P < 0.05$ or less vs. baseline levels by paired t-test.

Fig. 5 Effect of i.v. NPY (1.19-11.9nmol) and CRF (1.19nmol) on plasma ACTH and cortisol concentrations. Each point represents the mean $\pm$ SEM of 6 dogs. *Statistically significant differences of $P < 0.05$ or less vs. baseline levels by paired t-test.

さらに NPY (0.119-1.19nmol) 第Ⅲ脳室内投与による血中 ACTH, cortisol 分泌反応には, 明らかな容量依存性が認められた。しかしながら最少濃度の0.119nmol 投与では, 血中 ACTH, cortisol 分泌とも有意の変化は示さなかった (Fig. 4)。

3. NPY, CRF 末梢静脈内投与による ACTH, cortisol 分泌に及ぼす影響 (Fig. 5)。

CRF (1.19nmol) 末梢静脈内投与により, 血中 ACTH は, 前値 15.4 ± 4.6 pg/dl から15分後に頂値 96.9 ± 10.6 pg/ml ($P < 0.05$) へと, また血中 cortisol は, 前値 1.6 ± 0.2 μg/dl から30分後に頂値 4.4 ± 0.3 μg/dl へと, それぞれ有意の分泌増加を示した。一方, NPY (0.119-11.9nmol) 末梢静脈内投与では, 11.9nmol の高濃度を除いては有意の分泌増加を示さなかった。このように NPY 末梢投与は, 中枢投与に比し血中 ACTH, cortisol 分泌促進作用に著しい減弱が認められた。

4. NPY と CRF 第Ⅲ脳室内及び末梢静脈内併用投与による ACTH, cortisol 分泌に及ぼす影響 (Fig. 6, 7)。

NPY (0.119nmol) 第Ⅲ脳室内単独投与では, 血中 ACTH, cortisol 分泌に有意な変化は認め

Fig. 6

Potential of the ACTH and cortisol releasing effect of i.t.v. CRF (1.19nmol) by a subthreshold dose of NPY (0.119nmol). Each point represents the mean $\pm$ SEM of 8 dogs. *Statistically significant differences of $P < 0.05$ vs. controls by ANOVA.

Fig. 7

Potential of the ACTH and cortisol releasing effect of i.v. CRF (0.595nmol) by a subthreshold dose of i.v. NPY (2.38nmol). Each point represents the mean $\pm$ SEM of 5 dogs. *Statistically significant differences of $P < 0.05$ vs. controls by ANOVA.

られなかったが、CRF (1.19nmol) との併用投与では、血中 ACTH, cortisol 分泌促進に対する有意の相乗作用を認めた (Fig. 6)。同様に NPY (2.38nmol) 末梢静脈内単独投与では、血中 ACTH, cortisol 分泌に有意な変化は認められなかったが、CRF (0.595nmol) との併用投与で、血中 ACTH, cortisol 分泌促進に対し有意の相乗作用を示した (Fig. 7)。

5. NPY 第Ⅲ脳室内投与による ACTH, cortisol 分泌に及ぼす CRF antagonist 第Ⅲ脳室内前投与の影響 (Fig. 8)。

CRF antagonist 130.9nmol 第Ⅲ脳室内前投与では、NPY 1.19nmol 第Ⅲ脳室内投与による血中 ACTH, cortisol 分泌促進作用を有意に抑制した。しかしながら、CRF antagonist 52.3nmol 投与の場合は、有意の変化が認められなかった。

6. NPY 第Ⅲ脳室内投与による ACTH, cortisol 分泌に及ぼす CRF antagonist 末梢静脈内前投与の影響 (Fig. 9)。

CRF antagonist 261.5nmol 末梢静脈内前投与は、NPY 1.19nmol 第Ⅲ脳室内投与による血中 ACTH, cortisol 分泌促進作用を有意に抑制した。

Fig. 8

Effect of i.t.v. pretreatment with CRF antagonist on plasma ACTH and cortisol responses to i.t.v. NPY. Each point represents the mean $\pm$ SEM of 5 dogs.

*Statistically significant differences of $P < 0.05$ vs. controls by ANOVA.

Fig. 9

Effect of i.v. pretreatment with CRF antagonist on plasma ACTH and cortisol responses to i.v. NPY. Each point represents the mean $\pm$ SEM of 5 dogs.

*Statistically significant differences of $P < 0.05$ vs. controls by ANOVA.

考 察

今回の実験から, NPY のイヌ脳室内投与は明らかな ACTH, cortisol 系の分泌促進作用を有することが示された。この NPY による cortisol 分泌促進作用は, インスリン低血糖刺激²¹⁾より若干弱いもののほぼ匹敵する強さであった。このことは, NPY 1.19nmol 脳室内投与による副腎系の反応が, ほぼ最大であることを示唆している。一方 PP family peptide の一員である PP, PYY もまた ACTH, cortisol 分泌を促進し, その作用の強さは PYY>NPY>PP の順を示した。このように PP family peptide は, イヌの脳室内投与の場合, 体温低下作用³²⁾, 摂食促進作用 (未発表) や ACTH, cortisol 分泌促進作用においても相違が認められた。

下垂体前葉からの ACTH 分泌は, ストレス, 日内変動, ネガティブフィードバックの3つの主要な機構により調節されている³⁶⁾。1981年, Vale らによって単離, 同定された CRF は, この ACTH 分泌調節機構の主たる生理的因子とされている⁴⁷⁾。一方 vasopressin, catecholamine, angiotensin II等はそれ自身は弱い ACTH 分泌促進作用を有するが, さらに CRF による ACTH 分泌刺激を有意に増強させる作用があることが知られている^{51,38)}。今回の実験で, NPY の脳室内投与は CRF に匹敵する程の ACTH, cortisol 分泌増加を示したのに対し, 末梢静脈内投与では, その作用の著しい減弱が認められた。さらに Rivier らによって合成された CRF antagonist である alpha-helical CRF₉₋₄₁^{37),39),40)}を用いることにより, NPY 脳室内投与による ACTH, cortisol 分泌促進反応が有意に抑制された。以上の事実は, NPY による ACTH, cortisol 分泌促進が, 少なくとも一部は, 内因性 CRF を介している可能性を示唆している。Wahlestedt らは, 視床下部室傍核に NPY 神経線維と CRF 神経細胞の共存を⁵¹⁾, さらに Haas らは, NPY を脳槽内に投与した場合血中 ACTH の増加とともに, median eminence の CRF が増加することを報告しており¹⁵⁾, これらは上記の可能性を支持するものである。

NPY が中枢神経系, 末梢神経系において, catecholamine と共存することはよく知られている^{13),16),26),35)}。さらに NPY は, in vitro では pre-junctionally に norepinephrine の放出を抑制し, 一方 post-junctionally には norepinephrine の血管収縮作用を増強させる^{35),49),50)}。また in vivo では摂食促進^{25),33)}, 胃酸分泌^{18),42)}, LH^{3),23)}, vasopressin 分泌²⁵⁾に対し NPY と norepinephrine の中枢投与が極めて類似した作用を示すことが報告されており, NPY と catecholamine の cotransmitter としての可能性が示唆されている。イヌでは, 中枢の catecholamine 系の刺激は, ACTH 分泌を抑制すると報告されている⁵²⁾。一方視床下部の室傍核における NPY の神経線維は大部分 catecholamine を含まない弓状核の NPY neuron に由来するが⁷⁾, 一部は延髄の catecholamine 含有 NPY neuron に由来している^{7),13)}。このような事実を考え合わせると, NPY が catecholamine の放出を阻害することにより ACTH 分泌抑制系を除去する結果, 間接的に CRF neuron に作用し ACTH 分泌を促進する可能性も考えられる。全身血圧に関しては, NPY を脳室内に投与しても血圧 (A.axillaris) の変動は観察されず, それゆえ NPY による ACTH 増加が血圧の低下あるいは上昇を介する二次的な変化とは考えにくいと思われる。

今回の実験により NPY と CRF 脳室内併用投与は, ACTH 分泌促進に対し相乗作用を示した。また最近, 著者らはイヌにおいて抗 NPY γ -globulin の脳室内前投与により, インスリン低血糖ストレスの ACTH, cortisol 分泌促進反応が有意に抑制されることを確認した (未発表)。これらの事実は, NPY が脳室近傍 (おそらく視床下部) で作用する可能性を示唆するものである。

しかしながら脳室内に投与したペプチドが下垂体門脈系に漏出する可能性があること⁸⁾³⁴⁾を考えると、NPY が内因性の CRF との相乗効果によって、下垂体前葉の ACTH 産生細胞に作用する可能性も考えられる。NPY と CRF 末梢静脈内併用投与が、ACTH 分泌促進に対し相乗作用を示したことは、上記の可能性を支持するものである。また、NPY は末梢血中より下垂体門脈系に、より高濃度に存在すると報告されている³¹⁾⁴³⁾。従って内因性 NPY が下垂体で二次的作用として内因性 CRF の作用を増強している可能性も考慮する必要がある。

以上、NPY は CRF と協同で ACTH 分泌調節機構に関与し、CRF の作用を増強することが認められた。さらにその作用部位は、視床下部もしくは下垂体であると考えられた。この事より、vasopressin, angiotensin II に加え、NPY も ACTH 分泌調節因子、特に cotransmission としての役割をもつものであると考えられた。

文 献

- 1) Adrian, T.E., Allen, J.M., Bloom, S.R., Ghatei, M.A., Rossor, M.N., Roberts, G.W., Crow, T.J., Tatemoto, K. and Polak, J.M.: Neuropeptide Y distribution in human brain. *Nature*, 306: 584-586, 1983.
- 2) Albers, H.E., Ferris, C.F., Leeman, S.E. and Goldman, B.D.: Avian pancreatic polypeptide phase shifts hamster circadian rhythms when microinjected into the suprachiasmatic region. *Science*, 223: 833-834, 1984.1
- 3) Allen, L.G., Crowley, W.R. and Kalra, S.P.: Interactions between neuropeptide Y and adrenergic systems in the stimulation of luteinizing hormone release in steroid-primed ovariectomized rats. *Endocrinology*, 121: 1953-1959, 1987.1
- 4) Allen, Y.S., Adrian, T.E., Allen, J.M., Tatemoto, K., Crow, T.J., Bloom, S.R. and Polak, J.M.: Neuropeptide Y distribution in the rat brain. *Science*, 221: 877-879, 1983.1
- 5) Antoni, F.A.: Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: Advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor. *Endocr. Rev.*, 7: 351-378, 1986.1
- 6) Baba, S., Mizuno, N., Ogawa, T. and Inui, A.: Reduced insulin secretion after the intra-third ventricle infusion of pancreatic polypeptide in canine. *Biomed. Res.*, 4(Suppl): 183-188, 1983.1
- 7) Bai, F.L., Yamano, M., Shiotani, Y., Emson, P.C., Smith, A.D., Powell, J.F. and Tohyama, M.: An arcuate-paraventricular and -dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y-containing system which lacks noradrenaline in the rat. *Brain Res.*, 331: 172-175, 1985.1
- 8) Ben-Jonathan, N., Mical, R.S. and Porter, J.C.: Transport of LRF from CSF to hypophysial portal and systemic blood and release of LH. *Endocrinology*, 95: 18-25, 1974.1
- 9) Clark, J.T., Kalra, P.S. and Kalra, S.P.: Neuropeptide Y stimulates feeding but inhibits sexual behavior in rats. *Endocrinology*, 117: 2435-2442, 1985.1
- 10) Crowley, W.R., Hassid, A. and Kalra, S.P.: Neuropeptide Y enhances the release of luteinizing hormone (LH) induced by LH-releasing hormone. *Endocrinology*, 120: 941-945, 1987.1
- 11) Danger, J.M., Leboulenger, F., Guy, J., Tonon, M.C., Benyamina, M., Martel, J.C., Saint-Pierre, S., Pelletier, G. and Vaudry, H.: Neuropeptide Y in the intermediate lobe of the frog pituitary acts as an α -MSH-release

- inhibiting factor. *Life Sci.*, 39: 1183–1192, 1986.1
- 12) Emson, P.C. and Dequitt, M.E.: NPY-a new member of the pancreatic polypeptide family. *Trends Neurosci.*, 7: 31–35, 1984.1
- 13) Everitt, B.J., Hökfelt, T., Terenius, L., Tatemoto, K., Mutt, V. and Goldstein, M.: Differential co-existence of neuropeptide Y(NPY)-like immunoreactivity with catecholamines in the central nervous system of the rat. *Neuroscience*, 11: 443–462, 1984.1
- 14) Fuxe, K., Agnati, L.F., Härfstrand, A., Zini, I., Tatemoto, K., Pich, E.M. and Hökfelt, T.: Central administration of neuropeptide Y induces hypotension, bradypnea and EEG synchronization in the rat. *Acta Physiol. Scand.*, 118: 189–192, 1983.1
- 15) Haas, D.A. and George, S.R.: Neuropeptide Y administration acutely increases hypothalamic corticotropin-releasing factor immunoreactivity: lack of effect in other rat brain regions. *Life Sci.*, 41: 2725–2731, 1987.1
- 16) Härfstrand, A., Fuxe, K., Agnati, L.F., Eneroth, P., Zini, I., Zoli, M., Anderson, K., Euler, G., Terenius, L., Mutt, V. and Goldstein, M.: Studies on neuropeptide Y-catecholamine interactions in the hypothalamus and in the forebrain of the male rat: Relationship to neuroendocrine function. *Neurochem. Int.*, 8: 355–376, 1986.1
- 17) Härfstrand, A., Eneroth, P., Agnati, L. and Fuxe, K.: Further studies on the effects of central administration of neuropeptide Y on neuroendocrine function in the male rat: Relationship to hypothalamic catecholamines. *Regul. Pept.*, 17: 167–179, 1987.1
- 18) Humphreys, G.A., Davison, J.S. and Veale, W.L.: Injection of neuropeptide Y into the paraventricular nucleus of the hypothalamus inhibits gastric acid secretion in the rat. *Brain Res.*, 456: 241–248, 1988.1
- 19) 井上 徹, 乾 明夫, 坂谷則彰, 大家 学, 森岡秀紀, 馬場茂明: Peptide YY(PYY) の生物学的作用に関する研究. 消化管ホルモン (VII): 492–498, 1987.1
- 20) Inui, A., Inoue, T., Sakatani, N., Oya, M., Morioka, H. and Baba, S.: Proglumide has access to brain and antagonizes the central satiety effect of cholecystokinin octapeptide in the dog. *Brain Res.*, 417: 355–359, 1987.1
- 21) Inui, A., Inoue, T., Sakatani, N., Oya, M., Morioka, H., Mizuno, N. and Baba, S.: Biological actions of peptide YY: Effects on endocrine pancreas, pituitary-adrenal axis, and plasma catecholamine concentrations in the dog. *Horm. Metab. Res.*, 19: 353–357, 1987.1
- 22) Inui, A., Okita, M., Inoue, T., Sakatani, N., Oya, M., Morioka, H., Shii, K., Yokono, K., Mizuno, N. and Baba, S.: Characterization of peptide YY receptors in the brain. *Endocrinology*, 124: 402–409, 1989.1
- 23) Kalra, S.P. and Crowley, W.R.: Norepinephrine-like effects of neuropeptide Y on LH release in the rat. *Life Sci.*, 35: 1173–1176, 1984.1
- 24) Kerkerian, L., Guy, J., Lefevre, G. and Pelletier, G.: Effect of neuropeptide Y(NPY) on the release of anterior pituitary hormones in the rat. *Peptides*, 6: 1201–1204, 1985.1
- 25) Leibowitz, S.F., Sladek, C., Spencer, L. and Tempel, D.: Neuropeptide Y, epinephrine and norepinephrine in the paraventricular nucleus: Stimulation of feeding and the release of corticosterone, vasopressin and glucose. *Brain Res., Bull.*, 21: 905–912, 1988.1
- 26) Lundberg, J.M., Terenius, L., Hökfelt, T., Martling, C.R., Tatemoto, K., Mutt, V., Polak, J.,

- Bloom, S. and Goldstein, M.: Neuropeptide Y(NPY)-like immunoreactivity in peripheral noradrenergic neurons and effects of NPY on sympathetic function. *Acta Physiol. Scand.*, 116: 477-480, 1982.1
- 27) Macrae, I.M. and Reid, J.L.: Cardiovascular significance of neuropeptide Y in the caudal ventrolateral medulla of the rat. *Brain Res.*, 456: 1-8, 1988.1
- 28) Martel, J.-C., ST-Pierre, S. and Quirion, R.: Neuropeptide Y receptors in rat brain: Autoradiographic localization. *Peptides*, 7: 55-60, 1986.1
- 29) Martin, J.R., Beinfeld, M.C. and Westfall, T.C.: Blood pressure increases after injection of neuropeptide Y into posterior hypothalamic nucleus. *Am. J. Physiol.*, 254: H879-H888, 1988.1
- 30) McDonald, J.K., Lumpkin, M.D., Samson, W.K. and McCan, S.M.: Neuropeptide Y affects secretion of luteinizing hormone and growth hormone in ovariectomized rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82: 561-564, 1985.1
- 31) McDonald, J.K., Koenig, J.I., Gibbs, D.M., Collins, P. and Noe, B.D.: High concentrations of neuropeptide Y in pituitary portal blood of rats. *Neuroendocrinology*, 46: 538-541, 1987.1
- 32) Morioka, H., Inui, A., Inoue, T., Sakatani, N., Oya, M., Mizuno, N. and Baba, S.: Neuropeptide Y decreases rectal temperature after intracerebroventricular administration in conscious dogs. *Kobe J. Med. Sci.*, 32: 45-57, 1986.1
- 33) Morley, J.E., Levine, A.S., Gosnell, B.A., Kneip, J. and Grace, M.: Effect of neuropeptide Y on ingestive behaviors in the rat. *Am. J. Physiol.*, 252: R599-609, 1987.1
- 34) Oliver, C., Ben-Jonathan, N., Mical, R.S. and Porter, J.C.: Transport of thyrotropin-releasing hormone from cerebrospinal fluid to hypophysial portal blood and the release of thyrotropin. *Endocrinology*, 97: 1138-1143, 1975.1
- 35) Potter, E.K.: Neuropeptide Y as an autonomic neurotransmitter. *Pharmac. Ther.*, 37: 251-273, 1988.1
- 36) Reisine, T., Affolter, H.-V., Rougon, G. and Barbet, J.: New insights into the molecular mechanisms of stress. *Trends Neurosci.*, 9: 574-579, 1986.1
- 37) Rivier, J., Rivier, C. and Vale, W.: Synthetic competitive antagonists of corticotropin-releasing factor: effect on ACTH secretion in the rat. *Science*, 224: 889-891, 1984.1
- 38) Rivier, C. and Vale, W.: Effects of corticotropin-releasing factor, neurohypophyseal peptides and catecholamines on pituitary function. *Fed. Proc.*, 44: 189-195, 1985.1
- 39) Rivier, C. and Vale, W.: Involvement of corticotropin-releasing factor and somatostatin in stress-induced inhibition of growth hormone secretion in the rat. *Endocrinology*, 117: 2478-2482, 1985.1
- 40) Rosenthal, M.J., Kraner, J.C. and Peake, G.T.: Site of inhibitory action of CRF₉₋₄₁ on ACTH release from isolated rat pituitary cells. *Life Sci.*, 40: 1179-1184, 1987.1
- 41) Sakatani, N., Inui, A., Oya, M., Morioka, H., Mizuno, N. and Baba, S.: Hypothalamic factors regulating ACTH-cortisol release: the roles of neuropeptide Y(NPY) in the dog. *Acta Endocrinol.*, 109(Suppl 270): 38, 1985.1
- 42) Shiraishi, T.: Gastric-related properties of rat paraventricular neurons. *Brain Res. Bull.*, 18: 315-323, 1987.1
- 43) Sutton, S.W., Toyama, T.T., Otto, S. and Plotsky, P.M.: Evidence that neuropeptide Y(NPY) released into the

hypophysial-portal circulation participates in priming gonadotropes to the effects of gonadotropin releasing hormone (GnRH). *Endocrinology*, 123: 1208–1210, 1988.1

44) Tatemoto, K., Carlquist, M. and Mutt, V.: Neuropeptide Y—a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature*, 296: 659–660, 1982.1

45) Tatemoto, K.: Neuropeptide Y: Complete amino acid sequence of the brain peptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79: 5485–5489, 1982.1

46) Uden, A., Tatemoto, K., Mutt, V. and Bartfai, T.: Neuropeptide Y receptor in the rat brain. *Eur. J. Biochem.*, 145: 525–530, 1984.1

47) Vale, W., Spiess, J., Rivier, C. and Rivier, J.: Characterization of a 41 residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β -endorphin. *Science*, 213: 1394–1397, 1981.1

48) Vallejo, M. and Lightman, S.L.: Pressor effect of centrally administered neuropeptide Y in rats. *Life Sci.*, 38: 1859–1866, 1986.1

49) Wahlestedt, C., Edvinsson, L., Ekblad, E. and Håkanson, R.: Neuropeptide Y potentiates noradrenaline-evoked vasoconstriction: mode of action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 234: 735–741, 1985.1

50) Wahlestedt, C., Yanaihara, N. and Håkanson, R.: Evidence for different pre- and junctional receptors for neuropeptide Y and related peptides. *Regul. Pept.*, 13: 307–318, 1986.1

51) Wahlestedt, C., Skagerberg, G., Ekman, R., Heilig, M., Sundler, F. and Håkanson, R.: Neuropeptide Y(NPY) in the area of the hypothalamic paraventricular nucleus activates the pituitary-adrenocortical axis in the rat. *Brain Res.*, 417: 33–38, 1987.1

52) Weiner, R.I. and Ganong, W.F.: Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion. *Physiol. Rev.*, 58: 905–976, 1978.1

53) Willoughby, J.O. and Blessing, W.W.: Neuropeptide Y injected into the supraoptic nucleus causes secretion of vasopressin in the unanesthetized rat. *Neurosci. Lett.*, 75: 17–22, 1987.

(受付日: '89. 6.20)