脳内ペプチドの形態学 —— 視床下部を中心として**

Morphological Survey of Peptide Neurons in the Brain
—— Hypothalamus ——

井 端 泰 彦*
YASUHIKO IBATA, M. D.

視床下部に多くの種類のペプチドニューロンが分布しているが、それらのペプチドは機能のうえから幾つかのグループに分けられる。本論文では視床下部の諸神経核のうち、多くのペプチドニューロンの細胞体が分布する室傍核、視交叉上核、弓状核におけるペプチドニューロンの分布パターンの特徴とそれらの多くのニューロンの終末投射領域である正中隆起でのペプチドニューロンの終末形態について免疫細胞化学法を用いて形態学的観点から述べた。また、ペプチドニューロンは一般的にミトコンドリア、粗面小胞体、ゴルジ装置などの細胞内小器官が良く発達する以外に免疫陽性反応を示し、暗調を呈する分泌顆粒を含むが、ペプチドニューロンの免疫電子顕微鏡的細胞化学法による所見も併せて述べた。視床下部にはカテコラミンやインドールアミンの線維分布も密に認められるが、それらの大部分の線維は脳幹より上行性に投射するものである。室傍核に分布するニューロテンシンニューロンへの脳幹よりのノルアドレナリンニューロン及び視交叉上核に分布するVIPニューロンへの脳幹よりのセロトニンニューロンの投射による影響についても概述した。

索引用語：ペプチドニューロン、視床下部、免疫細胞化学

Key words : peptide neuron, hypothalamus, immunocytochemistry

視床下部 hypothalamus は吻側は視交叉、尾側は乳頭体、背側は視床間橋、腹側は脳底、外側は視索に挟まれた間脳の一部であり、そこには種々の形状、大きさの神経細胞が集団をなす多数の神経核が存在する(図1)。視床下部の機能としては大きく2つのものが挙げられる。1つは身体における内分泌調節のセンターである下垂体において、

その前葉細胞で産生される6種類のホルモンの産生、放出を促進・抑制する事と後葉の毛細血管中に放出されるバソプレシン、オキシトシンを産生する事である。他の1つは脳幹に存在する副交感神経節前ニューロンや胸髄、腰髄側柱中間質外側核に分布する交感神経節前ニューロン、仙髄側柱に分布する副交感神経節前ニューロンと線維連絡を有し自律神経系調節機構の中樞神経系における調節中枢としての働きである。内分泌調節、自律神経調節は身体において生命維持、生殖機能、恒常性の維持など大変重要な機能を行うものであり、その点、視床下部それ自身は中枢神経系において

* 京都府立医科大学第二解剖学教室 教授
Department of Anatomy, Kyoto Prefectural
University of Medicine

** 第233回順天堂医学会学術集会(May 16, 1985)
(July 17, 1985 受付)

図1 視床下部の諸神経核

1. 視束前野 2. 前視床下野
3. 視索上核 4. 弓状核
5. 腹内側核 6. 背内側核
7. 室傍核 8. 背側視床下野
9. 後視床下野

CO: 視交叉, PO: 橋, TH: 視床

小さな領域を占めるものであるが機能としては大変大きな働きをもつ領域である¹⁾²⁾。

近年、ラジオイムノアッセーと免疫細胞化学 immunocytochemistry の改良³⁾により脳、脊髄の中枢神経系と消化管やその付属腺に多くの種類の

ペプチドが含まれる事実が細胞レベルで明らかにされて来た。それらは脳-腸ペプチド Brain-Gut Peptide と呼ばれている。脳-腸ペプチドは中枢神経系においてはペプチドを産生する細胞は神経細胞であり、中枢神経系内部では最も多くのペプチド産生細胞が視床下部に存在する。脳-腸ペプチド以外にも、前述の下垂体前葉ホルモンの放出を調節する放出抑制ホルモン(因子)もペプチドであり、後葉ホルモンであるバソプレシン、オキシトシンもペプチドである。また、視床下部には内因性モルフィン様物質としてオピオイドペプチドを産生する神経細胞も存在する。本論文では視床下部におけるペプチド(産生)ニューロンについて形態学的見地からそれらの幾つの特徴について述べる。

視床下部におけるペプチドニューロンの分布

前述のように視床下部には多くの種類のペプチドニューロンが分布するが、これはラットを中心とする実験動物によるデータであり、ヒトの脳におけるペプチドニューロンの分布を系統的に調べた研究は見当たらない。われわれはラットを初めネコ、イヌ、霊長類としてニホンザル(macaca fus-

表1 視床下部諸神経核に分布するペプチドニューロンの細胞体

<u>Paraventricular nucl.</u>	<u>Supraoptic nucl.</u>	<u>Arcuate nucl.</u>	<u>Suprachiasmatic nucl.</u>
Vasopressin	Vasopressin	β -endorphin	Vasopressin
Oxytocin	Oxytocin	ACTH	VIP
Enkephalins	Enkephalins	APP	GRP
Dynorphins	Dynorphins	Neurotensin	Somatostatin
TRH	CRF	GRF	PHI
CCK		NPY	
VIP			
PHI			
CRF			
Somatostatin			
Neurotensin			

VIP: vasoactive intestinal peptide

APP: avian pancreatic polypeptide

NPY: neuropeptide Y

他は本文参照

cata) などの動物の脳内ペプチドの分布について調べているが、視床下部諸神経核における系統的な分布についてはラット脳について行っているのでラット脳の所見について示す。主な視床下部神経核内部に含まれるペプチドニューロンの種類については(表1)に示す。

室傍核 (Paraventricular nucleus)

最も多種類のペプチドニューロン群が存在するのは室傍核であり、この核は古くから視索上核と共にバソプレシン、オキシトシンを産生するニューロンの分布域として知られ、それらのニューロンは下垂体後葉へ線維投射を行い、バソプレシン、オキシトシンは下垂体後葉内毛細血管中に放出され抗利尿ホルモン、子宮収縮ホルモンとして作用する。この核は言わゆる古典的の神経分泌ニューロンの分布域として知られたものである。近年、特

に免疫細胞化学的手法の進歩によりこの核内部には10数種のペプチドニューロンが存在し、それぞれ異なるペプチドニューロン群がこの核内で特異的な分布を示す事が明らかになって来ている(図2)。それらのペプチドニューロンは下垂体前葉ホルモンの放出調節を行うソマトスタチン、TRH (thyrotropin releasing hormone), CRF (corticotropin releasing factor) やオピオイドペプチドであるエンケファリンやダイノルフィン、脳-腸ペプチドであるニューロテンシンやコレチストキニン (CCK) などを含むニューロン群である⁴⁾⁵⁾。この核には延髄、橋、中脳などから上行性にカテコラミン⁶⁾やセロトニン⁷⁾線維投射が密に認められ、後述するように上行性線維がペプチドニューロンの合成や細胞内輸送に強く関与する実験的証拠も得られている。

この核内に分布するペプチドニューロンの線維

図2 視床下部室傍核に分布するペプチドニューロンの細胞体。a: ソマトスタチン, b: CRF, c: ニューロテンシン, d: バソプレシン。室傍核中央部前額断切片であるが、それぞれのニューロン群は特異的な分布を示す。倍率×60

投射域についてはソマトスタチン, TRH, CRF の主投射領域は正中隆起外層, バソプレシン, 及びオキシトシンニューロンは下垂体後葉, バソプレシンニューロンの一部は正中隆起外層であるほかは不明な点が多く, 特にニューロテンシン, ダイノルフィン, エンケファリンなどの投射領域については今後明らかにされねばならない。唯, バソプレシン, 及びオキシトシンニューロンについては下垂体後葉, (バソプレシンは一部正中隆起外層) のほかに脳幹を下行し脊髄へ投射するものも明らかになっている⁸⁾。このように室傍核には多種類のペプチドニューロンの分布が見られるが, 特に興味を持たれる最近の知見としては通常はバソプレシンニューロンと CRF ニューロンとは全く別々のニューロンと考えられていたが, 副腎摘出を行ったラットにおいては, バソプレシンと CRF が同じニューロンに存在するいわゆる co-existence を示す所見が相次いで発表された⁹⁾¹⁰⁾。この状態では副腎摘出により強烈的なストレス状態がもたらされ, 下垂体前葉 ACTH 細胞では ACTH の産生分泌が促進される状態が惹起されており, 視床下部でも CRF の産生分泌が促進されていると考えられる。また, 正中隆起外層に終末分布が認められるバソプレシンは寒冷暴露ストレスなどで強く変化する事から抗利尿ホルモンとして作用するのではなくその詳細な作用機序は不

明であるが下垂体前葉において ACTH 分泌を促進するものと考えられる。ACTH 産生分泌には共に促進的で類似性をもつ2つの物質がこのように生体にとり緊急状態時に同一ニューロン内で産生される。即ち, 1つのニューロンが2つの物質を産生する遺伝情報を有しており通常はどちらか一方の物質を産生している事が示唆される。1つのニューロン内でのバソプレシンと CRF との相互関係, CRF を産生するポテンシャルを持ったニューロンは決して下垂体後葉に投射, 抗利尿ホルモンとしてのバソプレシンは放出しないなどの点については今後明らかにされねばならない。

視交叉上核 (Suprachiasmatic nucleus)

脳内神経細胞の活動電位や副腎皮質ホルモン分泌の日内リズムのコントロールセンターとして注目されている視交叉上核内¹¹⁾にもバソプレシンニューロン, ソマトスタチンニューロン, VIP, PHI ニューロン, GRH (gastrin releasing hormone) (図3) が分布しており, そのうち, バソプレシンニューロンはこの神経核の背内側部に集中的に分布し, 一方, VIP ニューロンは腹外側部に集中して分布し, 両者は全く異なる分布を示している。また, PHI はペプチド鎖の COOH 端にヒスチジン (H), NH₂端にイソロイシン (I) を含む27個のアミノ酸残基を持つペプチドであり, VIP と同

図3 視交叉上核に分布するペプチドニューロン。a: VIP ニューロン, 視交叉上核の腹外側部に主として細胞体の分布が認められる。b: バソプレシンニューロン, 視交叉上核の背内側部に主として細胞体の分布が認められる。倍率×90

じ前駆物質からつくられることが遺伝子工学的に明らかにされているが¹²⁾、われわれが調べた結果では視交叉上核において PHI と VIP とは同一ニューロン内で産生される事が明らかである。ソマトスタチンニューロンはその数も少なく分布域もバソプレシンや VIP のように明瞭な局在を示さない。GRP ニューロンもその数は少ないが視交叉上核の腹側部に分布する。

視交叉上核への線維投射については、まず網膜から両側性に（主として交叉性に）投射が見られ、その終末分布は視交叉上核の腹外側部であることから恐らく VIP ニューロンに輸入すると考えられる¹³⁾。また、脳幹縫線核からセロトニンニューロンの線維投射が両側性に認められ、その投射域も主として腹側部に局限する¹⁴⁾。セロトニンニューロンの線維投射による入力の後述のように VIP ニューロンの機能に深く関係すると考えられる。その他、視交叉上核へは外側膝状体から NPY (neuropeptide Y) ニューロンの投射が認められる¹⁴⁾。一方、視交叉上核からの遠心性投射については、VIP ニューロンの一部は背側方向へ走り室傍核への投射が示唆されているが¹⁵⁾、その多くは視交叉上核内で終末する内因性ニューロンの可能性が高い。バソプレシンニューロンの投射について

は視床下部室周囲核、腹内側核、終板器官などがその投射部位であることが示唆されている¹⁶⁾。以上の所見からその詳細については今後詳しく追究する必要があるが、VIP ニューロンは他の領域からシナプス入力を受け、それらの情報を integrate したうえで、バソプレシンニューロンに伝達し、最終的にバソプレシンニューロンが出力として他の領域へ投射し身体行動、ホルモン分泌、ニューロン活動などの日内リズムの調節に強く関与していると考えられる。

弓状核 (arcuate nucleus)

弓状核は第3脳室底の吻側から外側にかけて存在する小神経細胞群であるが、ここには pro-opiomelanocortine 系のオピオイドペプチドである β -エンドルフィン、 β -リポトロピン、(β -LPH)、ACTH、 γ -MSH、などを合成するニューロンや、GRF (growth hormone releasing factor) 合成ニューロン、NPY ニューロン、ニューロテンシンニューロンなどが分布している。そのうち、 β -エンドルフィンニューロンはこの核のやや外側部に分布し、上記のオピオイドペプチドは同一前駆物質から産生されるため¹⁷⁾、 β -エンドルフィン、 β -LPH、ACTH などは同一ニューロンに含ま

図4 弓状核に分布するペプチドニューロン。a: ニューロテンシンニューロン、弓状核の背内側と腹外側部に分散して分布するようと思われる。細胞体からの突起は正中隆起外層に終末する。b: β -エンドルフィンニューロン、弓状核の腹外側部から内腹側視床下部の方向に細胞分布が認められる。V: 第3脳室 倍率×80

れている¹⁸⁾。ニューロテンシンニューロンは第3脳室に近い内側部とやや外側部との2領域に分かれて分布を示すように思われる(図4)。GRFニューロンは主として腹外側部に NPY ニューロンは第3脳室壁近傍の底部に分布する。この核にはドーパミンニューロンも分布する事が蛍光組織化学や免疫細胞化学法から明らかであるが、ドーパミンとニューロテンシン¹⁹⁾、ドーパミンと GRF²⁰⁾が同一ニューロンに含まれている。即ち、co-existenceを示す事が明らかにされている。この核には γ -アミノ酪酸 (GABA) ニューロンも存在するが、この GABA がドーパミンと同一ニューロン内に存在する事実も報告されている²¹⁾。

弓状核に分布するペプチドニューロンの投射域については、ニューロシンテンと GRF ニューロンは主として正中隆起外層に投射し下垂体門脈系第一次毛細血管中に放出される。 β -エンドルフィンニューロンは中隔、視床前野、室傍核、視床背側核、中脳中心灰白質など広範囲に投射が認められる²²⁾。NPY ニューロンについては室傍核への

投射が報告されている²³⁾。

正中隆起 (median eminence)

視床下部と下垂体の接点である正中隆起は組織細胞構築的に上衣細胞層、内層、外層の3層に分けられる。そのうち、外層には LHRH, TRH, ソマトスタチン, CRF, GRF, など下垂体前葉にそれぞれ受容細胞を有し、それらの細胞体内部におけるホルモン産生、分泌を調節する放出促進/抑制ホルモン含有ニューロンの終末や、ニューロテンシンニューロンの終末が正中隆起に侵入している門脈系毛細血管壁に分布している(図5)。そのうち、LHRH ニューロン終末は主として外層外側部に、TRH 及び CRF ニューロン終末は外層内側及び傍内側部に分布する。ソマトスタチン, GRF ニューロンの終末は外層全域に分布する。内層にはバソプレシンやオキシトシンニューロンの線維束が豊富に認められ、それらの線維は下垂体後葉に投射するものであるが、バソプレシンニューロンの終末は外層にも一部認められる²⁴⁾。前述のように

図5 正中隆起に分布するペプチドニューロン終末, a: TRH, b: ニューロテンシン, c: LHRH, d: バソプレシン, バソプレシン線維以外は正中隆起外層毛細血管周囲にそれぞれ特異的に密な線維終末を示す。バソプレシンは一部を除き正中隆起内層に豊富な線維束の後葉への走行を示す。

V: 第3脳室 倍率×85

ドーパミンと GRF, ドーパミンとニューロテンシンは弓状核内部において同一ニューロン内部に共存しており, 正中隆起外層においても同一神経終末内に含まれていると思われる。共存ニューロン内部に含まれる物質間の機能的相関については今後その詳細を明らかにしなければならない。ドーパミンは下垂体前葉プロラクチンの分泌抑制因子と考えられているが, そのほかに正中隆起に分布する他のペプチドニューロンにおける終末からのペプチド放出に関与するものと考えられる。

視床下部ペプチドニューロンの微細構造

視床下部には多くの種類のペプチドニューロンが分布するが, それらのニューロンの微細構造について peroxidase-antiperoxidase (PAP) 法による免疫細胞化学法の電子顕微鏡的应用により観察されている²⁵⁾。CRF, TRH, GRF, ソマトスタチン, LHRH などの下垂体前葉ホルモンの促進・抑制ホルモン, エンケファリン, エンドルフィンなどのオピオイドペプチド, ニューロテンシンや VIP

図6 a: 弓状核に分布する GRF ニューロンの電顕免疫細胞化学による写真, b: 正中隆起外層に分布する GRF 線維終末の電顕免疫細胞化学による写真, 細胞質にはミトコンドリア, 粗面小胞体, ゴルジ装置などのほかに免疫陽性反応を示す分泌顆粒(矢印)が認められる。終末はミトコンドリア, 免疫陽性の暗調な分泌顆粒を多数含み, 毛細血管腔(L)近傍に認められる。

Go: ゴルジ装置, N: 核
a: $\times 5,500$ b: $\times 14000$

などの脳-腸ペプチド、バソプレシン、オキシトシンの後葉ホルモンを含む神経細胞はいずれもミトコンドリア、粗面小胞体、ゴルジ装置などの細胞内小器官が比較的良く発達しており、なかでもミトコンドリアはどの神経細胞体でもその発達は良好である。また、下垂体前葉ホルモン産生放出調節ニューロンの細胞内部には直径80~120nm、バソプレシン、オキシトニンニューロンでは直径200nm位の顆粒小胞を含み、この顆粒小胞は免疫細胞化学法によりオスミウムで濃染し、言わゆるオスミウムブラックを形成、暗調顆粒として認められる(図6 a)²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾。この事からこの顆粒の内部には、それぞれペプチド物質が含有されていると考えられる。ペプチドは蛋白性分泌物と同様、メッセンジャーRNAの核からの情報のもとに細胞質内の粗面小胞体で合成されゴルジ装置に運ばれ濃縮された後、分泌顆粒(顆粒小胞)となり軸索中を軸索流動により神経終末部へ運ばれると想定されているが、免疫細胞化学法により細胞質内部でどの部位にペプチドの局在が認められるかについては定かではない。分泌顆粒はほとんどの場合、免疫陽性反応を示し、その内部は暗調を呈するが、粗面小胞体の膜やその内腔、ゴルジ装置には時として暗調部位が認められる事があるが、通常分泌顆粒ほど明らかな反応を呈さない。もう1つの問題点は、その表面に終末するシナプス構造などから樹状突起と判断される構造物の内部にも免疫陽性反応を示す顆粒が認められる事が多く、ペプチドは樹状突起内部にも存在する事が示唆されるが、この運命について定かではなく、樹状突起内部においてもペプチドは神経細胞体から末梢部へと輸送され、他の神経要素との接触部や毛細血管腔へ放出され神経伝達物質や神経調節物質或はホルモンとして作用するか否かについては今後明らかにされねばならない。各ペプチドニューロンの細胞体や樹状突起の表面には終末小胞、ミトコンドリア、時には顆粒小胞を含む非免疫陽性の終末が axo-somatic 或は axo-dendritic synapse として終末しているのが認められる²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾。その場合、ペプチドの種類により細胞体の表面に終末が多いものや樹状突起の表面に終末が多いものなどの

差異が認められる²⁶⁾²⁷⁾。このようにしてペプチドニューロンは他のニューロンからのシナプス入力を受けている。ペプチドニューロンの軸索末端については下垂体前葉ホルモンの放出促進・抑制ホルモンを含むものなどは正中隆起外層にその内部に免疫反応陽性顆粒、ミトコンドリアを含む多数の終末が下垂体門脈系第一次毛細血管叢の血管周囲腔近傍に認められる(図6 b)。また、視交叉上核におけるVIP、室傍核におけるニューロテンシン、弓状核における β -エンドルフィンを含んだニューロンはそれぞれの神経核内部において非免疫陽性神経細胞の表面や樹状突起の表面にシナプス形成を行っている。もちろん、それぞれの神経核の外部への線維投射も考えられるが、少なくとも一部のニューロンはその神経核の内部において内因性ニューロンとして働いている事が強く示唆される。

上行性モノアミンニューロンの視床下部 ペプチドニューロンへの機能的関与

中脳、橋、延髄にはノルアドレナリン、アドレナリン、ドーパミンのカテコラミン、セロトニン(5-HT)のインドーラミンニューロンの神経細胞体が豊富に分布し、それらの軸索は上行性に脳皮質、辺縁系、視床下部へ投射、脊髄へ下行性に投射し、それぞれの領域における神経活動に深く関与しているものと考えられる。そこで、われわれは豊富に分布するこれらのモノアミン線維のうち室傍核に分布するカテコラミン線維特にノルアドレナリン線維の室傍核内ペプチドニューロンに対する影響³¹⁾及び視交叉上核に分布する5-HT線維の視交叉上核内ペプチドニューロンに対する影響³²⁾について調べた。

室傍核: 雄性ウイスター系ラットを用い脳定位固定手術的にカテコラミン線維を選択的に障害する6-ヒドロキシドーパミン(6-OHDA) 6 μ gを青斑核の直前に注入し、1週間の生存期間の後、室傍核のカテコラミン線維の変化を蛍光組織化学法により、ペプチドニューロンの変化を免疫細胞化学法により観察した。室傍核のカテコラミン蛍光は同側性に著しい減弱を示し、また、障害部位

より中枢側では蛍光の貯留が認められる事からカテコラミン線維が障害されており、中脳のドーパミンニューロンの蛍光には変化が認められない事から、ノルアドレナリン及びアドレナリン線維が選択的に障害されている事が明らかであった。室傍核のペプチドニューロンの変化については、ニューロテンシンニューロンの免疫陽性反応は同側性に激減を見た。しかし、電顕免疫細胞化学により、神経細胞の変性所見は認められなかった。他のペプチドニューロンについては、TRH、バソプレシン、エンケファリンニューロンについては変化が認められなかった。CRFニューロンについては上記の実験により同側性に免疫陽性反応の軽度の減少を認めたが、マイクロナイフでカテコラミン線維のみならず上行性線維を切断するとCRFニューロン内の免疫反応物質が激減した。この一連の実験結果より、室傍核に分布するニューロテンシンニューロン内部におけるニューロテンシンの合成や細胞内輸送はノルアドレナリンやアドレナリン線維の上行性入力により調節を受けている事が示唆される。また、CRFニューロンに対しては、ノルアドレナリン線維以外の未知の上行性線維投射がニューロン内部でのCRFの合成輸送に強く係わる事が示唆された。

視交叉上核：視交叉上核の腹外側部には両側性に脳幹より豊富な5-HTニューロンの投射が認められる。雄性ウイスターラットを用いて、5-HT線維を選択的に障害する5, 6-ジハイドロオキシトリプタミン (5, 6-DHT) 25 μ gを脳定位手術的に5-HT線維が通過する脳幹部に両側性に注入し、1週間の生存期間の後、5-HT線維及びペプチドニューロンの変化を免疫細胞化学的に調べた。5, 6-DHT注入後、両側の視交叉上核において、コントロール動物として5, 6-DHTの代りに生理的食塩水を注入した動物の視交叉上核と比較して5-HT免疫反応陽性終末は著しく減少していた。一方、ペプチドニューロンについて観察するとVIPニューロンの免疫陽性反応は著しく減弱したが、バソプレシンニューロンには変化が全く認められなかった。この実験事実から

脳幹から上行性に視交叉上核へ入力する5-HT線維はVIPニューロンにおいてVIPの産生や細胞内輸送に深く関与するものと考えられる。このように視床下部内にはモノアミンニューロンの終末分布が豊富に認められるが、モノアミン線維はシナプス入力を通じて或る種のペプチドニューロンにおけるペプチドの産生、輸送をコントロールする可能性が強く示唆される。

以上、視床下部におけるペプチドニューロンについて形態学的観点から述べたが、同一神経核内の同じペプチドを含むニューロンでもあるものは他の領域へ投射するもの、あるものは下垂体門脈系の毛細血管壁に終末し、そのペプチドはホルモンとして放出されるもの、またあるものは第3脳室壁などに終末するものなども存在する事が示唆される。また、今後は視床下部と他の領域との線維連絡について物質レベルでの詳細な解析が必要であると同時に1つの神経核内における神経回路網の詳細を明らかにする事も視床下部の働きをより詳しく解析するために必要である。

文 献

- 1) Harris, G. M. : Neural Control of the pituitary gland, London. E. Arnold, 1955
- 2) Hess, W. R., Diencephalon : Autonomic and extrapyramidal function, New York. Grune & Stratton, 1954
- 3) Sterberger, L. A., Hardy, P. H., Cuculis, J. J., & Meyer, H. G. : The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry. Preparation and properties of soluble antigenantibody complex (horseradish peroxidase - antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. J. Histochem. Cytochem., 18 : 315~ 333, 1970
- 4) Ibata, Y., Koyama, E., Kawakami, F. & Okamura, H. : Distribution patterns of peptide neurons in the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus, Acta histochem. cytochem., 17 : 171~177, 1984
- 5) Swanson, L. W. & Sawchenko, P. E. : Hypothalamic integration : Organization of the paraven-

- tricular and supraoptic nuclei. *Ann. Rev. Neurosci.*, **6** : 269~324, 1983
- 6) Swanson, L. W., Sawchenko, P. E., Berod, A., Hartman, K. B., Helle, K. B. & Vanorden, D. E. : An immunohistochemical study of the organization of catecholaminergic cells and terminal fields in the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus. *J. Comp. Neurol.*, **196** : 271~285, 1981
 - 7) Ueda, S., Kawata, M., Takeuchi, Y. & Sano, Y. : Immunohistochemical demonstration of serotonin nerve fibers in the hypothalamus of the cat, *Anat. Embriol.*, **168** : 315~330, 1983
 - 8) Sawchenko, P. E. & Swanson, L. W. : Immunohistochemical identification of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or to the spinal cord in the rat. *J. comp. Neurol.*, **205** : 260~272, 1982
 - 9) Sawchenko, P. E., Swanson, L. W. & Vale, W. W. : Co-expression of corticotropin-releasing factor and vasopressin immunoreactivity in parvocellular neurosecretory neurons of the adrenalectomized rat. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **81** : 1883~1887, 1984
 - 10) Tramu, G., Croix, C. & Pillez, A. : Ability of the CRF immunoreactive neurons of the paraventricular nucleus to produce a vasopressin-like material. Immunohistochemical demonstration in adrenalectomized guinea pigs and rats. *Neuroendocrinology*, **37** : 467~469, 1983
 - 11) Rusak, B. & Zucker, I. : Neural regulation of circadian rhythms. *Physiol. Rev.* **59** : 449~526, 1979
 - 12) Itoln, N., Obata, K., Yanaihara, N. & Okamoto, H. : Human preprovasoactive intestinal polypeptide contains a novel PHI-27 like peptide, PHM-27. *Nature*, **304** : 547~549, 1983
 - 13) Moore, R. Y. & Lenn, N. J. : A retino hypothalamic projection in the rat. *J. comp. Neurol.*, **146** : 1~14, 1972
 - 14) Moore, R. Y. : Organization and function of a central nervous system circadian oscillator : the suprachiasmatic hypothalamic nucleus. *Fed. Proceed.*, **42** : 2783~2789, 1983
 - 15) Sims, K. B., Hoffman, D. L., Said, S. I. & Zimmerman, E. A. : Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in mouse and rat brain: An immunocytochemical study. *Brain Res.*, **186** : 165~183, 1980
 - 16) Hoorneman, E. M. D. & Buijs, R. M. : Vasopressin fibers pathways in the rat brain following suprachiasmatic nucleus lesioning. *Brain Res.*, **243** : 235~241, 1982
 - 17) Nakanishi, S., Inoue, A., Kita, T., Nakamura, M., Chang, A. C. Y., Cohen, S. & Numa, S. : Nucleotide sequence of cloned cDNA for bovine corticotropin- β -lipotropin precursor. *Nature*, **278** : 423~427, 1979
 - 18) Block, B., Bugnon, C., Fellmann, D., Lenys, D. & Gouget, A. : Neurons of the rat hypothalamus reactive with antisera against endorphins, ACTH, MSH and β -LPH. *Cell Tiss. Res.*, **204** : 1~15, 1979
 - 19) Ibata, Y., Fukui, K., Okamura, H., Kawakami, T., Tanaka, M., Obata, H.L., Tsuto, T., Terubayashi, H., Yanaihara, C. & Yanaihara, N. : Coexistence of dopamine and neurotensin in hypothalamic arcuate and periventricular neurons. *Brain Res.*, **269** : 177~179, 1983
 - 20) Okamura, H., Murakami, S., Chihara, K., Nagatsu, I. & Ibata, Y. : Coexistence of growth hormone releasing factor (GRF)-like and tyrosine hydroxylase (TH)-like immunoreactives in neurons of the rat arcuate nucleus, *Neuroendocrinology*, **41** : 177~179, 1985
 - 21) Everitt, B. J., Hökfelt, T., Wu, J.-Y. & Goldstein, M. : Coexistence of tyrosine hydroxylase-like and gamma-aminobutyric acid-like immunoreactivities in neurons of the arcuate nucleus, *Neuroendocrinology*, **39** : 189~191, 1983
 - 22) Finley, J. C. W., Lindström, P. & Petrusz, P. : Immunocytochemical localization of β -endorphin-containing neurons in the rat brain. *Neuroendocrinology*, **33** : 28~42, 1981
 - 23) Bai, F. L., Yamano, M., Shiotani, Y., Emson, P. C., Smith, A. D., Powell, J. F. & Thoyama, M. : An arcuate-paraventricular and dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y-containing system which lacks noradrenaline in the rat. *Brain Res.*

- 331 : 172~175, 1985
- 24) Zimmerman, E. A., Stellman, M. A., Recht, L. D., Antunes, J. L. & Carmel, P. W. : Vasopressin and corticotropin-releasing factor : An axonal pathway to portal capillaries in the zona externa of the median eminence containing vasopressin and its interaction with adrenal corticoids. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **297** : 405~419, 1977
- 25) 井端泰彦, 川上富美郎, 伝 裕子, 久保俊一, 田中実, 森岡宏行 : ペプチドニューロンの電顕免疫組織化学. *神研の進歩*, **27** : 426~435, 1983
- 26) Kozłowski, G. P., Chy, L., Hostetter, G. & Kerdelhue, B. : Cellular characteristics of immunolabeled luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) neurons. *Peptides*, **1** : 37~46, 1980
- 27) Ibata, Y., Obata, H.L., Kubo, S., Fukui, K., Okamura, H., Ishigami, T., Imagawa, K. & Sin, S. : Some cellular characteristics of somatostatin neurons and terminals in the periventricular nucleus of the rat hypothalamus and median eminence. *Electron microscopic immunohistochemistry. Brain Res.*, **258** : 291~295, 1983
- 28) Ibata, Y., Kawakami, F., Fukui, K., Obata-Tsuto, H. L., Tanaka, M., Kubo, T., Okamura, H., Morimoto, N., Yanaihara, C. & Yanaihara, N. : Light and electron microscopic immunocytochemistry of neurotensin-like immunoreactive neurons in the rat hypothalamus. *Brain Res.*, **302** : 221~230, 1984
- 29) Piekut, D. T. : Ultrastructural characteristics of vasopressin-containing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Cell Tiss. Res.*, **234** : 125~134, 1983
- 30) Ibata, Y., Kawakami, F., Okamura, H., Obata-Tsuto, H.L., Morimoto, N. & Zimmerman, E. A. : Light and electron microscopic immunocytochemistry of β -endorphin/ β -LPH-like immunoreactive neurons in the arcuate nucleus and surrounding areas of the rat hypothalamus. *Brain Res.*, **341** : 233~242, 1985
- 31) Kawakami, F., Fukui, K., Okamura, H., Nakajima, T., Yanaihara, N., & Ibata, Y. : Influence of ascending noradrenergic fibers on the neurotensin-like immunoreactive neurons in the rat paraventricular nucleus. *Neurosci. Lett.*, **44** : 149~154, 1984
- 32) Kawakami, F., Okamura, H., Fukui, K., Yanaihara, C., Yanaihara, N., Nakajima, T. & Ibata, Y. : The influence of serotonergic inputs on peptide neurons in the rat suprachiasmatic nucleus : An immunocytochemical study. *Neurosci. Lett.*, in press.

抄 録

急性膵炎前症における脂質クリアランス障害

Impaired lipid clearance in patients with previous acute pancreatitis

S Guzmán, F Nervi, O Llanos, P León, and V Valdivieso

From the Departamento de Gastroenterología, Escuela de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile : *Gut*, 1985, **26**, 888-891

少なくとも6ヶ月以前に胆石やアルコールなど続発性を含んで膵炎をおこした52例について、空腹時血清トリグリセライド値を測定した。23%の12例が依然空腹時血清トリグリセライド値が上昇していた。血清トリグリセライド値でもその内容は1例を除き11例がフエノ型である。52例のうち空腹時血清トリグリセライド値が上昇しなかった40例と、対照群54例にヒマワリ油100gを経口負荷

し、24時間の血清トリグリセライド値の上昇を経時的に測定し比較すると、膵炎の誘因や臨床所見に関係なく、明らかに対照群に比し血清トリグリセライド値の上昇を認めた。豊富な脂肪食やアルコール過剰摂取後によく膵炎をひきおこすが、「トリグリセライド耐性検査」はその膵炎を事前にみつけ出す唯一の方法である。

(お茶の水相互クリニック 森近 浩)