

## 視床下部レベルでの相互作用

山下 博\* 山本 繁樹\*\*

## はじめに

視床下部は自律神経系及び内分泌機能の調節機構として最高上位中枢と理解されている。視床下部を構成する代表的部位としては、第3脳室前腹側部 (AV3V)・室傍核 (PVN)・視索上核 (SON)・脳弓下器官 (SFO) などが挙げられる。機能の主なものは中枢性循環調節機能であり、各種の神経ペプチドによる調節機構が存在し、ここではそれらの相互作用について述べたい。近年、哺乳類から、分離・精製されたペプチドの数は増加する一方である。このうち、どれが厳密に循環系に関わるペプチドであるかどうかは論じることはできないが、最終的には中枢神経系や末梢に働き、直接あるいは間接的にせよ、心血管系に作用を及ぼしている。しかし、これは単純なことではなく、例えば、交感神経系の働きが増加すれば心拍出量が増加し、また血管床が収縮する。腎では交感神経の増加作用と相まってレニンの分泌が増加する。これは、アンギオテンシン II (A II) に変換され、血管平滑筋の収縮を起こす。心臓からは心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) などのナトリウム利尿ファミリーの分泌がおこり、血管平滑筋からエンドセリン (ET) の分泌がおこる。ANP は血管を弛緩させ、ET は血管を収縮させる。以上のように、1つのパラメーターの変化は他のパラメーターを動かし、その動きは単純に理解出来るものではない。そのため、本稿では個々のペプチドの影響を全体として機能的に取り上げているが、特に単一ニューロンレベルでのことに言及している。表1に、循環系の中枢性調節に関連する

神経ペプチドの一覧表を示す。

## 循環・自律神経系に対するペプチドの中枢性作用

下垂体ホルモンである AVP・OXT や副腎皮質刺激ホルモン放出ペプチド (CRF) はいずれも体循環系に放出され、それぞれの恒常性維持に関与している。これらのペプチドが、本来の作用以外に中枢神経内で神経伝達物質あるいは修飾物質として心血管系の中枢調節に係わっていることが次第に明らかになりつつある。また、末梢循環関連ペプチドであるアンギオテンシン II (A II)・心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) やエンドセリン (ET) についても同様のことがいえる。上に述

表1 中枢性の循環調節に関連する神経ペプチド

- ①アンギオテンシン II (A II)
- ②バソプレッシン (AVP)
- ③オキシトシン (OXT)
- ④副腎皮質刺激ホルモン放出ペプチド (CRF)
- ⑤副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)
- ⑥メラニン刺激ホルモン (MSH)
- ⑦内因性オピオイドペプチド
- ⑧甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (TRH)
- ⑨ナトリウム利尿ペプチド (ANP, BNP, CNP)
- ⑩エンドセリン (ET)
- ⑪ガラニン
- ⑫カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)
- ⑬ニューロペプチド (NPY)
- ⑭ソマトスタチン (SS)
- ⑮血管作動性小腸ペプチド (VIP)
- ⑯ボンベシン
- ⑰サブスタンス P (SP)
- ⑱ブラジキニン
- ⑲セクレチン
- ⑳ニューロテンシン (NP)

\*産業医科大学第一生理教室

\*\* 同 第一内科教室

べたこれらの部位には、AVP・OXT・CRF・ANP・ETやAIIなどの免疫活性を示す神経線維終末やそれらのレセプターが存在することが明らかにされた。それらの機能調節に最も深く関わっているのが、室傍核(PVN)・視索上核(SON)である。

### バソプレッシン

中枢神経系内で神経伝達物質あるいは修飾物質として働いている可能性が最も早く指摘されたのはAVPである。これまで、AVPの血圧調節に対する役割は、その生理作用に関しては否定的で、むしろAVPの昇圧作用は薬理学的作用とみなされてきた。ところが、悪性DOC(食塩高血圧症)において抗AVP血清投与で血圧が低下することが報告されて<sup>1)</sup>以来このAVPの昇圧物質としての生理学的あるいは病態学的意義に多くの研究者の注目を集めるようになった。AVPの血圧上昇作用は圧受容器を介する血圧調節機構や血中のいろいろな昇圧ホルモンとの共存によって非常に修飾されることが明らかとなってきた<sup>2)</sup>。例えば少量のAVPを一時間にわたり静脈内に注入して循環動態を観察した結果によると血中AVPレベルが2-20 pg/mlまで上昇しても血圧自体は変化しなかった<sup>3)</sup>。これは末梢血管抵抗の明かな増加にもかかわらず、心拍数の減少と心拍出量の減少によって相殺されていることが明らかになった。これに対して大動脈弓受容器からの神経を除去したイヌでは、極く少量のAVP注入で血圧が上昇する<sup>4)</sup>。生理的範囲内レベルのAVPの存在により、血中の昇圧ホルモンの活性が増強されること<sup>5)</sup>また断頭犬でAVPの昇圧作用がノルアドレナリン投与により約8000倍も増強されることが報告されている<sup>6)</sup>。さらに、アンギオテンシン(AII)とAVPとの間にも同様の増強作用の存在することが報告されている。血圧は心拍出量と全末梢血管抵抗により決定されるが、AVPには抗利尿作用により循環血液量を増加させ心拍出量を増す作用とともに、AVP自体末梢血管収縮能をもっている。さらに末梢カテコラミンなど内因性昇圧物質の作用を増強させる可能性もあきらかとなってきた。これまでヒトの高血圧における作用はその血中レベルから否定的見解が示されてきたが単に血圧のみを指標とした論議では不十分であると考え

られるようになってきた。また多数の因子によって血圧は修飾されているが、複合因子の相補的な作用が高血圧病態の形成にかかわっていると思われるのでAVPもそれらの一因子である可能性は否定出来ない。

### オキシトシン

下垂体後葉から放出されたOXTが正常状態で心血管系調節に直接働いているという証拠はない。しかし、静脈内投与したOXTにとり、二相性反応すなわち早期の血圧上昇・心拍数減少に続き、血圧低下・心拍数増加が報告されている<sup>7)</sup>。前者はむしろAVP受容体を介するもので、OXTそのものの作用は降圧作用と考えられている。OXTはAVPとは別に腎でのNa・水利尿作用を有している<sup>8)</sup>OXTが腎での水・電解質代謝を介して長期的血圧調節に関与している可能性がある。

### アンギオテンシン (A II)

視索上核や室傍核に投射しているAII線維は、おもに脳弓下器官を起始核として、AVPやOXTニューロンに終わっている<sup>9)</sup>。我々のスライス標本を用いた実験ではAIIはAVPやOXTニューロンを興奮させるが、AIIに対する感受性は脳弓下器官のほうが高かった。つまり、現在のところ、AIIのAVP放出<sup>10)</sup>に対する作用機序としては、①脳弓下器官および第三脳室前腹側部領域ニューロンが循環血中のAIIを検出し、直接あるいは正中核を中継核として神経分泌ニューロンの電気活動を調節する機構と、②神経分泌ニューロンが神経性にAIIを感受する機構が考えられている。

### ナトリウム利尿ペプチドファミリー (ANP・BNP・CNP)

これらのナトリウム利尿ペプチドファミリーのなかで興味あることは、ANPの免疫性反応が終板器官や室傍核の小細胞群に認められるが、室傍核や視索上核の神経分泌ニューロンでは観察されていないことである<sup>11)</sup>。また、BNPの免疫活性はラットの脳内には殆ど観察されず、脊髄でわずかに認められる程度である<sup>12)</sup>。オートラジオグラフィ実験によると、ANPおよびBNPの結合

部位は視索上核・室傍核・脳弓下器官および第三脳室前腹側部に存在することが示唆されている<sup>13)</sup>。我々は、脳スライス標本を用いて ANP・BNP の効果を視索上核・室傍核・第三脳室前腹側部および脳弓下器官で調べた結果、ANP・BNP とともに抑制性の反応を示すこと、および視索上核では BNP の方が ANP より強い抑制反応を示すことを発見した<sup>14)15)</sup>。ANP・BNP により、cGMP の細胞内濃度を上昇させ、電気活動及びホルモン放出の抑制を行っているものと考えられる。

### エンドセリン

視索上核や室傍核には免疫活性が認められた<sup>16)</sup>。ET の脳室内投与により血中の AVP 分泌の増加や視床下部摘出標本では ET の投与により AVP 放出が観察された<sup>17)</sup> のに対して、我々の脳スライス標本では視索上核 AVP ニューロンの電気活動は ET により抑制され、視索上核のみの灌流実験でも ET による AVP 分泌の抑制が認められた<sup>18)</sup>。この様に ET の各部位における作用は異なる可能性が示唆され、ET が中枢神経系においてどのように作用するのかを調べることは今後の興味深い課題であると考えられる。

### 免疫サイトカイン

AVP・OXT・CRF 放出は神経ペプチドばかりでなく、免疫サイトカインによって液性および神経性に直接調節されている可能性が示唆されている。サイトカインの一種であるインターロイキン 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) あるいはインターロイキン 6 は免疫・炎症・発熱反応などに関係しているばかりでなく、これらの血中濃度を増加する<sup>19)</sup>。循環血液中の IL-1 $\beta$  の作用部位として終板器官の血管上皮細胞が考えられており、ここで検出された液性情報が神経性情報に転換され、その一部はプロスタグランジン系を介して AVP・OXT ニューロンに入力している可能性がある。しかし、このような核外からの神経性入力ばかりでなく、視床下部には IL-1 $\beta$  免疫活性陽性線維<sup>20)</sup>、結合部が存在し<sup>21)</sup>、IL-1 $\beta$  の分泌・合成<sup>22)</sup>・受容がおこなわれていることが分かってきた。また、我々のスライス標本を用いた実験により、IL-1 $\beta$  は神経分泌ニューロンに直接作用して脱分極性反応を引き

起こすこと、さらに、この反応はプロスタグランジン合成阻害剤のサリチル酸で抑えられることが明らかになってきた<sup>23)</sup>。

### 結 語

以上述べてきたように、本稿では循環系に働く神経ペプチドが液性と同時に神経性に働く様子について述べてきた。表 1 に示すように沢山の神経ペプチドが存在し、その視床下部に対する作用は一部解明されつつも今なお多くの不明な部分をふくんでおり、今後の一層の課題である。

### 参考文献

- 1) Mohring, J., Mohring, B., Petri, M. et al.: Vasopressor role of ADH in the pathogenesis of malignant DOC hypertension. *Am J Physiol* 232: F260-269, 1977.
- 2) Gardiner, S.M., Bennett, T.: Endogenous vasopressin and baroreflex mechanisms. *Brain Res Rev* 11:317-334, 1986.
- 3) Montani, J.P., Liard, J.F., Schoun, J. et al.: Hemodynamic effects of exogenous and endogenous vasopressin at low plasma concentration in conscious dogs. *Circ Res* 47:346-355, 1980.
- 4) Cowley, A.W. Jr, Monos, E., Guyton, A.C.: Interaction of vasopressin and baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog. *Cir Res* 34:505-514, 1974.
- 5) Bartelstone, H.J., Nasmyth, P.A.: Vasopressin potentiation of catecholamine actions in dog, rat, cat, and rat aortic strip. *Am J Physiol* 208: 754-762, 1965.
- 6) Aisenbrey, G., Beri, T.: Role of vasopressin in the control of systemic hemodynamics lessons learned from the brattleborrat. *Ann NY Acad Sci* 394:299-308, 1982.
- 7) Petty, M.A., Lang, R.E., Unger, T. et al.: The cardiovascular effects of oxytocin in conscious male rats. *Eur J Pharmacol* 112:203-210, 1985.
- 8) Balment, R.J., Brimble, M.J., Forsling, M.L.: Release of oxytocin induced by salt loading and its influence on renal excretion in the male rat. *J Physiol* 308:439-449, 1980.
- 9) Lind, R.W., Swanson, L.W., Ganten, D.: Organization of angiotensin II immunoreactive cells and fibers in the rat central nervous system. An immunohistochemical study. *Neuroendocrinology* 40:2-24, 1985.
- 10) Okuya, S., Inenaga, K., Kaneko, T. et al.: Angiotensin II sensitive neurons in the supraoptic nucleus, subfornical organ and anteroventral third ventricle of rats in vitro. *Brain Res* 402:58-67, 1987.
- 11) Kawata, M., Nakao, K., Morii, N. et al.: Atrial natriuretic polypeptide. topographical distribution

- in the rat brain by radioimmunoassay and immunohistochemistry. *Neuroscience* **16**:521-546, 1985.
- 12) Ogawa, Y., Nakao, K., Mukoyama, M. et al.: Rat brain natriuretic peptide: tissue distribution and molecular form. *Endocrinology* **126**:2225-2228, 1990.
  - 13) Brown, J., Czarnecki, A.: Autoradiographic localization of atrial and brain natriuretic peptide receptors in rat brain. *Am J Physiol* **258**:R57-63, 1990.
  - 14) Okuya, S., Yamashita, H.: Effects of atrial natriuretic polypeptide on rat hypothalamic neurons in vitro. *J Physiol* **389**:717-728, 1987.
  - 15) Yamamoto, S., Inenaga, K., Yamashita, H.: Inhibition by brain natriuretic polypeptide of vasopressin neurons in the supraoptic nucleus and neurons in the region of rat hypothalamic slice preparations. *J Neuroendocrinology* **3**:45-49, 1991.
  - 16) Koseki, C., Imai, M., Hirata, Y. et al.: Autoradiographic distribution in rat tissues of binding sites for endothelin: a neuropeptide? *Am J Physiol* **256**:R858-866, 1989.
  - 17) Schichiri, M., Hirata, Y., Kanno, K. et al.: Effect of endothelin-1 on release of arginine-vasopressin from perfused rat hypothalamus. *Biochem Biophys Res Commun* **163**:1332-1337, 1989.
  - 18) Yamamoto, S., Morimoto, I., Yamashita, H. et al.: Inhibitory effects of endothelin-3 on vasopressin release from rat supraoptic nucleus in vitro. *Neurosci Lett* **141**:147-150, 1992.
  - 19) Katsuura, G., Arimura, A., Kovacs, K. et al.: Involvement of organum vasculosum of lamina terminalis and preoptic area in interleukin 1 $\beta$ -induced ACTH release. *Am J Physiol* **258**:E163-171, 1990.
  - 20) Breder, C. D., Dinarello, C. A., Saper, C. B.: Interleukin-1 immunoreactive innervation of the human hypothalamus. *Science* **240**:321-324, 1988.
  - 21) Farrar, W. L., Kilian, P. L., Hill, J. M. et al.: Visualization and characterization of interleukin 1 receptors in the brain. *J Immunol* **139**:459-463, 1987.
  - 22) Giulian, D., Baker, T. J., Shin, L.-C. N. et al.: Interleukin 1 of the central nervous system is produced by ameboid microglia. *J Exp Med* **164**:594-604, 1986.
  - 23) Li, Z., Inenaga, K., Kawano, S. et al.: Interleukin-1 $\beta$  directly excites hypothalamic supraoptic neurons in rats in vitro. *Neuroreport* **3**:91-93, 1992.