

シンポジウム

老化の基礎的研究 (第7回)

講演記録

文部省科研費特定研究「生体老化の基礎的研究」班

(代表者 田 内 久)

日本学術会議癌研連老化分科会

(委員長 山 形 徹 一)

昭和53年10月28日

於 東京都千代田区北ノ丸公園 科学技術館

## あ い さ つ

このシンポジウムは、今年の特定期研究班としては第1回のシンポジウムであります。来年春に2回目を予定して居ります。本日のシンポジウムは特定期研究班と日本学術会議老化分科会の共催であります。先ず老化分科会委員長山形敏一先生のご挨拶を代読させていただきます。

### 分科会委員長挨拶

山 形 敏 一

日本学術会議には多くの研究連絡委員会及びその分科会があるが、これは国内及び国外研究者との連絡並びに長期計画を樹立するためであるから、分科会にも日本学術会議に議案を提出する権利を認められている。

老化分科会は老人問題がわが国における緊急の事態となってきた現況に鑑みて、設立されたもので、今度のような特定期研究班の発表会やシンポジウムも多大の関心を持っている。長期計画としては国立老化研究所の設立を勧告しようとする機運が徐々にうごきつつある。本日のシンポジウムが盛会であることを祈るとともに参会した各位の御協力を心から願うものである。

一言もって挨拶とする。

### 研究班代表者挨拶

田 内 久

本日の主題は、「視床下部と老化」という題であります。これにつきましてはとくに老人研の入来先生にオーガナイザーとして御協力をいただいて居ります。この会場も急なことで能村先生にも御迷惑をおかけし、そのような意味で、老人研には色々とお世話になりました。御礼申し上げます。この視床下部と老化につきましては、何とはなしに神経調節とかホルモン調節とか生体調節関係では色々と考えられて居りますが、この夏の国際老年会議では相当活発な興味ある討議がなされたことは記憶に新しいと存じます。しかし、我が国では老化の研究の対象としてはどの程度迄進んでいるか、問題であります。

本日のスピーカーとして快く、お引きうけいただきました先生方は必ずしもすべて老化の専門家ではないと存じますが、それぞれの分野で御活躍になっておりますので、それぞれの分野からの

hypothalamus についての、お考えを承りまして、私ども老化を勉強して居りますものに何らかの示唆を与えていただければと思っております。

時間も余裕があると思っておりますので、討論も充分されましてこの会をもちたてていただきたいと存じます。

## 1a. 視床下部の老化

— 弓状核のシナプスを中心として —

順天堂大・医

新井康允・松本 明

視床下部は自律神経系や神経内分泌系の中核と考えられている。個体が成長し、成熟して行く過程にこれらの神経機構の性能も高度化し、成体の内部環境の安定性を維持することが可能になるわけであるが、老化に伴って自律神経系や神経内分泌系の反応性に少しずつ変化が生じて来ることが知られており、その一つの因子として、老化に伴って神経回路網の性能に何らかの変調が生じたことが想定される。

視索前野や弓状核、視交叉上核、視索上核、旁室核など多くの視床下部の神経核において、その細胞核の大きさが生後の成長に伴って増大する傾向を示すことが報告されているが<sup>1,2,3)</sup>、老化に伴って多くの視床下部の神経核のニューロンの核の大きさが減少するという報告がある<sup>4)</sup>。これらは視床下部ニューロンの活性の経時消長を示すものとして興味ある結果である。また、最近Machado-Salasら<sup>5)</sup>はマウスのGolgi染色標本によって、上記の神経核を含む多くの視床下部の神経核において、樹状突起の短縮、棘突起の減少など種々の異常を報告している。

今回は、加齢の過程での視床下部の神経回路網の性能の変化を解析する目的で、下垂体ホルモン分泌の調節中枢の一つと考えられる弓状核のシナプスの数の変化を電子顕微鏡を用いて調べた結果を中心に話を進めたいと思う。

### 1. 加齢に伴う視床下部弓状核のシナプスの増加

ラット各個体について弓状核の中央のレベルで、同一場所の超薄単一切片より一定の面積(18,000  $\mu\text{m}^2$ )を選び、その中の軸索・樹状突起シナプス(ADS)と軸索細胞体シナプス(ASS)の数を計測した<sup>6)</sup>。生後5日ではニューロピルは未熟で細胞間隙も認められ、図1に示すようにシナプスの数もきわめて少い。20日齢では、細胞体、樹状突起、軸索やグリアの突起が発達して、シナプスの数も増加し、5日齢のADS, ASSの数のそれぞれ4倍と5倍以上になるが、弓状核ではADSに比べてASSの数が少く、これはグリアの細い突起が弓状核ニューロンの細胞体をシールドしてしまっていることによると考えられる。31日齢ではADS, ASSともに増加し、150日で最大になる。この結果は成体で作動しているような神経内分泌調節に関与する弓状核の神経回路は生

後早期には未だ完成していないことを示すものである。最近筆者ら<sup>7)</sup>は28日齢の幼若雌ラットにPMSゴナドトロピンを1回投与して思春期発来を早めた場合に、8日間でADSの数が150日齢とほぼ同数まで増加することを報告したが、このことから考えて、この神経回路網の完成は思春期発来周辺の時期に相当するのではないかと考えられる。

## 2. 老齢ラットにおける弓状核のシナプスの変化

図2は老齢ラット(420-930日齢)において同様な方法で調べた結果である。これらの雌ラットでは性周期が消失し、その卵巣は黄体のない多卵胞化した組織像を示す。シナプス数の増加はもはや見られず、雌ラットでは150日齢のものと統計的に有意な差は認められない。神経終末の微細構造は150日齢のものほとんど差のないものが多数あるが、終末に大型の有芯性小胞(直径120-200nm)を多数含むものが増加し、さらに、多数のdense inclusion bodiesを含む退化的なものと考えられるシナプスがかなりの頻度で出現する。これは、終末の膜の肥厚とシナプス小胞の存在でシナプスと判定出来るが、正常な機能を有するかどうかは疑わしいと思われる。

老齢雄ラットではADSの平均が $850 \pm 42$ で、150日齢の雄の平均 $1,454 \pm 60$ と比較して有意に減少していることは注目し得る。例数が少ないので即断は出来ないが、弓状核の老化の機序に性差がある可能性が予測される。

もっと著しい差はモノアミン終末に認められた。弓状核はドーパミンニューロンを含んでおり、また脳幹下位からのモノアミンニューロンの入力を受けているので、モノアミン終末を判別する目的で、動物を殺す30分前に5-ヒドロキシドーパミン(5-OHDA)を第3脳室に注入して、電子顕微鏡で調べてみると、カテコールアミンニュー

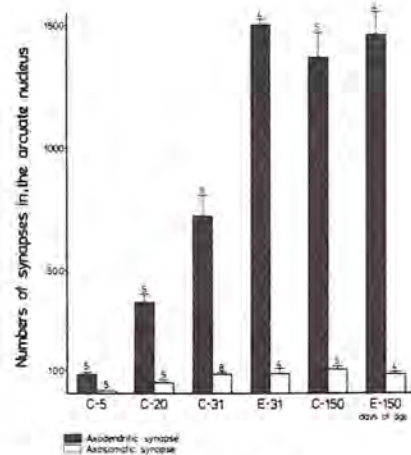


図1 雌ラットの弓状核におけるシナプスの生後における変化

C-5, 20, 31, 150は5, 20, 31, 150日齢の正常対照群。E-31, 150は出生当日からエストラジオール・ベンゾエート2, 4, 5  $\mu\text{g}$ をそれぞれ10日間ずつ注射され、31日及び150日齢で殺して調べたもの。ヒストグラムの上にある数は調べたラットの数を示す。

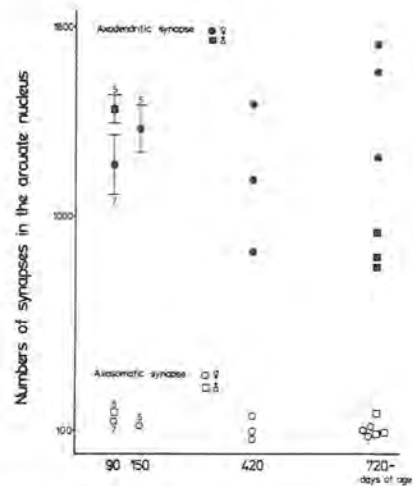


図2 老齢ラットの弓状核におけるシナプスの数

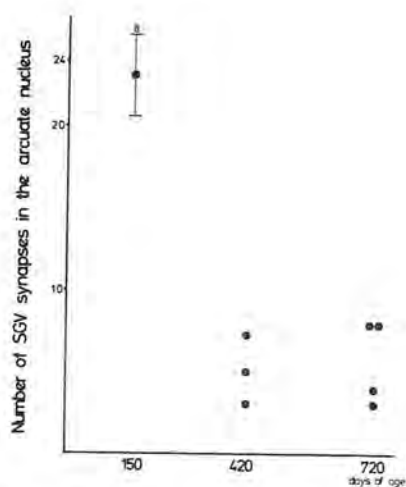


図3 老齢ラットの弓状核におけるカテコールアミンシナプスの変化

SGVは有芯性シナプス小胞で5-OHDAでラベルされたもの。SGVシナプスはカテコールアミン性シナプスを意味する。

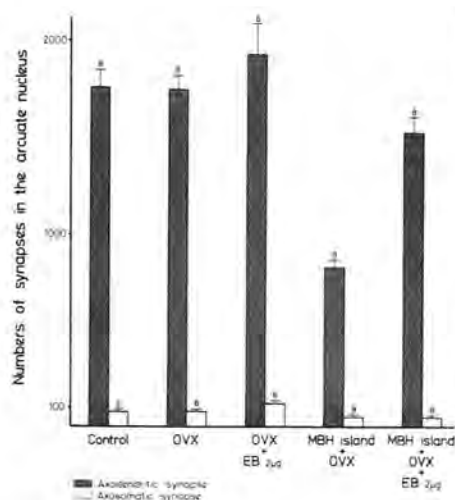


図4 成体ラットの弓状核ニューロンに対するエストロゲンのシナプス形成促進効果

OVX: 卵巣摘出群、OVX + EB 2µg: 卵巣摘出後3週間エストラジオール・ベンゾエート2µgを注射した群、MBH island + OVX: Halasz型ナイフで弓状核を島状に孤立させた群で、脳の手術と同時に去勢してあり、術後3週間で殺して調べた群、MBH island + OVX + EB 2µg: 前記の動物に3週間EBを注射して殺した。

ーロンの神経終末のシナプス小胞が5-OHDAでラベルされて有芯性シナプス小胞(直径50nm, SGV)として区別が可能になる。弓状核ではSGVを含むシナプスは5-OHDAにラベルされないシナプス小胞を含むシナプスの数と比較すると出現頻度は低いが、150日齢では $24.7 \pm 2.4$ であるのに対して老齢雌ラットでは $5.2 \pm 0.9$ と約5分の1に低下していることが認められた(図3)。同様な傾向は雄ラットでも認められている。また光学顕微鏡のレベルでも、蛍光組織化学の標本で弓状核のニューロピルにおける蛍光を有する終末がやはり減少しているのが確認された。これらの結果は老齢マウスの弓状核や正中隆起部のドーパミン含量が30-40%減少しているという報告<sup>8)</sup>や老齢雌ラットにおける性周期の消失や持続的プロラクチン分泌が視床下部のドーパミンの機能低下によるとする報告<sup>9)</sup>と考え合せて興味深いものである。

### 3. エストロゲンの弓状核に対するシナプス形成促進効果

図1に示したように、出生当日から30日間エストロゲンを注射すると、シナプス形成が促進されることが判明している<sup>6), 10)</sup>。しかし、成体雌ラットを去勢したり、さらにエストロゲンを注射したりしてもシナプスの数は対照群と統計的に有意な差が認められないので、エストロゲンのシナプス形成促進作用は幼若なラットの脳に限られているような印象をあたえる(図4)。しかし、成体ラットでもHalasz型ナイフで弓状核を島状に孤立させて、他の部分からの線維結合を切断してしまった場合、外部からの入力も退化し、シナプスの数は半減して、弓状核内のニューロン同

志のシナプス、つまり核内神経回路のみがのこるが<sup>11)</sup>、その様な動物でエストロゲンを8週間連続投与するとADSの数は切断前とほぼ同じ位に回復する(図5)。

この場合、島外から弓状核への軸索の再生の可能性はほとんど考えられないので、エストロゲンのレセプターをもっている弓状核ニューロンがエストロゲンに反応して、軸索側枝の出芽や棘突起の増加が起り、術前に島外から入力とシナプスを形成していた部分の空席をうめるようにして、新しくシナプスが形成されたと考えられる。

しかし、ここで量的には術前とシナプスの数は同じでも、神経回路の性質は異質なものになってしまったことには注意する必要がある。

したがって、創傷や何らかの原因で変性が起りシナプスの空席が出来た様な場合には、成体においてもエストロゲンは弓状核ニューロンに対してある程度のシナプス形成促進作用を示し得るものと考えられる。図4で、成体で去勢してエストロゲンを注射したのみでは対照群と差が認められなかったのは、シナプスの席が飽和状態であったからではなかろうか。

このような現象がエストロゲンレセプターを多量含む他の別の神経核のニューロンでも起るかどうかは明らかではない。しかし、傷害後の回復過程で、老齢ラットの弓状核ニューロンがエストロゲンに反応して可塑性を示すかどうかは非常に興味あることであり、今後研究すべき重要な問題と思われる。雌ラットで老齢雄ラットにおける様にシナプスの数が顕著に減少しないのは(図2)、多卵胞化した卵巣から連続的に分泌されるエストロゲンが弓状核のシナプスの数の維持に役立っているのかも知れない。変性後、質的には異なる神経回路であっても、その形成を物質が促進し、その機能の代償が可能になるかどうかは臨床的には非常に重要な問題である。この点に関連して、弓状核ニューロンのエストロゲンに対する可塑的な反応性はこの種の問題の解析に一つのモデルとして有効なものではないかと考えられる。

おわりに発表の機会を与えられた田内久愛知医大大学長及び太田邦夫東京都老人研所長の両先生に深くお礼を申し上げます。

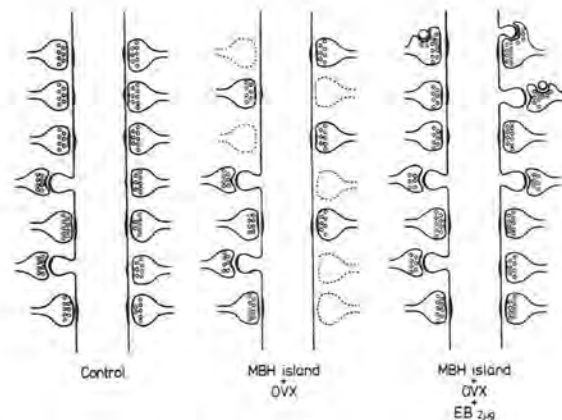


図5 弓状核ニューロンの軸索・樹状突起シナプスのエストロゲンに対する可塑性を示す模式図

## 文 献

- 1 Arai, Y. and Kusama, T. (1968) *Neuroendocrinology* 3, 107-114.
- 2 Dörner, G. and Staudt, J. (1969) *Neuroendocrinology* 4, 278-281.
- 3 森下一, 足立春雄 (1977) *最新医学* 32 1837-1839.
- 4 Lin, K. H., Peng, Y. M., Peng, M. T. and Tseng, T. M. (1976) *Neuroendocrinology* 21, 247-254.
- 5 Machado-Salas, J., Scheibel, M. and Scheibel, A. B. (1977) *Exp. Neurol.* 57, 102-111.
- 6 Arai, Y. and Matsumoto, A. (1978) *Psychoneuroendocrinology* 3, 31-45.
- 7 Matsumoto, A. and Arai, Y. (1977) *Brain Res.* 129, 375-378.
- 8 Finch, C. (1978) Abstracts for Plenary sessions & Symposia, XI Int. Congr. Gerontology 133-134.
- 9 Clemens, J. A. and Bennett, D. R. (1977) *J. Gerontol.* 32, 19-24.
- 10 Matsumoto, A. and Arai, Y. (1976) *Neurosci. Lett.* 2, 79-82.
- 11 Matsumoto, A. and Arai, Y. (1978) *Exp. Neurol.* 59, 404-412.

### 1 b. 老年者の視床下部形態

養 育 院

嶋 田 裕 之

中枢神経系とりわけ視床下部と下垂体の関係が重視されて以来半世紀以上の歳月が費されて来たが、現在でも未だ視床下部と下垂体にみられる形態学的変化についての研究は、不統一であり断片的でさえある。特に機能面と関係しての形態学的成果はそれ程上っていない。しかし、生理学的方面や生化学的業績からみると、形態学的にも将来組織化学や、電子顕微鏡学的方法によってより確実な知見が得られることは充分予期できる。

下垂体は、機能ニューロンとして、腺性下垂体の腺細胞のための放出因子(RF)にあづかる神経路と、神経分泌にあづかるニューロンとして後葉に終末する神経路とに2分される。一方形態学



的には、下垂体の領域は、その発生学的根拠からと、純形態学的根拠の二面より、概ね5つの域が分けられる。すなわち、下垂体茎の1) 隆起部(腺性下垂体)、2) 漏斗部(神経性下垂体)、下垂体部の3) 前葉主部(腺性下垂体)、4) 後葉(神経性下垂体)、5) 中間帯(腺性下垂体)である。

特に下垂体茎漏斗部は、正中隆起と漏斗柄に分けているが、なかでも正中隆起は、下垂体門脈系の第1次毛細管叢ともっとも関連の深い部でRFを生産するニューロンの終末部である。下垂体の上位中枢である視床下部を機能面及び形態面より、大きく2つに分類してみると、視床下部の漏斗核(弓状核)や前室周囲核に始まる「隆起下垂体路」がRHとモノアミンを形成しているようであり、この神経路の形成にあずかるニューロンはドーパミンを多量に含有している。もう一方は、古くからよく知られている神経分泌路で、視索上核と室傍核から出るニューロンで「視索上核下垂体路」及び「室傍核下垂体路」で主として後葉に終末する。本演題では以上の観点より、腺性下垂体機能の中樞性調節としての漏斗核と、視床下部分泌系の視索上核、室傍核についての加齢に伴う形態学変化を、光顕レベルで触れてみたい。検鏡した老人の標本は100歳以上のものである。

#### A. 腺性下垂体機能の中樞性調節としての漏斗核の加齢性変化

一般に中枢神経細胞の老年性変化として、老人斑、Alzheimerの神経原線維変化、細胞体内に空胞を生じ中に顆粒を入れる顆粒空胞変性、細胞体内に特異な丸い小体ははまりこんだような様子でみえるLeury小体、小脳顆粒層のプルキニエ細胞の軸索突起や樹状突起が限局性に膨れるTorpedo(水雷)状変化の5つが挙げられているが、細胞の生活力が減ったか変ったかは判らないが、細胞自体にとって景気の悪い状態になったリポフスチンの沈着も年齢変化としての神経細胞の脂肪変性的一种と想定した。

漏斗核はヒトではそのオリエンテーションがしばしば困難で視床下部の外側部でわりに大きい細胞が散在し有髄及び無髄線維にとむ部分であるが神経細胞がかたまっていたり、ばらばらになっていたり輪郭がはっきりしない。神経核は室傍核や視索上核のものより、やや大きく核は偏在し、ニッスル小体は辺縁に集まり細胞体に妙な切れ込みがあったりする。つまり他の場所では一見変性のようにみえるがここでは正常像といわれるユニークな核細胞である。老年性変化をみると、他の部の中心灰白質の細胞数に較べ脱落がすくなく、細胞の基底部に少量のリポフスチンの沈着をみる。空胞顆粒変性や神経原線維変化はなかった。基底核や脳回灰白質の変化に較べて100歳老人とはおもえぬ程軽かった。漏斗核より出る神経路は、漏斗と隆起部との接触面または第一次毛細管叢の血管周囲部に終末しインパルスを伝達する特定の細胞がない。

この点後述する後葉に終る神経分泌路がそれ程下垂体門脈系血管と密接な関係をもっていないの

と対照的である。しかし隆起下垂体路のごく一部は後葉まで達してその部の血管壁に終っている。したがって形態の上からは、この隆起下垂体路が腺性下垂体の調節に、もっとも重要な神経路であり、このニューロンには多量のドーパミンを含有している。105歳老人の該部をみると、Gomori-CAH、PAS 染色上は、細胞質内に疎な顆粒（リポフスチン）が対照群に較べてやや集合する傾向と、細胞そのもののやや減少する感があるが、それ程評価すべき変化をみない。しかし、精細にみると、小さな型の核が細胞質の角の方に押しよせられているようになり細胞質も全体に濃染きみである。このあたりが老年性変化といえるかもしれない。

## B. 視床下部分泌系の老化

後葉ホルモン生産にあたる傍室核や視束上核は前述の如くそれぞれのニューロンを下垂体後葉に向って出している。これら二つの核を構成する神経細胞は大きく細胞形質には、ときに封入体（コロイド）や空胞の存在がみとめられ、カロムヘマトキシリン、アルデヒドフクシン、またはアルデヒドチオン液でつよく染色し得る分泌顆粒を含有している。

1923年 Ernst Scharrer が魚の間脳の神経細胞にいろいろな色素に染まるコロイド滴を見出し腺活動の存在を仮想して、このような細胞を neurosekretorische Zellen と呼んで以来、哺乳類では視索上核と室傍核が神経分泌活動を営んでいることが明らかになった。

1949年 Bargmann は、これらの神経分泌細胞が軸索を後葉に向って出し、この部の血中に分泌物であるホルモンを放出していることを明らかにした。つまり、神経分泌路の細胞体は、生産の場 Produktionsort、軸索は Transportweg、神経終末は貯蔵、放出器官 Stapel- und Abgabe-Organ とみなすべきということになる。以下この神経路の老年性変化について述べる。

視索上核と傍室核を中心とする視床下部下垂体系を染めるとこの系は、あたかも特異的に染色したようにきわだって着染する。この場合、ホルモン量と染色態度が一致する感があるので染まっている物質の変動から、後葉ホルモンの態度が観察できる。両細胞核とも通常細胞質の辺縁にあり、ニッスル物質は細胞質のふちにぐるりととりかこむように濃縮して存在する。こうした正常細胞に比較し、100歳以上の老人では、若干の細胞脱落はあるものの、残存細胞のニッスル物質の細胞質内分布は旺盛でかなり活動に富む。しかし、老人は一般に渴きやすい状態におかれ易いのか、或いは、慢性的な腎障害のせいなのか、又は、ADH に対する反応が低下するためか、可染物質は細胞質内で一般にやや少なめである。このことは神経分泌細胞の軸索である Transportweg についても同様で、Herring 小体の無構造コロイド状のふくらみの形がきわめて不規則、大小不同となり、分岐して異常な形をとることもある。このとき、Stapel- und Abgabe-Organ である後葉では、クロムヘマトキシリン好性の神経分泌物が、疎になったり或いは濃密になったり均等な分布を示してい

ない。又、古くから、老人の下垂体後葉ではあたかも、前葉より好塩基性細胞が浸入し、後葉内バゾフィリズムとして形態学者が注目していたが、これは連続切片で調べ、又種々の染色態度より、前葉の好塩基細胞とは異質のものであって、神経分泌の機能低下に対応する変化ではないようである。むしろ、中間帯の沱胞細胞の degradation と関係しているようである。老人では若年に較べ中葉はよく目立つ。

以上、若年者と比較して超高齢者の視床下部を光顕レベルで観察すると、各々生理学的に判明しているニューロンについては、細胞死に伴う細胞脱落が他部灰白質に較べてすくないこと、リポフスチンの沈着が予想以上にすくないこと、ニッスル物質の分布にさほど病的異常がみられないことより、高齢者の視床下部変化は、寿命が延長してもそれに対応しているようにみうけられた。

## 討 論

○金子 仁(日医大・老研)： 100歳老人の場合に、後葉の方に、basophilic な細胞がみられるということですが、あれは、前葉の basophilic な細胞が浸潤していたのでしょうか、それとも中葉の濾胞を囲む細胞からでしょうか？

□嶋田裕之(養育院)： はっきりいえますことは、前葉にある basophilic な細胞からではないということです。只中葉の細胞か、といわれますと、follicle のこわれている細胞とよく似ています。又、前葉の好塩基細胞と、後葉にはいつている好塩基細胞とは、染色態度が Gomori 染色で違います。

○金子： Hypothalamus の神経細胞にはリポフスチンなどはたまらないのでしょうか？

□嶋田： 朝長先生に聞いた方が早いのですが、リポフスチンは視床下部の細胞ではどういうわけか沢山はみられません。

○金子： もう一つ、年をとって来た場合の下垂体ですが空胞をもった basophilic な細胞というのは castration のときみられる空胞化した細胞 crook というのと同じ現象ですか。

□嶋田： 同じようなのが出てまいります。

○井村裕夫(京大・医)： 人間では下垂体の中葉というのは殆んどなくなっていると聞いて居りますし、ホルモンのいいましても動物の下垂体・中葉ホルモンであるこの MSH、あるいは、 $\beta$  androphin は成人の下垂体ではほとんど存在しないか非常に少い。しかし、胎児には存在し、

そのMSHの意義というものは、興味があります。先生がお示しになりました中葉様構造の部分の加齢に伴う変化、胎児期、成人期、老年期とどのように変化するのでしょうか。さきほどお示しになりましたのは老人でございましたね。

□嶋田： わずかに細胞が後葉の方にむかってまいりますのは58歳位です。胎児の場合はよくわかりません。ヒトの場合中葉は、計測しますと下垂体全体の0.5%にあたります。(最大断面で)しかし、老人になると、中間帯の面積がふえて来ますが、前葉の萎縮のためにrelativeにひろがってしまっているのです。大きさそのものは変わらないのではないか、と、思っています。

○井村： 前葉と中葉は明瞭に区別出来るものでしょうか。

□嶋田： はい、出来ます。

○井村： もう一つ、short portal vesselの問題がありますが、人間の中葉と考えられる付近の血管支配はどのようになっているのでしょうか。

□嶋田： 大へんむづかしい、short vesselというあそこは、第一毛細管は中葉に及んでいないようなので。

○井村： Inferior hypophysial arteryからは行って来て、後葉の漏斗の近くで第一次毛細管になり、もう一度前葉に行き、前葉の後葉よりの所でもう一度毛細管をつくるのですが。

□嶋田： 下下垂体動脈というのは、もう一度上って行って中間帯に行くというのは存じませんでした。下下垂体動脈は下垂体の被膜で分岐して後方から主として後葉に分布するものと思っていましたので。

○朝長正徳(老人研)： 新井先生のお話は、国際老年学会でも伺い、今日は日本語でのお話でよく勉強になりました。

老化に伴ってシナプスの数が減るとのことですが、細胞の数も減っているのでしょうか。もう一つ、シナプスに空席があるとestrogenが作用するということですが、この様な空席を形態学的に知る方法があるかどうか。

□新井康允(順天堂大・医)： はじめのシナプスの数についてですが、お示ししました限りでは、雌の場合には全シナプス数では期待通り減らず、雄の場合には今のところ傾向としては減っている、というところです。

何故雄で減って雌で減らないか、ということですがsenile ovaryから出るestrogenによって

synapse の数があるていど保たれるのではないかと考えられます。しかし、モノアミンの終末は雌雄とも有意に減少しておりましてモノアミンの入力にまず老化現象が現われると思われまます。私自身は、細胞の数は、はかって居りませんので云えないのですが、今年の夏頃の Gerontology に発表された台湾の国立大学の Peng 教授らが出した論文によりますと arcuate nucleus の細胞に、老化に伴って性周期がなくなり、20%から30%位の細胞が減る、という成績があります※。減るのかも知れません。

もう一つ、シナプスの空席の問題ですが、あのようにシェーマに出したのは speculation の段階ですが、傷をつけたすぐあとには、電顕的にみて変性が見られますが経時的に follow して行きますと、そこに astrocyte の突起とか glial component がはいって来ます。Estrogen を投与すると glial component が目立たなくなりますので、恐らくそのような場所にシナプスが出来るのではないかと考えます。

Raisman と Field なども傷をつけたところに axonal sprouting によって新しいシナプスが出来てくることを septum でみております。

※ Hsu, H. K. and Peng M. T. (Taipei) Hypothalamic neuron number of old female rats. Gerontology, 24 ; 434 - 440, 1978.

## 2a. 老化に伴う視床下部自律調節機能

九 大 ・ 医  
大 村 裕

原 稿 未 提 出

## 2b. 視床下部オピエート受容性と摂食行動

富山医薬大・医・和歌山医大\*

小野武年・西野仁雄・佐々木和男  
村本健一郎・矢野一郎\*

### 視床下部化学感受性ニューロンと摂食行動

動物は内部環境の変化に応じて摂食を行うが、これを支配しているのは視床下部である。視床下部の外側野（LHA）は、食欲を発生して摂食行動を起こさせる摂食中枢であり、腹内側核（VMH）は、満腹感を形成して摂食行動を停止させる満腹中枢であることが局所の破壊（AnandとBrobeck, 1951）や刺激実験（Larsson, 1954, Miller, 1960）などにより証明されている。さらに両中枢は一方の活動が上昇すれば他方が抑制されるという相反的關係にあることが、両中枢ニューロン活動の研究から判明している（Oomuraら、1967）。さて空腹時および満腹時に血中成分で大きく変動するものはブドウ糖、インシュリンおよび遊離脂肪酸である。摂食によってブドウ糖とインシュリン濃度が上昇すると遊離脂肪酸濃度は低下する。摂食後時間の経過につれて、ブドウ糖とインシュリン濃度が低下し、アドレナリン、成長ホルモンおよび副腎皮質ホルモン濃度が上昇し、遊離脂肪酸が血中に出てくる。これら血中物質の濃度変化がLHAおよびVMH活動の要因となることは十分考えられる。これに関して糖定常説（Marshallら、1955）がある。これはブドウ糖類似物の一つである金硫化ブドウ糖がマウスのVMHに特異的に結合してそこを破壊し、多食による肥満の起こることから、血中成分とくにブドウ糖の濃度変化を感知する化学受容体の性質をもつVMHニューロンを想定した。単一ニューロン活動の実験からブドウ糖受容体ニューロンの存在は

推定されていたが (Anandら、1964)、多連微小電極法による微量のブドウ糖を直接にニューロンに投与する方法から、ブドウ糖により VMH では活動上昇、LHA では活動の低下をきたすニューロンがみいだされた (Oomuraら、1969, 1974)。その後これらブドウ糖に感受性を示すニューロンは他の血中代謝産物やホルモンにも感受性を有することが明らかとなってきた (Oomura, 1976)。それによると LHA 内ブドウ糖感受性ニューロンはインシュリンや遊離脂肪酸により活動上昇を、VMH 内ブドウ糖受容器ニューロンはインシュリンや遊離脂肪酸により逆に活動の抑制がみられる。しかもこれら血中物質の作用濃度は生体内の生理的変動の範囲内にある。これらのことから満腹および空腹時に血中ブドウ糖濃度を感知する複合化学受容器の性質を有する LHA ブドウ糖感受性ニューロンおよび VMH ブドウ糖受容器ニューロンが摂食行動の開始や停止の誘起に重要な役割を果たすと考えられる。

1974 年以来ヒトを含めてモルフィンと全く同様の薬理作用を有する内因性モルフィン様物質の存在が明らかにされ、その構造式も決定されてきた (Hughesら、1975)。このモルフィン様ペプチドに関する研究は、現在基礎医学および臨床医学の分野で精力的に進められている。その体内分布は従来のオピエート受容器の分布とよく一致し、視床下部にはエンケファリンをはじめとするエンドルフィンが非常に高濃度に存在することも判明している (Simantovら、1976, Hongら、1977)。さらにラットでのモルフィンの経口投与による摂食抑制 (Yanauraら、1975, RisnerとKhavari, 1973)、VMH破壊によるモルフィン中毒の阻止 (KerrとPozuelo, 1971) や静脈内投与モルフィンによる LHA ニューロン活動の抑制と VMH ニューロン活動の促進が報告されている (Kerrら、1974)。したがって視床下部における摂食調節因子としてこの新しく発見された内因性モルフィン様物質が考えられる。

本研究では明暗サイクルにしたがった摂食および飲水リズムを有するラットを用いて多連微小電極法を用いてモルフィン、エンケファリンおよびナロキソンを微量投与して LHA ブドウ糖感受性および VMH ブドウ糖受容器ニューロンに対する作用ならびにモルフィンのレバー押し摂食および飲水に及ぼす影響を調べた。

そして LHA ブドウ糖感受性ニューロンおよび VMH ブドウ糖受容器ニューロンはいずれもモルフィンとエンケファリンに対してそれぞれブドウ糖と同方向の量一反応的な活動の抑制と促進を示すが、ブドウ糖とは別の受容器を有することが明らかとなった。またモルフィンは量一反応的に摂食量の減少を起こすことも判明した。したがって新しい摂食行動の調節因子として内因性モルフィン様物質の重要性を提唱した。

## I 実験方法

### A. 急性実験

ラットをクロラローズ・ウレタン麻酔下で脳定位固定装置に固定し、頭蓋骨を8×5mm開頭した。薬物投与用の5連ガラス微小電極と4M NaCl (PH 6.0)をつめた記録用電極を先端で合わせて接着したものをLHAあるいはVMHに刺入した。用いた薬物はブドウ糖 (Glucose 0.5M, PH 6.0)、グルタミン酸 (Monosodium-L-Glutamate 1M, PH 8.0)、モルフィン (Morphine-Hydrochloride 50mM, PH 6.0)、エンケファリン (Met-Enkephalin 50mM, PH 4.0)、ナロキソン (Naloxone-Hydrochloride 50mM, PH 5.0) および NaCl (4 M, PH 6.0)であった。薬物のうちブドウ糖とナロキシンの溶液は0.15M/l NaClを含んでいた。単一ニューロン活動を記録しながら、薬物用电極に電流を流して非電解質は電気浸透圧的に、電解質は電気泳動的にそのニューロンに投与した。

### B. 慢性実験

ラット (180-230g, 約8-12週齢) を明暗自動設定装置により正確にコントロールされた明暗サイクル下でレバー押しにより摂食および飲水できる実験箱で飼育する。飼育開始後暗期集中の一定の摂食および飲水パターンを示すようになったラットにモルフィンを皮下投与する。そしてモルフィンの摂食と飲水量およびそれらのパターンに及ぼす影響を調べた。

## II 実験結果

### A. 視床下部ニューロンに対するモルフィンおよびエンケファリンの作用

ウレタン・クロラローズ麻酔ラットで多連微小電極法を用いて、LHA およびVMHのブドウ糖感受性および受容器ニューロンを同定し、それらニューロンに対するモルフィン、エンケファリンおよびナロキソン (モルフィン拮抗剤) の作用を調べた。

#### 1) 摂食中枢ブドウ糖感受性ニューロン

LHA ブドウ糖感受性ニューロンの大多数 (70%以上) はモルフィンおよびエンケファリンによっても活動低下をきたすオピエート感受性をもつことが判明した。さらにモルフィン拮抗剤であるナロキソンはLHA ブドウ糖感受性ニューロンに対するブドウ糖の抑制作用には無効で、モルフィンおよびエンケファリンの抑制作用のみに拮抗した。またブドウ糖作用の潜時と後効果はそれぞれ2~10秒および5~20秒であり、一方モルフィンとエンケファリン作用の潜時と後効果はそれぞれ2~10秒および5~30秒であった。

表1上からわかるようにLHA内でブドウ糖を微量投与できた総数18個のニューロン中、14個がブドウ糖により特異的に放電頻度低下をきたすブドウ糖感受性ニューロンと同定され、2個が浸透圧上昇による放電頻度上昇をきたす浸透圧受容器ニューロンで、残り2個はブドウ糖非感受性



LHA			Morphine			Enkephalin		
			E	I	N	E	I	N
Glucose	E	2	1	0	1	1	0	1
	I	14	0	13	1	2	10	2
	N	2	0	0	2	0	0	2
VMH			Morphine			Enkephalin		
			E	I	N	E	I	N
Glucose [14]	E	11	9	1	1	10	1	0
	I	0	0	0	0	0	0	0
	N	3	3	0	0	2	1	0

E : Excitation I : Inhibition N : No Effect

表1 LHA,およびVMHニューロンに対するブドウ糖、モルフィンおよびエンケファリンの効果

E : 興奮、I : 抑制、N : 無効果。LHA : 視床下部外側野、VMH : 視床下部腹内側核、Glucose : ブドウ糖、Morphine : 塩酸モルフィン、Enkephalin : メチオニンエンケファリン。これら薬物がすべて投与できたニューロン数はLHAで18、VMHで14個。

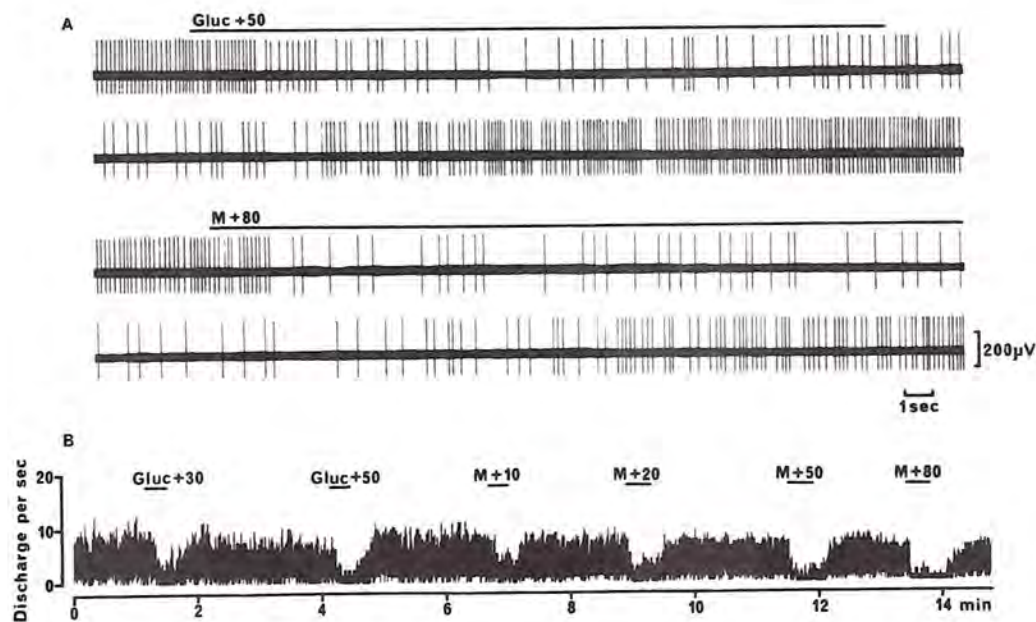


図1 LHAニューロンの単位放電に対するブドウ糖(Gluc)およびモルフィン(M)の作用

A : ブドウ糖(50 nA)投与(記録上の実線)による約2.5秒の潜時での放電頻度減少と投与中断後約12.5秒での対照の頻度への回復、ついでモルフィン(80 nA)投与による約2.5秒の潜時での放電頻度減少と投与中止後22秒での対照の頻度への回復。

B : Aと同じニューロン。ブドウ糖(30, 50 nA)およびモルフィン(10, 20, 50および80 nA)投与による量一反応的な放電頻度の減少。縦軸 : 放電数/秒、横軸 : 時間(分)。

ニューロンであった。14個のブドウ糖感受性ニューロン中13個がモルフィンにより放電頻度低下をきたし、1個は有意の変化を示さなかった。エンケファリンは、10個にブドウ糖やモルフィンと類似の放電頻度低下を、2個に放電頻度上昇をきたし2個には無効であった。2個の浸透圧受容器ニューロン中1個はモルフィンとエンケファリンにより活動上昇をきたし、1個は有意の変化を示さなかった。2個のブドウ糖非感受性ニューロンにはモルフィンおよびエンケファリンのいずれも無効であった。

図2Aは実際の単位放電の連続記録で、記録上の実線の部分でブドウ糖(50nA)とモルフィン(80nA)が微量投与されている。以下のすべての図において記録上の実線と数字はナロキソン以外の薬物の投与期間と電流値を示す。また記録上の点線と数字はナロキシソンの投与期間と電流値を示す。ブドウ糖投与開始後2.5秒の潜時で放電頻度の減少をきたし、投与中止後約12.5秒で投与前の対照の頻度に回復している。またモルフィンは約2秒の潜時で放電頻度の減少をきたし、投与中止後約22秒で投与前の頻度に回復している。BはAと同一ニューロンについてブドウ糖およびモルフィン投与による放電頻度の変化を、縦軸に放電数/秒を、横軸に時間をとり示したものである。まずブドウ糖を30と50nAで投与すると放電頻度は著明に減少している。次にモルフィンを10, 20, 50および80nAで投与すると量一反応的にブドウ糖の場合と類似の放電頻度減少を示している。またこのニューロンにNaCl電極からNa(30nA)またはCl(-30nA)を投与しても無効であった(図には示されていない)。したがってブドウ糖およびモルフィンの効果は電流または浸透圧上昇によるものではない。以上からこのニューロンは明らかにブドウ糖により特異的に活動の低下をきたすブドウ糖感受性ニューロンであり、しかもモルフィンによっても活動の低下をきたしていることになる。図3Aのニューロンではブドウ糖(30nA)およびモルフィン(10と30nA)により放電頻度の低下がみられ、さらにエンケファリンの10, 30および50nAでの投与によって量一反応的に放電頻度の低下を起こしている。またNa(20nA)およびCl(-20nA)の投与では放電頻度に変化がみられていない(Cl投与の部分は示されていない)。Bのニューロンではブドウ糖(30nA)、エンケファリン(30nA)およびモルフィン(30nA)いずれによっても放電頻度の減少をきたし、Na(30nA)およびCl(-30nA)では変化がみられない。次にモルフィン拮抗剤であるナロキソン(10nA)投与中(点線部分)に30nAの電流で約40秒間、エンケファリンおよびモルフィンの順序で投与したが、いずれによっても放電頻度にほとんど変化がみられなかった。Bの下の図は上の連続記録でまだナロキソン投与中にブドウ糖を30nAで約45秒間投与するとナロキソン投与前のブドウ糖投与の場合と全く同様の放電頻度減少がみられた。さらにナロキソン投与中止後に今度は、30nAの電流でブドウ糖、モルフィンおよびエンケファリンの順序で投与するといずれによっても放電頻度の減少をきたした。これらの事実はLHAブドウ糖感受性ニューロンは明らかにモルフィ

ンおよびエンケファリンにより量一反応的にブドウ糖と同様の活動低下を示し、ナロキソンはモルフィンおよびエンケファリンの作用には拮抗するが、ブドウ糖の作用には影響を及ぼさないことを示す。これらのことからLHAブドウ糖感受性ニューロンはブドウ糖の作用部位と異なるモルフィンおよびエンケファリンに対する受容器を有すると考えられる。

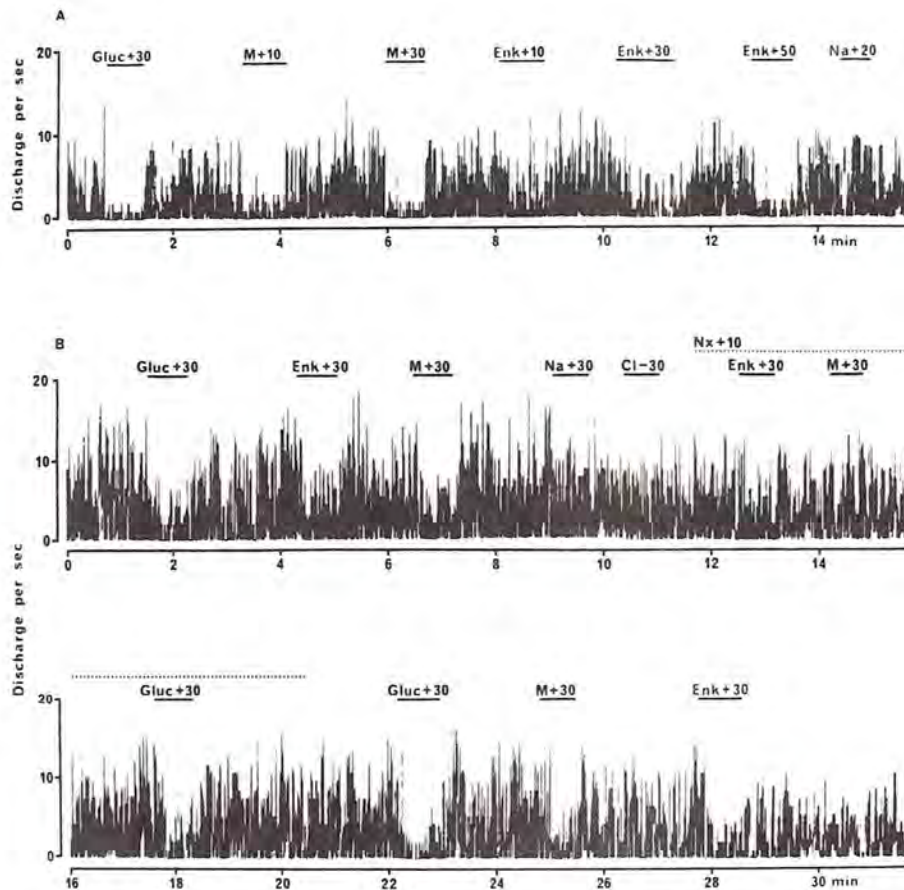


図2 LHAブドウ糖感受性ニューロンの単位放電に対するブドウ糖、モルフィン、エンケファリン(Enk)およびナロキソン(Nx)の効果

A:ブドウ糖(30nA)による放電頻度の減少とモルフィン(10, 30nA)およびエンケファリン(10, 30, 50nA)による量一反応的な放電頻度の減少。本ニューロン活動はNa(20nA)およびCl(-20nA)で全く影響を受けなかったため、上述の抑制効果は薬物作用による。

Cl(-20nA)投与の記録は示されていない。

B:Aとは別のブドウ糖感受性ニューロン。上;ブドウ糖(30nA)、エンケファリン(30nA)およびモルフィン(30nA)による放電頻度の減少。Na(30nA)およびCl(-30nA)は無効であるから上述の効果は薬物による。ナロキソン(10nA)同時投与によるエンケファリン(30nA)およびモルフィン(30nA)の放電頻度減少作用の遮断。下;上の連続記録。ナロキソン投与中でのブドウ糖(30nA)による放電頻度減少は前後の単独投与によるそれと同じ。ナロキソン投与中止後のモルフィン(30nA)およびエンケファリン(30nA)の放電頻度減少作用の回復。

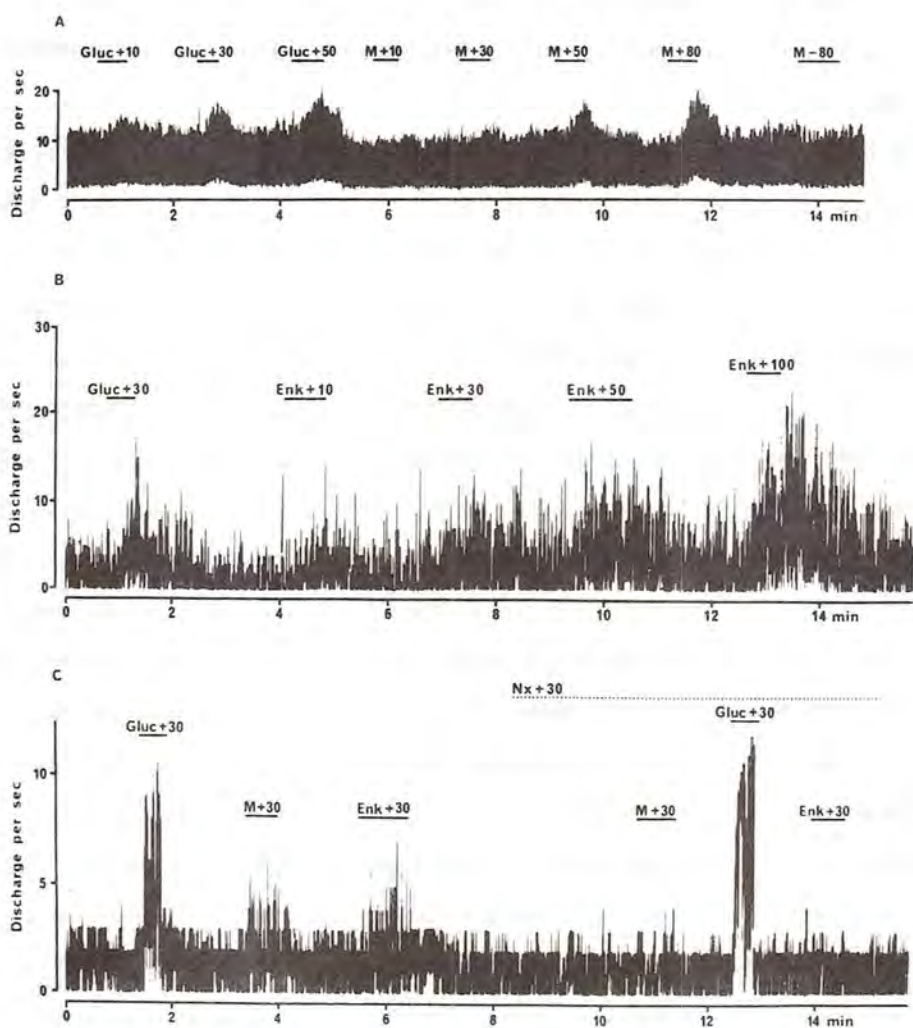


図3 3個のVMHブドウ糖受容器ニューロンの単位放電に対するモルフィン、エンケファリンおよびナロキソンの作用

A: ブドウ糖 (10, 30, 50 nA) およびモルフィン (10, 30, 50, 80 nA) 投与による量一反応的放電頻度上昇。

B: ブドウ糖による放電頻度上昇とエンケファリン (10, 30, 50, 100 nA) による量一反応的な放電頻度上昇。

C: ブドウ糖 (30 nA)、モルフィン (30 nA) およびエンケファリン (30 nA) による放電頻度上昇。同時投与ナロキソン (30 nA) によるモルフィン (30 nA) およびエンケファリン (30 nA) の放電頻度上昇作用の遮断。ブドウ糖による放電頻度上昇はブドウ糖単独投与の場合と同程度。

## 2) VMH ブドウ糖受容器ニューロン

VMH ブドウ糖受容器ニューロンの大多数 (80%以上) はモルフィンおよびエンケファリンによりブドウ糖と同様の活動上昇をきたすオピエート感受性をもつことが明らかとなった。さらにナロ

キソンはブドウ糖の作用には無効でモルフィンおよびエンケファリンの作用のみに拮抗することも判明した。またモルフィンおよびエンケファリン作用の潜時と後効果はLHAブドウ糖感受性ニューロンの場合とほぼ同様であった。

表1下からわかるようにVMH内でブドウ糖を微量投与できた総数14ニューロン中11個に活動上昇がみられ、3個には変化がなく、活動低下をきたすものはなかった。ブドウ糖により活動上昇をきたすニューロンはNaおよびClいずれにも応答しなかったため、ブドウ糖受容器ニューロンである。これら11個のブドウ糖受容器ニューロン中9個がモルフィンによりブドウ糖の場合と類似の放電頻度の上昇を、1個には放電頻度低下をきたし、1個には変化がみられなかった。エンケファリンでは11ニューロン中10個がブドウ糖およびモルフィンの場合と類似の放電頻度上昇をきたし、残り1個には無効であった。3個のブドウ糖非感受性ニューロンはモルフィンにより放電頻度の上昇を示した。またこれらニューロンはエンケファリンにより2個に放電頻度上昇、1個に頻度低下をきたした。図4A、BおよびCはそれぞれ別の3個のブドウ糖受容器ニューロンに対するモルフィン、エンケファリンおよびナロキソンの作用を示している。Aではブドウ糖(10, 80 および 50 nA) およびモルフィン(10, 30, 50 および 80 nA) 投与により、いずれも量-反応的に放電頻度上昇を起こしている。またモルフィン電極に-80 nAで40秒間通電しても放電頻度の変化はなかったためブドウ糖およびモルフィンの作用は電流によるものではない。Bはブドウ糖(30 nA)により、放電頻度上昇をきたすブドウ糖受容器ニューロンで、エンケファリンを10, 30, 50 および 100 nAで微量投与するとブドウ糖と同様の量-反応的な放電頻度上昇を示している。さらにCではブドウ糖、モルフィンおよびエンケファリンを30 nAでそれぞれ30秒、35秒および50秒間投与してあるがいずれも放電頻度上昇を示している。次にナロキソンを30 nAで投与中(点線部分)に30 nAの電流でモルフィン、ブドウ糖およびエンケファリンの順序で投与するとブドウ糖の放電頻度上昇には変化がなく、モルフィンとエンケファリンによる放電頻度上昇はほとんど消失した。以上からVMHブドウ糖受容器ニューロンはブドウ糖の場合と同様に量-反応的に放電頻度上昇を示し、またナロキソンはモルフィンとエンケファリンの作用を遮断するが、ブドウ糖の作用には影響を及ぼさないことが明らかである。これらの事実からブドウ糖受容器ニューロンにおいてもブドウ糖と別の、モルフィンおよびエンケファリンに特異的な受容器の存在が考えられる。

#### B. 摂食行動に対するモルフィンの影響

ラットを明(6.00-18.00時)と暗(18.00-6.00時)環境下でレバー押しにより摂食および飲水する条件下で飼育した。飼育開始後1週間すると摂食および飲水パターンは暗期集中(約80%)の一定のパターンを示すようになった(図1.B)。このようなラットにモルフィン(5mg/kg~40mg/kg)を皮下投与すると飲水量は変化しないが摂食量は量-反応的に減少した。また摂食および飲水パタ

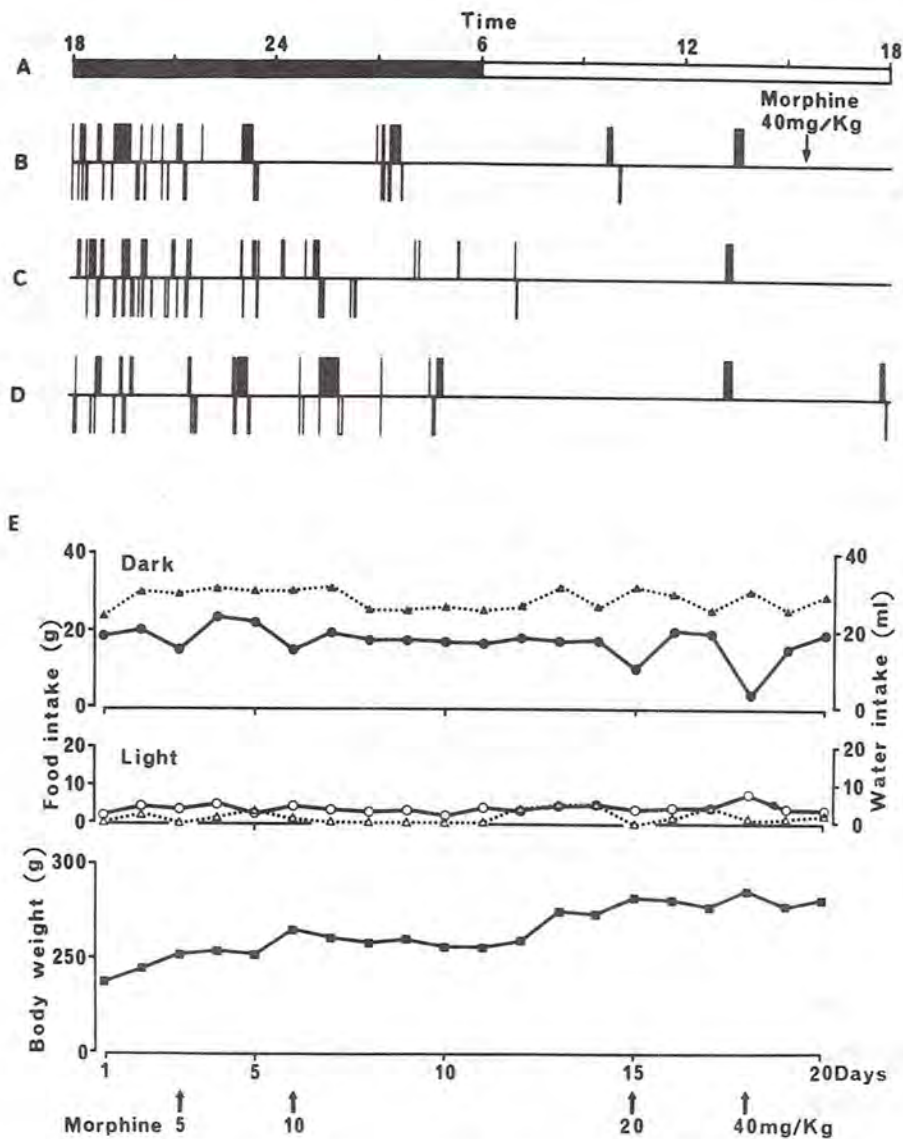


図 4 モルフィン皮下投与のラットレバー押し摂食および飲水行動に及ぼす影響

A: 1日の明暗サイクルを示す。左半分(黒色部)は暗期(18.00-6.00時)で右半分(白色部)は明期(6.00-18.00時)。

B, C, D: モルフィン投与前後の3日間の暗と明期におけるレバー押し摂食(上向き振れ)と飲水(下向き振れ)パターン。Aの条件下で飼育開始1週間後の暗期集中(約80%)のレバー押し摂食および飲水パターン、矢印でモルフィン(40mg/Kg)皮下投与。その後2日間のレバー押し摂食および飲水パターンおよび回数に著明な変化は見られない(C, D)。

E: 上、暗期の摂食量(実線)と飲水量(点線)。中、明期の摂食量(実線)と飲水量(点線)。下、暗期終了時に測定された体重。上と中の縦軸の左と右はそれぞれ摂食量(g)と飲水量(ml)。下の縦軸は体重(g)。下の横軸は上と中にも共通。下の各矢印でモルフィン5, 10, 20 および40mg/Kgを皮下投与。投与当日暗期の摂食量のほぼ量一反応的な減少。明期の摂食量および明暗期いずれの飲水量にも著明な変化はない。10mg/Kgおよび40mg/Kg投与当日にわずかな体重増加。

ーンにも有意の変化はなかった。図1にはその一例が示されている。Aの左半分(黒色部)と右半分(白色部)はそれぞれ暗期(18.00-6.00)と明期(6.00-18.00時)を示す。B、CおよびDには、Aの環境下でのモルフィン(40mg/kg)皮下投与前後の3日間のレバー押し摂食(上向き振れ)および飲水(下向き振れ)パターンの記録が示してある。Bの矢印の時間(15.30時)にモルフィン(40mg/kg)を皮下投与してあるが、投与前の約24時間(B)、投与後24時間目まで(C)および24時間目から48時間目まで(D)の摂食および飲水パターンに大きな差異はみられなかった。Eの上、中および下にはB、CおよびDと同様にしてモルフィンを5mg、10mg、20mgおよび40mg/kgをそれぞれ下の矢印の時間に皮下投与したときの摂食量、飲水量および体重の変化を示してある。Eの上と中にはそれぞれ午前6時(暗期終了時)と午後6時(明期終了時)に測定した摂食量(実線)および飲水量(点線)をそれぞれ縦軸の左と右に、時間を横軸にとって示してある。E下には午後6時(明期終了時)に測定した体重量を示してある。E上では5mg、10mg、20mgおよび40mg/kgのモルフィン皮下投与により、投与直後の暗期の摂食量には投与前日の暗期のそれよりそれぞれ5.3、6.7、6.9および15.8%の減少がみられる。このようにすべての例で皮下投与モルフィンによりほぼ量-反応的な摂食量の減少がみられた。しかし飲水量、摂食および飲水の暗期集中パターンおよび回数にはほとんど変化を起さなかった(B、CおよびD)。ただ少量ではあるが体重増加がみられた。E中に示すようにモルフィン投与前後の明期の摂食および飲水量には本実験での投与量ではほとんど変化をみなかった。以上からモルフィンによる摂食量の減少は運動活動の抑制によるものではないことは明らかである。また体重の増加はモルフィンの消化管運動抑制作用にもとづくものと考えられる。

### Ⅲ 考 察

#### A. 視床下部ニューロンに対するモルフィンおよびエンケファリンの作用

多連微小電極法による微量薬物を直接ニューロンに作用させる実験からLHAブドウ糖感受性ニューロンおよびVMHブドウ糖受容器ニューロンはモルフィンおよびエンケファリンによって、それぞれブドウ糖と類似の量-反応的な活動低下および上昇を起こすオピエート感受性を有することが判明した。Kerrら(1974)は静脈内投与モルフィンによるLHAニューロンの放電頻度低下とVMHニューロンの放電頻度上昇というモルフィンの相反的效果を報告している。そして彼らはLHAニューロンの活動低下の潜時はVMHニューロン活動上昇のそれより1.4~1.8秒先行することから、VMHニューロンの活動上昇はLHAニューロンのモルフィンによる抑制のために二次的に起こる脱抑制であろうと説明している。しかし本研究からニューロン膜への直接微量投与モルフィンはLHAブドウ糖感受性およびVMHブドウ糖受容器ニューロンに直接作用すること、

両作用のナロキソンによる拮抗および潜時、後効果などの時間経過に有意の差異のないことなどが判明したのでモルフィンのVMHニューロンへの促進作用は二次的なものではなく直接作用によるものと考えられる。モルフィン拮抗剤がブドウ糖の作用には無効でモルフィンとエンケファリンの作用だけに拮抗することから、視床下部化学受容ニューロンにおけるブドウ糖の作用部位または受容器とモルフィンおよびエンケファリンの受容器は別のもので、その作用機序などに何らかの相違が示唆される。脳幹や大脳皮質ニューロンに対してモルフィンは抑制または促進作用を有するが、ナロキソンは抑制作用のみに拮抗し、促進作用には無効であると報告されている (Bramwell と Bradley, 1974 ; Satoh ら, 1974)。一方脊髄内のある種のレンショウ細胞に対するモルフィン促進作用へのナロキソン拮抗性が観察されている (Davies と Duggan, 1974, Davies と Dray, 1976)。視床下部におけるブドウ糖とモルフィンまたはエンケファリンの作用部位の相違を明らかにするにはブドウ糖とモルフィンまたはエンケファリンの同時投与およびモルフィンとエンケファリンの同時投与実験などを行う必要がある。また内因性モルフィン様物質であるエンケファリンをはじめとするエンドルフィン系は従来のオピエート受容器の分布とよく一致して視床下部、辺縁系および錐体外路系の中核などに非常に高濃度に存在する (Simantov ら 1976, Hong ら, 1977)。結局モルフィンやエンケファリンなどのオピエート物質の作用部位の一つは視床下部であり、摂食行動をはじめとする諸種情動行動の重要な調節因子であろうと推察できる。

#### B. 摂食行動に対するモルフィンの作用

一定の明暗環境下で、レバー押し摂食および飲水する条件のもとで飼育したラットにモルフィンを皮下投与すると量一反応的に摂食量の減少をきたすことが判明した。この摂食量の減少はモルフィンによる運動量低下によらないことはレバー押し摂食および飲水のパターン (暗期集中型)、回数および飲水量にほとんど変化のみられないことから明らかである。また本研究でのモルフィンの投与量は5~40mg/kgの範囲であったが、この範囲の投与量では運動活動は抑制に続き促進されるといわれている (Babbini と Davis, 1972)。摂食量の減少はレバー押し回数に変化がないので摂食回数の減少によるのではなく1回の摂食量の減少によるものである。これはモルフィンによりVMHニューロン活動が上昇していることによるのであろう。一方ラットのVMH破壊による多食と肥満は摂食回数の増加によるのではなく1回の摂食量が正常の場合の1.5~3倍になるためであり、これはVMHへの内部環境変化のシグナルが無効になり、満腹感に対する感受性は低下するが、外界からのシグナルに対してはかえって過敏になっていることと関連する (Grossman, 1966)。ヒトの多食肥満の患者もこれに非常によく似ている。すでにモルフィンによる摂食量減少は報告されていたがとくにその作用部位、意義などについて論じられることはなかった (Yanaura ら, 1975, Risner と Khavari, 1973)。またLHAとVMH内には複合化学受容器の性質を有するブド



ウ糖感受性および受容器ニューロンが明らかにされている。

われわれは過去十数年の研究から、摂食行動の動機づけから表出という一連の神経機構は、i) LHA 内の複合化学受容器の性質を有するニューロンが空腹物質としての遊離脂肪酸や満腹物質としてのブドウ糖、その他インシュリン、成長ホルモンなどの濃度や胃の拡張の度合などの内因性入力および視覚、味覚、嗅覚などの感受性からの外因性入力の受容。ii) LHA 内マイクロ神経回路によるこれら諸入力にもとづく情報処理の結果、動物に摂食行動開始のための動機づけの発生。iii) 動機づけという入力を受けて LHA を中心として大脳皮質の前頭葉などの連合野、辺縁系、線条体などとの間に形成されるマクロ神経回路によるさらに高次の統合。iv) iii) の統合の結果は最終的には皮質運動野などの運動中枢への入力となり、餌をとって食べるという最終の出力、摂食行動の表出としての完遂となるという考えに到達している (Oomura ら、1970、Ono と Oomura、1975、Oomura ら、1975、Ono ら、1976、Oomura ら、1977)。

以上から、本研究結果は上述の摂食行動の神経機構において、その作用部位と生理機能が重視されている内因性モルフィン様物質が新しい調節因子となることをみいだした点で、その生体内分布および動態と考え合わせて、非常に興味深い。

#### IV 要 約

ラットを用いて急性実験では摂食中枢 (LHA) および満腹中枢 (VMH) ニューロンのモルフィンおよびエンケファリンに対する感受性を、慢性実験ではモルフィンのレバー押し摂食および飲水行動に及ぼす影響を調べた。

1. モルフィンおよびエンケファリンは大多数の LHA ブドウ糖感受性および VMH ブドウ糖受容器ニューロンに対してそれぞれ量-反応的な活動の抑制と促進作用を及ぼした。
2. ナロキソンはいずれのブドウ糖作用にも無効でモルフィンとエンケファリンの作用のみに拮抗することからブドウ糖作用部位とは別の受容器の存在が判明した。
3. 皮下投与モルフィン摂食および飲水の回数、パターンおよび飲水量には無効で、摂食量のみを抑制した。

以上から新しい視床下部性摂食行動の調節因子として内因性モルフィン様物質の重要性を提唱した。

#### V 生体老化研究との接点

最近加齢とともに増加するために問題となっている種々の視床下部性疾患の中でも心臓血管系障害や糖尿病は肥満に密接に関係している。肥満は生体のエネルギー平衡の恒常性維持機能の障害に

起因する。このエネルギー平衡の維持にとって摂食行動とエネルギー利用の調節は最も重要である。

本研究から視床下部にはオピエート感受性ニューロンが存在し、モルフィンは運動活動低下をもなわなない摂食抑制を起こし得ることが判明した。耽溺性という副作用のない内因性モルフィン様物質が開発されれば上述の肥満の予防と治療に大いに役立つと思われる。

## 文 献

- Anand, B. K. & Brobeck, J. R. (1951). Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J. Biol. Med.* 24, 123-140.
- Anand, B. K., Chhina, G. S., Sharma, K. N., Dua, S. & Singh, B. (1964). Activity of single neurons in the hypothalamic feeding centers: effect of glucose. *Am. J. Physiol.* 207, 1146-1154.
- Babbini, M. & Davis, W. M. (1972). Time-dose relationships for locomotor activity effects of morphine after acute or repeated treatment. *Br. J. Pharmac.* 46, 213-224.
- Bramwell, G. J. & Bradley, P. B. (1974). Actions and interactions of narcotic agonists and antagonists on brain stem neurones. *Brain Res.* 73, 167-170.
- Davies, J. & Dray, A. (1976). Effects of enkephalin and morphine on Renshaw cells in feline spinal cord. *Nature, Lond.* 262, 603-604.
- Davies, J. & Duggan, A. W. (1974). Opiate agonist-antagonist effects on Renshaw cells and spinal interneurones. *Nature, Lond.* 250, 70-71.
- Grossman, S. P. (1966). The VMH: a center for affective reactions, satiety, or both? *Physiol. Behav.* 1, 1-10.
- Hong, J. S., Yang, H.-Y. T., Fratta, W. & Costa, E. (1977). Determination of methionine enkephalin in discrete regions of rat brain. *Brain Res.* 134, 383-386.
- Hughes, J., Smith, T. W., Kosterlitz, H. W., Fothergill, L. A., Morgan, B. A. & Morris, H. R. (1975). Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature, Lond.* 258, 577-579.
- Kerr, F. W. L. & Pozuelo, J. (1971). Suppression or reduction of morphine dependence in rats by discrete stereotaxic lesions in the hypothalamus. *Fed.*

Proc. 30, 375.

- Kerr, F.W.L., Triplett, J.N. Jr. & Beeler, G.W. (1974). Reciprocal (push-pull) effects of morphine on single units in the ventromedian and lateral hypothalamus and influences on other nuclei: with a comment on methadone effects during withdrawal from morphine. *Brain Res.* 74, 81-103.
- Larsson, S. (1954). On the hypothalamic organization of the nervous mechanism regulating food intake. *Acta Physiol. Scand.* 32 (Suppl. 115), 1-63.
- Marshall, N.B., Barnett, R.J. & Mayer, J. (1955). Hypothalamic lesions in gold thioglucose injected mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 90, 240-244.
- Miller, N.E. (1960). Motivational effects of brain stimulation and drugs. *Fed. Proc.* 19, 846-854.
- Ono, T. & Oomura, Y. (1975) Excitatory control of hypothalamic ventromedial nucleus by basolateral amygdala in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 3 (suppl. 1), 37-47.
- Ono, T., Oomura, Y., Sugimori, M., Nakamura, T., Shimizu, N., Kita, H. & Ishibashi, S. (1976). Hypothalamic unit activity related to lever pressing and eating in the chronic monkey. In *Hunger: Basic Mechanisms and Clinical Implications*, ed. Novin, D., Wyrwicka, W. & Bray, G.A., pp. 159-170. New York: Raven Press.
- Oomura, Y. (1976). Significance of glucose, insulin, and free fatty acid on the hypothalamic feeding and satiety neurons. In *Hunger: Basic Mechanisms and Clinical Implications*, ed. Novin, D., Wyrwicka, W. & Bray, G.A., pp. 145-157. New York: Raven Press.
- Oomura, Y., Nakamura, T. & Manchanda, S.K. (1975). Excitatory and inhibitory effects of globus pallidus and substantia nigra on the lateral hypothalamic activity in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 3 (Suppl. 1), 23-36.
- Oomura, Y., Ono, T., Ohta, M., Nishino, H., Shimizu, N., Ishibashi, S., Kita, H., Sasaki, K., Nicolaidis, S. & Van Atta, L. (1977). Neuronal activities in feeding behavior of chronic monkeys. In *Food Intake and Chemical Senses*, ed. Katsuki, Y., Sato, M., Takagi, S.F. & Oomura, Y., pp. 505-524. Tokyo: Tokyo Univ. Press.

- Oomura, Y., Ono, T. & Ooyama, H. (1970). Inhibitory action of the amygdala on the lateral hypothalamic area in rats. *Nature, Lond.* 228, 1108-1110.
- Oomura, Y., Ono, T., Ooyama, H. & Wayner, M.J. (1969). Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature, Lond.* 222, 282-284.
- Oomura, Y., Ooyama, H., Sugimori, M., Nakamura, T. & Yamada, Y. (1974). Glucose inhibition of the glucose-sensitive neurone in the rat lateral hypothalamus. *Nature, Lond.* 247, 284-286.
- Oomura, Y., Ooyama, H., Yamamoto, T., Naka, F., Kobayashi, N. & Ono, T. (1967). Reciprocal relationship of the lateral and ventromedial hypothalamus in the regulation of food intake. *Physiol. Behav.* 2, 97-115.
- Risner, M.E. & Khavari, K.A. (1973). Morphine dependence in rats produced after five days of ingestion. *Psychopharmacologia* 28, 51-62.
- Satoh, M., Zieglgänsberger, W., Fries, W. & Herz, A. (1974). Opiate agonist-antagonist interaction at cortical neurones of naive and tolerant/dependent rats. *Brain Res.* 82, 378-382.
- Simantov, R., Kuhar, M.J., Pasternak, G.W. & Snyder, S.H. (1976). The regional distribution of a morphinelike factor enkephalin in monkey brain. *Brain Res.* 106, 189-197.
- Yanaura, S., Tagashira, E. & Suzuki, T. (1975). Physical dependence on morphine, phenobarbital and diazepam in rates by drug-admixed food ingestion. *Japan. J. Pharmacol.* 25, 453-463.

## 討 論

○井村裕夫(京大・医)： エンドルフィンなどの neuropeptide の作用機序には大へん興味ある問題があります。今のお仕事で、single neuron でおやりになっていますから、一応直接作用が考えられると思います。しかし、例えば enkephalin の効果が dopamin のブロッカーによって、ブロックされるということを検討されましたか。たとえば、もう一つ neuron が介在しているという可能性ですね、それは如何でしょうか。

□小野武年(富山医薬大・医)： それは十分考えられます。近くの interneuron にそういう物質が作用して、実際に記録中の neuron に結合している神経終末からの transmitter 放出に変

化が起こる可能性を絶対に否定することはできません。しかしこのようなきれいな single unit discharge (300 $\mu$ V 以上)が記録できるとは電極の先端と記録中の neuron との距離は10 $\mu$ 以下と考えられ、一番近い neuron に direct に作用したと考えた方が妥当のように思われます。今後 dopamine など transmitter と考えられる薬物とその拮抗剤、morphine, enkephalin などの内因性オピエート様物質、オピエート拮抗剤、ブドウ糖などを種々の組み合わせで同時投与実験を行う必要があると思います。このような実験により井村先生御指摘の直接作用の問題、receptor の性質、作用機序などを明らかにできるのではないかと思います。

○矢後長純(聖マリアンナ医大): free fatty acid の出どころについてであります、これは、食事との関係で御説明になりましたので、私は、食事から来る free fatty acid だと思ってお聞きしましたが、そうでしょうか?

□大村 裕(九大・医): そうでなくて、脂肪細胞からの lipolysis によって出てきたものです。

○矢後: 小腸でのトリグリセリドへの再合成のようなシステムに問題があると思ったのですが、そういうことは一切関係ないのですね。たとえば、老年者の小腸壁における、トリグリセリドの合成能力が落ちて、free fatty acid が増加しているとか、そういったこととの関連はないのですね。

□大村: 考えられます。加齢とともに肥満が起ってくる機序の一つとして、free fatty acids が血中に増加するのであれば。

○矢後: その free fatty acid の炭素鎖の長さというのは。

□大村: パルミチン酸が主です。オレイン酸もあります。

### 3 a. 老化と視床下部下垂体系ホルモン

塩野 義 研

伊 藤 真 次

下垂体は神経下垂体と腺下垂体とにわかたれ、前者からは vasopressin と oxytocin が、後者からは ACTH, TSH, GH, FSH, LH, prolactin および MSH が分泌されることがわかっていたが、最近になって腺下垂体からはこれらのホルモンに加えて、 $\beta$ -lipotropin ( $\beta$ -LPH)、 $\beta$ -endorphin, enkephalin など分泌されることが明らかになった。おそらく巨大分子の前駆タンパクから、一つには ACTH,  $\alpha$ -MSH, corticotropin-like intermediate peptide (CLIP) ができ、他方には  $\beta$ -LPH,  $\beta$ -MSH, endorphin, enkephalin ができるものと考えられる。

**視床下部向下垂体ホルモン** 神経下垂体ホルモンは視床下部の視索上核と室傍核で産生され、下垂体後葉に輸送されてそこにたくわえられ、必要に応じて血液中に放出される。

一方、腺下垂体ホルモンの分泌は、それぞれのホルモンに対応する放出ホルモンあるいは抑制ホルモンによって調節をうけている。その研究は1977年度ノーベル賞を受けた Guillemin と Schally、その他多くの学者によってすすめられ、TRH (thyrotropin-releasing hormone), LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone および somatostatin の化学構造が明らかにされ、また MIH (MSH release-inhibiting hormone) についても一応その構造がわかったし、PIH (prolactin release-inhibiting hormone) は dopamine が主体で、 $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) にも PIH 作用のあることが示された。CRH (corticotropin-releasing hormone) と GRH (growth hormone-releasing hormone) の化学的な本体はまだわかっていないが、それらが解明される日も遠くないものと期待したい。

このようにいくつかの放出ホルモンあるいは抑制ホルモンが純粋な化学物質として合成され、研究に利用されるようになるとともに、下垂体に対する調節様式が以前に考えられていたような簡単なものでないことがわかった。すなわち、TRH は単に TSH の放出を起こすだけでなく、prolactin の放出に対しても生理効果をもっており、LHRH は LH とともに FSH の放出をうながすし、somatostatin は GH の放出を抑制する以外に TSH の放出に対しても抑制効果をもっているし、TRH に対しても抑制作用がある。また、 $\beta$ -endorphin と enkephalin は prolactin

と GH の放出を起こすことがわかった。

**脳内のホルモン** 近年、免疫組織化学と放射免疫測定法が急速に進歩し、腺下垂体ホルモンが脳の組織内や髄液にも存在することが明らかになった。

視床下部と腺下垂体とを連絡する下垂体門脈血管は、視床下部で産生された放出ホルモンおよび抑制ホルモンを下垂体に向けて輸送する経路として知られているが、この門脈系には逆方向に、すなわち下垂体から視床下部正中隆起に向う血流のあることがわかった。したがって、下垂体ホルモンの一部は門脈血管によって正中隆起の毛細血管網に入り、おそらく tanycyte に吸収されて第三脳室へ送られるらしい。このことから、下垂体ホルモンは単に末梢効果をもつだけでなく、中枢性にも作用すると考えられる。

また、化学構造が明らかになった TRH、LHRH、somatostatin、MIH などのいわゆる視床下部ホルモンが、視床下部にあるだけでなく脳内にひろく分布しており、神経調節物質としてはたらくと考えられるようになった。加えて脳内には、松果体で産生される melatonin その他の indole 化合物や vasotocin があるし、そのほか VIP (vasoactive intestinal polypeptide)、cholecystokinin、substance P、neurotensin、angiotensin などいろいろなホルモン様ペプチドがあって、これらはいずれも脳の機能を調節していることがわかった。

**ストレス反応** ストレスは各種の有害刺激によって生理活動の安定した平衡に破綻を来した状態であるといえよう。この場合、最初に問題になるのは刺激が受容器を介して中枢に及ぼす影響である。Selye はとくに下垂体副腎皮質系の活動化を重要視し、副腎皮質ホルモンの分泌亢進がストレス反応の本質であるとみなした。しかし、ストレスにさいして放出されるホルモンは ACTH だけでなく、catecholamine、vasopressin、MSH、 $\beta$ -LPH、 $\beta$ -endorphin、enkephaline、GH、prolactin など多数にあり、またその分泌には刺激の種類による特異性のあることが確かであるから、Selye の考えは修正されなければならない。とくに注目すべきことは、これらのホルモンが一つには体性にはたらいて危害に対する防衛に必要なエネルギーの供給に役立つが、より重要なことはこれらのホルモンが中枢に作用して適応性行動を起こすことである。

ACTH/MSH は注意力を増し、動機づけと学習に影響し、vasopressin は記憶の固定と想起に関係する。catecholamine は中枢に覚醒状態をよび起こすから、これらはストレス刺激に積極的に対応する過程を促進する。 $\beta$ -LPH を母体とする  $\beta$ -endorphin と enkephalin には鎮痛効果があるから、ストレス防衛に大きな役割を演じるといえよう。GH はおそらくエネルギー基質の提供にあずかると考えられる。哺乳動物における prolactin の生理作用は生殖系に関するもの

外はまだわかっていないが、下等脊椎動物についてみると、広塩度性魚類が淡水へ移動するとき、また両生類が陸地から水中へ移動するときの適応性変化を起こし、鳥類では渡りの準備としての脂肪沈着や渡りの前のいらだちに prolactin が重要であるから、哺乳動物でも新しい環境条件への生理的適応に何か大きい役割を演じているかも知れないが、これについて現在よくわかっていない。

要するに、ストレスにさいして放出される下垂体ホルモンは単に末梢組織で作用を発揮するだけでなく、その中枢効果を注目する必要がある。

そこで、これらのホルモンの産生と放出が老化によってどんな変化を起こすかについて述べなければならないが、この分野の研究はきわめて少なく、現在のところ結論らしいものは得られていないから、この問題について今後の活発な研究の進展が望まれる。

**老化と下垂体副腎皮質系** 若いラットと老化ラットに慢性ストレス（20日間にわたって毎日2回、2時間ずつの緊縛）を負荷して副腎皮質機能に及ぼす影響を調べた Riegle<sup>1)</sup> の報告によると、このストレスに対する副腎皮質反応はしだいに低下するが、その低下は若いラットのほうが老化ラットより大きく、したがって老化ラットでは corticosterone のフィードバック抑制機構が低下しているという。老化ラットで下垂体副腎皮質系のネガティブフィードバック調節能が低下することは Hess ら<sup>2), 3)</sup> によっても報告された。

一方、Tang と Phillips<sup>4)</sup> は下垂体副腎皮質系機能の年齢による変化をみるため、ラットにエーテルストレスを負荷して血漿 corticosterone と ACTH を測った結果、ACTH の基礎値は年齢とともに上昇し、これには副腎皮質の退行性変化との間に関係があったが、corticosterone は基礎値にも、ストレスによる上昇にも年齢による差がなかったから、下垂体副腎皮質系の機能は老化によってほとんど障害をきたさないとみなされた。

ヒトについて Blichert-Toft と Hummer<sup>5)</sup> は老年者で外科手術間に ACTH 予備能が障害されるか、また手術後 ACTH 予備能が消耗するかを調べた。それによると、外科手術による ACTH 放出反応は若年者と老年者との間に差がないし、手術後5日に metyrapone 試験をして血漿 ACTH 反応をみても、老年者と若年者との間に違いがなかった。それゆえ、ヒトでは高年齢者でも手術侵襲によって ACTH 予備能が障害をうけることがなく、また ACTH の消耗もないと考えられる。

インスリンの静脈内投与による cortisol 反応が高齢者でも変わりなく、副腎皮質反応には年齢による変化がないという報告もある<sup>6)</sup>。

**老化と prolactin の分泌** 80 歳以上の老人の下垂体を組織学的に調べた Kovacs ら<sup>7)</sup> によると、前葉には prolactin 分泌細胞が多数にみいだされ、その分布、顆粒、免疫反応性に老化に



よる退行がみられず、高年者でも prolactin は分泌されるとみなされた。

ヒトの血漿 prolactin 濃度を測定した Vekemans と Robyn<sup>8)</sup> の報告をみると、女では年齢が高くなるにしたがってしだいに低下し、ほぼ成人男子の値と同じになるが、男では高齢になると軽度ながら上昇するという。女で年齢とともに prolactin の分泌が減少するのは、おそらく卵巣の estrogen 分泌能が低下するためと考えられる。いずれにしても prolactin の分泌は、ACTH と同様に老化によって大きい影響をうけないらしい。

**老化と GH の分泌** ACTH や prolactin と違って、GH の分泌は高齢者で明らかに減少するといわれている。Muggeo ら<sup>6)</sup> によると、インスリンの静脈内注射による血漿 GH 反応の最高値は、20～34 歳で  $46.5 \pm 7.37 \text{ ng/ml}$ 、35～49 歳で  $30.0 \pm 5.35$ 、53～84 歳で  $14.3 \pm 2.39$  であって、年齢がすすむにしたがって大きく低下している。なお、インスリンによる低血糖効果も年齢が高くなるとともに小さくなるから、高年者でインスリンに対する GH 放出反応が小さくなるのには、一部このことが関係しているかも知れない。

これに反して Kalk ら<sup>9)</sup> は、63 歳から 99 歳までの 30 人の高年者でインスリン低血糖に対する GH 分泌反応を調べ、平均年齢 32.7 歳の若い人 26 名の成績と比較したところ、その反応に差をみとめなかったというから、前述の Muggeo らの報告と一致しない。どうしてこのような違った成績が得られたのか、その理由は明らかでない。

GH の自発性分泌には睡眠が関係しており、高年者では睡眠による血漿 GH 値の上昇が小さいか、あるいは消失する<sup>10)</sup>。これは高年者で徐波睡眠が減少する<sup>11)</sup>ためらしい。ストレスによる GH の放出も老化によって少なくなると予想されるが、これを証明した文献は見当たらない。

**老化と gonadotropin の分泌** 老化によって視床下部の下垂体性腺系に対する調節能が低下すると一般に考えられている。Riegler ら<sup>12)</sup> は生後 4 か月の若いラットと 26 か月の老化したラットから得た視床下部抽出物の LHRH および PIH 活性を *in vitro* 法で比較した結果、老化オスラットの視床下部抽出物による下垂体 LH の放出は、若いラットのそれのおよ  $\frac{1}{2}$  にすぎないこと、老化ラットの視床下部抽出物の PIH 活性も減少していること、さらに下垂体の LHRH に対する反応をみると、これも老化ラットの下垂体では LH 分泌能が低下していることをみとめた。

Watkins ら<sup>13)</sup> は 4～6 か月の若いラットと 23～30 か月の老化ラットに LHRH を注射して、血漿 LH の上昇反応をみた。その結果、老化するにしたがって LHRH による LH 放出反応が低下し、また性 steroid での前処置による LHRH に対する感受性の亢進も若いラットでは顕著であるが、老化ラットでは効果が小さくなっていったという。

性腺の分泌能が老化によって低下することについて多数の文献があるが、ここには最近の1~2の報告をあげるにとどめたい。MillerとRiegler<sup>14)</sup>は3~6か月の若いラットと20~30か月の老化したラットを比較して、血漿 testosterone 濃度が老化ラットで低いこと、hCG注射後の血漿 testosterone 値の上昇が低いことをみとめ、老化ラットでは精巣の分泌と反応性が低下していることを明らかにした。ChanとLeatham<sup>15)</sup>はメスラットで実験をして、老化したものでは4か月の若いものにくらべ血漿 progesterone 値がはるかに低く、かつ gonadotropin に対する卵巣の反応が低下していることをみとめた。しかし、<sup>3</sup>H-pregnenolone を前駆物質として用い、in vitro で卵巣による steroid 産生能をみると、18か月のラットの卵巣では progesterone, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone および androgen の産生がむしろ上昇していた。ヒトの卵巣は高齢になるとともに estrogen の産生が減少し、androgen の産生が増加するが、ラットでも androgen の産生増加がある。

ヒトの年齢による下垂体精巣系の機能変化をみると、ラットとは大きく違っている<sup>16)</sup>。ヒトでは60歳を越える高齢になると、血漿 gonadotropin (LHとFSH)が著しく上昇し、血漿 testosterone の値も比較的高くたまたれている。しかし、性 steroid 結合グロブリン値が高くなるから、遊離型の testosterone は高齢になるにしたがって減少する。また、血漿 estradiol 値は軽度ながら上昇する。したがって、視床下部・下垂体・性腺系のフィードバック機構は高年者でもよくはたっているものと考えられる。

**老化とTSHの分泌** 老化にともなってBMRが低下するが、これは甲状腺ホルモンの分泌が減少するためだけでなく、むしろ全身の細胞の活動能が低下することが大きい原因である。しかし、下垂体甲状腺系の機能が低下することは当然考えられる。

出生時から26か月までのラットの下垂体について、TSH分泌細胞を組織学的に調べたGarnerとBernick<sup>17)</sup>の報告によると、細胞内空胞が10か月でみとめられるようになり、その後空胞がしだいに顕著になり、この変化は老化による甲状腺肥大に関係があるという。このような形態学的変化からみて、TSHの分泌にも何らかの障害があると推測される。

さきに述べたようにBMRには甲状腺以外の各種の要因が影響するが、最小酸素消費量(minimal oxygen consumption, MOC)は甲状腺の活動状態に特異的であるといわれている。

Denckla<sup>18)</sup>はラットのMOCが年齢のすすむとともに直線的に低下することをみとめ、この低下の75%は下垂体から分泌される因子によると考えた。すなわちこの下垂体因子がthyroxineの代謝作用を抑制するという。思春期前に食事の制限をすると、性成熟がおくれるとともに、BMRあるいはMOC年齢による低下がおくれ、寿命が長くなる。これは思春期前の食事制限によって上述の

下垂体因子の分泌が減少するからであって、思春期を過ぎてから食事制限をはじめても、その分泌に影響がない。要するに、この下垂体因子は老化を促進し、寿命を短縮するとみられるが、化学的な研究が行われていないから、現在のところ確実なことはいえない。

老化にともなって視床下部下垂体系の機能が低下すると一応予想され、ラットでいくつかの下垂体ホルモンの分泌低下が報告されているが、ヒトでは老化による変化が小さいらしい。しかし、ヒトについて、あるいは動物でも、研究はまだ断片的である。視床下部に存在する多数のホルモン、neuropeptide ; amine などについて老化による変化の系統的な研究の進展を期待したい。

## 文 献

- 1) Riegler, G.D. (1973) *Neuroendocrinology* 11: 1-10
- 2) Hess, G.D. and Riegler, G.D. (1970) *J. Geront.* 25: 354-358
- 3) Riegler, G.D. and Hess, G.D. (1972) *Neuroendocrinology* 9: 175-187
- 4) Tang, F. and Phillips, J.G. (1978) *J. Geront.* 33: 377-382
- 5) Blichert-Toft, M. and Hummer, L. (1976) *J. Geront.* 31: 539-545
- 6) Muggeo, M., Fedele, D., Tiengo, A., Molinari, M. and Crepaldi, G. (1975) *J. Geront.* 30: 546-551
- 7) Kovacs, K., Ryan, N., Horvath, E., Penz, G. and Ezrin, C. (1977) *J. Geront.* 32: 534-540
- 8) Vekemans, M. and Robyn, C. (1975) *Brit. Med. J.* 4: 738-739
- 9) Kalk, W.J., Vinik, A.I., Pimstone, B.L. and Jackson, W.P.U. (1973) *J. Geront.* 28: 431-433
- 10) Finkelstein, J.W., Roffwarg, H.P., Bogar, R.M., Kream, J. and Hellman, L. (1972) *J. Clin. Endocr. Metab.* 35: 665-670
- 11) Sassin, J.F., Parker, D.C., Mace, J.W., Gotlin, R.W., Johnson, L.C. and Rossman, L.G. (1969) *Science* 165: 513-515
- 12) Riegler, G.D., Meites, J., Miller, A.E. and Wood, S.M. (1977) *J. Geront.* 32: 13-18
- 13) Watkins, B.E., Meites, J. and Riegler, G.D. (1975) *Endocrinology* 97: 543-548
- 14) Miller, A.E. and Riegler, G.D. (1978) *J. Geront.* 33: 197-203

- 15) Chan, S.W.C. and Leatham, J.H. (1977) J. Geront. 32: 395-401
- 16) Baker, H.W.G., Burger, H.G., de Kretser, D.M. and Hudson, B. (1977) Endocrinology (V.H.T. James, ed.) vol. 2: 479-483
- 17) Garner, H.S. and Bernick, S. (1975) J. Geront. 30: 137-148
- 18) Denckla, W.D. (1974) J. Clin. Invest. 53: 572-581

### 3 b. 老化と視床下部下垂体・性腺調節系の変化

九州大・医

加藤 堅一

老化は生体の出生と同時に各個体の体細胞にプログラム化された宿命的で不可逆的な現象であり、老化に伴う内分泌機能の変化はこのプログラムの直接ないし間接的発現に他ならないという見解が近年注目されている。しかし、老化に伴う内分泌腺の変動が生体機能の保持機構面の破綻を加速化する可能性も十分考えられ、老化に伴う内分泌機能変動の詳細についての解析は生体の老化制御の研究に有用な情報を提供することが期待される。

われわれは下垂体副腎皮質系の加齢現象の検討成績から老化の成因に lipoperoxide 生成の関与の可能性を指摘してきたが、今回は特に老化に伴う男子の視床下部下垂体性腺系機能の推移変動に焦点をあて、血中ホルモンの分泌動態とその調節機構の面から検討した自験成績と老齢ラットの視床下部および下垂体の性ステロイドホルモンレセプターについての検討成績を報告する。

#### 対象および方法

検査対象は当内科が担当した福岡市内の成人病健診グループ、老人ホーム、九大第三内科受診患者のうち肝、腎、循環器機能に異常を認めず、内分泌疾患、糖尿病のない516例と若年健常対照者49例の計565例である。

検査方法は、早期空腹時の血中 LH, FSH, testosterone (T), 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT), estradiol (E<sub>2</sub>) をそれぞれRIA法で、また free testosterone index (FTI) を Rosenfield の方法によって測定した。LH-RH (100 $\mu$ g, 静注) および hCG (4,000 単位、筋注、3日間) の負荷試験と、T propionate (5mg, 10mg, 50mg, 筋注3日間) および E<sub>2</sub> benzoate (50 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 筋注、3日間) 投与前後に LH-RH 試験を施行し、若年者

群と老年者群で比較検討した。

視床下部、下垂体、前立腺または子宮の T, DHT, E<sub>2</sub> などの各細胞質レセプターの検索には Sprague Dawley 系ラット (90~100 日齢、300~330 日齢、雄 500~550 日齢、雌 600~650 日齢) を用いた。去勢後 3 日目に断頭屠殺し、上記の各組織を摘出磨砕し、その遠沈上清分画 (105,000g, 60min) と <sup>3</sup>H 標識 T, DHT, E<sub>2</sub> をそれぞれ incubate (4°C, 18hrs) した。B/F 分離は dextran-coated charcoal 法で行ない、細胞質レセプターの各ステロイドに対する maximal binding capacity および affinity constant (K<sub>a</sub>) は Scatchard plot analysis 法によって求めた。またその沈降係数 S 値は蔗糖密度勾配遠沈法を行ない、Martin-Ames の方法によって算定した。

### 結果および考察

正常男子の血中総 T の各年代の平均値は 50 歳より漸減し、60 歳以上の老年者群では 20~30 歳代の若年者群に比して有意の低下が認められた。しかし老年者では特に個体差が大きく、70~90 歳の人でも若年男子以上の値を示す例もみられた。血中 T の遊離型と結合型の比を示す FTI も老年者群で有意に低下し、60 歳以上の男子では各年代毎にその 60% 以上の例で若年者の下限以下であった。一方、T の活性型である DHT は加齢に伴う有意の変動を示さず、血中 T 値と DHT 値の比も有意の変動を認めなかった。

若年者と老年者の睾丸の T 分泌予備能を比較検討するために LH-RH および hCG 負荷時の血中 T の反応パターンを検討した。LH-RH 100μg 静注後の血中 LH 反応は老年者群では若年者群に比して明らかに hyperresponsive であるが、血中 T の反応はほとんど増加反応を示さず、また hCG 4,000 単位 3 日間連続筋注による血中 T の反応も老年者群で有意の低下が認められた。これらの成績から老年者の睾丸における T の生合成と分泌予備能は低下しているものと判定される。

次に血中 LH、FSH の基礎値は 50~60 歳代で増加しはじめ、70 歳代で著明に増加して 90 歳代の高齢に到ってもなお高値を持続した。しかしこれらの基礎値も血中 T 値と同様にかかなりの個体差が存在し、この年代ではそれぞれ以後の life span (生存年数) に個体差を示すいわば heterogeneous な集団であることを示唆する所見と推定される。なお血中 LH/FSH の比は各年代ともに比較的安定した推移を示すことも注目される。

LH-RH に対する血中 LH、FSH の反応は、その反応度を Δ area units で算出すると、老年者群 (64~85 歳) では若年者群 (24~35 歳) に比して約 2 倍の増加反応を呈した。以上の成績から老年者では下垂体 LH、FSH の産生放出の亢進が示唆され、老化に伴う男子の下垂体性腺系機能の変化は視床下部下垂体よりもむしろ下位の睾丸に始まると推論される。

老化に伴う男子視床下部下垂体性腺系の調節機構の変動を検索するために、若年者群（20～35歳）と老年者群（61～85歳）にT propionateまたはE<sub>2</sub> benzoateを投与してLH-RHに対する血中LH、FSHの反応を比較検討した。T propionateを1日5、10、50mgそれぞれ3日間連続筋注すると、血中総T値およびFTI値は老年者群では5mg投与群で約2倍、その投与量の増加とともにさらに増加したが、若年者の5mg、10mg投与群では有意の増加を示さず、50mg投与群でも投与前値の約2.5倍の増加にとどまった。これらの増加度の差は若年者と老年者におけるTのmetabolic clearance rateの差異によるものと推定される。血中LHおよびFSH基礎値に対するT propionate投与による抑制効果はFSHよりもLHに強く出現し、またT propionate投与後の血中T濃度変動成績と対比すると、老年者群では若年者群に比してその抑制効果の相対的な低下が認められた。一方LH-RHに対するLHの反応も若年50mg投与群を除き有意の抑制を認めず、FSH反応に対する抑制効果には老若両群間に明らかな差異を認めえなかった。これらの所見は(1) Tが下垂体よりもむしろ上位中枢に抑制的に作用する可能性と、(2) 老年者ではTによるLH、FSH分泌のnegative feedback調節機構のhigh resetの可能性を強く示唆する。

次にE<sub>2</sub> benzoate投与後のLH-RHに対する血中LH、FSHの反応を若年者群と老年者で比較検討した。E<sub>2</sub> benzoateを1日50、100、500μgそれぞれ3日間連続筋注すると、血中E<sub>2</sub>値は若年者老年者のいずれの投与群でも有意の上昇を認めたが、T propionate投与後の血中T値の変動と同様に老年者群では若年者群に比して血中E<sub>2</sub>値のより高い増加が認められた。血中LH、FSH基礎値に対するE<sub>2</sub> benzoate投与による抑制効果は老年者群におけるよりも若年者群に相対的に強く出現し、またE<sub>2</sub> benzoate投与後のLH-RHに対する血中LH、FSHの反応も若年者群の方が老年者群に比較してより強く抑制される傾向を示した。これらの所見は老年者ではE<sub>2</sub>に対する視床下部下垂体のgonadotropins分泌のnegative feedback機構のset-pointが上昇していることを示唆する。

この点に関して、老齢雄ラットを用いて加齢による視床下部および下垂体の性ステロイドホルモンレセプターの量的変動について検索した。ラットの視床下部、下垂体組織の細胞質には沈降係数8.0～8.6Sにピークを示す性ステロイド結合因子を認め、TおよびDHTの細胞質レセプターは視床下部、下垂体ともに300日齢ラットでは100日齢ラットの約50%以下のレセプター量の減少が認められた。一方、視床下部および下垂体のE<sub>2</sub>レセプター量は300日齢ラットでは有意の変動を示さなかったが、500日齢ラットで著明な減少が認められた。雄ラットの視床下部、下垂体の性ステロイドホルモンに対する細胞質レセプターはきわめて微量であるため、そのレセプターの質的性状についての検討は不可能であったが、雌ラットの視床下部、下垂体のE<sub>2</sub>レセプターの性状（E<sub>2</sub>に対するK<sub>a</sub>、各種ステロイドによるE<sub>2</sub>の結合阻害など）は加齢による有意の変化を示さな

かった。このように視床下部、下垂体の性ステロイドホルモンレセプターは老化によって質的には変化しないと考えられるが、これら上位中枢の性ステロイドホルモンレセプター量の減少は老化に伴う視床下部下垂体の gonadotropins 分泌の negative feedback 調節機構の変動に関連している可能性を支持する所見と考えられる。

老化に伴う視床下部下垂体性腺系の調節機構の変動は末梢内分泌腺から分泌されるホルモンレベルに中枢が対応するという単純なメカニズムのみで説明は難しく、中枢神経系とくに視床下部内の活性アミンなどによる神経性調節機構の詳細についての検討が今後に残されている。また末梢内分泌腺における血流障害や、血中ホルモンの代謝やその結合蛋白の変動など多様な諸因子が老化に伴う視床下部下垂体調節系の変化に関与していると考えられる。さらにこのような変化の生体の老化現象面における因果関係や生理的意義に関しては今後さらに解明すべき課題である。

## 討 論

○井村裕夫（京大・医）： 伊藤先生からは、視床下部下垂体系の最近の研究の進歩を大へん要領よくお話いただきまして、且又、加齢に伴う変化は、主として末梢の内分泌腺の変化による二次的なものであろうというお話をいただきました。

加藤先生は主として、男子の視床下部、下垂体、性腺系の加齢に伴う変化についてお話をいただきました。只今のお話の中には大へん重要な、一つの問題があります。それは、内分泌腺の中で加齢に伴ってもっとも著名な変化を示すのは何といても性腺であります。とくに女子では御承知のようにある年齢になりますと卵巣機能が廃絶してしまって、いわゆる更年期が来るわけですが、そうした変化が性腺の一次的な、恐らくはプログラムされた変化によって、おこるのか、或いは、それを誘導するのは、視床下部の何らかの変化であるのか、という点であろうかと思えます。一部の学説ではまず視床下部のステロイド感受性に変化がおこってゴナドトロピンの分泌に変化がおこり、それが性腺機能を廃絶させるというのもございます。そのようなのが果して人間にもあるかどうか、というのが問題であろうかと思えます。

男子は女子よりも遙かに徐々に徐々に加齢現象がおこってくるわけでありませんが、それでも大体 50 歳位からテストステロン、とくに遊離テストステロンが減少してくる、それに対応して、下垂体の LH・TSH がふえてくる。同時に negative feedback による調節に若干の変化が加齢と共に起こってくることになる。これはやはり性腺に primary の変化とお考えになりますか、それとも視床下部の変化も加齢にともなう一次的变化として重要であるか、というようにお考えになりますか？

□加藤堅一(九大・医)：この問題は、非常にむずかしくて、老化に伴う視床下部下垂体と性腺の変化のうちどちらが primary の変化であるかということは、現段階では明らかではありません。しかし、ヒトでは現象面でみれば、確かにテストステロンの分泌が低下し、末梢レベルのそれに対応して視床下部下垂体のホルモン分泌調節が変わると考えられます。視床下部下垂体系の調節因子は、先ほど伊藤先生も申されましたように、唯末梢のホルモンだけではなく、種々の調節因子が存在し、これら諸調節因子のからみ合いについて今後の検討が必要であると考えます。ヒトでは如何にも視床下部下垂体よりも下位の睾丸に老化に伴う変化が始まると推定されますが、どちらが primary かという点については現段階では明らかでなく、むずかしい問題であると思います。

○井村：レセプターをはかるとき、castration をして、3日で作っていらっしゃいますね、castration でレセプター数がふえるかどうか私は知りませんが、ふえるとすれば、老齡ラットでは増加反応というのがおこりにくいからああいう差が出たのかどうか。又 castration をしないときは、どんな差が出たでしょうか。このときは血中のテストステロンレベルで、又問題が出てくるでしょうが。

□加藤：castration 3日後を何故私どもが選んだかという点、この時期には内因性のテストステロンは低下し、レセプターが maximum に detect されるからであります。若齡および老齡ラットで castration によるレセプター量の変動の差があるかについては、まだ検討していません。スライドで示しましたように、血中 LH の castration による増加反応は、確かに加齢に伴い低下します。このことから考えると、若齡ラットと老齡ラットではその変動に差があるのではないかと考えられます。しかし、ヒトでこのことが当てはまるかどうかは明らかでなく、先程伊藤先生も御発表されましたように、ラットとヒトでは gonadotropin の加齢に伴う変動が全く逆でありますから、ラットでは性腺よりもむしろ視床下部の方から老化が始まるようであります。

○矢後長純(聖マリアンナ医大)：さきほど、vasopressin が記憶を思い出す機能をもっているというお話がございました。よく耄碌すると、昔のことは細かく思い出して、最近のことは一向に思い出せないということを見たり聞いたり致します。そういうことと、そのお話とは関係がございましたでしょうか。

□伊藤真次(塩野義研)：むずかしい質問をいただきました。「老化」というものが何であるか、定義を先に聞かせていただけないとお答え出来ないわけです。耄碌するのが老化だと、それだったら又話が変わって来ます。老化班は一体老化をどのように定義していらっしゃるか、これをはっきり示していただきたい。



□田内 久（愛知医大）： むずかしいというのがやっとわかったというのが現在の私共の研究班の結論的事実だというように理解していただければよいかと存じます。現実には、私どもの体、或いは動物でも、その個体は、時計の針が進んで行きますと、何かの形の変化が出てまいりまして、そのうちで pathological ともいえる意味の変化を除外した残りの変化が、老化、だというわけですがそれなら pathological な変化は何だ、といわれると又困ります。老化を先に定義するよりも、老個体について、或いは経時の変化をいろいろと、検討しているうちに、何とはなしにこんなものが、本当の老化だろうか、と落ちつくようなことになるのではないかと考えて居ります。老化の研究をしているうちは、老化のことはまだよくわからない、というのが私のお答えし得る唯一のものではないかと考えて居ります。年をとるとボケて来るというのは何故か、ということはむずかしいことで、神経細胞が減ると本当にぼけてくるかどうか、それもよくわかりません。細胞は相当に代償機能が具っているものでありますから。どうもお答えにならないような気がしますが現在のところこんなことで御返事にかえさせていただきます。

□伊藤： どうもよく理解出来ませんでした。生理的な変化か或いは病的な変化か、それを先に申されました。この場合生理的な変化を現象の一部である、と、いう風に解した方がいいという様な意味のようにもとれました。さきほどの質問にもどりますが、結局その生理的な、変化において、たとえば脳細胞の、蛋白合成がどうなるかとか、或いは enzyme の活性がどこ迄落ちたかと、その所で vasopressin の働きに違いがでできます。ですからその問題をはっきりしない限り、老化現象としての記憶喪失についてはっきりとはお答え出来ません。只 vasopressin が実際に記憶を固定し、そして、記憶の想起に関係することはたしかでありまして、その能力が低下するという事はたしかでありまして、その能力が低下するという事は、結局それに関係した蛋白合成とか、enzyme activity の低下による、と、いう風に一応お答えしておきます。

○井村： ホルモンの視床下部への影響というのは大へん新しい領域で、日本では大へんおこなわれている、伊藤先生は、最近立派な review をお書きになりましたが、今日の話は何れも加齢によって内分泌系にどんな変化がおこるかというのがテーマでした。将来の問題としては、それらのホルモンの変化が中枢神経系にどのような feed back をかけるか、ということが問題になってくるだろうと思います。

○入来正躬（老人研）： 伊藤先生が、時間がないからと飛ばされたところをちょっとお聞きしたいと思います。甲状腺ホルモンの作用を抑える特殊なホルモンがある。それが思春期を過ぎてから働くだろうということでしたが、ホルモンの出るところが視床下部、下垂体でしょうか。視床下

部でどのように regulate されるかおろかがほしい。

□伊藤： これはその物質そのものがまだ isolate されておらず、構造がわかっていないので、確実なことは申しあげられない。しかし、Denckla らの実験によりますと、酸素消費量、ことに最低酸素消費量が甲状腺機能の index として、非常に有用である、ということで、それを使って、一連の実験をしているわけでありませう。若い、思春期前、生後 3 週のラットで下垂体を剔出すると、その後、ずっと後になってから thyroxin に対する反応が非常に強いのです。これは、下垂体から、甲状腺の働きを抑制する物質を出しているからとみられます。Thyroidectomy をやっておいてもそういうことはおこってこない。ともかく、下垂体に、何かしら甲状腺機能を抑制する物質があり、結局その物質が、体全体の activity に関係する。それがなければ、activity が長くつづいて、活動力が長く老化せずに寿命が長くなる、という成績を出しています。その物質が産生されるのは、puberty になったあとで puberty 前に、食事制限をするとその物質の下垂体での産生が抑制される。これに hypothalamus が関係しているかどうか、全然わかって居りませう。仮説にすぎないのであります。

○井村： Thyroxine そのものが、おそらく下垂体系への抑制ホルモンとして働いているのではなくて、triiodothyronine に末梢の組織で転換して働く、その conversion は生体の環境によって非常に変わりますので、当然加齢とも関係する。生体があまり triiodothyronine を要求しない状態のときは、むしろ非活性のホルモン reverse  $T_3$  に転換する。そういうこともあるので、これからの問題としては、甲状腺ホルモンの代謝が加齢によってどのように変わるか、それによって同じように thyroxin を投与しても effect が末梢の酸素によって変わってくることもあるわけだ。

伊藤先生、加藤先生のその話に何か御意見ございますでしょうか。

□伊藤： 私自身やっておらないので文献的考察しか出来ないのですが、私の考え方からしますと、体の末梢器官がすべて先に老化してしまう。そして、調節器官である hypothalamus (この場合)には案外機能低下がおこらないものである。腎機能、肝機能、筋肉にしましても、眼から歯から末梢器官は早く退行しはじめる。しかし、視床下部の調節の方は、ずいぶん長く迄その作用を保っている。ですから negative feed back のようなものも、80 になっても 90 になってもちゃんと働いている、そういう風に考えてよいのではないかと思っているのです。

○井村： 今、伊藤先生がいいまとめをして下さったと思います。私も基本的には、やはり生命の調節中枢である視床下部には、加齢によってそれほど大きな変化はおこって来ないであろう。おこってしまうれば生命を維持することが出来なくなるので、むしろ多くは加齢に伴っておこる、色々

な変化を調節する2次的な変化として、おこってくるのであろうと考えて居ります。只ここは非常に僅かな変化であっても、それにもなって、生体に影響するところは大であります。さきほどお話のありました食慾の話も含めまして、影響が大きく、性腺系に関しましても、やはりわずかな変化が引き金になって性腺系の老化を促進する可能性があります。そうした微妙な変化を、これから進んだテクニックでとらえて行かなければならないであろうと考えて居ります。

## 総 合 討 論

○入来正躬(老人研)： さきほどから、視床下部と老化について、お話をうかがって来たわけですが、機能の面から行きますと、摂食、肥満の外にいろいろございます。このような自律機能調節の他に、視床下部・下垂体系ということで、ホルモンとのcouplingをしている中枢であるということで、機能としても多種多様であります。

形態の方から、今日お話になりましたneuronの色々な問題、その他に生化的に最近では、いろいろなtransmitterの問題などがいわれて居ります。このように複雑なところなものですから、clear cutにagingとむすびつけて今日結論を出すことは、到底出来ません。さきほど、伊藤先生もおっしゃいましたように、研究業績は非常に少い、いくらかの変化はおこるだろうが余りない、只ほんの少しの変化で機能の方は変る可能性がある、視床下部・下垂体系に関しては、老化というのではなく、その機能として色々研究されているので老化の促進、寿命の延長という面での研究の可能性が残されてはいる、ということでもございました。

川島先生、何か御意見ございましたら。

□川島誠一郎(東大・理)： 御指名を頂きましたので、ラットの視床下部・下垂体・生殖腺系の加齢変化の一つの例について入来先生の御発言と関連させながら述べてみます。

雌ラットの卵巣にみられる老化にともなう変化として、排卵をつづけ黄体をふくむ個体もあるが、かなりの個体がpolyfollicularとなり黄体がなくなります。そこで若齢ラットと老齢ラットの間で卵巣を交換移植しますと、若齢ラット内の老齢ラットの卵巣はあるエイジまでは黄体形成能力があります。この時期には視床下部・下垂体系に無排卵となる主な原因があると考えられますが、さらにエイジが進むと卵巣自身にもゴナドトロピンに対する感受性の明らかな低下が起ります。視床下部は形態学的には大きな変化を示さなくても、その機能的な面の変更が個体のphysiologyにとって意味が大きいはずであると考えて実験を進めて居ります。ただし、視床下部を攻める際にはとるべきアプローチとして何を選擇すべきかはなかなか難しい問題だと思えます。

○入来： Feed backがあり、変化が出にくいという系に対して、どのようにアプローチしたらよいかむずかしいところだと思いますが、伊藤先生何か。

□伊藤真次(塩野義研)： 特に今はございません。考えてみます。

○小野武年（富山医薬大・医）： 嶋田先生のおみせになった標本で、あのような患者で、脱水、渴きがつよいといわれましたが、普通の人とどれだけ違うのか、例えば一日の飲水量、摂食量などの違い、その人の若いときはどうであって、何時頃からそうなったか、飲水または摂食の回数がふえるのか、一回の量がふえるのかなどおわかりになりませんか。そのようなことが人間で実際に観察でき、亡くなったときにとくに視床下部の細胞脱落があるなど症状と結びつくことはないのでしょうか。もしそのようなことがわかれば今度は動物実験で飲水および摂食パターンはチェックできるし、若いときからずっと（時間を要する仕事ですが）飲水、摂食、行動様式などをチェックしながら neuron のレベルで調べられるのではないのでしょうか。そしてある程度までは老化のときに起こる症状が何が原因で起こるのか、つまり視床下部内の神経細胞の脱落か、回路あるいは伝達物質の障害か見当がつくのではないのでしょうか。

□嶋田裕之（養育院）： 今日お示しました下垂体の神経終末の標本は患者は、横隔膜からの上慢性疾患があり、臨床の先生が一般に S I A D と、呼んでいる symptom の人です。

私は、かつて、ラットの下垂体の機能不全が先行して、高位のホルモンの分泌が悪くなって尿崩症のような症状を出す、というのをしらべたことがあります。人間の場合でも剖検録をみると、血液濃縮が著明で、俗に hemoconcentration といいますが、尿の濃縮力が悪くなって当然脱水症状に対する処置はしてあるが、乾きやすい、というのが老人の特長で今日お見せした程度のはよくみることです。

○小野： ADH の分泌なんかも低下しているのでしょうか。

□嶋田： 内分泌の Dr. に聞くと、外因性の ADH に対する response が落ちているということです。

○小野： 例えば angiotensin-renin 系により angiotensin ができて視索上核や室傍核などの neuron の感受性が低下するか、あるいは neuron の脱落があれば、同じ量の angiotensin があっても、ADH 分泌細胞からの ADH 分泌低下が起こると考えられますが……

□嶋田： ところが形態学的には、hypothalamus の組織としてみたものは、辺縁の灰白質とか、基底核の神経細胞に比べて老性変化が少いのです。細胞は落ちていますが他の場所の落ち方に比して軽微であります。

Cell loss という現象はおきてはいます。脳全体からみればずっと軽い。

○小野： さきほど伊藤先生もあまり変化がないのじゃないかとおっしゃいましたがチェックの仕方が問題で、細胞レベルで実際に薬物を作用させてみて、それに対する応答性がどのように変化しているかなどを調べる必要があると思います。勿論非常に難しい仕事で動物実験でないといけないと思われませんが、また細胞脱落はないとか、細胞の機能は変わっていないとかいわれますが、例えば angiotensin sensitive cell が正常の何倍もの量を与えないとその活動に変化を起ささないということがあれば一見形態的または細胞の数に変化がなくても症状としては出てくるのではないかと思います。

□伊藤： 今の話に関連しまして、私の知っている範囲のことを申し上げますと、年をとっても vasopressin の分泌は決して変わらない。むしろ vasopressin の分泌は亢くなる。osmoreceptor は年をとっても、非常によく反応し、同じ量のニコチンで刺戟をした場合、若い人より年をとった人の方に反応は大きく出ます。何故尿の排泄に恰も vasopressin 分泌が少いかと思われるような、頻尿が老人におこってくるかという、それは腎自身の変化によるので、腎が悪くなっている、その現象がおこり、その negative feed back で vasopressin の分泌がふえる、というように解釈出来ます。

老人の視床下部神経細胞に形態学的に変化がない、というのもこの考えを支持すると思います。

○小野： 先生のおっしゃることはもっともだと思いますが、その他にもいろいろの可能性があるとあります。例えば視床下部のある neuron に対して noradrenalin は強い抑制作用をもっています。その noradrenalin の receptor に変化が起こり、今の osmoreceptor neuron そのものへの noradrenalin 系からの抑制性 input がなくなっておれば acetylcholine とか nicotine に対する反応が強くてでもおかしくないと思います。

□伊藤： 仰せのような可能性は充分あると思います。しかし現実の生体の反応としまして、vasopressin の分泌そのものについては、高齢者では充分に或いは若い人よりも、より多く分泌されるのであります。

○小野： その量というのは、有意に変化しているのでしょうか。

□伊藤： たとえば若い人で、1 pg/ml であるとき、高齢者ではその3倍、あきらかに有意な上昇です。

○小野： そのとき、それが neuron の osmosensitivity の上昇によるとお考えですか。どういう実験から言えるのでしょうか。実際に osmosensitive cell をチェックしてそういうことを言っておられるのでしょうか。あるいは推定でしょうか。

□伊藤： Osmosensitivity をはかった実験によるものです。

○小野： はかったというのは何を目印にはかられたのでしょうか。細胞の活動性を記録されたのか、それとも全体の vasopressin 量をはかられたのかということですか。

□伊藤： 人間の脳の中ニューロンの中に電極をつっこむことは出来ない。残念ですね。

○小野： ですから人間の例のような black box の中をみないでいきなり neuron の浸透圧感受性も上昇していると結論は出来ないと思います。実際に動物実験で、細胞のレベルで調べ、それと人間とを結びつけるのならいいですけども……。人間では output だけをみているだけで即座に中枢 osmosensitive neuron の osmosensitivity は上昇しているということを断言は出来ないと思います。

□入来： 小野先生の御意見は？ 老化によって組織の、細胞の形態ではあまり変化がないのだけれども、機能の方は変っている筈だ、という……。

□小野： いいえ、それはまだわからないので、これからチェックすべきだと思います。しかし一見形態的に変化がないとか、あるいは vasopressin の量はふえているのに、ふえていないような現象があらわれてくるとかいわれませんが細胞内の微細構造の変化あるいは neuron 回路に変化が起こってれば細胞の活動性、synaptic input または output も変わると考えられるから、同じ量の angiotensin または浸透圧の変化があってもそれに対する感受性は非常に変わってくると思います。簡単に何も変化が起こっていないとか、変化が起こっているとはいえないのではないのでしょうか。

○入来： 嶋田先生、朝長先生にお伺いしたいのですが、視床下部で、とくに老化による変化が少いのでしょうか。

□嶋田： 中枢神経系のうちで、いくつか、老性変化として出てくる形態学的な表現として習って来たものがあります。老人斑が出るとか、Arzheimer 現象があるとか……。

しかし、hypothalamus の場合は、それが少い、あってもせいぜい細胞の数が減る程度である。それも減っても、大脳他の部分に比すと、たかだか 20% ほどです。あとは朝長先生に……。

□朝長正徳（老人研）： Hypothalamus の神経細胞はたしかに、100歳老人でも、しっかりしているな、という印象を持っています。実際に数えたりしたわけではありませんが。しかし、視床下部の中でも、外側とか内側ではかなり違って居ります。外側にはリポフスチンがたまるが内側の方には殆んどたまっていない。lipophobe というような細胞がありますので、中でもいろいろあ

ると考えています。視床下部がやられる病気にパーキンソン病というのがあって、この病気では老人と似た様な変化が出て来ます。たとえば、黒質の神経細胞が減るとか。視床下部にもいろいろレービー小体が出てまいりますし、同時に内分泌学的に、releasing ホルモンの変化も知られています。また、視床下部の dopamin の減も知られていますので、この様な視床下部の一次的病変も参考にしながらみて行ったら視床下部の機能が多少はわかってくるのではないかと考えています。

○村井淳志（京大・医）： 病理の方にお伺いします。今100歳とおっしゃったのですが、年だけではわからなくて、実際に120歳迄生きる筈のが100歳で死んだとか、60歳で亡くなられても実際には老化している人もあると思いますが。

質問は、患者がはっきりした原因（癌とか）があって亡くなった場合と、そのようなものが全然見当らなくて、ホメオスターシスが破たんして亡くなった例と差があるのか教えていただきたい。

□嶋田： 100歳老人としましては4例をもって居ますが、今日おみせしたのは、105歳女性、山口県の武士のうちに生まれ、生来健康、みよりがなく老人ホームに入り、ある日突然腹痛→ショック状となって入院しそのまま亡くなりました。剖検の結果、総胆管の石が十二指腸に嵌頓し、そのショックで亡くなった。他は血管系に僅かなアミロイドの沈着をみるのみで、centenarian としては珍しく病気の少ない人でありました。

○大村 裕（九大・医） 川島先生に。先ほど性ホルモンがなくなると、というときのお話がありました。食慾と結びつけて、こういう考え方がいいかどうか、お教え下さい。Estrogen は食慾を抑制します。ラットの発情期には大体食慾が落ちて来ます。Estrogen の作用部位としては満腹中枢ということがわかっています。加齢と共に食慾がふえる、（肥満のおこる一つの理由）理由として、testosterone とか、estrogen の低下を考え、視床下部の満腹中枢への働き具合が悪くなるから、体重の増加がおこるのではないか。このような考え方をしてもよいかどうか。

□川島： 私、この分野の専門的な知識を持って居りませんので、あまり適切な答えができないかもしれませんが、estrogen が ventromedialis に行って、そこで食慾を押さえるのは明かである以上、先生のお考えは正しいと思います。なお、そのとき、ネズミは行動学的尺度で general activity である。輪廻しは estrogen によってよくするようになるので、お腹が空くがエストロゲンが食欲を押えているという関係がラットでは指示されています。したがって先生の御指摘の老齢で肥るといふことは、運動量が減ることも関係が深いのではないかと考えています。

○大村： Target の neuron の estrogen の receptor が落ちているということをも最初に見と



めないと……。

□川島： Receptor の測定結果、減少がその locus と一致すれば、先生のおっしゃられた結論に必然的に至ると思います。

○小野： 視床下部の ventromedial nucleus (VMH) の活動が上昇すると外側野 (摂食中枢) の活動は抑制されます。したがって Estrogen の量が減少し、VMH の活動が低下すれば食欲が増し、同時に自発的運動活動も増すと考えられます。estrogen は VMH の活動を抑制するのに輪まわしがさかんとなるのは何故でしょうか。

□大村： たしかに空腹で摂食中枢の活動が上昇しているとき、輪回しの回数が増加するということはあるのです。

○小野： VMH を破壊すると、じっとして動かないようになります。即ち、general activity は低下して来ます。この場合逆に刺激に対しては非常に過敏になっています。

□川島： 食欲が落ちて、輪まわしがさかんになる、というのは個体レベルでみた結果ではありません。

○小野： Estrogen の作用と、他のブドウ糖とかでは作用部位とか作用様式などが違うのではないのでしょうか。ブドウ糖がふえて VMH 活動が上昇すれば食欲は低下し、自発活動も減少してくる。Estrogen の場合は VMH 活動を高めているから実際には食欲も運動活動も減少するはずなのに先生の場合には輪まわしがふえる。したがって VMH 以外の視床下部や辺縁系の活動も考慮に入れば説明ができないのではないのでしょうか。

□川島： Estrogen の脳内埋入実験では VMH よりむしろ POA が輪まわし活動の上昇に効くそうですから、先生のおっしゃられる通りで、他の神経構造も考慮すべき問題であるようです。

○永井克也 (愛媛大・医)： ラットとマウスで只今肥満についての実験を行って居ります。最近ラットで新生児期に monosodium glutamate で処理して、肥満動物が得られるという報告がありますが、私どもがその動物の運動量をアニメックスで activity をはかると下るのです。しかし activity wheel を使うと上るといふ報告があります。マウスでもそのオートメックスでは下るが activity wheel を使うと上るといふ結果です。したがってオートメックスか、アニメックスも使われて、運動量をチェックしていただいたらわかるかも知れません。

□川島： 視床下部機能の measure のむずかしさということを痛感しています。

視床下部の機能を gonad 系という面から調べた結果を補足させていただきますと年をとると、ラットの性周期のパターンは、ずっと発情してしまうのやら、規則的なものやら、偽妊娠のようになってしまうのやら様々のものが出てきます。動物によって視床下部の機能が様々であると同時に、動物の同じ系統のものでも、様々のパターンのものに分岐してくる。実験動物を使ってやりますと、こういうものをある age 群としてまとめてしまうのは危険であるといえます。こうしたものは sub group として統計学的にまとめなければならないと思います。

視床下部のレベルでどう違っているかを、末梢標的器官活動と考え併せるとき、様々な、表現型をとった場合、視床下部もそれなりの表現型と関連する、というように調べていきたいと思うのです。そこで、誰方かにお聞きしたいと思いますのは、個体の差がエイジとともにひろがってくる場合、それを統計学的にどう扱うかという問題です。一見正常、一見 pathological ということでふるいわけてよいのか、或いは、例えば tumor があつた場合でも tumor は当然、時間がたつにつれて成長してきたものだから正常の aging の一過程と考えて統計処理するべきではないか、ということです。

□小野： 性周期に個体差があるということは同じラットの摂食とか飲水行動においても明暗サイクルに一致したきれいなパターンを示すものと明暗に無関係なパターンを示すものがあり、これも個体差と関連があるのではないかとされます。

神経生理学的には neuron 活動と記録して neuron 活動のリズムと摂食および飲水パターンとの相互関係、それらの遺伝性を調べる必要があると思います。また個体差があるから先生のおっしゃる通り、簡単に age でグループ分けして統計処理はできないと思います。しかし、例えばきれいなパターンを示すものと示さないグループに分類して調べるのも一つの方法だと思います。

□入来： 個体差の問題は老化の研究につきまとう宿命的なものだと、思います。

○矢後長純（聖マリアンナ医大）： 本日のお話を伺って居りますと、視床下部というのは、大へん健全な状態を長い間保持することが出来る臓器であるという印象を受けました。内分泌系ですと、リンパ球の浸潤ですとか、突発性とか本態性とかいわれる萎縮症が時々みられます。副腎皮質、甲状腺、副甲状腺、下垂体にもあるといいますが、こういうもの、あるいは、逆に癌などというもののみられる頻度は、視床下部では非常に低いのでしょうか。又、老齢になるとふえるのでしょうか。

□嶋田： 突発性の内分泌腺の萎縮症という病気を私は知らないのですが、全体に老化に伴って内分泌腺の involution というのは目立ちます。甲状腺では、リンパ球の浸潤をみたりします。同時に、内分泌臓器は萎縮に伴い、多くの場合過形成をみるようになります。甲状腺でも副腎にも adenoma が出ます。視床下部に特に、病気がおきたというのは、私の老人病院での症例からはみ

たことはありません。

○矢後： そうしますと、視床下部には病気に対する特殊な防禦機構のようなものがあると、考えるべきなのでしょう。

□入来： 私もそれが聞きたかったのですが、どうして視床下部はそんなに変わらないのですか、形態的に。Enzyme が特殊なのでしょう。

□嶋田： 変わらないという問題になりましょうが、変ってはいるがすべて routine の切り出しでみていって、わかったことは、他の場所に比して視床下部はすべて老年性変化が mild であるなということでした。

細胞も落っこってはいます。

○入来： 落ちてはいるが、残っているのが頑張っている。

□嶋田： そうするとニッスル小体の方から云わなければなりません、ニッスルには、非常に variation があります。普通はニッスル小体の分布によって、神経細胞がどこかわかる位ですが、hypothalamus ではニッスル小体の分布には非常に variation があります。かなり activity が亢まっていると思われる。

○永井克孝（老人研）： 岡目八目になりますが、視床下部を今回とりあげられた背景というのは、一つには、これが脳の中で aging のペースメーカーといいますか、寿命を規定している局所なのかどうか、ということがあったと察します。形態学的には何か変化を非常に受けにくい安定したものとして受けとられる感じですが、神経生理学者の方々などは、寿命の規定因子というものが視床下部にあると思われましょうか。将来への見通しはどうでしょうか。

○入来： まず生化学者の永井先生自身どうですか。

□永井克孝： 私には今のところ特にこれといった考えはございません。

□嶋田： 視床下部と life span 或いは、bioclock と照合して考えたことは一度もありません。

○川島： 視床下部という構造が老化にとって重要な意義をもっているということを一つの作業仮説としまして、将来とも研究対象にとり上げてみたいと思っています。しかし、前述しましたようにどういう方法でアプローチするかが問題であります。形態的にリポフスチンはあまり多くないとはいえ、ラットではたしかにふえています。リポフスチン増加の意味が、物理的に機能を interfere

するかどうか、または、僅かな変化でも機能的には拡大されて、重大な意義をもつということも考えられますがどうやって証明するか、integrateされた神経構造の中で、シナプスの減少が、どういう意義をもっているのか、など形態的变化を拾い出せてもその意味づけという点で知的要求との間に、まだまだギャップがあるが、やって行けばいずれ意義がおぼろげながらわかってくるだろうという期待はあります。

○入来： 人を見る立場で加藤先生如何ですか。

□加藤堅一（九大・医）： 私どもも川島先生のいわれたような立場で仕事をこなしていますが、何を parameter にするかという点に苦慮しています。視床下部の加齢に伴う変化の解明に、電気生理学的方法とは別に、視床下部内の生化学的変化を追求していきたいと考えています。

○永井克孝： 大村先生に、さきほど脂肪酸のことをおっしゃいましたが、脳の中に遊離脂肪酸はいるかどうか、ということは非常に大きな問題だと思います。最近アイソトープなどを使うと、僅かではあるがはいるといふ人がある。どの位はいるかということが問題になっています。脂肪酸が視床下部のところでどのように通過するのか、という点如何でしょうか。

□大村： 遊離脂肪酸は、一応 blood-brain-barrier は通らないと考えられています。大脳で遊離脂肪酸が消費されて energy になるということはありません。視床下部自身には blood-brain-barrier のない部分が多いわけです。したがって free-fatty-acid は視床下部の blood-brain-barrier は通るのであろう、と考えられる。

○永井克孝： 遊離 fatty-acid の response の仕方というのは、モル濃度にして、glucose よりはるかに低いモル濃度で、反応するのでしょうか。

□大村： 血中のブドウ糖のモル濃度の変化を満腹中枢のブドウ糖受容ニューロンがキャッチするということは、かなり敏感です。Normal では血中のブドウ糖のモル濃度は 5mモル/l です。それよりも高いのでないときかないわけで、2mモル/l の変化に対して神経細胞が応じる、ということになっています。

free-fatty-acid に対しましては、0.7microequivalent per litter, というような血中濃度でありまして、それと同等程度のものを作用させませんとききません。

○永井克孝： 老化にしたがって、血中の遊離 fatty acid のレベルが上昇するののかどうかについての研究はほとんどやられていないのですが、興味ある問題と思います。

□大村： 肥満動物、あるいは肥満の人は、絶対に free-fatty-acid が多い、ですから年とって、肥満になるのは、それがふえたためになるのか、ふえたから肥満したのか、…………。

○永井克孝： 先生の場合は lipolysis という形で生産されて出て来たのですね。

□大村： さきほどの視床下部が特別なものであろうか、という点についてですが、ontogeny の立場からいうと、視床下部 neuron は非常に特殊な立場にあると考えられます。neuro-secretion をやる神経細胞である。Chemosensitivity をもっている。しかも、興奮性のある膜をもっている。この3つはちょっと他にはない特殊なものと思われれます。

○入来： 視床下部が、最後迄残っているというのは、視床下部が変化したら死んじゃうのだろうと、逆に思ひまして、残っていることが必要なのだろうと思います。只問題は どうして残っているのだろうという点についてやりたいな、と思っています。今の discussion でもおわかりのように、視床下部の一つの function でも clear cut にしようと思うと、全部の function が関連してゾロゾロ出て来まして、中々むずかしいと思います。色々新しいテクニックも開発されていますのでこの面の研究は進んで行くと思います。それにつれて老化との関連も面白くなって行くと思います。まとめを太田先生に。

□太田邦夫(老人研)： 田内班の総務班員の一人として、このシンポジウムを終るにあたっての御挨拶をお引き受けいたしました、プログラムでは“まとめ”とありまして、恐れをなしております。

伊藤先生が、「老化とは何かを定義しなければ議論が始まらないではないか」とおっしゃったのは、老化研究関係の者として最も痛いところを突かれた気がいたします。田内先生も老化の研究はやればやる程判らなくなると申されますが、実は老化の確実な parameters はつかまれています。ただ最近 Walford の提唱で、免疫学関係では、その実験室で使用する実験動物について standard survival curve を描き、50% survival 以後に生き残った実験動物を老化動物とする、という大体の諒解が出来ている事を申し上げておきます。これによれば、standard survival curve が描けていない研究室では老化に関する data は出せないというきびしい事になります。大村先生のお話にあった老年の肥満の問題も、或は中年肥りであって、老化と直接していないおそれがないか、という感がありました。

視床下部がホメオスティシスに重要であることは多くの学者のみとめるところと存じます。脳全体をとりあげている発達生物学者は、脳重量と life span との関係性を強調します。一方形態を古典的な方法で見る病理学者は、嶋田先生のように、あまり大した変化がない事を述べるのであります

が、生体の一部である以上、脳にも他の末梢組織と共通した老化がありうるはずであり、恐らくそれに、脳の一部として特徴的な老化もありうると思われます。要はここに他の末梢組織の老化とはちがった central aging , 即ちホメオステイシス機構の変調の中心になるような、特異な変化が求められるか否かが問題であると思われます。

嶋田先生は、まず 100 歳のヒトは誰が見ても老人と云えるであろう、又長い病気のあとではなく、急死したヒトならば、二次的な影響は少なからうという事で、あの症例について変化の少いことを強調されたものと思いますが、更に詳しく組織化学的に、又は電子顕微鏡的な変化まで追及してゆけば、形態学的変化と機能的な面での変化の相関がわかるのではないかとも考えられます。又最近盛んになって来た特殊な部位毎の quantitative な研究も、この面については未だ充分ではないと思われる節も御座いますので、将来の検討が望まれます。

もう一つ気がついた事で、素人考えですが、生理学的に neuron の活動を見る場合、おそらく活動電流が充分とれる結果が出た実験例についての data が表に出る傾向がありはせぬか、とうたがあります。そこに一種の selection があって、その結果から全体としての activity が判断される危険がないかと思うのであります。この意味で生理学的研究にも sampling の問題が入るかと考えます。

これと関連して、病理の方では asynchronous clonal attenuation という事が云われますが、それと同時に代償性の機能増大ということもおきます。たとえば adenohipophysis などでは、萎縮と同時に高頻度で microadenoma といわれるような hyperplasia があります。Neuron 群の場合、このような compensation の問題は、特に neuroendocrine secretion の際、どういふことになるのか興味もたれます。

視床下部の老化における役割の研究は上のような意味で、大変重要で興味深いものがあると存じ、蛇足でもあり、又基本的な無知からくる誤りもありましようが、将来解決をまつ多くの問題を残して居るとの感想を述べさせていただきました。

皆さんどうも有難うございました。

## 「老化の基礎的研究」班のあゆみ

1. 昭和49年度文部省科研費・総合研究 B「老化の基礎的研究の問題点とその研究体制」（代表者：菅原 努）
  - 49年10月11日：「老化研究班通信」 No. 1 発行
  - 50年1月16日：「老化研究班通信」 No. 2 発行
  - 50年3月10日：「老化研究班通信」 No. 3 発行
  - 50年7月25日：「老化研究班通信」 No. 4 発行
2. 昭和50年度文部省科研費・総合研究 B「老化の基礎的研究の問題点と研究推進の方策」（代表者：太田邦夫）
  - 50年11月2日：シンポジウム「老化の基礎的研究」 第1回 記録
  - 51年3月6日：シンポジウム「老化の基礎的研究」 第2回 記録
3. 昭和51年度文部省科研費・特定研究「生体老化の基礎的機構」（代表者：田内 久）
  - 51年8月18日：シンポジウム「老化の基礎的研究」 第3回 記録
  - 52年2月2日：シンポジウム「老化の基礎的研究」 第4回 記録
  - 52年3月     ：「昭和51年度研究報告」 発行
4. 昭和52年度文部省科研費・特定研究「生体老化の基礎的研究」（代表者 田内 久）
  - 52年8月7日：シンポジウム「老化の基礎的研究」 第5回 記録
  - 53年2月6日：シンポジウム「老化の基礎的研究」 第6回 記録
  - 53年3月     ：「昭和52年度研究報告」 発行
5. 昭和53年度文部省科研費・特定研究「生体老化の基礎的研究」（代表者：田内 久）
  - 53年10月28日：シンポジウム「老化の基礎的研究」 第7回 記録