HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | 脳内アミンと抗利尿ホルモン分泌 |
| Author(s) | 浦野, 明央; 小林, 英司 |
| Citation | 最新醫學, 28(11), 2151-2158 |
| Issue Date | 1973-11 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/43984 |
| Type | journal article |
| File Information | SI28-11_2151-2158.pdf |

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

最新醫學 ・ 第28巻 ・ 第11號（昭和48年11月）別刷

# 脳内アミンと抗利尿ホルモン分泌

浦　野　明　央 . 小　林　英　司

最　新　醫　學　社

# 脳内アミンと抗利尿ホルモン分泌※

浦野明央*・小林英司**
うらのあきひさ　こばやしひでし

抗利尿ホルモン (antidiuretic hormone, ADH) は，脳下垂体神経葉（＝後葉）から分泌されている神経ホルモンで，哺乳動物では arginine-vasopressin（種によっては lysine-vasopressin）として存在している．神経葉からは他に oxytocin が分泌されている．vasopressin と oxytocin は合わせて，いわゆる後葉ホルモンと呼ばれる．後葉ホルモンは視床下部前部に位置する神経分泌細胞で合成され，担体蛋白である neurophysin と結びついた形でいわゆる神経分泌顆粒に乗って軸索内を輸送され，神経葉に達し，そこに貯蔵されている．この貯蔵されている後葉ホルモンは，生体内あるいは生体外からの種々の刺激に応じて神経葉から血中に分泌される（図1）．

後葉ホルモンを産生している視索上核 (supraoptic nucleus, NSO) と室傍核 (paraventricular nucleus, NPV) の神経分泌細胞は，Gomori の染色に陽性でその分泌系が容易に光学顕微鏡下に視覚化できる．また後葉ホルモンは ADH も oxytocin も生体への諸作用がよく知られており，その生物検定法が確立しているので，その分泌の機構の研究は他の視床下部の神経ホルモンより進んでいる．

これまでに ADH と oxytocin が異なった生理的な刺激に応じて神経葉から独立に分泌されることが多くの研究者により報告されてきた (Sawyer and Mills, 1966 参照)[1]．さらに，ラットで ADH を分泌させる刺激に対しては主として NSO の神経分泌細胞のスパイク発射が，また oxytocin の分泌刺激に対しては NPV の神経分泌細胞の発射数が増加することが示されている (Dyball and Koizumi, 1969)[2]．Bisset et al (1971)[3] はネコの視床下部前部の各部を電気刺激して NSO を刺激した時には ADH が，NPV を刺激した時には oxytocin と ADH が分泌されるという報告をしている．NPV でも NSO と同様に ADH の合成が行なわれている可能性はあるが (Saxena et al. 1972)[4]，今のところ，ADH の分泌に関与している神経分泌細胞は主として NSO に存在するとされている．

ADH の分泌を変化させる刺激には，体液の浸透圧変化，血圧・血流量の変化，各種のストレスなどがある．これらの刺激は浸透圧受容器 (osmoreceptor) や圧受容器 (baroreceptor)，その他種々の受容器から，上行路・下行路・視床下部内の神経連絡などの神経的な経路を経て，NSO の神経分泌細胞に伝達されてくるものと考えられる．この ADH の分泌刺激の伝達に

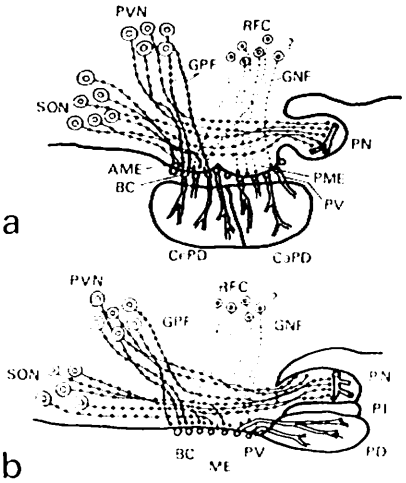


図1　鳥類（a）および哺乳類（b）の視床下部-脳下垂体系の模式図．視索上核 (NSO) および室傍核 (NPV) の神経分泌細胞の軸索 (GPF) は Gomori 陽性で正中隆起 (ME) あるいは脳下垂体神経葉 (PN) の血管に終わっている．AME，正中隆起前部；BC，第一次血管叢の毛細血管；CaPD，脳下垂体主葉後部；CePD，脳下垂体主葉前部；GNF，Gomori 陰性線維，RF を産生している神経分泌細胞 (RFC) の軸索；PD，主葉；PI，中間葉；PME，正中隆起後部；PV，門脈．
〔Kobayashi et al. 1972 より〕

※ Monoaminergic Control of Vasopressin Secretion

* 三菱化成生命科学研究所，脳神経生理研究室　** 東京大学理学部附属臨海実験所

脚註一文中下記の略語を使用する．
ノルアドレナリン＝NA，アドレナリン＝A，ドーパミン＝DA，セロトニン＝5HT，アセチルコリン＝ACh，モノアミン酸化酵素＝MAO，抗利尿ホルモン＝ADH，視索上核＝NSO，室傍核＝NPV

noradrenalin (NA) と acetylcholine (ACh) が関与している可能性が最近示されてきた．一方，神経葉のレベルでも dopamine あるいは ACh が ADH の分泌の調節に関与している可能性がある (Iwata and Ishii, 1969[5]; Gosbee and Lederis, 1972[6])．本稿ではモノアミン性の機構が NSO の神経分泌細胞に作用して ADH 分泌の調節に関与していることを示す知見を，(1) 組織化学的な方法あるいは電子顕微鏡を用いた形態学的な研究，(2) 生理学的あるいは薬理学的な研究の2つに大別して述べる．

## I. 形態学的な知見

NA は脳の他の部分よりも視床下部に高濃度に存在している (Vogt, 1954)[7]．Carlsson et al (1962)[8] は組織化学的なモノアミンの蛍光法を用いて，視床下部のほぼ全域に NA を含む細い線維が varicose 状をなして存在すること，その中でも NSO と NPV には NA を含む varicose 状線維が特に多く集まっていることを報告し，NA 線維が varicose 状を呈しているのは，視床下部の神経細胞（神経分泌細胞を含む）とシナプス接触をしていることを示すものであるとしている．この NA 線維は橋と延髄にその細胞体があり，内側前脳束 (medial forebrain bundle) を経て，NSO あるいは NPV の神経分泌細胞に達しているが，その詳しい経路はあきらかでない (Andén et al. 1965)[9]．

この蛍光法により示される NA 線維は，低張あるいは高張食塩水を2時間静注すると強い蛍光を放つようになるという．しかしながら視床下部だけではなく脳の他の部分の NA 末端の蛍光も増大するので，浸透圧の変化に応じてみられる ADH の分泌に NA は直接には関与していないという (Andén et al unpublished data in Fuxe and Hökfelt, 1969)[10]．アルコールは ADH の分泌を抑制することが知られている．Corrodi et al (1966)[11] はチロシン水酸化酵素の阻害剤である H 44/68 を投与しておいて，アルコールを与えると，一段に視床下部の NA の蛍光が減少することから NA の放出が起こっているとし，NA が NSO の神経分泌細胞に抑制的に作用していると論じている．

組織化学的には NSO および NPV の神経分泌細胞は dopamine (DA) あるいは 5-hydroxytryptamine (5-HT) の神経支配は受けていないとされている (Fuxe and Hökfelt, 1969)[10]．

一方，モノアミンを脱アミノ化して不活性化するモノアミン酸化酵素 (monoamine oxidase, MAO) の視床下部-脳下垂体域における分布が Urano (1968, 1971a, b, 1972)[12-15] により組織化学的に調べられている．魚類・両生類の視索前核，爬虫類・鳥類・哺乳類の NSO と NPV の神経分泌細胞は細胞体そのものにはほとんど MAO 活性を持たないが，細胞体周囲には非常に多くの強い MAO 活性を示すビーズ状の線維が走っている．このビーズ状の MAO 陽性線維はしばしば神経分泌細胞と密接に接している．また細胞周囲の神経叢にも強い MAO 活性が認められる（図2）．

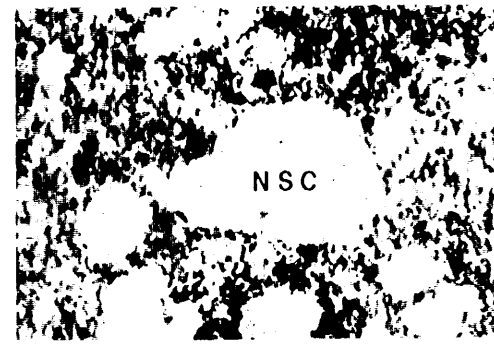


図2 神経分泌細胞 (NSC) 周囲のモノアミン酸化酵素の分布．神経分泌細胞は殆んど活性を示さないが，細胞周囲にビーズ状の MAO 陽性線維が見られる．×960

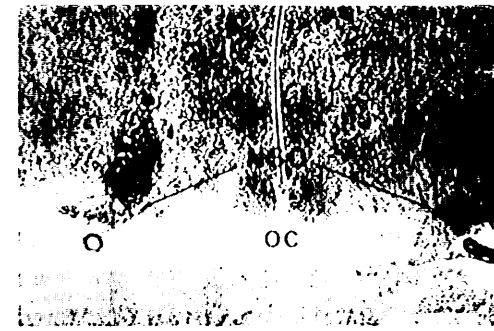


図4 視索上核 (NSO) に植込んだカニューレの先端の位置 (X) を示す．OC，視交叉．

視床下部の MAO 活性は，kynuramine 法で定量した結果では，前部も後部も大脳皮質の2倍近くある (Urano, 未発表，図3)．

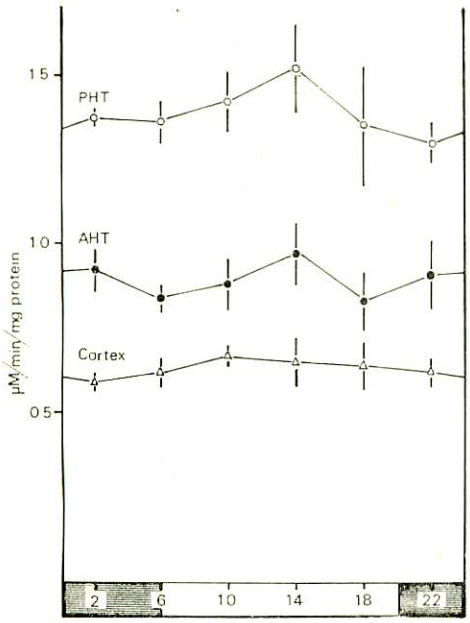


図3 視床下部前部（AHT），後部（PHT）および大脳皮質（Cortex）のMAO活性．縦軸には酵素活性（μM kynuramine/min/mg protein），横軸には一日の内の2, 6, 10, 14, 18, 22の各時がとってある．視床下部の前部も後部も日周性を示す傾向がある（分散分析の結果は有意でない）．

MAO活性の強い場所ではモノアミン性の機構が活発に機能していると言われているので，NSOにおいても神経分泌細胞の分泌機能の調節にモノアミン性機構が関与していることは確かである．さらに，MAOの活性が高いことは，NSOでの存在が確かめられているNAが神経伝達物質として働いている可能性を支持するものである．ある物質が神経伝達物質であるというための条件の一つに，その物質を不活性化する機構の存在することが挙げられている．

1960年頃から多くの研究者によってNSOの神経分泌細胞が電子顕微鏡を用いて調べられ，神経分泌細胞にも通常の神経細胞と同様に他の神経細胞の軸索がシナプスを作っていることが示された（Murakami, 1962[16]；Kawabata, 1964[17]；Peterson, 1965[18]；Polenov and Senchik, 1966[19]）．Pellegrino de Iraldi et al, 1963)[20]はNSOを含む視床下部前部に直径1,300 Å位の電子密度の高い顆粒を含む軸索あるいはシナプスが多数存在することを報告し，この顆粒がモノアミンを含むものであると論じている．Oota et al (1966)[21]はNSOの神経分泌細胞に，上述のようなモノアミンの顆粒と言われている電子密度の高い顆粒とシナプス小胞に似た径500 Å位の小胞の両方を含む軸索及びシナプス小胞だけを含む軸索の2種類がシナプスを作っていることを報告している．彼らは前者をモノアミン性のシナプス，後者をコリン性のシナプスとしている．直径1,000 Å前後の電子密度の高い顆粒がNAを含むものである可能性が非常に大きいことは，Aghajanian and Bloom (1966)[22]による，$H^3$で標識をつけたNAを側脳室に注入してautoradiographyでその視床下部への取り込みを調べるという実験で示されている．

最近，内薗（1973)[23]は視床下部の神経分泌細胞には，いわゆるS型（シナプス小胞が球形で電気生理学的には興奮性とされている）とF型（シナプス小胞が長円形で電気生理学的には抑制性とされている）のシナプス及び径1,000 Å位の電子密度の高い顆粒を含むシナプスの3種類が接していることを報告している．しかも，しばしば同一の細胞に2種類以上のシナプスが接しているのが認められるという．

以上に述べてきた形態学的な観察を主としたNSOに関する知見をまとめてみると，つぎのことが結論される．

1. NAが高濃度に存在している．
2. NA顆粒と考えられる直径1,000 Å位の電子密度の高い分泌顆粒を持つ軸索が，神経分泌細胞にシナプスを作っている．
3. NAを不活性化するモノアミン酸化酵素が神経分泌細胞の周囲の線維に存在し，その活性は非常に高い．

以上の知見はNAがNSOの神経分泌細胞に神経伝達物質として作用していることを強く示唆する．より確実にそれを言うためには，最近蛍光抗体法を用いて調べられるようになったNA合成系のドーパ脱炭酸酵素，ドーパミンβ-水酸化酵素の存在がNSO周囲の神経末端中に認められる必要がある．また今後あきらかにしなければならない重要な問題として，つぎの二つが挙げられる．その一つは，直径1,000 Å前後の電子密度の高い顆粒が間違いなくNA顆粒であるのかということであり，もう一つは上記の顆粒を含む軸索末端中に存在する直径500 Å位のシナプス小胞に

似た小胞が何を含んでいるのかということである．現在この小胞がNAを含むという説とAChを含むという説がある．

## II．生理学的，薬理学的な知見

生理学的あるいは薬理学的な方法による研究も，ADH分泌にモノアミン，特にNAが関与していることを示している．

AChがADH分泌に関与していることは，すでに1947年にPickford[24]によって示されている．chloraloseで麻酔した犬のNSOに直接AChを投与すると尿量が減少するが，脳下垂体を除去した犬ではその尿量減少が起こらない．最近の微小電気泳動法を用いてAChを投与し電気活動の変化を調べるという多連微小電極法を用いた実験でも，AChは神経分泌細胞を興奮させること，それがAChのニコチン様作用によるものであることが報告されている（Dreifuss and Kelly, 1970, 1972[25][26]；Barker et al, 1971a. b[27][28]）．したがって，AChはNSOの神経分泌細胞を刺激して興奮させ，ADHを分泌させていると結論出来る．

モノアミンの神経分泌細胞に及ぼす作用はAChの場合ほどすっきりした知見が得られているわけではない．初期の実験はモノアミンを血中に投与し，ADH分泌を調べるという方法で行なわれた．たとえば，Dearborn and Lasagna (1952)[29]はadrenalin (A)あるいはNAを静注するとADHが分泌されることがあると報告している．NAを頸動脈から投与するとNSO領域の神経細胞（神経分泌細胞を含む）の発射が促進されるというBrooks et al (1962)[30]の報告はこれとは矛盾しない．しかしながら，一般的にNAは血液-脳関門を通過しないとされているので，これらの実験で血中に投与したNAが神経分泌細胞に直接作用したという保証はどこにもない．

上述のような実験のあと，高張食塩水の投与，放血などのADH分泌刺激を与えた時，モノアミン性機構に作用する薬物がADH分泌にどのような影響を与えるかを調べる実験が多く行なわれた．以下，それらについて述べる．

高張食塩水（15%）をNembutalで麻酔したラットの血中に注入すると，血中の抗利尿活性を持つ物質（ADHとしてまず間違いない）が増加するが，高張食塩水を注入する前にphenoxybenzamineを投与すると上記の反応が抑制される（De Wied and László, 1967）[31]．Inactinで麻酔し水荷重をかけたラットを用い頸動脈から1Mの食塩水を注入するとADH分泌によると判断される抗利尿反応が惹起されるが，phenoxybenzamine (1.5 mg/kg, i.v.)によりそれが抑制され，その濃度を増すと抑制はさらに強まる（Bridges and Thorn, 1970）[32]．1M食塩水を注入する24時間前にreserpine (2.5 mg/kg)で処理すると，やはり抗利尿反応が抑制される．

放血によるADH分泌は抗AChあるいはphenoxybenzamineでは抑制されないが，chlorpromazine (16.6 mg/kg)によりきれいに抑制される（Dyball, 1968）[33]．

以上の結果はADHの分泌刺激の受容体からNSOに至る経路のどこかにモノアミン性機構が介在していることを示している．

現在のところ，中枢神経系に末梢神経系でみられるAのα-リセプター，β-リセプターが存在するかどうかはあきらかでないが，α-リセプター遮断薬がイヌのNSOへの上行路や視床下部を電気刺激した時起こるADH分泌を抑制することが報告されている．Fang et al (1962)[34]は視床下部の各部（特にNSO, NPVで顕著）を電気刺激するとADHの分泌によると考えられる尿量の減少が起こり，静注したphenoxybenzamine (0.1–0.2 mg/kg)がそれを抑制することを報告している．またMills and Wang (1964 a, b)[35][36]はADH分泌に関与する上行路を調べ，その上行路の各部を電気刺激した時に起こるADH分泌に及ぼすα-リセプター遮断薬の影響を調べている．低濃度のhydergine (0.3–0.6 mg/kg)及びphenoxybenzamine (2 mg/kg)は尺骨神経の刺激によるADH分泌は抑制するが，迷走神経の刺激によるそれは抑制しない．しかしhydergine (1 mg/kg)あるいはphenoxybenzamine (5 mg/kg)の濃度を上げると迷走神経の刺激によるADH分泌も抑制される．中脳の中心被蓋路領域の電気刺激によるADH分泌はhydergine (0.2–0.4 mg/kg)及びphentolamine (0.25 mg/kg)により抑制される．橋あるいは延髄の電気刺激によるADH分泌を抑制するにはかなり高濃度のα-遮断薬が必要である．上行路の刺激によるADH分泌は刺

激部位によって有効な α-遮断薬の濃度に差があり，異なった機構がそれらの間に存在する可能性もあるが，いずれの場合も経路のどこかで α-リセプターが関与している可能性が強い．

迷走神経の刺激による ADH 分泌は mecamylamine などの中枢作用性の抗 ACh 薬や chlorpromazine—NA リセプターを遮断するという（Cutting, 1972 参照）[37]—によりきれいに抑制される（Dyball, 1968）[33]．この結果は迷走神経の刺激による ADH 分泌に NA 及び ACh の両方が関与していることを示している．

Dyball (1968)[33]によると，頚動脈中に 0.1 M $CaCl_2$ を 0.6 ml/min の速度で約90秒注入することにより ADH 分泌が起こるという．この ADH 分泌は chlorpromazine (5 mg/kg) によりきれいに抑制され，phenoxybenzamine (1.33 mg/kg) である程度抑制されるが，reserpine (1 mg/kg) には影響されない．$CaCl_2$ による ADH 分泌は pempidine, mecamylamine などの抗 ACh 薬によっても抑えられる．$CaCl_2$ を頚動脈内に注入することによって起こる ADH 分泌の機構として考えられることの一つに，細胞外の $Ca^{++}$ 濃度が高くなったため NSO に存在している NA 性神経末端からの NA 放出量が増え，ADH の分泌が促進されたのではないかということがある．もしこの仮定が正しいとすると，chlorpromazine が $CaCl_2$ による ADH 分泌を抑制したのは，NA 性の機構を遮断したためであると言える．

Chlorpromazine は $CaCl_2$ による ADH 分泌だけではなく，前述のように，放血あるいは迷走神経の電気刺激による ADH 分泌も抑制する．このように，NA リセプターを遮断すると言われている chlorpromazine が，何種類かの ADH 分泌刺激を抑制しているということは，各種の ADH 分泌刺激を NSO の神経分泌細胞に伝達する時に，その最終的もしくはそれに近い段階に位置して統合的な作用を営んでいる機構に NA 性のものがあることを示唆している．

上述のような，薬物を血中に入れてその効果をみる実験では，その薬物が血液-脳関門を通過して中枢神経に作用しているのかどうかが常に問題となる．最近 Bhargava et al (1972)[38] は chloralose で麻酔し水荷重をかけたイヌの側脳室に薬物を注入して直接脳に作用させ，ADH 分泌に及ぼす影響をみている．NA (10–200 μg) と A (50–500 μg) は投与後10分以内に投与した動物の尿量を減少させ，血中の ADH 相当物質の量を増加させる．増加のピークは投与後20分以内にあり，60分後には，ほぼもとのレベルに戻る．α-リセプターに特異的に作用するという phenylephrine (10–200 μg) も NA や A と同様の反応を惹起させる．これらの反応は α-遮断薬の phenoxybenzamine により抑制される．低濃度の A (1–5 μg) あるいは β-作用性の isoprenaline を投与すると尿量が増加し，血中の ADH 相当物質の量が減るが，それが β-遮断薬の propranolol により抑制される．これらの結果は，NA あるいは A の脳内における作用部位が不明ではあるが，α-リセプターは ADH 分泌の促進に，β-リセプターは抑制に関与していることを示唆するものである．

筆者らは以下に述べるような実験を行ない，NSO 領域に直接モノアミンあるいはその遮断薬を作用させて，ADH とモノアミン性機構との関係を調べた．

体重 250 g 前後の雄ラットの NSO にステンレススチールのカニューレを植込む（**図4**）．植込みの一週間後，Inactin で麻酔し，膀胱，尾静脈にカニューレを入れる．尾静脈のカニューレから一定速度 (0.175 ml/min) で灌流液を注入して水荷重をかけると，およそ1時間後に注入量とほぼ同量の尿を流出するようになる．尿の流出量が一定になったところで，NSO に植込んだカニューレを通して NA などのモノアミンあるいは α-, β-リセプターの遮断薬を直接に NSO 領域に投与し，尿量に及ぼす影響を調べる．抗利尿反応については，血中に投与した合成 vasopressin 及び高張食塩水が引き起こす抗利尿反応と比較し，ADH の放出によるものかどうかを判断する．NA (0.15 M, 0.2 μl) を NSO に投与すると，15～60秒後に2分間程度続くわずかな利尿反応を示し，ついで ADH 分泌による抗利尿反応を示す動物と，NA 投与の1～2分後に，利尿反応は示さず，ADH 分泌による抗利尿反応だけを示す動物とが現われる（**図5** に NA による尿量変化の平均値を示す）．NA 投与の2時間前に phenoxybenzamine で処理しておき NA を与えると，利尿反応だけが惹起され，抗利尿反応は抑制される．また β-遮断薬の dichlorisoproterenol を NA 投与の20～30分前に与えておくと NA により，ADH 分泌に

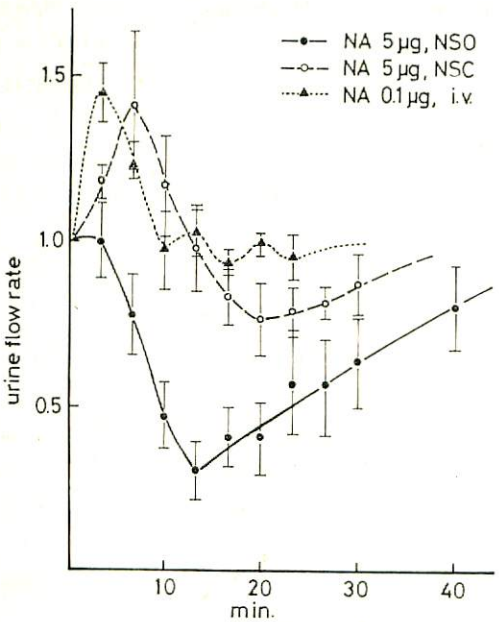


図5 ノルアドレナリン (NA) を，視索上核 (NSO)，視交叉上核 (NSC)，静脈内 (i. v.) に投与した時の尿量変化．縦軸には NA 投与前10分間の毎分の平均尿量を 1 とした時の尿量変化を，横軸には投与後の時間をとってある．NA 5 μg を NSO に投与した時の抗利尿反応は ADH 分泌によるものと判断される．

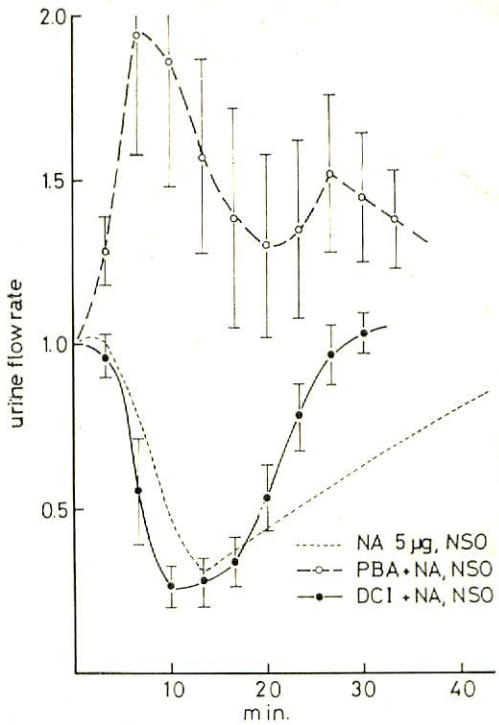


図6 NA 投与前に phenoxybenzamine (PBA) あるいは dichlorisoproterenol (DCI) を投与し，NA を与えた時の尿量変化．説明は本文参照．

よると判断される抗利尿反応だけが現われる（図6）．

これらの結果はつぎのことを示す．（1）α-作用が遮断されたため NA の β-作用が強く現われ，それにより利尿反応—ADH 分泌が抑制されて引き起こされた可能性がある—が惹起された．（2）β-作用が遮断されたため NA の α-作用が強く現われ，ADH 分泌による抗利尿反応が惹起された．したがって，NA の α-作用は ADH 分泌の促進に，β-作用は ADH 分泌の抑制に関与していると考えられる．これまでに述べてきた薬理学的ないくつかの研究報告においても，α-遮断薬が ADH の分泌を抑制するという報告が得られているので，NA の α-作用が NSO 領域で ADH の分泌刺激を伝達している可能性は非常に高い．しかしながら，Barker et al (1971 a, b)[27)28)] によると微小電気泳動法を用いて NSO の神経分泌細胞に直接作用させた NA (0.5 M) は，神経分泌細胞のスパイク発射を抑制し，β-遮断薬がこの抑制作用をブロックするという．ADH の分泌が増加する時，NSO の神経分泌細胞の発射数も増加することが知られているので，Barker et al の結果は NA が ADH 分泌を促進するということとは矛盾する．一方，NA の β-作用が NSO の神経分泌細胞に抑制的に作用しているという彼らの結果は，ADH 分泌の抑制に NA の β-作用が関与しているという考えと一致する．

NSO に投与した NA 以外のモノアミンが尿量に与える影響は，図7に示すように，DA は比較的ゆっくりした抗利尿反応，A は初め 6～7 分間の利尿反応を示し，ついで抗利尿反応，5-HT は 2～3 分間の利尿反応の後に ADH 分泌によると思われる抗利尿反応を引き起こす (Urano, unpublished)．しかし Barker et al (1971 a, b)[27)28)] は DA (1 M)，5HT (0.1 M) も神経分泌細胞に直接作用させると，NA と同様にスパイクの発射を抑制すると報告している．

このように，モノアミンあるいはモノアミン性機構に作用する薬物が，脳あるいは NSO 領域に与えられた時に ADH 分泌に及ぼす作用と，神経分泌細胞そのものに与えられた時に電気活動に及ぼす作用との間に矛盾があり，今のところそれをうまく説明出来るよ

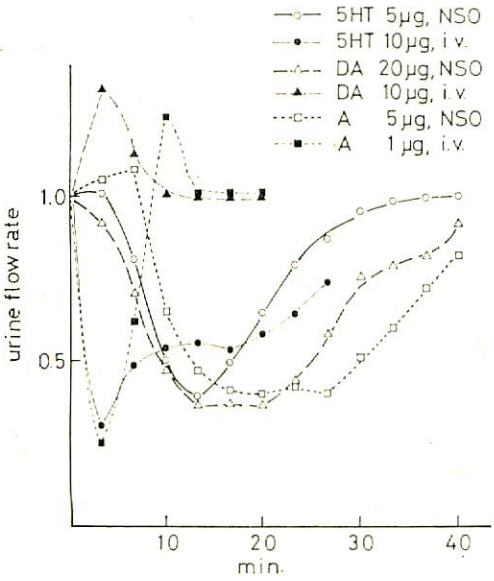


図7 視索上核（NSO）および静脈内（i. v.）に投与したセロトニン（5HT），ドーパミン（DA），アドレナリンが尿量におよぼす影響．

うなデータは見当らない．また NSO で神経伝達物質として働いている可能性のあるいくつかの物質の作用，特に ACh と NA の相互作用が問題であるが，それを schema にすることもまだ困難である．今後，神経分泌細胞自身の活動と ADH 分泌との関係をきちんと調べ，さらにモノアミン性機構ばかりでなくコリン性機構あるいは神経伝達物質としての可能性を持つ γ-アミノ酪酸や substance P，その他の物質が ADH 分泌の調節にどのように関与しているかをあきらかにしていく必要がある．

## ま と め

Ⅰ．形態学的な研究の結果は，少なくともノルアドレナリンとアセチルコリンが視索上核の神経分泌細胞に神経伝達物質として作用し，抗利尿ホルモンの分泌の調節に関与していることを示唆する．

Ⅱ．抗利尿ホルモンの分泌刺激を伝達する上行路はモノアミン性機構，特にノルアドレナリン性の機構を含む可能性が強い．視索上核のレベルで α-リセプターが分泌の促進に，β-リセプターが分泌の抑制に関与していると思われる．

Ⅲ．ノルアドレナリン以外のドーパミン，セロトニンは，組織化学的には視索上核に存在することが証明されていないが，神経分泌細胞に作用して抗利尿ホルモンの分泌に変化を与える可能性を示す結果が得られている．

## 文 献


1) Sawyer, W. H. and Mills, F. : In : Neuroendocrinology (L. Martinin and W. F. Ganong, eds.) Vol. I, Academic Press (New York and London), pp. 261–296, 1966.
2) Dyball, R. E. J. and Koizumi, K. : J. Physiol. **201** : 711–722, 1969.
3) Bisset, G. W., Clark, B. J. and Errington, M. L. : J. Physiol. **217** : 111–131, 1971.
4) Saxena, R. N., Wada, M. and Kobayashi, H. : Z. Zellforsch. **134** : 327–335, 1972.
5) Iwata, T. and Ishii, S. : Neuroendocrinology **5** : 140–148, 1969.
6) Gosbee, J. L. and Lederis, K. : Can. J. Physiol. Pharmacol. **50** : 618–620, 1972.
7) Vogt, M. : J. Physiol. **123** : 451–481, 1954.
8) Carlsson, A., Falck, B., and Hillarp, N. A. : Acta Physiol. Scand. Suppl. **196** : 1–28, 1962.
9) Andén, N. E., Dahlström, A., Fuxe, K. and Larsson, K. : Life Sci. **4** : 1275–1279, 1965.
10) Fuxe, K. and Hökfelt, T. : In : Frontiers in Neuroendocrinology, 1969 (W. F. Ganong and L. Martini, eds.), Oxford University Press (New York), pp 47–96, 1969.
11) Corrodi, H., Fuxe, K. and Hökfelt, T. : J. Pharm. Pharmacol. **18** : 821–823, 1966.
12) Urano, A. : J. Fac. Sci. Univ. Tokyo Ⅳ **11** : 437–451, 1968.
13) Urano, A. : Endocrinol. Jap. **18** : 37–46, 1971.
14) Urano, A. : Z. Zellforsch. **114** : 83–94, 1971.
15) Urano, A. : ibid. **126** : 454–465, 1972.
16) Murakami, M. : ibid. **56** : 277–299, 1962.
17) Kawabata, I. : Gunma Symp. Endocrinol. **1** : 51–58, 1964.
18) Peterson, R. P. : Anat. Rec. **151** : 399, 1965.
19) Polenov, A. L. and Senchik, J. I. : Nature **211** : 1423–1424, 1966.
20) Pellegrino de Iraldi, A., Farini Duggan, H and De Robertis, E. : Anat. Rec. **145** : 521–531, 1963.
21) Oota, Y., Kawabata, I. and Kurosumi, K. : Jap. J. Exp. Morphol. **20** : 65–83, 1966.
22) Aghajanian, G. K. and Bloom, F. E. : Science **153** : 308–310, 1966.
23) 内園耕二：日本医師会雑誌 **69** : 1558–1563, 1973.
24) Pickford, M. : J. Physiol. **106** : 264–270, 1947.
25) Dreifuss, J. J. and Kelly, J. S. : J. Physiol. **210** : 170–172, 1970.
26) Dreifuss, J. J. and Kelly, J. S. : J. Physiol. **220** : 105–118, 1972.
27) Barker, J. L., Crayton, J. W. and Nicoll, R. A. : Science **171** : 208–210, 1971.
28) Barker, J. L., Crayton, J. W. and Nicoll, R. A. : J. Physiol. **218** : 19–32, 1971.

29) Dearborn, E. H. and Lasagna, L. : J. Pharmacol. Exp. Ther. **106** : 122-128, 1952.
30) Brooks, C. McC., Ushiyama, J. and Lange, G. : Am. J. Physiol. **202** : 487-490, 1962.
31) De-Wied, D. and Laszlo, F. A. : J. Endocrinol. **37** : 16, 1967.
32) Bridges, T. E. and Thorn, N. A. : J. Endocrinol. **48** : 265-276, 1970.
33) Dyball, R. E. J. : Br. J. Pharmacol. Chemother. **33** : 329-341, 1968.
34) Fang, H. S., Liu, H. M. and Wang, S. C. : Am. J. Physiol. **202** : 212-216, 1962.
35) Mills, E. and Wang, S. C. : ibid. **207** : 1399-1404, 1964.
36) Mills, E. and Wang, S. C. ibid. **207** : 1405-1410, 1964.
37) Cutting, W. C. : Handbook of Pharmacology, Appleton (New York), 1972.
38) Bhargava, K. P., Kulshrestha, V. K. and Srivastava, Y. P. : Br. J. Pharmacol. **44** : 617-627, 1972.