

実験的 E₂ 誘発下垂体腺腫における Dopamine Neuron の組織化学的研究

京都大学脳神経外科学教室 (指導: 半田 肇教授)

青 木 道 夫

〔原稿受付: 昭和58年7月8日〕

A Histochemical Study of Dopaminergic Neurons in Estradiol-induced Pituitary Adenoma

MICHIO AOKI

The Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. Dr. HAJIME HANDA)

In order to investigate the dopaminergic mechanism on the experimental pituitary adenoma, regional and sequential changes of brain dopamine were studied histochemically on the estradiol-induced prolactinoma, which is closely related to brain dopamine.

Using 50 Kyoto-Wistar male rats, estradiol was administered in a dose of 50 mg/kg intraperitoneally four times, every two weeks.

Pituitary adenomas were developed in 4 of 7 rats (57.1%) at third month, in all seven rats at fourth month (100%), and in all of eleven rats at fifth month.

Remaining 25 rats had died between third to fifth month, which had large pituitary adenomas at autopsy.

Thus, estradiol has a potent tumor-inducing effect with repetitive treatment of every two weeks.

Using fluorescence histochemical method for catecholamine, change of brain dopamine and noradrenaline was studied in the hypothalamus, pituitary gland and caudate nucleus. Dopamine terminals were shown as diffuse intense fluorescence in the external and subependymal layers of median eminence and caudate nucleus, while dopamine-containing neurons in the arcuate nucleus had a green fluorescence. Noradrenaline terminals were seen as intense green varicosities in the hypothalamus including internal layer of median eminence. In the pituitary gland, noradrenaline terminals from the peripheral sympathetic nerves were shown around the vessels in the neural lobe and pars intermedia. No catecholamine fluorescence was observed in the

Key Word: Pituitary adenoma, Estradiol (E₂), Dopamine, Median eminence.

索引語: 下垂体腺腫, エストラジオール, ドーパミン, 正中隆起.

Present address: The Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, Japan 606.

pars distalis.

In the estradiol-treated rats, dopamine fluorescence in the external layer and subependymal layer of median eminence started to decrease at one week after treatment and reached at maximum at two weeks. On the single treatment of estradiol, dopamine fluorescence was gradually recovered. On the multiple treatment of estradiol every two weeks, there tended to be sustained dopamine decrease in the median eminence, although some regained almost normal fluorescence intensity. Dopamine fluorescence in the caudate nucleus and noradrenaline fluorescence in the hypothalamus and pituitary gland did not show any change.

In 4 of 6 pituitary macroadenomas, dopamine fluorescence was markedly decreased in the median eminence. Remaining 2 showed almost normal fluorescence. In the latter study, hyperplasia and microadenoma were not observed.

Thus, estradiol decreases dopamine in the median eminence but not in the caudate nucleus. Present study supports the hypothesis that estradiol acts as a potent adenoma inducer by causing derangement of tuberoinfundibular dopaminergic system.

はじめに

一般的に、腫瘍とは、「体内の他の臓器からの種々の control に無関係に独立して増殖すること」であるが、近年、下垂体前葉の腫瘍、すなわち、下垂体腺腫は真の意味での腫瘍ではないのではないかと考えられるようになってきている¹²⁾。

下垂体腺腫の独立性が疑われ出した理由は、下垂体腺腫が、視床下部よりの影響のもとに増大している可能性が考えられたことからである¹³⁾。

ホルモン産生腫瘍の内でも最も頻度の高い prolactin (PRL) 産生下垂体腺腫 (prolactinoma) でも、視床下部 dopamine (DA) の関与が考えられている³⁰⁾。

正常 prolactin の分泌は、視床下部 DA 系が抑制的に作用しており、prolactin inhibiting factor は DA そのものではないかとも考えられている³⁰⁾。

実際、prolactinoma に対して dopaminergic activity を有する bromocriptine (CB-154) を投与すると、prolactin 分泌を抑えることが判明し、臨床的に大きな効果をあげている²⁶⁾。

一方、estrogen を投与すると prolactin 分泌が亢進し、rat では容易に prolactinoma が誘発されることが知られている^{31,32,44)}。

estrogen は下垂体前葉の PRL cell を直接に刺激し、PRL cell の DA up take を抑制し²²⁾、TRH, receptor を増加させるなどの作用により⁴⁵⁾、PRL 分泌を増加させるといわれている。estrogen の作用としては、

PRL cell への直接作用と視床下部 DA 系への作用の2つが考えられる³¹⁾。

すなわち、視床下部 DA 系への抑制的作用が、PRL の分泌亢進を促進し、prolactinoma の発生を促している可能性が考えられる。

著者は、まず、E₂ 誘発下垂体腺腫の発生頻度と発生時期について検討を加え、さらに、E₂ の中枢 DA 神経系に及ぼす影響について、Falck-Hillarp 法^{16,17,18)}によるモノアミン蛍光組織化学法を用いて、継続的に検索した。

材料および方法

[A] E₂ 誘発下垂体腺腫の発現率をみる目的で、4週令の雄 Wistar-Kyoto rat, 50匹を用い、隔週に、E₂ (吉草散 estradiol, Progynon depot[®], シューリング) を 10 mg づつ、腹腔内に、合計 4 回投与 (計 40 mg) し、3 カ月目及び 5 カ月目に下垂体腺腫の有無について検索した。

[B] E₂ による下垂体腺腫発生の機構の一部を検討する目的で、まず、正常 4 週令の Rat の視床下部、下垂体の monoamine 神経系を、雄 Wistar-Kyoto rat 20匹で検索した。

monoamine の検索には、Falck-Hillarp 法を用いた。

実際の操作としては、urethane 麻酔 (1 g/kg, 腹腔内注射) を行い、氷冷 2% paraformaldehyde Tyrode 緩衝液 (pH 7.0) 20ml で全身灌流し、次に、氷冷 Alminium-formaldehyde 溶液 (pH 3.8) 20ml で灌流し、

固定した。(ALFA 法)^{29,42}。

その後、断頭して、1分以内に、脳幹腹側部より、下垂体を付着させたまま大脳を摘出し、3~5mm 巾で前額断を行ない、ただちに、液体窒素にてあらかじめ冷却したイソペンタンに浸漬した。

次に、-35°C にて、7日間、凍結乾燥し、80°C で60分間 formaldehyde ガスと反応させたのち、パラフィンを包埋した。

各標本は、7μm に薄切し、螢光顕微鏡 (Zeiss, 一次 filter は BG-12, 二次 filter は Zeiss -47を使用。) にて検鏡し、写真撮影は Kodak Tri-X (ASA 400), 又は Fujichrome (ASA 400) を用いて行った。

検索部位は主として、下記の部位を対象とした。

1. 視床下部 hypothalamus.

室周囲核 periventricular nucleus of hypothalamus.
(PVH)

弓状核 arcuate nucleus of hypothalamus.
(AR)

2. 正中隆起 median eminence, (ME).

上衣下層 subependymal layer, (SL).
内層 internal layer, (IL).
外層 external layer, (EL).

3. 下垂体 pituitary

前葉 pars distalis, (PD).

中葉 pars intermedia, (PI).

後葉 Neural lobe, (NL).

4. 尾状核 caudate nucleus.

[C] E₂ による視床下部および下垂体の catecholamine (CA) の初期変化を把握する目的で、E₂ 10 mg を、雄 Kyoto-Wistar rat 48匹に、1回のみ腹腔内投与を行った。

投与後、3日目、7日目、14日目、21日目、28日目、さらに、6週目、8週目、及び、3カ月目に各6匹づつ、[B]と同様の方法で検索を行った。

又、E₂ 10 mg を隔週で2回投与後2週目さらに、E₂ 10 mg を隔週で3回投与後2週目についての変化

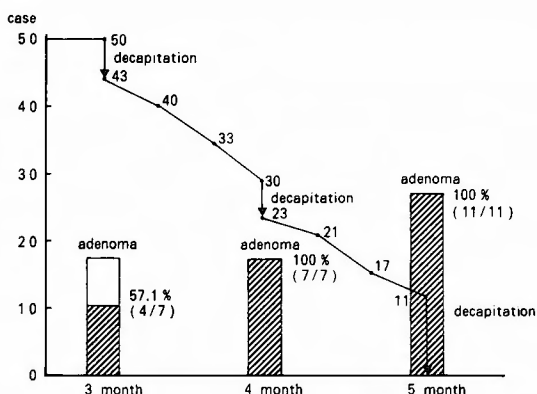


Fig. 1. Survival of E₂-treated rats and rate of adenoma formation.

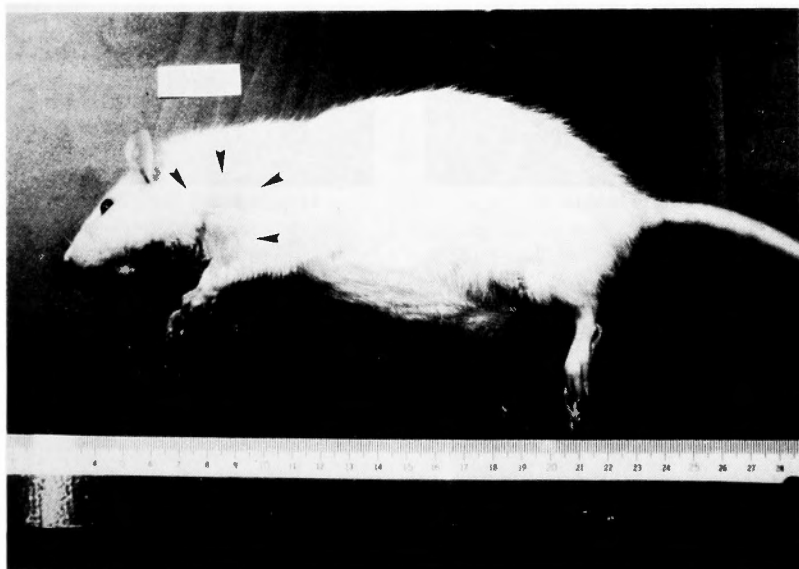


Fig. 2. A rat with an E₂ induced pituitary adenoma. Growth impairment and scantiness of chest hair are noted (arrow heads).

も各6匹づつ検索を加えた。

尚、正常4週令の rat. 4匹に L-DOPA 投与を行い、視床下部、下垂体の変化を検索した。

結 果

[A] E₂ 投与による下垂体腺腫の発現。

E₂, 10 mg を隔週、4回、計 40 mg を腹腔内投与を行った方法では (対象50匹)、3カ月目で、7匹中4匹 (57.1%) に腺腫の発現をみた。

以後、Fig. 1 の様な死亡曲線をたどり、5カ月目では、全生存11匹中11匹すべてに、下垂体腺腫の発現を

みた。

3カ月目から5カ月目の間に死亡した32匹中には、下垂体腺腫は28匹に認められた。

また、3カ月目にト殺した rat の下垂体重量平均は 42 mg であり、5カ月目にト殺した rat の下垂体重量平均は 51 mg であった。

死亡した rat の下垂体腺腫の横径は、

4 mm~5 mm (7匹)

5 mm~6 mm (13匹)

6 mm 以上 (12匹)

であった。尚、正常下垂体の横径平均は 3.2 mm であ

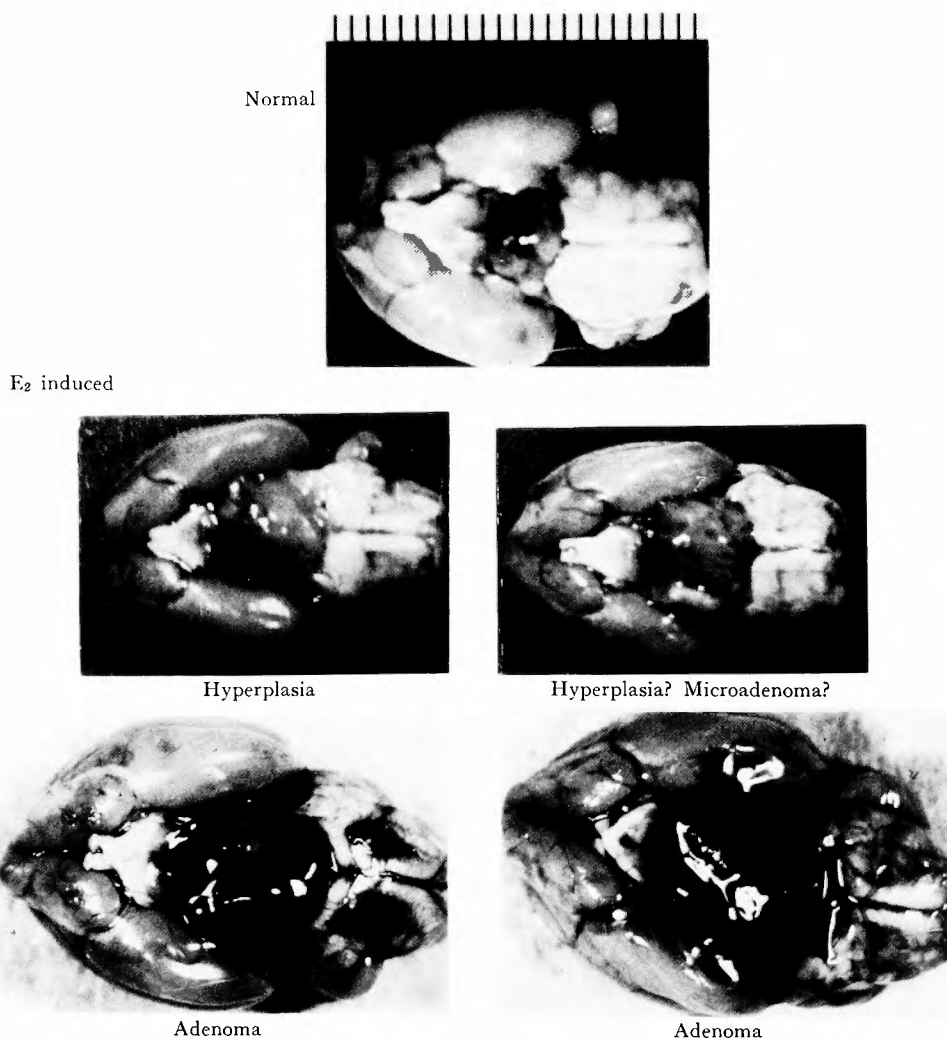


Fig. 3. Macroscopic appearance of normal and E₂-given rat pituitaries. (ventral view).

った。

E₂ による腺腫発現をみた rat には、両肩、前胸部に脱毛、発育障害などが認められた (Fig. 2)。

又、死亡した rat のうち28匹において、大脳半球は下垂体腺腫で圧排され、脳溝は消失し、浮腫形成を認めた。

adenoma と hyperplasia は、次のように、区別した。すなわち、原則的に rat 下垂体重量が 30 mg 以上のものは adenoma または hyperplasia が存在すると考え、種々の細胞よりなるものを hyperplasia とし、単一の細胞よりなるものを adenoma とした。

3カ月目の rat で、7匹中4匹に腺腫が認められたが、1匹に acidophil wing の片側より発生したと考えられる microadenoma 類似のものを認め、他は全て acidophil wing 両側に変化をみとめた。腺腫と hyperplasia との鑑別は必ずしも容易でなく、又、交互に移行する可能性があると考えられる。E₂ による誘発腺腫の多くは hyperplasia を経て adenoma となるものと推測された (Fig. 3, Fig. 4)。

[B] 正常4週令 rat での視床下部・下垂体の monoamine 神経系。

視床下部には catecholamine (CA) による緑色蛍光や serotonin およびその類似物質による黄色蛍光が多数認められるが、本研究では、正中隆起の各層 (上衣下層: SL, 内層: IL, 外層: EL), 弓状核; AR, 室周囲核; PVH, 下垂体前葉; PD, 中葉; PI, 後葉;

NL における catecholamine 神経系を中心に検索した。

もっとも、dopamine (DA) が多いとされる。正中隆起外層には下垂体門脈周囲に強い慢性の緑色蛍光を認めた。内層にも軽度ながら、同様の所見を認めた (Fig. 5)。

また、内層; 上衣下層には noradrenaline (NA) 神経終末と思われる thick varicosity を認めた。

弓状核の DA 細胞は無処置では弱い緑色蛍光しかみられなかった。

室周囲核には NA 性と思われる thick varicosity を認めた。

正中隆起より下垂体茎への移行部の anatomical stem には NA と思われる thick varicosities を認めた。

下垂体においては、中葉の細胞内に強い黄色蛍光を認めたが、これは Björklund⁵⁾ らの言うように tryptamine と考えられた。

後葉では、主として、血管の周囲に NA と思われる thick varicosity がみられた (Fig. 6)。

また、同様の varicosity は中葉、とくに後葉との境界域にもみられた。

前葉においては、特に判然とした蛍光は認めなかった。

[C] E₂ 投与後の monoamine 神経系の変化。

i) 正中隆起 (Fig. 7)。

E₂ 投与後3日目では、投与前と比較して著変を認めないが、7日目頃より、正中隆起外層の DA

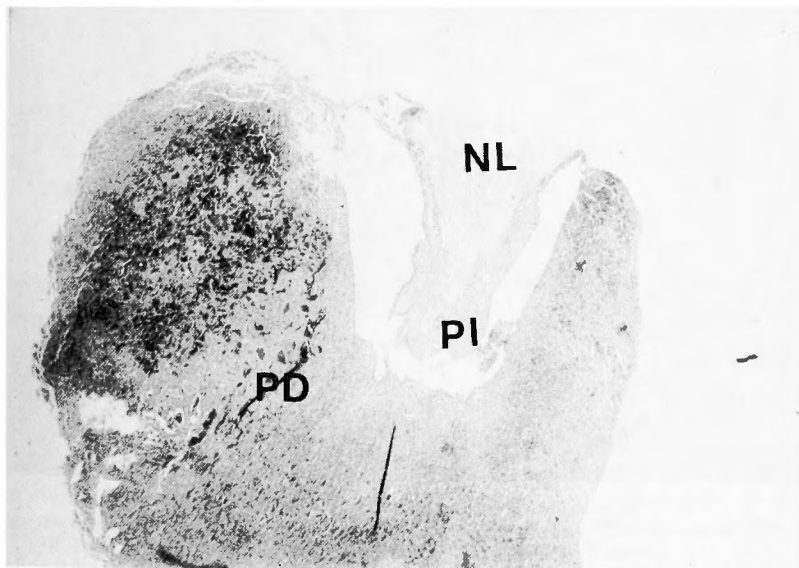


Fig. 4. An E₂ induced pituitary microadenoma. (H-E staining).

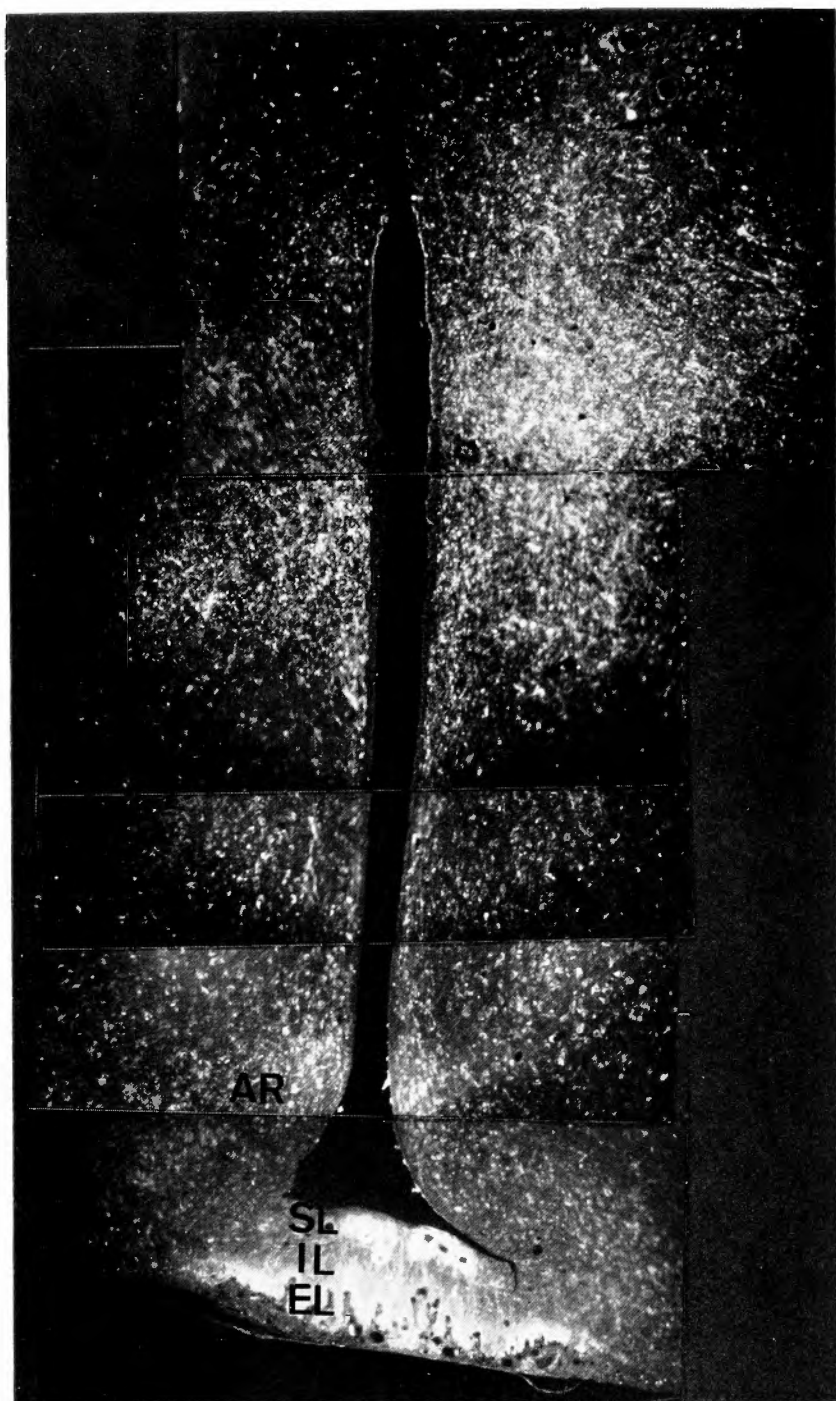


Fig. 5. Dopamine in normal hypothalamus. All layers (subependymal layer; SL, internal layer; IL and external layer; EL) have catecholamine fluorescence, and diffuse fluorescence of dopamine were visualized in EL and SL. Dopamine cells in the arcuate nucleus showed very weak fluorescence.

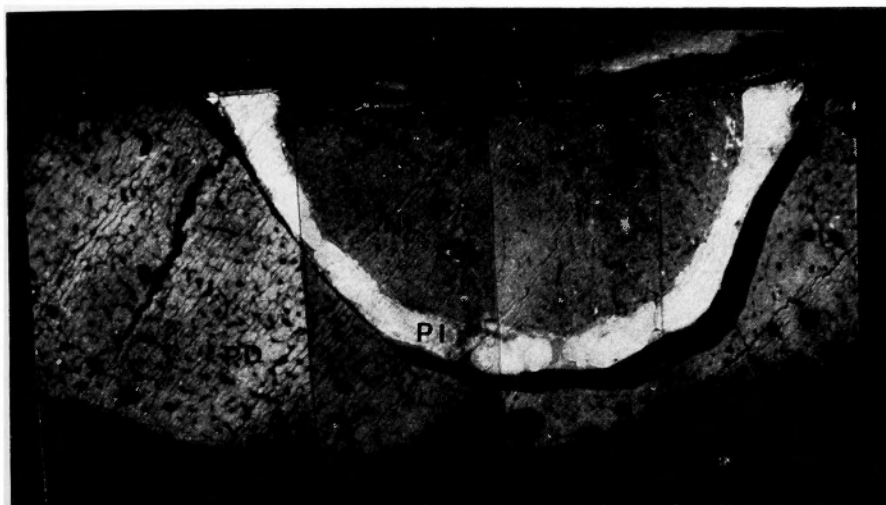


Fig. 6. Dopamine in normal pituitary. Catecholamine fibres are seen in neural lobe (NL). Note intense yellow fluorescence in the pars intermedia (PI). No catecholamine fluorescence was seen in the pars distalis (PD).

の蛍光は減少を認め、一部、内層においても同様の变化が認められた。

E₂ 1回投与後2週目にはこの変化はもっとも強く、3週目には軽微ながらも正中隆起外層に DA の蛍光の回復が認められた。

1回投与後、4週目、6週目、8週目においては、投与前と比べ、減少したままの例もあるが日が経つにつれて、正常近くまで蛍光の回復する例の方が多くなった。しかし E₂ を2回、3回投与した例では DA の明らかな減少を認める例の方が多かった (Table 1) (Fig. 8A, B)。

3カ月後 (E₂ 4回投与) の腺腫を形成したもので、正中隆起がさほど変形していないものでは外層の DA 蛍光は減少を認める例が多いが、正常に近い蛍光を有する例もみられた。又、正中隆起が圧排され、変形を受けたり、扁平化したものは、外層および内層の DA の蛍光は著明に減少もしくは消失していた (Fig. 9A, B)。

尚、内層の NA の varicosities は変化を認めなかった。

ii) 弓状核

弓状核の DA 細胞 (A₁₂) の蛍光は control 群ではわずかにみられるのみであり、E₂ 1回投与後2週間目頃から、軽度増加の印象をうけたが、その程度は軽微であった。また数回投与例において弓状核の DA 蛍光の増加をみる例を約 1/3 にみと

めた (Fig. 8A)。

iii) 下垂体

前集では、投与前後を通じて、著明な monoamine 蛍光を認めなかった。1~2カ月目では腫瘍化を思わせる明確な所見はなかった。3カ月目の6例では全例に macroadenoma を認めた。この

Table 1. Change of dopamine in the median eminence on E₂-treated rats.

	↓	→	↑
control (20)	0	20	0
E ₂ single,			
3 days after (6)	2	4	0
1 week after (6)	2	4	0
2 weeks after (6)	6	0	0
3 weeks after (6)	4	2	0
4 weeks after (6)	3	3	0
6 weeks after (6)	2	4	0
8 weeks after (6)	2	4	0
E ₂ twice,			
2 weeks after (6)	4	2	0
E ₂ three times,			
2 weeks after (6)	4	2	0
E ₂ four times,			
2 weeks after (6)	4	2	0

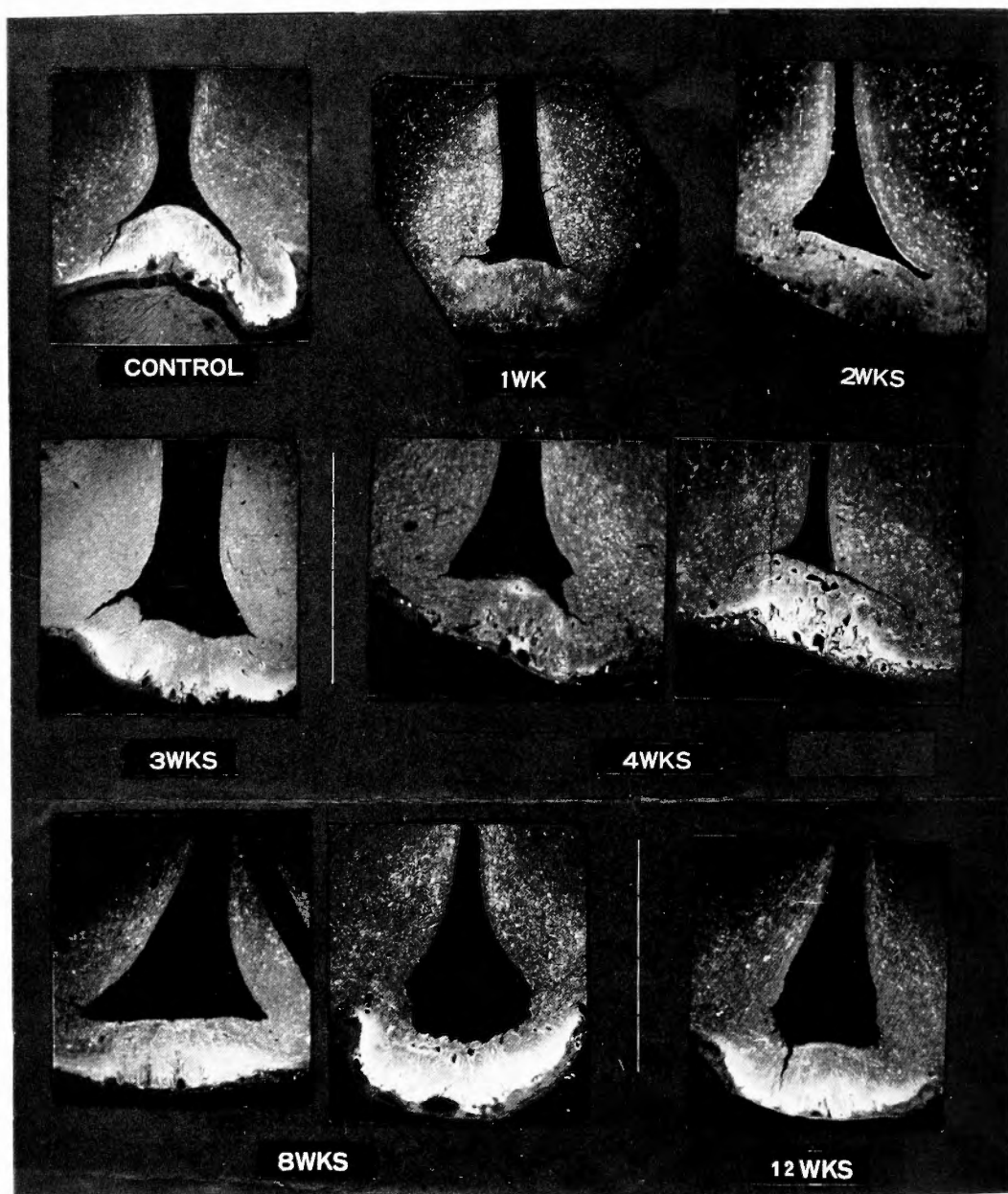


Fig. 7. Change of dopamine in the hypothalamus on single injection of E_2 . Depletion of dopamine in the median eminence started from one week later, reached maximum at two weeks later. Thereafter, recovery of dopamine varied in rats, but it gradually returned to normal 6 to 12 weeks later.

シリーズでは, hyperplasia や microadenoma は認めなかった。腫瘍例では組織内出血, 壊死に伴う変化として自家蛍光を数多く認めるようになった。中葉には tryptamine といわれる^{3,4,5)} 黄色

蛍光が細胞内に認められるが, E_2 投与中もほぼ不変であった。ただし, 腺腫が増大するにつれて, 中葉は扁平化し, 分散, 変形していくのが明瞭であった。後葉では NA 神経終末は, 腺腫が形成

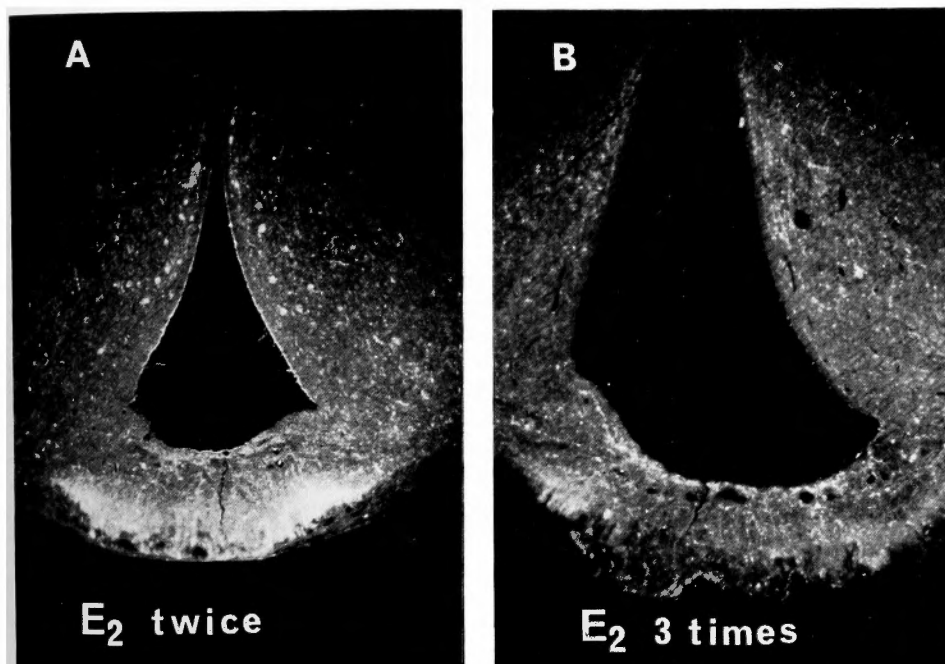


Fig. 8. Change of dopamine in the hypothalamus on multiple injections of E₂.

A: In rat with twice injections of E₂ (4 weeks after initial injection) dopamine fluorescence in the median eminence was partially recovered and dopamine of arcuate nucleus was markedly increased in some rats.

B: In rat with three times injections (6 weeks after initial injection) marked decrease of dopamine was continued in both median eminence and arcuate nucleus, while noradrenaline terminals did not show any change.

され、変形をうけるとともに減少消失がみられた (Fig. 10).

iv) 尾状核

E₂ 投与後の尾状核の DA の減少はいずれの rat でも認めなかった (Fig. 11).

考 案

E₂ 投与で、腫瘍が発生することは周知であるが、特に、下垂体腺腫の場合^{11,13,33)}、諸家の報告はさまざま、必ずしも、投与量、投与間隔、投与期間、投与部位など一定ではない。

著者は、雄 Rat に、E₂、1 回、10 mg を隔週に、合計 40 mg を腹腔内に投与して、下垂体腺腫の発現の有無をチェックした。

雄 rat を選んだ理由としては、

- (1) E₂ 投与に際し、PRL 変動が雌に比べてより小さいと考えられること。
- (2) 雌の方が雄よりも自然発症の下垂体腺腫の発生が高く、model にあまり適さないこと。

(3) 雄における腺腫発現は、ヒト男性の PRL 産生下垂体腺腫の model となりうること。

などがあげられる。

成績は、3 カ月目で 57.1%、5 カ月目では 100% の腺腫発現をみた。

5 カ月目での時点の下垂体腺腫実験 model としては完全と思われるが、この時点では cachexia が進行し、腺腫による死亡率が高まっており、肉眼的な指標 (乳腺の発達、前胸部から首にかけての脱毛、発育障害など) を参考にして、3 カ月目の時期を生存実験の適切な時期と考えている。

E₂ 投与によって発現する下垂体腺腫は、PRL 産生腺腫が主で、一部 GH 産生が存在するが、現在 PRL の分泌は視床下部の dopamine と密接な関係にある prolactin inhibiting factor (PIF) を介して、抑制的に支配されている¹⁰⁾と考えられている。

視床下部には、他には、noradrenaline (NA), serotonin (5-HT) といった monoamine が多く含まれていることが知られている^{8,42)}。

E₂-TUMOR
MEDIAN EMINENCE
(3M)

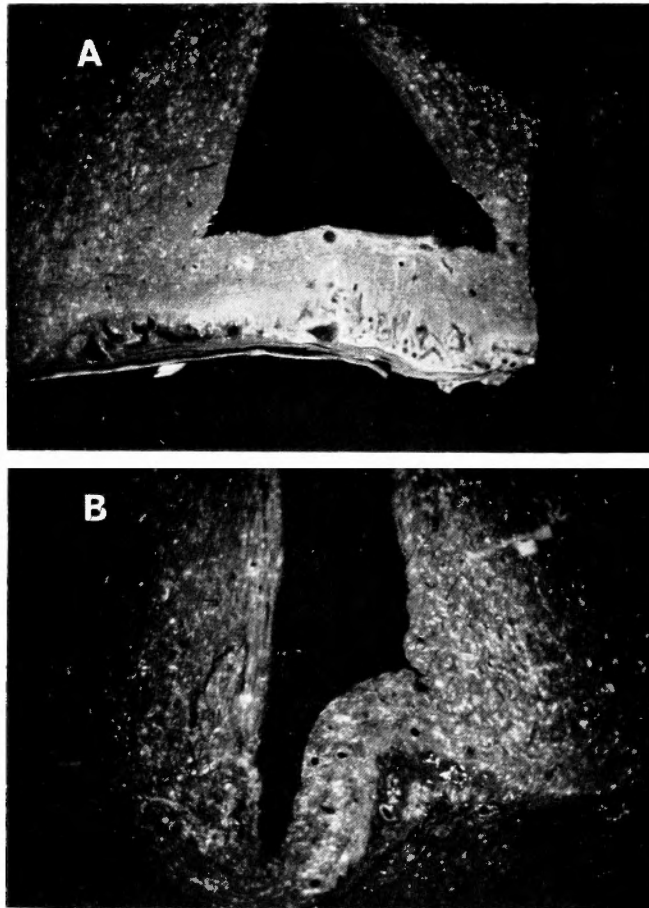


Fig. 9. Change of dopamine in the hypothalamus on four times injections (12 weeks after initial injection) in rats with pituitary adenoma.

A: In adenoma rat without hypothalamic compression, marked dopamine depletion was remained in the median eminence.

B: In adenoma rat with hypothalamic compression, dopamine depletion was more marked, probably due to mechanical effect. Note any change on noradrenaline varicosities.

一方, estrogen は FSH の放出の block, 排卵の停止, 直接の下垂体前葉の lactotroph への刺激^{40,44)} と同時に, PRL 分泌促進作用も有していることが知られており, この estrogen の慢性投与により, 実験的に下垂体腺腫ができるとされている^{11,31,33,44)}.

著者は, estrogen の視床下部^{3,6,7,35)}, 下垂体^{2,14,21)}, monoamine 神経系, 特に dopamine (DA) 神経系を介した PRL 分泌に及ぼす影響を知る目的の一つとして, estrogen 投与による実験的下垂体腺腫における mono-

amine 神経系^{37,38)} の形態学的変化を Falck-Hillarp 法¹⁸⁾を用いて, 検索を行った。

ところで, 正常の rat の視床下部各層における DA の含有量は, Versteeg⁴⁴⁾, Brownstein⁹⁾ らによると正中隆起では, 60 ng/mg protein, 弓状核は, 解剖学的に rostral から caudal に I から V まで区切られるが, I, II で高く, 各々, 28 ng/mg protein, 18 ng/mg protein であったと報告している。

このことより, DA は正中隆起, 弓状核の吻側部,

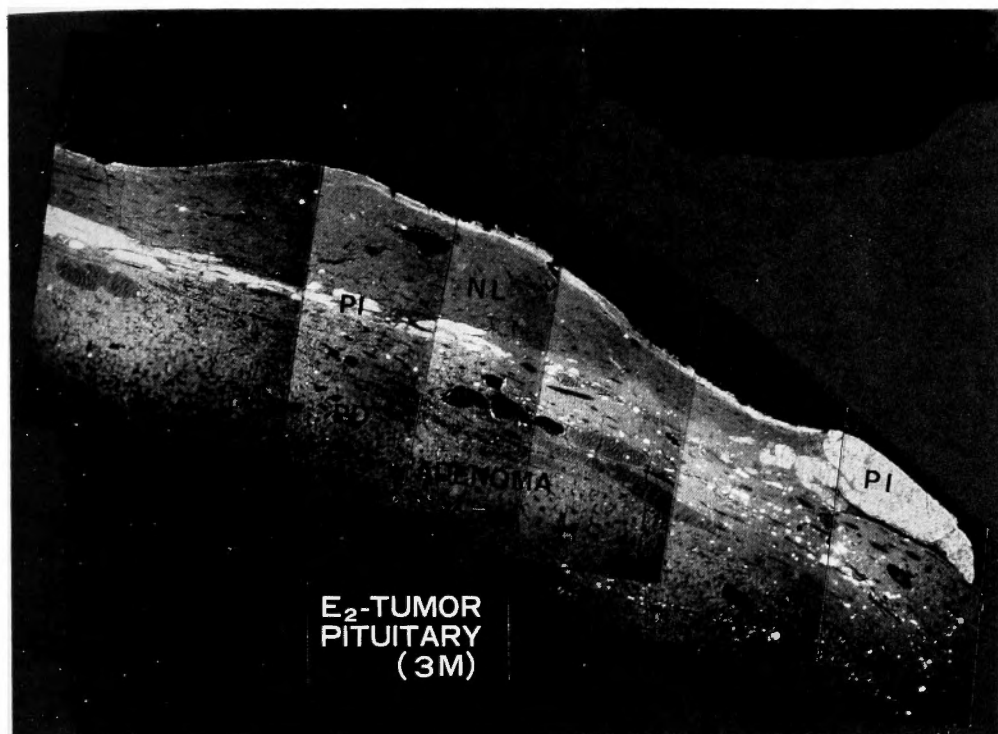


Fig. 10. Dopamine in intermediate and neural lobe at 3 months after E₂ administration. Stratification and dispersion of fluorescence of intermediate lobe was noted.

室周囲核に多いことがわかる^{19,20,27)}

ところが、下垂体においては、これ程の高値のものはなく、Saavedra³⁶⁾によると、前葉では 0.2 ng/mg protein, 中葉で 1.8 ng/mg protein, 後葉で 7.2 ng/mg protein とやや後葉に多いとの報告がある。

形態学的には、下垂体に対する直接の monoamine 線維は、Björklund (1973)⁷⁾によると、次のごとく分離されている。

A Dopamine 神経系

隆起下垂体神経系 (tuberohypophyseal DA system).

① 弓状核の吻側部, 正中部, 尾部の全ての DA 細胞及び室周囲核の DA 細胞より, 正中隆起全層 (特に外層), 漏斗外層に終末. (arcuatoinfundibular system).

② 弓状核の吻側部の DA 細胞から出て下垂体中間葉に終末.

③ 弓状核の吻側部よりも少し尾側の弓状核の DA 細胞より, 下垂体後葉へ終末.

このうち, 本研究で明白に認めたのは, ①の系であり, ②及び③の系は明白でなかった。

B Noradrenaline 神経系

reticuloinfundibular system が代表的で, pons や, medulla oblongata の NA 細胞 group から の ascending NA afferent fiber には, 正中隆起内層や, 下垂体中間葉に終末するものがある。

これに関しては, 中間葉では明白ではなかったが, 正中隆起内層に, E₂ による誘発下垂体腺腫で, varicosity の増加を認めた。

E₂ 投与による DA の変化をまとめると, 正中隆起外層及び内層の DA 蛍光は 7 日目頃より減少し始め, 2 週目頃にはほぼ消失する。

その後 DA 蛍光は次第に回復傾向を示すが, E₂ を 2 回, 3 回を投与した群では減少したままの例がより多く認められた。

一方, 正中隆起に DA 神経終末を送っている弓状核の DA 細胞は通常ではごく淡い蛍光しか示さないが, 1 回投与後 2~8 週, および数回投与後で DA 蛍光は軽度増強傾向を認めるようになる。

正中隆起と同様に, 多量の DA 神経終末の存在する尾状核では DA の蛍光の変化は何ら認めず, また正中隆起中間層 (内層) にある NA 神経終末の蛍光

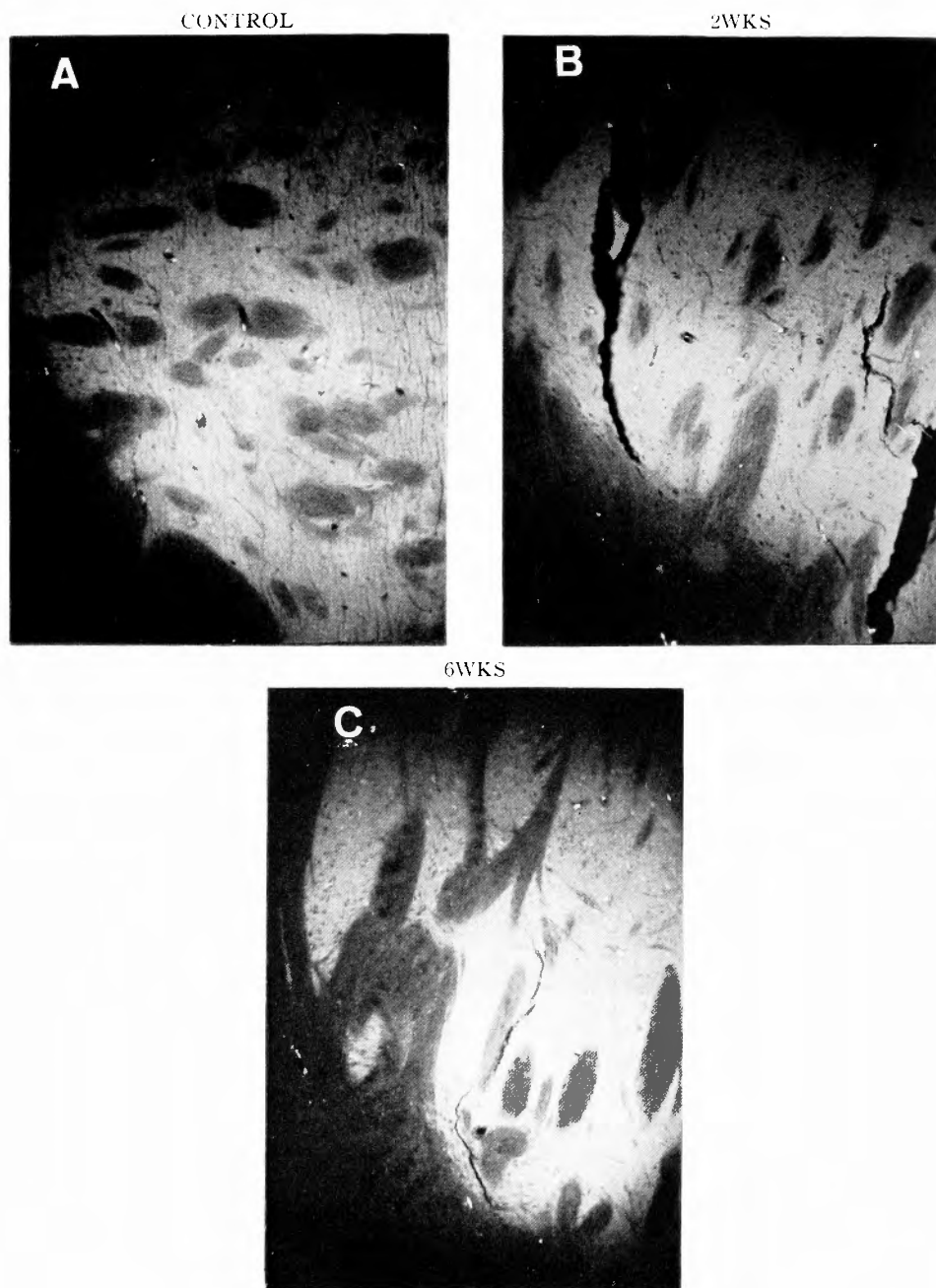


Fig. 11. Dopamine fluorescence in the caudate nucleus. There were no change of dopamine fluorescence in the caudate nucleus between non-treated group (A), 2 weeks after single injection (B), and 6 weeks after multiple injections (C).

もほぼ不変であった。

下垂体は、腫瘍形成のみられる3カ月後には、腫瘍の圧迫によって後葉の血管周囲のNA神経終末の

消失が認められるが、それ以前では大きな変化は認めなかった。

腫瘍形成のみられた3カ月後では、正中隆起のDA

螢光の減少が持続していたが、正中隆起に圧迫が加わった例では、DA 螢光は更に減少ないしは消失があった。

Gudelsky ら^{22,23)} は、estrogen は視床下部 DA 系に影響を及ぼさず、単に下垂体の PRL 細胞の DA uptake を抑制するのみとしている。

しかし、彼らの実験は、estradiol の投与量が少ないこと、実験期間が5日間も短いことから、E₂ の長期的な効果については参照できない。

一方、Casanueva ら¹⁰⁾ は、E₂ の影響について興味ある結果をひき出している。

E₂ 投与後13週目で、光頭及び電頭にて、弓状核に病的変化を認め、さらに正中隆起の DA 濃度の低下 (radioenzymatic CA assay による。) を1週目から25週目にわたって認めたとしている。

今回の検索では正中隆起の減少は、個体差はあったが、E₂ 1回投与後1週目より減少し、2週目で最大の減少を示し、その後次第に回復し、又、E₂ の投与回数が増すにつれて明らかな減少を示すものが多くなっており、彼らの結果と基本的には一致するものと考えられる。

今回の組織化学的検索から、E₂ 投与下での正中隆起の DA 減少は、尾状核の DA 減少を伴わないことから、E₂ が脳血液関門のない正中隆起にのみ作用していると考えられる。

この正中隆起の DA 螢光の減少のみでは、DA の代謝回転の亢進によるものか、合成阻害によるものか、あるいは神経終末での reuptake の阻害によるものかは不明である。

Casanueva らは、presynaptic dopaminergic stimulant である nomifensine を投与し、本来おこるはずの PRL の減少がみられないこと、postsynaptic dopaminergic inhibitor である domperidone の投与1週目では PRL の上昇がみられるものの、7週目、10週目ではもはや上昇はみられないこと、更に中枢 DA 神経系の強力な抑制剤である FK33-824 が domperidone と同様の結果を示すことから、E₂ が中枢 DA 神経系の神経伝達に障害を与えるものとしている。

彼らのいう中枢 DA 神経系は、今回の組織化学的所見からみて、tuberoinfundibular DA 神経系に限られたものと考えられる。

E₂ は下垂体前葉の PRL 細胞を直接刺激する作用もあるとされているか²⁴⁾、この直接作用とは別に、E₂ が正中隆起の DA を減少させて下垂体 PRL 細胞へ

の DA 伝達を障害して、下垂体腺腫を誘発するのではないかと考えられる。

今回の dopamine 検索例では E₂ 投与2カ月までの例では腺腫化は認められず、3カ月の例では、全例とも macroadenoma として認められ、microadenoma はみられなかった。

dopamine と hyperplasia, microadenoma との関係については、今後、E₂ 投与後2～3カ月の rat を用いた詳細な検索が必要と考えられる。

結 語

1. E₂ 10 mg, 隔週, 4回, 計 40 mg, 腹腔内投与で3カ月目に57.1%, 4カ月目で100%の腺腫発現を認めた。
2. 下垂体および視床下部を Falck-Hillarp 法で検索したところ、E₂ による正中隆起の DA 螢光の減少消失を認めた。とくに、E₂ 投与後2週目頃を peak に、正中隆起外層に認められた。以後は8週まで、軽度もしくは、中等度減少の螢光で推移した。
3. E₂ による腺腫発生として、正中隆起の DA 系を障害させている可能性を指摘した。

稿を終るにあたり、御高閲を賜った恩師、京都大学医学部脳神経外科教室、半田 肇教授に感謝の意を表します。

また、御示唆を載きました京都大学医学部脳神経外科教室講師（現、福井日赤病院脳神経外科部長）武内重二先生、並びに講師石川正恒先生に心からの謝意を表します。

さらに、諸設備を御提供頂きました京都大学医学部薬理学教室に感謝致します。

References

- 1) 味香勝也：視床下部のモノアミン性神経線維。日本臨床 Vol. 33, No. 3: 497-508, 1975.
- 2) Björklund A: Monoamine-containing fibres in the pituitary neuro-intermediate lobe of the pig and rat. Z. Zellforschung 89: 573-589, 1968.
- 3) Björklund A, Enemar A and Fläck B: Monoamines in the hypothalamo-hypophyseal system of the mouse with special reference to the ontogenetic aspects. Z. Zellforschung 89: 590-607, 1968.
- 4) Björklund A, Fläck B: Pituitary monoamine of the cat with special reference to the presence of an identified monoamine-like substance in the adenohypophysis. Z. Zellforschung 93: 254-264, 1969.
- 5) Björklund A, Falck B: Histochemical characterization of a tryptamine-like substance stored in cells of the mammalian adenohypophysis. Acta physiol scand 77: 475-489, 1969.

- 6) Björklund A, Falck B, Hromed F, Owman C and West KA: Identification and terminal distribution of the tubero-hypophyseal monoamine fibre systems in the rat by means of stereotaxic and microspectrofluorometric techniques. *Brain Res* **17**: 1-23, 1970.
- 7) Björklund A, Moore RY, Nobin A and Stenevi U: The organization of tubero-hypophyseal and retino-infundibular catecholamine neuron systems in the rat brain. *Brain Res* **51**: 171-191, 1973.
- 8) Björklund A, Nobin A: Fluorescence histochemical and microspectrofluorometric mapping of dopamine and noradrenaline cell groups in the rat diencephalon. *Brain Res* **51**: 193-205, 1973.
- 9) Brownstein MJ, Palkovits M, Saavedra J and Kizer JS: Distribution of hypothalamic hormones and neurotransmitters within the diencephalon. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 4, ed. by Martini L, and Ganong WF Raven Press, New York: 1-23, 1976.
- 10) Casanueva F, Cocchi DV, Flauto LC, Zambotti F, Bestetti G, Rossi GL and Müller E: Defective central nervous system dopaminergic function in rats with estrogen induced pituitary tumors, as assessed by plasma prolactin concentration. *Endocrinology* vol 110 No 2: 590-599, 1982.
- 11) Clifton KH, Meyer RK: Mechanism of anterior pituitary tumor induction by estrogen. *The Anatomical Record* vol 125: 65-81, 1956.
- 12) Collins WF: Adenomas of the pituitary gland-an epidemic? *Surg Clin North Ame* **60**: 1201-1206, 1980.
- 13) Cramer W, Horning ES: Experimental production by oesterin of pituitary tumors with hypopituitarism and mammary cancer. *Lancet* **203**: 247-248, 1936.
- 14) Dahlström A, Fuxe K: Monoamines and the pituitary gland. *Acta Endocrinologica* **51**: 301-314, 1966.
- 15) 出村 繁子: 第19回河口湖カンステランス・視床下部・下垂体・高 Prolactin 血症. 医歯集出版 151-166, 1982.
- 16) Falck B: Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. *J Histochem Cytochem* **10**: 348-354, 1962.
- 17) Falck B, Owman C: A detailed methodological description of the fluorescence method for the cellular demonstration of biogenic monoamines. *Acta Univ Lund* **2**, 7: 1-23, 1965.
- 18) 藤原元始: 螢光法による catecholamine および serotonin の組織化学的検出. *最新医学* **22**: 108-119, 1967.
- 19) Fuxe K: Cellular localization of monoamines in the median eminence and the infundibular stem of some mammals. *Z Zellforschung* **61**: 710-724, 1964.
- 20) Fuxe K, Hökfelt T: Catecholamines in the hypothalamus and the pituitary gland. *Frontiers in Neuroendocrinology* **4**: 47-96, 1969.
- 21) Fuxe K, Hökfelt T: The influence of central catecholamine neurons on the hormone secretion from the anterior and posterior pituitary. *IN: Neurosecretion*, ed. by Stutinsky F 165-177. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1976.
- 22) Gudelsky GA, Nansel DD and Porter C: Role of estrogen in the dopaminergic control of prolactin secretion. *Endocrinology* **108**: 440-444, 1981.
- 23) Gudelsky GA, Porter JC: Release of dopamine from tuberoinfundibular neurons into pituitary stalk blood after prolactin on haloperidol administration. *Endocrinology* **106**: 526-529, 1980.
- 24) Halász B, Pupp L: Hormone secretion of the anterior pituitary gland after physical interruption of all nervous pathways to the hypophyseotropic area. *Endocrinology* **77**: 553-562, 1965.
- 25) Imura H, Kato Y, Ohgo S, Chihara K, Iwasaki Y, Abe H and Iwasaki J: Monoaminergic control of prolactin secretion in man and rats. *Gunma Symposia on Endocrinology* **15**: 59-68, 1978.
- 26) 井村裕夫, 加藤 譲, 大迫文磨, 本橋 享: 高プロラクチン血症. *日本臨床* vol. 37, No 5: 189-195, 1979.
- 27) Jonsson G, Fuxe K and Hökfelt T: On the catecholamine innervation of the hypothalamus with special reference to the median eminence. *Brain Res* **40**: 271-281, 1972.
- 28) 加藤 譲, 千原和夫, 大郷勝三: GH とプロラクチン分泌のモノアミン調節. *日本臨床* vol. 33, No. 3: 38-45, 1975.
- 29) Loren J, Björklund A, Falck B and Lindvall O: AN improved histofluorescence procedure for freeze-dried paraffin-embedded tissue based on combined formalde-glyoxylic acid perfusion with high magnesium content and acid pH. *Histochemistry* **49**: 177-192, 1976.
- 30) 松崎 宸: GH および PRL の分泌調節. *日本臨床* vol. 37 No. 4: 92-98, 1979.
- 31) Mceuen CS, Selye H and Collip JB: Some effects of prolonged administration of oesterin in rats. *Lancet* **230**: 775-776, 1936.
- 32) 宮川正澄, 佐藤春郎: 実験腫瘍学. 朝倉書店: 357-368, 1968.
- 33) Nakagawa K, Obara T and Tashiro K: Pituitary hormones and prolactin-releasing activity in rats with primary estrogen-induced pituitary tumors.

- Endocrinology **106**: 1033-1039, 1980.
- 34) Porter JC, Mical RS and Kamberi IA: Effect of anterior pituitary perfusion and intraventricular injection of catecholamines and indoleamines on LH release. *Endocrinology* **87**: 1-12, 1970.
- 35) Rethelyi M, Halász B: Origin of the nervous ending in the surface zone of the median eminence of the rat hypothalamus. *Exp Brain Res* vol. 11: 145-158, 1970.
- 36) Saavedra JM, Palkovits M and Kizer JS: Distribution of biogenic amines and related enzymes in the rat pituitary gland. *J Neurochem* **25**: 257-260, 1975.
- 37) Sano Y, Otake G and Takemoto S: Fluorescence microscopic and electron microscopic observation on the tuberohypophyseal tract. *Neuroendocrinology* **2**: 30-42, 1967.
- 38) 佐野 豊: モノアミン作動ニューロンの研究. 最新医学 vol. 25 No. 10: 2031-2048, 1970.
- 39) Smith GC, Fink G: Experimental studies on the origin of monoamine containing fibres in the hypothalamo-hypophyseal complex of the rat. *Brain Res* **43**: 37-51, 1972.
- 40) 末田香里, 妹尾久雄: ラット下垂体前葉におけるプロラクチン(PRL)合成に対するエストロゲン(E)の作用. 日本内分泌学会雑誌 vol. 58, No. 4: 452, 1982.
- 41) 高原二郎: 下垂体ホルモン分泌とカテコールアミン: 特にドーパミン. 日本臨床 vol. 37, No. 4: 9-105, 1979.
- 42) 田中千賀子, 石川正恒: 自律神経中枢のモノアミン神経支配. 医学のあゆみ vol. 98, No. 5: 241-249, 1976.
- 43) Versteeg DH, van der Gugten J, de Jong W and Palkovits M: Regional concentrations of noradrenaline and dopamine in rat brain. *Brain Res* **113**: 563-574, 1976.
- 44) Zondek B: Tumor of the pituitary induced with follicular hormone. *Lancet* **230**: 776-778, 1936.