

## 細胞社会のコミュニケーション（全12回）

### 第10回 神経系と内分泌系

浦野明央（北海道大学名誉教授）

本題に入る前に、これまで見てきた真核細胞、とくに動物細胞が作っている細胞社会のコミュニケーションについて整理しておこう。まず、単細胞生物から多細胞生物への進化で重要だったのは、細胞同士をつなぐ接着性タンパク質と細胞外マトリックスであった。これらの分子の働きにより、分裂を繰り返しても細胞がバラバラにならず、秩序のある細胞集団を作ることが可能になったのである（第2回「コミュニケーションの起源は？」）。進化とともに体が大きくなり、体制が複雑になるのにもとない、体を作っている多くの細胞が、調和のとれた働きによって、個体として生存し子孫を残すようになった。そこでは、細胞同士が協調して働くように、生体制御システムとしての神経系ついで内分泌系が出現し発達した（第8回「無脊椎動物型から脊椎動物型の脳へ」および第9回「内分泌系の起源」）。

細胞がコミュニケーションのために用いている方法は、直接的な方法と化学的な方法に大別できるが、多くの細胞からなる細胞社会では、化学的な方法の方がより広く用いられている。海綿動物に見られるプロトニューロンやヒドラの神経分泌細胞でも、用いている情報分子の分泌機構は、より進化した動物のニューロンや内分泌細胞のそれに似ていると想定されている。なお、原始的な多細胞動物には、神経分泌細胞から分泌される神経ホルモンはあるが、腺性の内分泌器官はない。前回も述べたように、神経分泌細胞は多細胞動物に広くその存在が認められるが、腺性内分泌器官は無脊椎動物の一部と脊椎動物にしか存在しないのである。

#### 神経系・内分泌系・標的器官

生体制御システムである神経系や内分泌系と、それによって制御ないしは調節される標的器官の間は、3つのタイプに大別できるとされている（図1）。

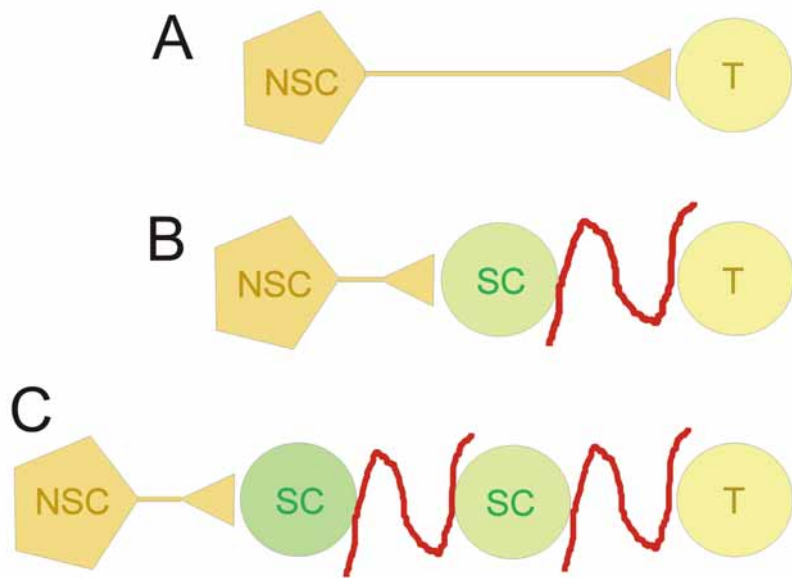


図1 神経系、内分泌系および標的器官の関係。説明は本文。NSC, 神経分泌細胞；SC, 分泌細胞；T, 標的細胞。

最も単純なタイプ (A) は、通常のニューロン、神経分泌細胞あるいはパラニューロンから放出された情報分子が、標的細胞に直接的に作用するものであるが、情報分子が体液中を拡散したり、血流に乗ったりして標的細胞に達する場合も、このタイプに含めることができる。脊椎動物では、視床下部—下垂体神経葉系<sup>1)</sup>が代表的な例である。

2つめのタイプ (B) は、ニューロン（とくに神経分泌細胞）が腺性の内分泌細胞の分泌活動を制御するものである。無脊椎動物におけるこのタイプには、昆虫において、脳で合成される前胸腺刺激ホルモンにより、前胸腺からのエクジステロイドの分泌が制御されている例がある。脊椎動物では、視床下部による下垂体からの成長ホルモンやプロラクチンの分泌制御がある。

3つめのタイプ (C) は、神経系—内分泌系—末梢の内分泌器官という系で、脊椎動物の視床下部—下垂体—甲状腺系、視床下部—下垂体—副腎系、および視床下部—下垂体—生殖腺系などが、このタイプに相当する。

### 無脊椎動物（旧口動物）の神経系と内分泌系

[前回](#)、節足動物の昆虫および甲殻類では、神経系と内分泌系の協働によって

脱皮ひいては成長が制御されていることを示したが、紙数の都合で、軟体動物については説明を省いた。軟体動物では、神経分泌細胞が合成・放出するホルモンとして、多くのペプチドが知られているが、上皮由来の腺組織として知られているのは、腹足綱・有肺類の背脳体 (dorsal body) と頭足類の視柄腺 (optic gland) である。背脳体は脳神経節に、視柄腺は視葉に接して存在しており、神経分泌系からの制御を受けていることが示されている。

腹足類の背脳体には、生殖腺の発達に関わる性腺刺激ホルモンが存在するという報告があったが、最近、背脳体にはステロイド産生能をもつ腺細胞があること、それらの細胞と FMRF アミドというペプチドを情報分子とするニューロンが、シナプス様の接触を形成していることが報告されている (Moraes et al, 2010)。頭足類の視柄腺も生殖活動の制御に関わっており、その分泌細胞に GnRH<sup>2</sup> 様のペプチドが存在することが示されている (日本比較内分泌学会, 2007)。それに加えて、視柄腺にはステロイド産生能があり、FMRF アミドを含む神経線維が投射しているという。腹足類の背脳体と頭足類の視柄腺は、生殖機能の制御という役割だけでなく、その役割を担う情報分子にも共通するものがあるように思われる。

旧口動物では、冠輪動物群および脱皮動物群それぞれの中で、最も進んだ体制をもつ動物群、すなわち軟体動物と節足動物において、腺性内分泌器官が存在するだけでなく、それらの分泌機能が、近くに存在する神経分泌細胞によって制御されていることを確認することができた。脊椎動物の内分泌系の中核と言われている視床下部一下垂体系 (前回の図 5) と相同な系が見当たらないとしても、すべての脊椎動物に見られる神経系と内分泌系が相互に影響し合うシステムが、旧口動物の軟体動物と節足動物にもあったのである。

### 脊椎動物の神経内分泌系

神経系と内分泌系が、動物個体の体内で、相互に影響し合いながら生体制御系としての役割を果たすことがある。神経系と内分泌系が作るこのような制御系、例えば図 1 の B と C のタイプが、**神経内分泌系 (neuroendocrine system)** で、脊椎動物では視床下部一下垂体系がよく知られている。

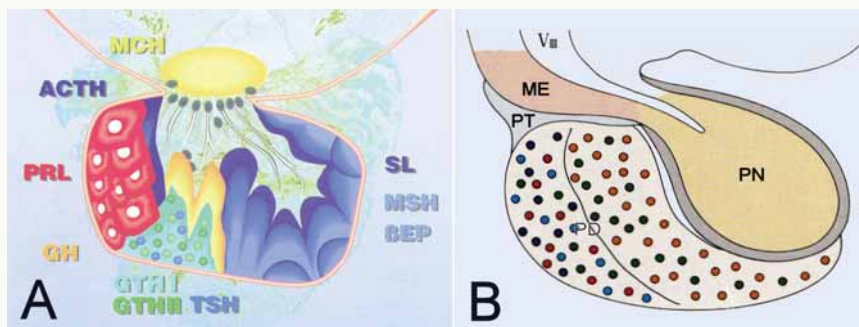


図2 下垂体の構造とホルモン産生細胞の分布. 魚類の下垂体 (A) では特定のホルモン分泌細胞が下垂体内の特定の領域に分布しているが、哺乳類の下垂体 (B) では、そのような分布が見られない. 左が前方, ホルモンの略称は表1参照. またB図中の下垂体の部域の略称は註1) 参照.

表1 腺下垂体ホルモンの種類, 主な標的器官(細胞) および作用

グループ名	ホルモン名	略称	標的器官・細胞	作用
単純タンパク質ホルモン	成長ホルモン	GH	肝臓, 脂肪細胞	成長促進, 栄養代謝, 電解質代謝
	プロラクチン	PRL	腎臓, 消化管, 乳腺 生殖腺, 脳	電解質代謝, 乳腺発育, 前立腺発育 中枢作用
	ソマトラクチン	SL	肝臓, 脂肪細胞	電解質代謝, 性成熟, 体色調節
糖タンパク質ホルモン	濾胞刺激ホルモン	FSH	生殖腺 セルトリ細胞, 顆粒膜細胞	精細管発育, 精子形成, 卵胞発育
	黄体形成ホルモン	LH	生殖腺 間細胞, 濾胞細胞, 黄体	性ステロイド産生, 精子形成 排卵誘起, 黄体形成
	甲状腺刺激ホルモン	TSH	甲状腺, 脂肪組織, 眼球	甲状腺ホルモン産生, 脂肪分解 眼球突出
メラノコルチングループ	副腎皮質刺激ホルモン	ACTH	副腎皮質, 脂肪細胞	副腎ステロイド産生, 脂肪分解
	リポトロピン	LPH	副腎皮質, 脂肪細胞	副腎ステロイド産生, 脂肪分解 メラニン沈着
	黒色素刺激ホルモン	MSH	色素細胞, 脳, 脂肪細胞	体色黒化, 脂肪動員 中枢作用(学習, 行動, 摂食)
日本比較内分泌学会編: ホルモンハンドブックより (2007)				

**視床下部一下垂体系** 脊椎動物の代表的内分泌器官である腺下垂体 (図2) は複数種のタンパク質ホルモン (表1) を分泌している. これらのホルモンそれぞれの分泌が, 主に視床下部のニューロンによって合成され正中隆起 (図3) から血中に放出される神経ホルモンによって制御されている (表2). しかし, 腺下垂体ホルモンの合成と分泌は, 視床下部によって一意的に制御されているわけではない. 視床下部一下垂体系によって制御されている末梢の内分泌系から, 視床下部レベルあるいは下垂体レベルでの, 正あるいは負のフィードバック制御を受けているのである.



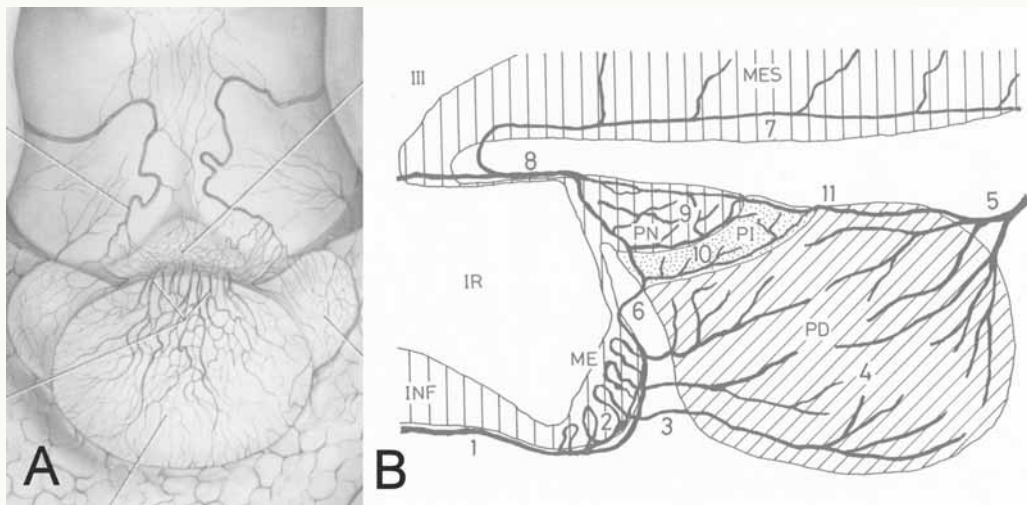


図3 無尾両生類の正中隆起と下垂体系をつなぐ血管系. A, 腹側から見た視床下部, 正中隆起, および腺下垂体の表面. 数多くある細くて黒い曲線が血管. 上が前方, B, 正中線に沿った断面. 主要な部位の略称は註1)を参照.

**視床下部レベルのフィードバック制御** 脳内の血管系には, 体内から脳への不必要な影響を阻止するための血液—脳関門というバリアがあり, 血中の様々な情報分子, イオン, 代謝産物が脳内に入らないようにしている. しかし, 視床下部の血液—脳関門は, 血中の末梢ホルモンの濃度などをモニターするため, 脳内の他の部位に較べるとバリアとしての障壁が低くなっている. かつて, 下垂体から血中に放出されたホルモンが, 視床下部に取り込まれ, 上位の神経ホルモン産生細胞の活動を制御しているのではないかと話題になった. それにより短経路フィードバックという概念が確立したが, それについては, そのような現象があるというだけにしておこう.

生殖に関わる機能は視床下部—下垂体—生殖腺系によって制御されている. 生殖機能の制御では, 視床下部の GnRH<sup>2)</sup> ニューロンが重要で, その興奮によって血中に放出された GnRH が, 正中隆起から下垂体に達すると, 生殖腺刺激ホルモン (gonadotropin, GTH) が放出される. 次いで, 血流に乗った GTH は生殖腺に到達し, 性ステロイドホルモン (哺乳類の雄ではテストステロン, 雌ではエストロゲン) の分泌を高める.

今から 40 年以上前になるが, この系における生殖腺から視床下部へのフィードバック機構を証明する唯一と言ってもよい方法は, 単一の視床下部ニュー

表2 下垂体ホルモンの分泌を制御する視床下部ホルモン

ホルモン名	略称	性状	放出促進	放出抑制	備考
成長ホルモン 放出ホルモン	GHRH, GRH	44 aa	GH	-	
成長ホルモン放出抑制 ホルモン (ソマトスタチン)	GHIH, SS	14 aa	-	GH, PRL, TSH	
グレリン	GHRL	28 aa	GH	-	
プロラクチン放出ペプチド	PrRP	20-31 aa	PRL	-	魚類
オキシトシン	OT, OXT	9 aa	PRL	-	
ドーパミン	DA	モノアミン	-	PRL, MSH	
生殖腺刺激ホルモン 放出ホルモン	GnRH	12 aa	LH, FSH	-	
生殖腺刺激ホルモン 放出抑制ペプチド	GnIH	12 aa	-	LH	
甲状腺刺激ホルモン 放出ホルモン	TRH	3 aa	TSH, PRL	-	
バソプレシン	VP	9 aa	ACTH	-	1)
副腎皮質刺激ホルモン 放出ホルモン	CRH	41 aa	ACTH	-	
ウロコルチン I - III	Ucn	38-40 aa	ACTH	-	
下垂体アデニル酸シクラーゼ 活性化ポリペプチド	PACAP	27 & 38 aa	GH, PRL, ACTH GTH	-	2)
日本比較内分泌学会編: ホルモンハンドブックより (2007)					
1) 種によっては CRH より強い ACTH 放出活性をもつ					
2) 真骨魚類と両生類では, GHRH より強い GH 放出活性をもつ					

ーロンの性ステロイドホルモンに対する応答を、電気生理学的に調べることであった。そして、雌ラットを用いた実験から、血中に雌性ホルモンであるエストラジオール（正確には  $17\beta$ -estradiol, E2）を投与すると、2~3 時間後に視床下部ニューロンのスパイク発射頻度が高まるという結果が得られたのである。（当時、ポスドクとして電気生理学的手法を学んでいた筆者にとっては、ただ凄いという結果であった。今回、その原著論文を探したのだけが見つかることができなかった。）

現在では、分子生物学的な手法も含めてフィードバックによる GnRH ニューロンの制御機構を解析することが可能になっており、エストラジオールが GnRH ニューロンのバースト（短時間に集中してスパイクの発射が高まる現象）

を引き起こすだけでなく、スパイクの発射に関わるイオンチャンネルの遺伝子発現が高まることまで証明されている (Bosch et al, 2013). 一方, GnRH を産生することができる培養細胞株 (アンドロゲン受容体もエストロゲン受容体も発現している) を用いた実験から, アンドロゲン受容体 (AR) が, GnRH 遺伝子のかなり上流にある AR 応答領域に結合して, 遺伝子発現を抑制していることが明らかになってきた (Brayman et al, 2012).

**GnRH による性的な成熟と成長ホルモン** ここ 10 年ほどの研究で, 脊椎動物全般にわたって, GnRH ニューロンにおける GnRH の合成や放出が, キスペプチンという神経ペプチドによって高まることが明らかになった. 興味あることに, 成長促進作用をもつインスリン様成長因子-I (IGF-I) が, 視床下部におけるキスペプチン遺伝子およびその受容体遺伝子の発現を高めることが報告されたのである (Hiney et al, 2010). 興味あると書いたのは, GnRH は, 成体の生殖機能だけでなく, 若い個体の性的な成熟も促進すること, しかも IGF-I の受容体が若い個体の GnRH ニューロンにおいて発現していることが報告されているためである (Daftary and Gore, 2004).

話が複雑になるが, 下垂体から放出された成長ホルモンは, 肝臓に働き, 肝臓からの IGF-I の合成と血中への放出を促進する. 実際に個体の成長を促進しているのは, 成長ホルモンではなく, この IGF-I だとされている. しかも成長ホルモン産生細胞の活動は, IGF-I による負のフィードバック制御<sup>3)</sup>を受けていることが, 教科書レベルで確立しているのである (Kovacs and Ojeda, 2012). したがって, 個体レベルで見たとき, 成長を制御する系と生殖機能を制御する系には密接な関わりがあることが予想されるのである. (これは, 筆者が関わってきたサケの産卵回遊の分子機構にも関わることなので, 次々回に詳しくふれようと考えている.)

**生殖腺刺激ホルモンに見る下垂体レベルのフィードバック制御** 糖タンパク質ホルモンの生殖腺刺激ホルモンには, 生殖腺の成熟を促進する濾胞刺激ホルモン (follicle-stimulating hormone, FSH) と黄体形成ホルモン (luteinizing hormone, LH) がある. 脊椎動物の祖先であるナメクジウオの段階では 1 つだけだった遺伝子が, 重複によって倍化してできたものであるが, 進化とともに

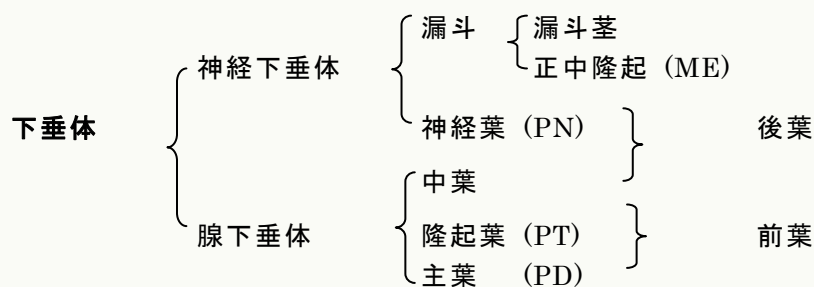
機能的な役割が異なる 2 種類のホルモンとなったのであるが (Kubokawa et al, 2010), 魚類ではそれぞれが異なる細胞で発現しているのに, 哺乳類では同一の GTH 細胞で発現しているため, 系統発生的にもその発現機構の解明には興味をそそられるところがある。

今回の本題からは逸れるので, 詳しくはふれないが, 哺乳類の場合, LH の合成系の方が GnRH にはより大きく反応するのに対し, 性ステロイドホルモンのフィードバック制御は, FSH 合成系が正, LH 合成系は負だという。さらに生殖腺から分泌されるアクチビンとインヒビンという 2 つのタンパク質ホルモンの働きが加わるので, 同一細胞内でも発現に違いが見られるようになったと考えられるという (比較内分泌学会, 2007)。

今回はふれなかったが, 視床下部—下垂体—副腎系の機能は, 生体防御系である免疫系と関わり合いながら制御されている。そこで, 次回は神経系・内分泌系・免疫系というタイトルの下に情報を整理してみよう。

註

1) 哺乳類の下垂体は以下のような構成になっている (日本比較内分泌学会, 1987) :



これを見ても明らかなように後葉という用語は [神経葉+中葉] を指している。ヒトの場合は中葉がないので, 後葉という用語が神経葉を指すことになるが, その他の脊椎動物では後葉という用語の使い方に注意が必要である。

2) GnRH: 生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン (gonadotropin-releasing hormone)

3) 成長ホルモンの分泌制御に関わる視床下部—下垂体—肝臓系 (図 4)。IGF-I によって成長ホルモン放出抑制ホルモン (SS) ニューロンは活性化され, 成長ホルモン放出ホルモン



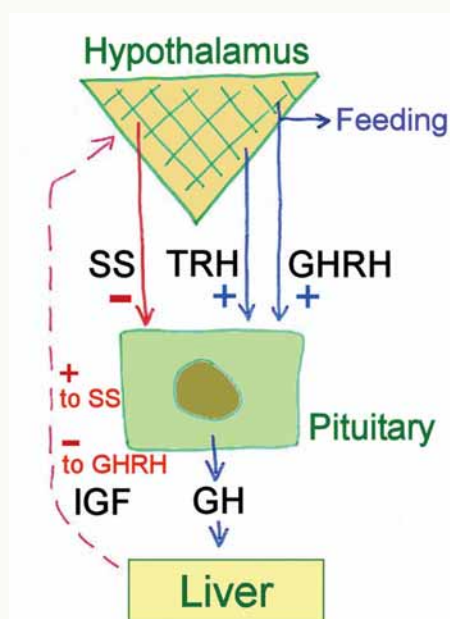


図4 成長ホルモンの分泌に関わる視床下部 (Hypothalamus) —下垂体 (Pituitary) —肝臓 (Liver) 系. 説明は註4 参照.

(GHRH) ニューロンは抑制されるので、下垂体からの成長ホルモンの分泌が低下する.  
TRH, 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン.

#### 参考文献

日本比較内分泌学会 [編]: 内分泌器官のアトラス. 講談社 (1987)

日本比較内分泌学会 [編]: ホルモンハンドブック 新訂 eBook 版. 南江堂 (2007)

Bosch M.A., Tonsfeldt K.J., Ronnekleiv O.K.: mRNA expression of ion channels in GnRH neurons: subtype-specific regulation by 17 $\beta$ -estradiol. *Mol Cell Endocrinol* 367: 85-97 (2013)

Brayman M.J., Pepa P.A., Mellon P.L.: Androgen receptor repression of gonadotropin-releasing hormone gene transcription via enhancer 1. *Mol Cell Endocrinol* 363: 92-99 (2012)

Daftary S.S. and Gore A.C.: The hypothalamic insulin-like growth factor-1 receptor and its relationship to gonadotropin-releasing hormone neurons during postnatal development. *J Neuroendocrinol* 16: 160-169 (2004)

Hiney J.K., Srivastava V.K. and Les Dees W.: Insulin-like growth factor-1 stimulation of hypothalamic KiSS-1 gene expression is mediated by Akt: effects of alcohol. *Neuroscience* 166: 625-632 (2010)

Kovacs W.J., Ojeda S.R (eds): *Textbook of Endocrine Physiology* (6th Ed). Oxford Univ. Press (2011)

Kubokawa K., Tando Y., Roy S.: Evolution of the reproductive endocrine system in chordates. *Integ Comp Biol* 50: 53-62 (2010)

Moraes G.D., Achaval M., Dal Piva M.M. et al.: Ultrastructural analysis of dorsal body gland of the terrestrial snail *Megalobulimus abbreviatus*. *Braz J Biol* 70: 341-350 (2010)

本稿へのコメント・質問は [aurano@sci.hokudai.ac.jp](mailto:aurano@sci.hokudai.ac.jp) でお待ちしています。