

綜 説

鼻に起源する性腺刺激ホルモン放出ホルモン細胞

大黒 成夫
徳島大学名誉教授

Orfactory origin of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons

Shigeo Daikoku
Professor Emeritus, University of Tokushima

緒 言

1955 年, Harris¹ が唱えた下垂体の中樞支配と云う概念は, Schally と Guillemin が甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン, TRH を 1969 年に単離し, 構造決定したことにより, 現実のものとなり, これを一里塚として, 下垂体前葉機能を制御するさまざまな生理活性ペプチドが視床下部に発見された。したがって, これらのペプチドの産生細胞は当然視床下部に存在するものとみなされた。脳を構成する細胞は神経管上皮から発生するのが常識であったから, Schally² と Guillemin³ によって 1971 年に視床下部で発見された性腺刺激ホルモン放出ホルモンを産生する細胞も脳に起源することは疑われなかった。しかし, 20 年にわたる研究は, この細胞が原始的鼻粘膜である鼻プラコードに起源することをしめして神経科学の常識を破った。

1. 性腺刺激ホルモン放出ホルモン

性腺刺激ホルモン放出ホルモンは, 黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH) と同, ゴナドトロピン (LH と FSH) のいずれの放出にも関与するという意味をこめてゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) とよばれ, LH と FSH の合成も刺激する。雌動物では LHRH の間欠分泌により LH の間欠分泌が起こり, 卵巣からの排卵を促し, 妊娠可能の状態が用意される (排卵分泌)⁴。LHRH 細胞の分泌は, 発生学的研究から, 基本的には一定の周期をもつ自発的分泌であることがわかってきたが, 生体内では, 卵巣ホルモンや神経性の制御をうけ, 一定周期の律動分泌, パルス分泌をおこなっている (基礎分泌)。そのうえに, 生体時計による制御をうけて, 周期的に排卵分泌が加わる。一方, LHRH の脳内, あるいは皮下投与によって, 排卵分泌とともに, ロルドーシスなど生殖行動を惹き起こすの

で, LHRH が生殖現象の要であることが示唆される。

LHRH は 10 個のアミノ酸からなり, TRH より早く抗体が作られ, 免疫組織化学的に脳内局在が調べられた⁵。その後, 系統発生学的にも研究がすすみ, 最初に構造決定された哺乳類の mLHRH 以外に, 非脊椎動物の 2 種を含めて 10 種の LHRH が同定され, LHRH ファミリーを構成している⁷。しかし, mLHRH 以外の LHRH に関しては, その産生細胞の起源や機能の詳細はまだ明らかではない。

Barry⁶ による研究は, 哺乳類の視床下部 LHRH 細胞の局在と下垂体への LHRH 放出の場の同定であった。免疫陽性細胞体は視索前野, 中隔, 視床下部前核, 弓状核, 視交叉上核などに認められた。細胞体から出る軸索突起は第三脳室前壁 (終板) や視床下部正中隆起 (ME) に投射された。線維終末には免疫陽性の分泌顆粒がふくまれた。細胞の局在は動物によりことなるが, ME と終板での線維の集積は動物間で差はない。特に, ME には下垂体門脈系一次毛細血管が分布しており, 線維終末から放出された LHRH は門脈血管により下垂体に運ばれゴナドトロピンを刺激することが理解され, Harris¹ が唱えた仮説が形態学的に立証された。Silverman⁸ はモルモットを主にして, いくつかの哺乳類をもちいて, LHRH 細胞分布の動物種差を研究して, LHRH 線維を前脳胞腹側面にある前孔質に発見した。この部には前大脳動脈から出る細血管が前脳底部にはいるためにできた多数の小孔があり, 線維はこの細血管にともない, LHRH 細胞体も認められた。これは LHRH 細胞の脳内侵入を示唆する。Silverman⁹ は翌年, Schwanzel-Fukuda とともにモルモット胎児で研究し, これら線維や細胞の分布が終神経のそれに一致することに着目して, 終神経に属する New LHRH neuron system の存在を提唱した。このことにより, 鼻プラコード, 鋤鼻器, 終神経, 鋤鼻神経がにわかに脚光を浴びることになる。

2. 終神経

終神経は Fritsch¹⁰ などが、爬虫類や魚類などで発見した神経である。脳神経とは走行が異なり、鼻ブラコード中隔部上皮から脳に向かう神経細胞と線維からなる。しかし、Pinkus¹¹ が肺魚類で記載するまで注意は払われなかった。その後、Locy¹² がサメで見つけて、この線維束の中枢端は前脳胞の最前部と結合しているので、終神経と命名した。哺乳類では、終神経の中枢側は嗅球の腹内側に沿って神経網をつくり、嗅球の後方で終脳の腹内側に結合し、ここに神経節をつくる。末梢端の線維は鼻中隔粘膜に分布して、Bowman 腺にも分布するので、Huber, Guild¹³ は交感性神経とみなしている。Brookover¹⁴ はサメで終神経は脳に分布する血管に沿って走り、筋層に分枝するので、血管運動神経と推測している。神経節細胞は多角形、多極性、双極性で、前脳胞からも細胞が加わる。神経節から投射される線維は前脳中隔まで追うことが出来る。Pearson¹⁵ はヒトで、終神経節にある双極性の細胞を知覚性、多極性細胞を自律性神経細胞とみなした。Scheldon と Brookover¹⁶ は硬骨魚で、嗅神経の腹側内側に神経節が認められること、そして、末梢の線維は鼻粘膜に分布していることから、終神経を嗅神経の一部とみなし、機能的には血管運動性とみなしている。Herrick¹⁷ は両生類で、終神経中枢端は脳実質に侵入して、終板、前交連に分布することを示した。Döllken¹⁸ はウサギ、マウス、モルモット、ヒトなどで研究して、終神経の中枢端は脳に侵入して、前脳、透明中隔、海馬などに到達するのべている。また、末梢端は鋤鼻器に分布することを示し、鋤鼻神経と終神経は同一起源であると示唆している。Larsell^{19, 20} はネコなど数種の哺乳動物で鋤鼻神経と終神経とが脳に向かい並走するが、独立した神経であるとのべている。鼻腔には、三叉神経の鼻口蓋神経、前篩骨神経などが分布するが、終神経はこれらと吻合しないことから、独立した神経であろうと推測している。副嗅球にはいる鋤鼻神経には神経節は認められない。電顕で終神経線維に顆粒状構造が認められるので、これから分泌物が放出されるならば、それにより脳に広く影響をあたえることが期待できる。このことから、神経的、内分泌的に協調のとれた生殖行動の遂行に、鼻と脳をむすびつける終神経の関与が注目された。実際、脳のクモ膜下腔に注射されたある種の物質は鼻腔粘膜のリンパ細管にはいり、また嗅神経被膜間隙にもはいる²⁰。さらに、終神経の末梢端は嗅粘膜に分布するので、感覚神経でもありうる²¹。終神経は、動物によっては、たとえば、冬眠動物では温

度感受器である²²。さらにまた、終神経はシビレエイで生殖腺の発育にも²³、生殖腺の活動にも影響すると報告されている²⁴。ナマズでは、終神経線維が下垂体に侵入することが知られている²⁵。その他、魚では終神経の松果体、網膜への分布が報告された²⁶。そのような様々の知見から、終神経には多様な役割が与えられ、日照、環境とも関係して、広く生殖活動に影響を与える重要な神経機構と考えられる。なお、終神経末梢端を電気刺激すると、LHRH が脳脊髄液に増加するといわれる²⁷。鼻ブラコード中隔部からは、その部に発生する鋤鼻器に由来する鋤鼻神経もあり、この中枢端は副嗅球におわる。この神経はフェロモン感受装置である。そして、LHRH 細胞は終神経のみならず、鋤鼻神経にも出現する。

3. 鼻部 LHRH 神経系

Silverman と Schwanzel-Fukuda⁹ がモルモット胎児について発見した鼻部 LHRH 細胞系では終神経中枢根の LHRH 細胞は球形または、双極性で、他方、鼻中隔に存在する LHRH 細胞はすべて双極性で嗅神経線維に混在していた。彼女達は Larsell²⁰ の見解にしたがって、終神経に含まれる LHRH 細胞は感覚性であり、LHRH を神経伝達物質とみなした。同じ年に Jenness と Stumpf²⁸ は、ハムスターの主および副嗅球に LHRH 細胞を見つけた。

Silverman ら²⁹ はさらにモルモットを用いた発生学的研究をすすめた。彼女達は、下垂体のゴナドトロプスを指標として、鼻部と脳の LHRH 細胞の機能的差異を明らかにすることを企図し、終神経 LHRH 細胞に分泌性細胞の概念を加えた。胎生 25 日のモルモットでは、鼻部にも脳にも LHRH 免疫反応は発現しない。28 日では、終神経の末梢と中枢端に双極性の LHRH 細胞が発現し、同時に下垂体に LH 細胞がみられる。30 日には、LHRH 細胞は視床下部や対角帯、終板、視索前野など脳にひろく発現する。ME での門脈系血管網の発現はかなりおくれ、胎生 50 日でみられた。これらの所見から、彼女たちは、視床下部の LHRH 細胞系が胎生期のゴナドトロプスの分化および、初期分泌に関与する可能性は少ないと判断して、その役割を鼻部終神経の LHRH 細胞にもとめた。すなわち、嗅粘膜下の血流は篩骨静脈を介して下垂体周辺をうるおし³⁰、また内頸動脈周辺の軟膜腔は下垂体周囲腔に通じる。したがって、終神経の LHRH 細胞が分泌性とするならば、それが下垂体のゴナドトロプスの分化や分泌を制御すると推測した。脳のクモ膜下腔や軟膜には LHRH 線維が存在する³¹。そこで、彼女達は鼻部の形成異常が

生殖機能の低下を伴うとする Heschl³² の症例と、家族性に起こる Kallmann 症候群³³ を、彼女達の見解を支持する症例として注目している。

ラットでは、下垂体門脈血管は、胎生 16.5 日に発生し³⁴、下垂体前葉には ACTH と TSH 細胞が出現する。LH 細胞の出現は 17.5 日である。ME に LHRH 線維が発現するのは、胎生 18.5 日である³⁵。胎生 20.5 日では、異なる微細構造の神経線維が ME に密集する³⁶。鼻部で LHRH 細胞は胎生 13.5 日に鋤鼻器原基に発現し、14.5~15.5 日には、前脳に侵入する。モルモットと同様、ゴナドトロプスの発生は ME における LHRH 線維の発生に先行する。しかし、その他の下垂体細胞の分化とそれに相当する視床下部ペプチド発現の時間的關係も同様であった³⁷ ことから、私は下垂体細胞は自律分化を行い、しかるのち、視床下部細胞による機能制御が始まるとの見解をもっている。

胎生 16.5 日のラット胎児で LHRH 細胞は前脳の内側腹側で、脳皮質の表層に散在して認められた³⁸。しかも、この胎児脳には、普通成獣で認められる内側視索前野や前部視床下部に LHRH 細胞は認められない。これらの脳部に細胞が出現したのは 17.5 日であった。これらの所見は、中枢神経細胞が神経管上皮から発生するという神経学の常識では理解し難く、LHRH 細胞が終脳前部から、しかも、神経管上皮以外から発生することを示唆した。したがって、もし、発生初期の視床下部を培養あるいは、脳室内に移植して、LHRH 細胞が発生しなければ、LHRH 細胞は視床下部以外で発生して、視床下部に移動してくることを示唆する。このような疑問をもつて、私たちはラット胎児脳を成熟雌ラットの第三脳室に移植することを試みた^{38,39}。腹側内側視床下部、視索前野、下垂体原基と腹側内側視床下部、腹側内側視床下部と視索前野が移植された。30~60 日後、移植片におけるソマトスタチン、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン、エンケファリン - 8 成長ホルモン放出ホルモン、LHRH の出現が免疫組織化学的に調べられた。これらのペプチドは *in vivo* で胎生の 12.5, 15.5, 12.5, 18.5, 16.5~17.5 日胎児視床下部にそれぞれ発現する。結果は、胎生 12.5 日胎児からの移植脳のすべてに、LHRH を除くすべてのペプチドが検出できた。LHRH 細胞のみは 16.5 日胎児脳に発現して、他の視床下部ペプチド含有細胞とは異なる発生史を持つことが示唆された。そこで、私たちは LHRH 細胞の発生母地の候補として、鼻プラコードを選び、鼻原基の移植、培養を試みた⁴⁰。

4. LHRH 細胞の脳内局在の多様性

LHRH 細胞と線維の局在は 1985 年頃までに、哺乳動物のみならず多くの脊椎動物で明らかにされてきた。それには、1983 年頃から始まった、LHRH ファミリーメンバーの局在に関する比較解剖学的研究の進歩が拍車をかけた⁴¹⁻⁴³。LHRH 細胞は他の視床下部神経分泌細胞と異なり、まとまった細胞集団からなる核をつくらない特徴があり、むしろ小集団、あるいは、分散して存在する。脳の LHRH 細胞は辺縁系や視床、中脳などにも繊維を投射することが判明し、LHRH の機能には、本来の下垂体刺激以外に神経伝達作用がクローズアップされてきた。そのような細胞機能の多様性を解析するために逆行性標識物質の投与が試みられ^{44,45}、下垂体制御に関係する LHRH 細胞の局在が明らかにされた。Jennes⁴⁶ は成熟マウスの鼻粘膜下、血管、クモ膜下腔などに注入された標識物質が、終神経 LHRH 細胞へ取り込まれることを観察している。LHRH 細胞のあるものは鼻部で粘膜下血管と、また、クモ膜下腔で脳脊髄液にペプチドのパラクリン分泌を行う可能性がある。彼は、終神経系の LHRH 細胞は、外気に含まれる化学物質の刺激を特定の神経核につたえるのみならず、脳脊髄液および血液に LHRH を分泌して、脳に広く作用するものとみなしている。

哺乳動物でこれまで報告された LHRH 細胞と線維の局在を動物による区別をしないで表示した(表 1)。多くの動物で、細胞体は視索前野、弓状核、口部、視床下部前部、線維は正中隆起、乳頭体背側部、脳室周囲、視索前野、口部、内側前脳室などに認められる。これらの多くは、LHRH 細胞の本来の機能として下垂体の神経内分泌的制御に関係する。終脳および辺縁脳に属する LHRH 細胞体は終板、中隔、交連周囲、対角帯、嗅球に存在し、線維は終板、中隔に多く認められる。対角帯、中隔の細胞は正中隆起に投射し、下垂体機能制御に関係する。脳幹部では、細胞の存在は明らかでない。しかし、線維は脚間核や中心灰白質に認められる。その他、クモ膜下腔、脳弓下器官などに細胞体と線維が認められ、鼻部で鋤鼻神経束、終神経束、鼻中隔粘膜下に細胞と線維が認められる。このような細胞体と線維の分布から、LHRH が単に下垂体性のゴナドトロプスを刺激するのみならず、生殖に関係した動物の行動や情動の制御にも支配的役割を演ずると考えられる。興味深いのは、生殖行動に関係する視床下部腹側内側核、中隔、視索前野、中脳中心灰白質、延髄などに LHRH 線維の分布が認められることである。

表 1 哺乳動物における LHRH 細胞の脳内分布

脳	LHRH 細胞			
	細胞体		投射線維	
間脳 視床下部	漏斗部 弓状核 腹内側核 視索前野	視索上核 乳頭体 室傍核	正中隆起 乳頭体 室周域 視索前野 室傍核 視床上部	漏斗部 内側手綱核 視床下部外側 内側前脳束 視索上核
終脳 辺縁系	終板 中隔 扁桃体 海馬 淡蒼球 無名質 基底核 (Meynert) 交連周囲 大脳皮質	対角帯(Broca) 外側嗅条 嗅結節 嗅核 主嗅球 副嗅球 脳梁 脳梁灰白質 帯状回 分界条核	終板 扁桃体 反屈束 前有孔質 海馬采 視索 視神経	
脳幹			網様体 腹側被蓋 中心灰白質	脚間核 背側縫線
髄膜 脳室周囲器官	脳弓下器官 クモ膜下腔		上衣層 第Ⅲ脳室脈絡叢	

5. 下垂体非関連 (非内分泌) LHRH 神経系

LHRH 細胞と線維の分布から,ゴナドトロピン分泌と関係する(下垂体関連) LHRH 細胞系と,神経伝達あるいは,修飾物質として作用する(下垂体非関連) LHRH 細胞系の区別は予想できるが,両系に部分的重なりがあり,現在でも明確な区別は可能ではない。

動物により,視神経や視索に LHRH 線維が認められる⁴⁷⁻⁴⁹。この線維はそれほど多くはないが,生殖と光の関係を示すものとして注目をあびている。哺乳類で網膜と嗅球からの共通投射域に梨状皮質,嗅結節,内側扁桃皮質,外側視床下部,分界条核があり,網膜から終脳への投射も知られている⁵⁰。硬骨魚には嗅網膜神経核があり,これには,LHRH 細胞体が認められている。この神経核は外界の光覚と嗅覚刺激を連結して,性行動の中心的役割を演ずる⁵¹。

海馬や嗅球には hydroxypuroline⁹ LHRH の C 端部分が豊富で,下垂体関連と非関連 LHRH 系で LHRH の代謝機構に差があると考えられている⁵²。中脳中心灰白質,扁桃,脚間核など下垂体非関連 LHRH 神経系もこれに属する。LHRH を雌ラットの内側視索前野,弓状核 腹側内側視床下部,中脳中心灰白質などに C 端部を投与すると,ロルドーシスがおこりやすくなる。

中脳,橋,延髄における LHRH 線維の存在は単に生殖行動のみならず,自律神経系と関連した生理的意義をもつと考えられる。脚間核には LHRH 受容体が存在する。脚間核に逆行性標識物質を投与すると,内側中隔 対角帯,視索前野の LHRH 細胞が標識されるの

で,これらの領域から脚間核に投射があり,脚間核は前脳と脳幹との中継地とみなされている。脚間核は辺縁系の制御にも関与し⁵³,中脳被蓋への投射も知られている。したがって,終神経の LHRH 細胞による情報は,中脳,延髄の自律神経情報に変換されて視床下部につたえられ,視床下部から内分泌情報,あるいは,自律神経情報に変換される。かつまた,下位脳幹から運動情報として筋に伝えられ,生殖行動の発現に關与するのであろう。

脳室周囲器官である ME,終板器官,脳弓下器官,交連下器官には LHRH 線維が認められ,細胞体も少数ながら認められる。血中に fluoro-gold を投与すると,神経終末から,これら器官にとりこまれる。これら器官に分布する毛細血管は窓あき毛細血管であり,LHRH はこれを介して,脳室に分泌される。内側視索前野と視交叉上部に存在する LHRH 細胞は終板器官に,前交連周囲や分界条にある LHRH 細胞は脳弓下器官に投射する。これらの所見は,脳脊髄液の LHRH が神経内分泌制御機構の一つとして機能することを示唆する⁵⁴。

6. 脳の LHRH 細胞は鼻ブラコード由来

脳と鼻部の LHRH 細胞のいずれにも分泌能と神経伝達能が認められ,機能的差がないことが明らかにされてきたことにより,両細胞系は同一起源,同一細胞でありながら,異なる環境のもとで別種の細胞として認識されている可能性が強くなった。

このことは,マウス胎児脳を使った Schwanzel-

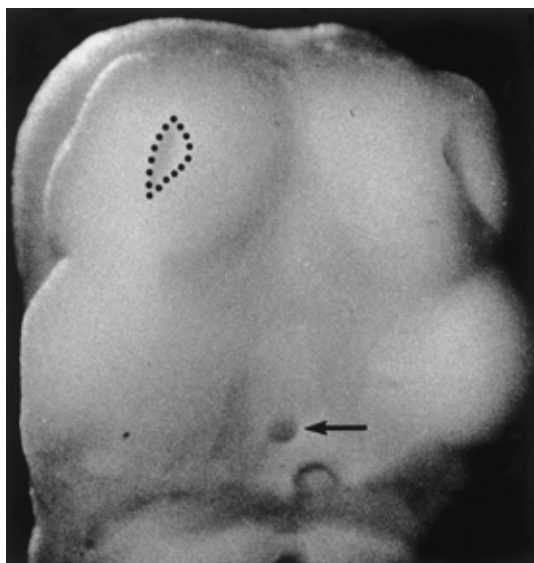
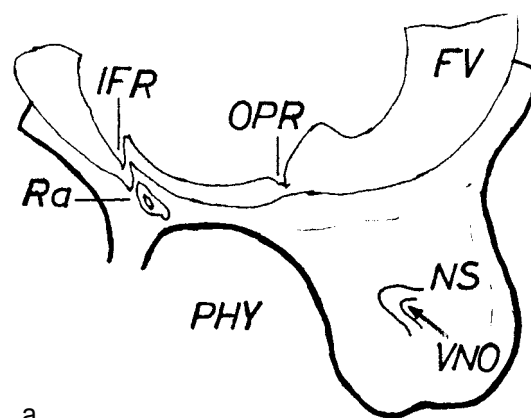


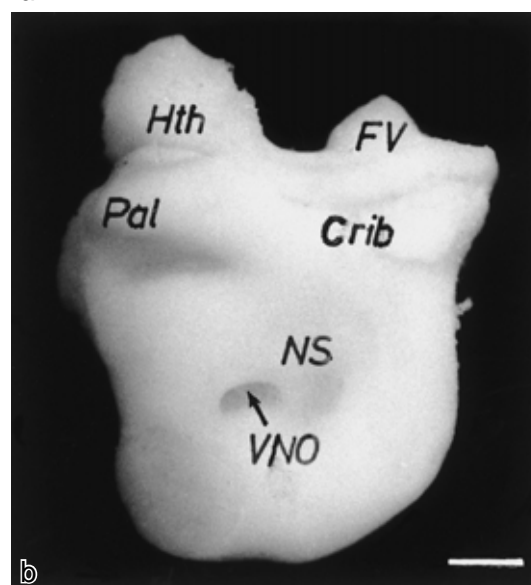
図1 12.5日ラット胎児頭部の腹側観。下顎は除去。右鼻陥凹を点線でかこむ。矢印はラトケ嚢陥凹。

Fukuda と Pfaff⁵⁵ により始めて報告され、サル、ラットを用いた報告が続いた。この研究により、哺乳類で mLHRH 細胞が鼻ブラコードに起源し、脳に侵入することが明らかになった。さらに、この結論は手術の容易なニワトリ胚⁵⁶、イモリ胚⁵⁷ で鼻ブラコードの除去を行い、またニワトリとウズラのキメラ胚⁵⁸ を用いて確かめられた。

Schwannzel-Fukuda, Pfaff⁵⁵ によると、マウスでは、LHRH 細胞は内側鼻ブラコードに胎生 11 日に発現する。この部は鋤鼻器原基をふくんでおり、鋤鼻器の発現とともに、LHRH 細胞があらわれる。細胞は上皮から遊離して、終神経と鋤鼻神経軸索にとまない、前脳胞に向かい移動する。胎生 12 と 13 日になると鼻中隔に沿い前脳胞に向かい移動する LHRH 細胞が多数認められ、一部は前脳胞に近い神経節（終神経節）にはいる。その後、細胞は中隔や視索前野にも認められ、これら細胞はさらに視床下部前部に移動する。以後、細胞は脳に増加するが、鼻部では減少する。この所見は、鼻部で発生した LHRH 細胞が脳に侵入することを示すものである。放射性チミジンで分裂細胞をラベルしても、LHRH 細胞が脳室上衣細胞に由来する証拠は得られなかった。Wray ら^{59,60} もマウスを使用して Schwannzel-Fukuda, Pfaff⁵⁵ とほぼ同様の結果を得ている。Ronnekleiv と Resko⁶¹ はサル胎児を用いた。胎生 36 日の鼻粘膜に LHRH 細胞が現れる。細胞は終神経に沿い移動し、視索前野に線維をおくる。胎生 38 日には嗅球の背側、終神経、前脳の腹側面に LHRH 細胞体が認められ、線維は髄条、背側視床、視索前野腹側視床下部に分布する。40～41 日には細胞は前脳中



a



b

図2 a: 13.5日ラット頭鼻部。鼻中隔(NS)の右外側で鼻腔を通る矢状断面の模式図。b: aのNSの右側面。Crib: 篩骨篩板原基。FV: 前脳胞。Hth: 視床下部。IFR: 漏斗陥凹。OPR: 視交叉陥凹。Pal: 口蓋。PHY: 咽頭腔。Ra: ラトケ嚢。VNO: 鋤鼻器原基陥凹(矢印)縮尺: 0.2 mm。

隔、視索前野、視床下部前部に現れる。線維は増数するが、分布域は 38 日とかわらない。45～47 日では細胞は視床下部腹側および前部に増数するが、鼻部で減少する。LHRH 線維は ME に投射され、一部は下垂体後葉にも投射される。この時期に下垂体前葉に LH 細胞が発生するので、視床下部 下垂体 性腺系の成立が予測できる。

ラットでは検出感度が高い LHRH の前駆体 (GnRH associated peptide 28～56) に対する抗体が使用された⁴⁰。胎生 12.5 日では(図1)、鼻陥凹の内側壁上皮(鼻ブラコード)から、上皮下に遊走する免疫反応陰性の細胞が認められた。しかし、13.5 日になると、内側壁から鼻中隔に向かう第二陥凹、鋤鼻器原基(図2)が形成され、この上皮から LHRH 細胞が発生した。この時にはすでに免疫陰性の終神経と鋤鼻神経の線維束が鋤

鼻器原基背側から鼻中隔を背方にのびている。14.5日にはLHRH細胞はこれらの神経束に沿い、線維を伸ばしながら前脳前端に向かい遊走する。免疫陰性線維束は前脳胞前端に向かい、内側面に到達して終神経節をつくる。神経節にはLHRH細胞のみならず、鼻プラコードに由来するLHRH免疫陰性の細胞もふくまれる。15.5日になるとLHRH細胞は神経節にも増数するとともに、嗅球原基後部から前脳胞に侵入し、前脳中隔に侵入する。ついで、細胞は視索前野、視床下部前部に向かい移動する。16.5, 17.5日ではLHRH細胞は増数し、対角帯、終板、交連下器官にも認められる。これに反して、鼻部では細胞は減少する。MEには17.5~18.5日にLHRH線維が出現する。

私たちはさらに、胎生12.5と14.5日の鼻陥凹のプラコード内側上皮を、正常周期の雌ラットの第三脳室に、単独、もしくは、視床下部あるいは前脳中隔部とともに移植した。移植後、30~45日でLHRH細胞の出現を観察した。プラコードのみでも細胞は発生したが、視床下部と移植すると、細胞は多数で、細胞は移植片に侵入した毛細血管に多数の線維を投射する。この傾向は胎生14.5日のプラコードと視床下部を使用すると、さらに顕著となり、正常のMEにおける線維と毛細血管との関係に酷似した。中隔とともに移植した場合、細胞は中隔組織にも侵入し、視床下部におけるように顕著ではなかったが同様の特性を示した。そこで、私たちはさらに、胎生12.5と14.5日ラットの鼻プラコード内側上皮を単独、もしくは、腹側視床下部、中脳腹側、延髄腹側のうちのひとつとともに、正常周期の雌ラット第三脳室に移植した。LHRH細胞と線維はどの組織にも侵入するが、視床下部には最も多数侵入した⁶²。また、胎生16.5日のラット胎児の脳を子宮内で除去すると、胎生21.5日にはLHRH細胞が鼻部と篩骨篩板上の神経節に多数存在することをしめした。さらにまた、胎生16.5日の胎児の鼻部を子宮内で除去して5日後に、LHRH細胞は脳内で、正常胎児よりすくないが、正常胎児と同様の脳内分布することを示した。これらの実験から、ラットで鼻プラコードに生まれたLHRH細胞は、脳がなくても脳に向かい移動するが、脳がある場合、胎生16.5日までに発生した細胞は、その後、鼻部を失っても、脳に入り、正常と異なる分布を示すことを示す。

7. 鼻から脳へのLHRH細胞の移動

ヒトのKallmann症候群は、嗅覚を失い、同時に性腺の発育不良を伴う家族性の病気である。この患者では嗅神経が発育せず、嗅球の欠損がある。X染色体のXp

22.3に欠損があるという。この病気をもつ19週のヒト胎児の鼻と脳が調べられた⁶³。胎児は嗅球を欠き、脳にはLHRH細胞が認められない。しかし、鼻にはLHRH細胞体と線維が豊富に認められる。篩骨篩板に対して線維が直角にならび、篩板の上にはLHRH細胞の集塊が認められる。この所見は私たちの除脳胎児のそれに似ている。Kallmann胎児では、LHRH細胞は鼻から上行して、頭蓋腔に入るが、そこにとどまり、脳には侵入していない。嗅神経も嗅球原基に侵入しないから、これらが脳に侵入するための機構の欠如と思われる。胎生の15.5日ラット胎児の鼻を子宮内で除去すると、嗅球の形成を欠き、脳の形成異常がおこる⁶⁴。同様の結果は両生類、爬虫類などでも得られている。最近、ラット胎児で嗅神経が嗅球原基に侵入することが、その部の細胞の代謝回転を増大させ嗅球の形成を促すことが分かった⁶⁵。また、嗅神経自らがもっている匂受容体蛋白が、その軸索先端を嗅球の糸球に到達するように誘導する役割をもつことも明らかになった⁶⁶。嗅神経の脳への侵入障害と終神経、鋤鼻神経に伴うLHRH細胞の脳への侵入障害の要因は明らかではない。

鼻プラコードは前脳胞とおなじく、神経芽細胞に特有の蛋白ベータツブリンをもち、両者の間はラミニンとフィブロネクチンを主体とする間葉織でへだてられている。また、ここには、神経の分化と神経細胞接着因子(NCAM)の発現をうながすレチノイドが豊富にあるといわれる⁶⁷。胎生9.5日マウスで鼻プラコードは顔面の前頭鼻隆起の前で両側に認められる。10.5日にはプラコードに鼻陥凹がつくられる。陥凹をつくるプラコード細胞から嗅神経が間葉織にむかって突出する。間葉織にはNCAM, L1などが発現してくる。また、嗅神経、膠細胞にNCAM, L1, 嗅神経被覆細胞にもL1が発現する⁶⁸。胎生11.5日には鋤鼻器原基の発生とともに、LHRH細胞が分化し、NCAM陽性の終神経と鋤鼻神経線維束に沿って前脳胞に向かう⁶⁹。胎生12.5日にはNCAM線維束は篩骨篩板を通過して頭蓋腔に入り、線維束は分散して、前脳胞前端内側面に接触し、14.5日にはLHRH細胞はNCAM陽性終神経線維に伴い、脳に侵入する。一方、鋤鼻神経はLHRH細胞を伴って、副嗅球に到達し、これに侵入する。嗅神経マーカー蛋白はこの時期に嗅細胞と軸索突起(嗅神経)に発現する。

このような研究の結果は嗅神経とLHRH細胞の移動にNCAMが関与することを示したが、細胞とNCAM分子との接着の機構はなお不明である。Schwanzel-Fukudaら⁷⁰は、胎生10日のマウス胎児の鼻陥凹にNCAM抗体を投与して、LHRH細胞の移動

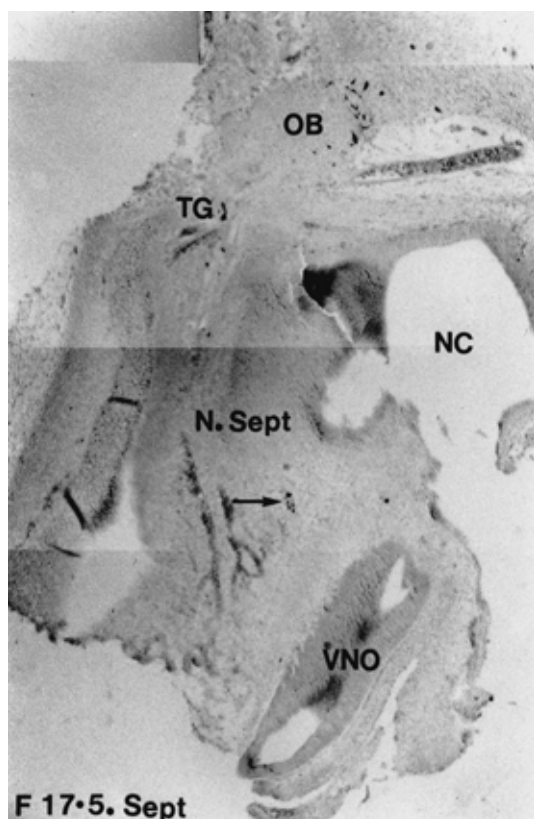


図3 17.5日ラット胎児頭鼻部。嗅球(OB)を通る矢状断面。OBの基部で前脳に侵入した多数のLHRH細胞(黒点)が認められる。NC:鼻腔。N. Sept:鼻中隔。TG:終神経節の一つ。黒点はLHRH細胞。VNO:鋤鼻器。これから背方に移動するLHRH細胞(黒点)群(矢印)が認められる。

を阻止することを試みた。翌日、翌々日に脳への移動細胞が少ないことから、NCAMが移動に関与すると結論している。この場合、鼻プラコードにも細胞がすくなくない。もし、鼻プラコードが健全であれば、LHRH細胞の発生はすすむので、移動できない細胞が発生母地に留まるため、鋤鼻器あるいは、プラコードに細胞が増数するのが自然である。この矛盾について、彼らはNCAMにはLHRH細胞の分化を促進する働きがあるためと説明している。同じくマウスを用いて、Wrayのグループ^{71,72}はLHRH細胞の移動にはNCAMより、ペリフェリンが主役を演じ、とくに、LHRH細胞の前脳胞への侵入はペリフェリン陽性、NCAM陰性の線維に伴うと主張している。ペリフェリンとNCAMとは嗅上皮、嗅神経、終神経、鋤鼻神経に発現し、両者を発現する線維は嗅球にはいる。

ラット鼻部におけるLHRH細胞の移動にもNCAMとL1が関与する⁷³。胎生12.5日で、NCAMは鼻プラコード上皮細胞に発現し、細胞から突出するNCAM線維あるいは、線維束が前脳胞前端に向かうのが観察

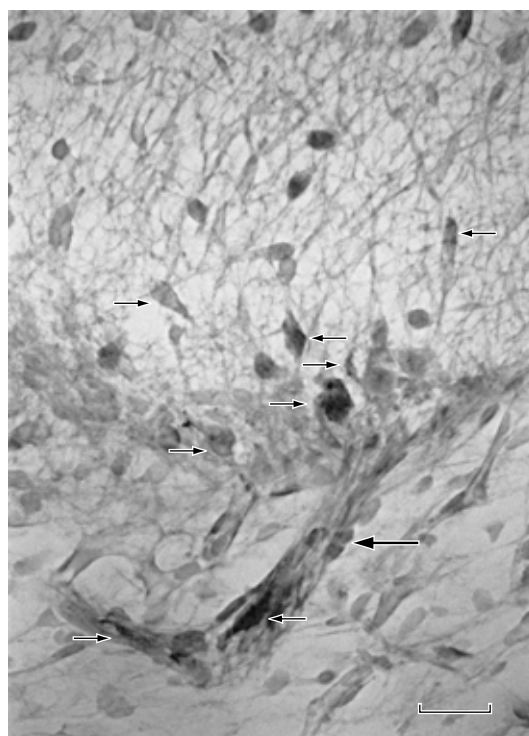


図4 図3に示した嗅球基部で、前脳に入るNCAM線維束(太矢印)に沿い前脳実質に近づき、かつ、侵入し、さらに侵入しおえたLHRH細胞(矢印)を示す。縮尺:2.2μm

される。同時に鼻陥凹上壁上皮から背側にある前脳胞に向う細胞塊が認められ、神経節様構造を作る。胎生13.5日になると、鼻陥凹の内側壁腹側に鋤鼻器の形成がはじまり、NCAMは鋤鼻器のみならず、鼻腔上壁細胞にも発現し、NCAM線維を前脳胞前端に投射する。鋤鼻器から投射される線維は終神経と鋤鼻神経に属するもので、鼻腔上壁から投射される線維は嗅神経に属する。LHRHは鋤鼻器原基上皮細胞に発現し、細胞は基底膜を通過して、間葉織に遊出し、近接して発現しているNCAM線維束に沿い前脳胞に向かい移動する。胎生14.5~15.5日にはLHRH細胞は前脳胞内側から脳に侵入する(図3,4)。この際、NCAM線維および、おくれで発現したL1線維とともに脳に侵入し、LHRH細胞はこれらに伴う。しかし、これらから独立して脳に侵入する細胞も認められる。

鼻部から前脳までのLHRH細胞の移動には膠細胞の関与もある。S100蛋白は星状および、希突は起膠細胞などのマーカー蛋白であるとともに、神経細胞の成長促進蛋白であり、この蛋白を発現する細胞が終神経や鋤鼻神経のなかで、LHRH細胞と並存することがオポッサム新生児で示された⁷⁴。また、鋤鼻神経には、TAG1(a transient axonal surface glycoprotein)が発現している⁷⁵。

8. 脳内での LHRH 細胞の移動

中枢神経内での神経細胞の移動は中枢神経の形態形成の理解に基本的に重要な現象であるが、まだ未知の分野である⁷⁶。LHRH 細胞の移動に関しては、細胞が集塊を作らないため、特定の標的からの化学的誘導を想定するのは困難であるが、線維は ME に集中するため、ME の誘導作用が予想されている⁷⁷。神経細胞の脳内移動は膠細胞が誘導することは良く知られており、細胞外基質であるコラゲン、フィブロネクチン、ラミニンも関与する。アストロタクチン、インテグリンなどは膠細胞上を神経細胞が移動する際、神経細胞受容体の作用を持っている^{78,79}。

LHRH 細胞の脳内移動は *in vitro* で観察されている。Wray ら⁸⁰ は生後 3~6 日のラットの視索前野を下垂体や脳幹と共培養して、視索前野に存在する LHRH 細胞がこれらの組織に向かい線維を投射し、線維が組織内に侵入することをみている。私たちは胎生 12.5 日のラット胎児鼻プラコードを終脳皮質あるいは、内側腹側視床下部とともに正常周期の雌ラットの第三脳室に移植し、また内側腹側視床下部、下垂体原基、嗅皮質、終脳皮質、中脳、延髄などとも共培養して、LHRH 細胞と線維が、これら脳組織に侵入することをたしかめた⁸¹。下垂体原基にも LHRH 線維が侵入する。LHRH 細胞はプラコードから発生する NCAM 線維に沿って移動する。しかし、NCAM 線維から遊離した細胞も認められた。さらに、この実験で、内側腹側視床下部からも NCAM 陽性線維が投射され、プラコードから投射される NCAM 線維と交叉するものがしばしば認められた。この場合、プラコード由来の LHRH 細胞は、始めはプラコード由来の NCAM 線維に沿い順行性に移動するが、交叉点で、視床下部由来の線維にのりかえ、逆行性に視床下部に侵入した。これらの結果は、LHRH 細胞は様々の脳部に侵入する可能性をもつことを示したもので、共培養法は神経細胞の脳内移動と侵入の機構を研究する有効な手段と思われる。

9. LHRH 細胞の多様性

LHRH ファミリーは 11 種の LHRH からなり⁷、それぞれ動物は 2 種類以上の LHRH をもつと推測されている。基本的には mLHRH をもつ哺乳動物でもニワトリ LHRH II (cLHRH II) を持つかもしれない。原始哺乳動物 musk shrew の脳には化学的と形態学的に、cLHRH II の存在が示された⁸²。化学的にはヒト、ヒツジ、ラット、マウス、モルモットでも cLHRH II が視床下部以外の脳部で検出されている。musk shrew で、mLHRH 細胞は前脳に、cLHRH II 細胞は中脳にある。

mLHRH 細胞は ME に、cLHRH II 細胞はロルドーシスの発現に関係する内側手綱核に投射される。排卵促進効果を指標にして、mLHRH と cLHRH II をそれぞれ別に血中に投与した場合、cLHRH II の作用は mLHRH の 1/10 であった⁸²。musk shrew の雌では交尾後、前脳領域の mLHRH 細胞が増数するが、中脳の cLHRH II 細胞は変化しない。cLHRH II 細胞数の変化は血中エストラジオールの濃度と関係する⁸³。

脊椎動物では mLHRH、cLHRH I、salmon LHRH、catfish LHRH、sea bream LHRH を持つ細胞は前脳腹側中隔、視索前野に分布し、軸索は視床下部、下垂体門脈血管に投射され、硬骨魚類では下垂体に投射される。cLHRH II 細胞は視床下部以外、特に中脳に局在しており、神経伝達物質として、生殖行動を制御するとみなされている。前脊索動物であるホヤでは、tunicate LHRH I あるいは II をもつが、これらをもつ細胞は神経叢をつくり、周辺のゴナドトロプスを刺激する。いずれにしても、6 億年に及ぶ生物の進化の過程で、LHRH も分子構造のみならず、分泌の様式も特定の役割をもちながら変わったのであろう。

哺乳動物一般では cLHRH II の脳内局在は明らかではなく、その作用も不明である。もし、cLHRH II 細胞が欠如しているならば、哺乳動物では、進化の結果、mLHRH が本来の性腺刺激ホルモン放出ホルモン作用と、生殖行動に関する神経伝達物質としての役割を兼ね備えることになったかもしれない。すくなくとも、LHRH 細胞と投射線維の分布をみる限りそのようである。中脳中心灰白質⁸⁴や内側腹側視床下部⁸⁵に mLHRH を投与すると、ロルドーシスが起こる。したがって、LHRH 細胞は 2 型あるともいえるし、1 型ともいえる。

ヒトで LHRH 細胞を細胞体の大きさや、分布、LHRH mRNA に対する *in situ* hybridization シグナルの強さから 3 型が分けられた⁸⁶。第 1 型の細胞は内側腹側視床下部、腹側視索前野、脳室周囲に、第 2 型は、中隔、背側視索前野、分界条核、扁桃に散在する。第 3 型は扁桃、被殻、淡蒼球、前脳基底部 Meynert の大型細胞群に認められ、それらはそれぞれ機能的に異なる細胞であろうと考えられている。

Quanbeck ら⁸⁷ は、無尾両生類のオタマジャクシでは、cLHRH II 細胞が存在するが、成熟するとみられなくなり、mLHRH を持つ細胞が鼻プラコードから発生して、中隔、視索前野に移動する⁸⁸。事実から、サルで mLHRH 細胞に、早く脳に侵入する細胞と、おくらせて侵入する細胞の 2 型を区別した。早い細胞は胎生 30 日に鼻プラコードに出現し、32~42 日には前脳腹側部にひろがる。遅い細胞は 32 日に鼻プラコードに発現し

て, 34~36 日には終神経沿いに上行し, 51~62 日に視床下部腹側部に到達する。早い細胞は中隔, 視索前野, 分界条, 扁桃, 前障, 内包, 淡そう球などに分布し, 遅い細胞は ME に投射する。

ラットでも早く脳に侵入する LHRH 細胞と遅く侵入する細胞とがわけられる⁷³。視床下部壁から発生する生理活性ペプチドをもつ細胞の発生様式は時間的と空間的に様々である。ラットの TRH 細胞は, 第三脳室腹側壁から胎生 12.5 日にはじまり, 時間をずらせて 6 カ所から起こる。分泌性の細胞群は最もおそく, 胎生 16.5~17.5 日に発生する⁸⁹。ラットの LHRH 細胞は胎生 13.5 日に鋤鼻器原基から発生を開始し, 15.5 日には前脳部に侵入する。まず, 細胞は中隔 視索前野 (S-P 系) に現れるが, 17.5~18.5 日には視索前野 対角帯 (P-D 系) を中心に分布する。これら以外に細胞は広く嗅皮質, 海馬など終脳皮質に散在し, 視床下部外細胞系をつくる。胎生 15.5 日に子宮内で, 胎児の鼻腔内側壁を鼻根部まで破壊し, 18.5 と 21.5 日に観察すると, 嗅球は痕跡的で LHRH 細胞も認められない。手術後の細胞数の増加は P-D 系で認められたが, S-P 系では認められなかった(図 5)。この結果は, ラットで, P-D 系細胞は早期に分化し障害前に脳に侵入した群, S-P 系細胞は障害後鼻部に分化する細胞群であることを示唆する。

その他, LHRH と共存する他の生理活性物質の存在で LHRH 細胞を亜系に分類することも可能である。たとえば, ステロイドホルモン受容体による分類がある。エストロゲンとプロゲステロン受容体は LHRH 細胞には認められていないが⁹⁰, プロジェスチン受容体⁹¹ とグルココルチコイド受容体を持つ細胞がある⁹²。その他, ガラニン⁹³, P 物質⁹⁴, ニューロペプチド Y⁹⁵, エンドルフィン⁹⁶, チロジン水酸化酵素⁹⁷, ギャバ^{98,99} などの共存もしられており, それによる LHRH 細胞の機能的分類が可能になるかもしれない。

いずれにしても, この LHRH 細胞は, その特異な発生史と機能的多様性から, ニューロンと呼ぶよりも, 藤田¹⁰⁰ のパラニューロンの概念でとりあつかわれるのが, ふさわしい細胞と考えられる。

10. LHRH 細胞が鼻に起源する生物学的意義

系統発生学的には, 環境に含まれる生殖機能刺激物質感知装置の原始型は, 前脊索動物であるホヤの咽頭に開口する neural gland であり, 原始脊椎動物であるヤツメウナギの口腔にある Hatschek 陥凹である。これらの器官は動物が吸入する海水にさらされ, 海水にふくまれる化学物質を感知する。これらの器官には

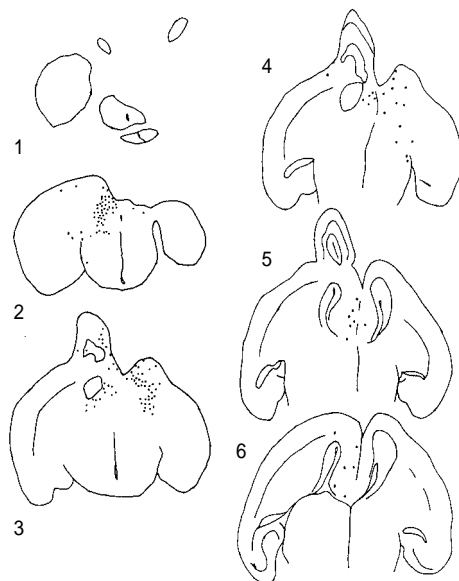


図 5 胎生 15.5 日に右鼻根部を破壊した 21.5 日ラット胎児脳の水平断面(脳底から 1~6)で, LHRH 細胞(黒点)の脳内分布の左右差を示す模式図。2 の左細胞集団, 3 の右細胞集団は, それぞれ健常側と破壊側の対角帯に存在する LHRH 細胞集団を示す。後者の細胞数は前者より少ない。5 と 6 では中隔の細胞の分布を示す。破壊側では細胞は極めて少ない。右嗅球は形成されず, 右終脳も左に比して発育不良。

LHRH 細胞とゴナドトロピン産生上皮細胞とが共存し, ゴナドトロピンはホヤでは dorsal strand と呼ばれる管で, ヤツメウナギでは体液により生殖腺を直接刺激する¹⁰¹。

陸生哺乳類では, フェロモンを始め嗅覚刺激物質は空気を媒体として鼻にはこぼれる。したがって, 生物が生息環境にある生殖機能刺激物質を感知して, それに対応するには鼻の嗅覚機構を化学感知装置とした神経系の分化が進むことが自然の帰結とおもわれる。原始生殖機構において, LHRH 細胞は化学的受容細胞であり, パラクリン分泌により, 海水からの情報を LHRH の情報に転換して, ゴナドトロプスに伝達したと推測できる。動物の進化に伴う脳と生殖機能の分化に適応して制御機構も進化するのであろう。脳と下垂体の間に分化してきた門脈系血管はその一つである。哺乳動物では, 門脈血管に LHRH を放出することにより, ゴナドトロプスを刺激する視床下部 下垂体 性腺系を獲得し, かつ, 生殖行動の制御のために, シナプス性に, あるいは, パラクリン性に LHRH を放出する機構も, mLHRH をメジエーターとして一元化したのであろう。そのような観点に立つと, 哺乳動物で, 生殖機構制御に関係する LHRH 細胞群が鼻を発生母地としたことは興味深い。鼻は外界と脳を神経内分泌

的に結合させ、生殖機能制御のみならず、脳の形態形成にすら関与し、生体機能制御機構の中心的位置を占め、興味ある研究対象を提供している。

本論文掲載の労をおとり下さった日本医科大学生理学第一、佐久間康夫教授に深甚な謝意を捧げます。なお、同大学解剖学第一、山下和雄教授には写真撮影に便宜をはかっていただきました。あわせて感謝いたします。

文 献

1. Harris GW : Neural control of the pituitary gland. 1955 ; Arnold London.
2. Matsuo H, Baba Y, Nair RMG, Arimura A, Schally AV : Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. I. the proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1971 ; 43 : 1334 1339.
3. Amos M, Burgus R, Blackwell R, Vale W, Fellows R, Guillemin R : Purification, amino acid composition and N-terminus of the hypothalamic luteinizing hormone-releasing factor (LRF) of bovine origin. *Biochem Biophys Res Commun* 1971 ; 44 : 205 210.
4. Karsch FJ, Bowen JM, Caraty A, Evans NP, Moenter SM : Gonadotropin-releasing hormone requirements for ovulation. *Biol Reproduct* 1997 ; 56 : 303 309.
5. Levine JE : New concepts of the neuroendocrine regulation of gonadotropin surge in rats. *Biol Reproduct* 1997 ; 56 : 293 302.
6. Barry J, Dubois MP, Poulain P : LRF producing cells of the mammalian hypothalamus. *Z Zellforsch mikrosk Anat* 1973 ; 146 : 351 366.
7. Sherwood NM, Schalburg K von, Lescheid DW : Origin and evolution of GnRH in vertebrates and invertebrates. " GnRH neurons : Gene to Behavior "(Parhar IS, Sakuma Y, eds) 1997 ; pp 3 25, Brain Shuppan Tokyo.
8. Silverman AJ, Krey LC, Zimmerman EA : A comparative study of the luteinizing hormone releasing hormone(LHRH) neuronal networks in mammals. *Biol Reproduct* 1979 ; 20 : 98 110.
9. Schwanzel-Fukuda M, Silverman AJ : The nervus terminalis of the guinea pig : A new luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neuronal system. *J Comp Neurol* 1980 ; 191 : 213 225.
10. Fritsch G : Untersuchungen über den feineren Bau des Fischgehirns. 1878 Berlin (as cited in Larsell, 1950).
11. Pinkus F : Die Hirnnerven des Protopterus annectans. *Morph Arb* 1895 ; 4 : 275 346.
12. Locy WA : On a newly recognized nerve connected with the forebrain of selachians. *Anat Anz* 1905 ; 26 : 33 63 and 111 123.
13. Huber GC, Guild SR : Observations on the peripheral distribution of the nervus terminalis in mammalia. *Anat Rec* 1913 ; 7 : 253 272.
14. Brookover C : The olfactory nerve, nervus terminalis and preoptic sympathetic system in *Amia calva*, L. *J Comp Neurol* 1910 ; 20 : 49 118.
15. Pearson AA : The development of the nervus terminalis in man. *J Comp Neurol* 1941 ; 75 : 36 66.
16. Sheldon RE, Brookover C : The nervus terminalis in teleosts. *Anat Rec* 1909 ; 3 : 257 259.
17. Herrick CJ : The nervus terminalis (nerve of Pinkus) in the frog. *J Comp Neurol Psychol* 1909 ; 19 : 175 190.
18. Döllken A : Ursprung und Zentren des Nervus terminalis. *Monatsch f Psych u Neur* 1909 ; 26 : 10 33.
19. Larsell O : Studies on the nervus terminalis : Mammals. *J Comp Neurol* 1918 ; 30 : 3 68.
20. Larsell O : The nervus terminalis. *Ann Otol Rhino Laryngol* 1950 ; 59 : 414 435.
21. Simonetta B : Origine e sviluppo del nervo terminale nei mammiferi ; Sua funzione e suoi rapporti con l'organo di Jacobson. *Z Anat Entwicklungsgesch* 1932 ; 97 : 425 463.
22. Oelschläger HA, Northcutt RG : Immunocytochemical localization of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) in the nervus terminalis and brain of the big brown rat, *Eptesicus fuscus*. *J Comp Neurol* 1992 ; 315 : 344 363.
23. Lovejoy DA, Stell WK, Sherwood NM : Partial characterization of four forms of immunoreactive gonadotropin-releasing hormone in the brain and terminal nerve of the spiny dogfish (*Elasmobranchii* : *Squalus acanthias*). *Regul Peptid* 1992 ; 37 : 39 48.
24. Demski LS, Northcutt RG : The terminal nerve : A new chemosensory system in vertebrates ? *Science* 1983 ; 220 : 435 437.
25. Krishna NSR, Subhedar N, Schreiber MP : FMRFamide-like immunoreactive nervus terminalis innervation to the pituitary in the catfish, *Clarias batrachus* (Linn.) : Demonstration by lesion and immunocytochemical techniques. *Gen Comp Endocrinol* 1992 ; 85 : 111 117.
26. Demski LS : Terminal nerve complex. *Acta Anat* 1993 ; 148 : 81 95.
27. Moeller JF, Meredith M : Increase in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) levels in CSF after stimulation of the nervus terminalis in *Atractus stingray*, *Dasyatis sabina*. *Brain Res* 1998 ; 806 : 104 107.
28. Jennes L, Stumpf WE : LHRH-systems in the brain of the golden hamster. *Cell Tiss Res* 1980 ; 209 : 239 256.
29. Schwanzel-Fukuda M, Robinson JA, Silverman AJ : The fetal development of the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neuronal systems of the guinea pig brain. *Brain Res Bull* 1981 ; 7 : 293 315.
30. Donovan BT, Peddie MJ : The development of the hypophysial portal system in the guinea pig. *J Anat* 1973 ; 114 : 292 293.
31. Witkin JW, Paden CM, Silverman A-J : The luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) systems in the rat brain. *Neuroendocrinology* 1982 ; 35 : 429 438.
32. Heschl R : Defekt der beiden Riechnerven mit Verkümmern der Genitalien. *Ost Z prakt Heilk* 1861 ; 12 : 177 179.
33. Kallman FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE : The genetic aspects of primary eunuchoidism. *Am J Ment Defic* 1944 ; 48 : 203 236.

- 34 . Daikoku S, Kawano H, Abe K, Yoshinaga K : Topographical appearance of adenohypophysial cells with special reference to the development of the portal system. *Arch Histol Jap* 1981 ; 44 : 103 116.
- 35 . Kawano H, Watanabe YG, Daikoku S : Light and electron microscopic observation on the appearance of immunoreactive LHRH in perinatal rat hypothalamus. *Cell Tiss Res* 1980 ; 213 : 465 474.
- 36 . Daikoku S, Sato TJA, Hashimoto T, Morishita H : Development of the ultrastructures of the median eminence and supraoptic nuclei in rats. *Tokushima J exp Med* 1968 ; 15 : 1 15.
- 37 . Daikoku S : Differentiation and development of hypothalamic neurons. In vivo and in grafts. *Bull TMIN* 1988 ; 16 (Suppl. 3) ; 91 108.
- 38 . Daikoku S, Maki Y, Okamura Y, Tsuruo Y, Hisano S : Development of immunoreactive LHRH neurons in the fetal rat hypothalamus. *Int J Dev Neurosci* 1984 ; 2 : 113 120.
- 39 . Daikoku S, Chikamori-Aoyama M, Tokuzen M, Okamura Y, Kagotani Y : Development of hypothalamic neurons in intraventricular grafts : Expression of specific transmitter phenotypes. *Dev Biol* 1988 ; 126 : 382 393.
- 40 . Daikoku-Ishido H, Okamura Y, Yanaihara N, Daikoku S : Development of the hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone-containing neuron system in the rat : In vivo and in transplantation studies. *Dev Biol* 1990 ; 140 : 374 387.
- 41 . Miyamoto K, Hasegawa Y, Igarashi M, Chino N, Sakakibara S, Kangawa K, Matsuo H : Evidence that chicken hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone is [Gln⁹]-LH-RH. *Life Sci* 1983 ; 32 : 1341 1347.
- 42 . Miyamoto K, Hasegawa Y, Nomura M, Igarashi M, Kangawa K, Matsuo H : Identification of the second gonadotropin-releasing hormone in chicken hypothalamus : Evidence that gonadotropin secretion is probably controlled by two distinct gonadotropin-releasing hormones in avian species. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; 81 : 3874 3878.
- 43 . Sherwood N, Eiden L, Brownstein M, Spiess J, Rivier J, Vale W : Characterization of a teleost gonadotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983 ; 80 : 2794 2798.
- 44 . Silverman A-J, Thamandas J, Renaud LP : Localization of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons that project to the median eminence. *J Neurosci* 1987 ; 7 : 2312 2319.
- 45 . Merchenthaler I, Setalo G, Csontos C, Petrusz P, Flerko B, Negro-Vilar A : Combined retrograde tracing and immunocytochemical identification of luteinizing hormone-releasing hormone- and somatostatin-containing neurons projecting to the median eminence of the rat. *Endocrinology* 1989 ; 125 : 2812 2821.
- 46 . Jennes L : The olfactory gonadotropin-releasing hormone immunoreactive system in mouse. *Brain Res* 1986 ; 386 : 351 363.
- 47 . Witkin JW : Nervus terminalis, olfactory nerve, and optic nerve represent of luteinizing hormone-releasing hormone in primates. *Ann NY Acad Sci* 1987 ; 519 : 174 183.
- 48 . Witkin JW : Immunocytochemical demonstration of luteinizing hormone-releasing hormone in optic nerve and nasal region of fetal rhesus macaque. *Neurosci Lett* 1987 ; 79 : 73 77.
- 49 . Santacana M, Vega AG de la, Heredia M, Valverde F : Presence of LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) fibers in the optic nerve, optic chiasm and optic tract of the adult rat. *Dev Brain Res* 1996 ; 91 : 292 299.
- 50 . Cooper HM, Parvopassu F, Herbin M, Magnin M : Neuroanatomical pathways linking vision and olfaction in mammals. *Psychoneuroendocrinology* 1994 ; 19 : 623 639.
- 51 . Schreibman MP, Margolis-Nunno H : Reproductive biology of the terminal nerve (nucleus olfactoretinalis) and other LHRH pathways in teleost fishes. *Ann NY Acad Sci* 1987 ; 519 : 60 68.
- 52 . Gautron JP, Pattou E, Leblanc P, L'Héritier A, Kordon C : Preferential distribution of C-terminal fragments of [hydroxyproline⁹] LHRH in the rat hippocampus and olfactory bulb. *Neuroendocrinology* 1993 ; 58 : 240 250.
- 53 . Jennes L : Dual projections of gonadotropin releasing hormone containing neurons to the interpeduncular nucleus and to the vasculature in the female rat. *Brain Res* 1991 ; 545 : 329 333.
- 54 . Burchanowski BJ, Knigge KM, Sternberger LA : Rich ependymal investment of luteinizing hormone (LHRH) fibers revealed immunocytochemically in an image like that from Golgi stain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979 ; 76 : 6671 6674.
- 55 . Schwanzel-Fukuda M, Pfaff DW : Origin of luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *Nature* 1989 ; 338 : 161 164.
- 56 . Amraoui AE, Dubois PM : Experimental evidence for an early commitment of gonadotropin-releasing hormone neurons, with special regard to their origin from the ectoderm of nasal cavity presumptive territory. *Neuroendocrinology* 1993 ; 57 : 991 1002.
- 57 . Murakami S, Kikuyama S, Arai Y : The origin of the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons in newts (*Cynops pyrrhogaster*) : The effect of the olfactory placode ablation. *Cell Tiss Res* 1992 ; 269 : 21 27.
- 58 . Yamamoto N, Uchiyama H, Ohki-Hamazaki H, Tanaka H, Ito H : Migration of GnRH-immunoreactive neurons from the olfactory placode to the brain : A study using avian embryonic chimeras. *Dev Brain Res* 1996 ; 95 : 234 244.
- 59 . Wrey S, Grant P, Gainer H : Evidence that cells expressing luteinizing hormone-releasing hormone mRNA in the mouse are derived from progenitor cells in the olfactory placode. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 8132 8136.
- 60 . Wray S, Nieburgs A, Elkabes S : Spatiotemporal cell expression of luteinizing hormone-releasing hormone in the prenatal mouse : Evidence for an embryonic origin in the olfactory placode. *Dev Brain Res* 1989 ; 46 : 309 318.
- 61 . Ronnenkleiv OK, Resko JA : Ontogeny of gonado-

- tropin-releasing hormone-containing neurons in early fetal development of rhesus macaques. *Endocrinology* 1990 ; 126 : 498 511.
- 62 . Daikoku S, Daikoku-Ishido H, Okamura Y, Chikamori-Aoyama M, Yokote R : Further evidence of the presence of rat embryonic hypothalamic factors that induce the differentiation of gonadotrophic hormone-releasing hormone-containing secretory neurons. *Anat Rec* 1991 ; 230 : 539 550.
 - 63 . Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW : Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) - expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal(Kallmann) syndrome. *Mol Brain Res* 1989 ; 6 : 311 326.
 - 64 . Daikoku S, Koide I : Destruction of olfactory inputs affects the morphogenesis of the telencephalon in rats. *Arch Histol Cytol* 1997 ; 60 : 329 345.
 - 65 . Gong Q, Shipley MT : Evidence that pioneer olfactory axons regulate telencephalon cell cycle kinetics to induce the formation of the olfactory bulb. *Neuron* 1995 ; 14 : 91 101.
 - 66 . Singer MS, Shepherd GM, Greer CA : Olfactory receptors guide axons. *Nature* 1995 ; 377 : 19 20.
 - 67 . LaMantia A-S, Colbert MC, Linney E : Retinoic acid induction and regional differentiation of profigural olfactory pathway formation in the mammalian forebrain. *Neuron* 1993 ; 10 : 1035 1048.
 - 68 . Miragall F, Dermietzel R : Immunocytochemical localization of cell adhesion molecules in the developing and mature olfactory system. *Microscopy Res Tech* 1992 ; 23 : 157 172.
 - 69 . Schwanzel-Fukuda M, Abraham S, Crossin KL, Edelman GM, Pfaff DW : Immunocytochemical demonstration of neural cell adhesion molecule (NCAM) along the migration route of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons in mice. *J Comp Neurol* 1992 ; 321 : 1 18.
 - 70 . Schwanzel-Fukuda M, Reinhard GR, Abraham S, Crossin KL, Edelman GM, Pfaff DW : Antibody to neural cell adhesion molecule can disrupt the migration of luteinizing hormone-releasing hormone neurons into the mouse brain. *J Comp Neurol* 1994 ; 342 : 174 185.
 - 71 . Wray S, Key S, Qualls R, Fueshko M : A subset of peripherin positive olfactory axons delineates the luteinizing hormone releasing hormone neuronal migratory pathway in developing mouse. *Dev Biol* 1994 ; 166 : 349 354.
 - 72 . Fueshko S, Wray S : LHRH cells migrate on peripherin fibers in embryonic olfactory explant cultures : An in vitro model for neurophilic neuronal migration. *Dev Biol* 1994 ; 166 : 331 348.
 - 73 . Daikoku S, Koide I : Spatiotemporal appearance of developing LHRH neurons in the rat brain. *J Comp Neurol* 1998 ; 393 : 34 47.
 - 74 . Cummings DM, Brunjes PC : Migrating luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons and processes are associated with a substrate that expresses S 100. *Dev Brain Res* 1995 ; 88 : 148 157.
 - 75 . Yoshida K, Tobet SA, Crandall JE, Jimenez TP, Schwarting GA : The migration of luteinizing hormone-releasing hormone neurons in the developing rat is associated with a transient, caudal projection of the vomeronasal nerve. *J Neurosci* 1995 ; 15 : 7769 7777.
 - 76 . Edelman GM, Jonnes FS : Gene regulation of cell adhesion : A key step in neural morphogenesis. *Brain Res Rev* 1998 ; 26 : 337 352.
 - 77 . Rogers M-C, Silverman A-J, Gibson MJ : Gonadotropin-releasing hormone axons target the median eminence : In vitro evidence for diffusible chemoattractive signals from the mediobasal hypothalamus. *Endocrinology* 1997 ; 138 : 3956 3966.
 - 78 . Magge S, Madsen JR : Molecular biology of axonal outgrowth. *Pediatr Neurosurg* 1997 ; 27 : 168 175.
 - 79 . Gallo G, Letourneau PC : Axon guidance : GTPases help axons reach their targets. *Current Biol* 1998 ; 8 : R 80 R 82.
 - 80 . Wray S, Gohwiler BH, Gainer H : Slice cultures of LHRH neurons in the presence of brainstem and pituitary. *Peptides* 1988 ; 9 : 1151 1175.
 - 81 . Koide I, Daikoku S : In vitro analysis of the centripetal migration mechanisms of developing LHRH neurons. *Arch Histol Cytol* 1995 ; 58 : 265 283.
 - 82 . Rissman EF, Alones VE, Craig-Veit CB, Millam JR : Distribution of chicken-II gonadotropin-releasing hormone in mammalian brain. *J Comp Neurol* 1995 ; 357 : 524 531.
 - 83 . Dellovade TL, Ottinger MA, Rissman EF : Mating alters gonadotropin releasing-hormone cell number and content. *Endocrinology* 1995 ; 136 : 1648 1657.
 - 84 . Sakuma Y, Pfaff DW : LH-RH in the mesencephalic central grey can potentiate lordosis reflex of female rats. *Nature* 1980 ; 283 : 566 567.
 - 85 . Dudley CA, Vale W, Rivier J, Moss RL : The effect of LHRH antagonist analogs and antibody to LHRH on mating behavior in female rats. *Peptides* 1981 ; 2 : 393 396.
 - 86 . Rance NE, Young III WS, McMullen NT : Topography of neurons expressing luteinizing hormone-releasing hormone gene transcripts in the human hypothalamus and basal forebrain. *J Comp Neurol* 1994 ; 339 : 573 586.
 - 87 . Quanbeck C, Sherwood NM, Millar RP, Terasawa E : Two populations of luteinizing hormone-releasing hormone neurons in the forebrain of the rhesus macaque during embryonic development. *J Comp Neurol* 1997 ; 380 : 293 309.
 - 88 . Muske LE, Moore FL : Ontogeny of immunoreactive gonadotropin-releasing hormone neuronal systems in amphibians. *Brain Res* 1990 ; 534 : 177 187.
 - 89 . Okamura Y, Kawano H, Daikoku S : Spatial-temporal appearance of developing immunoreactive TRH neurons in the neuroepithelial wall of the diencephalon. *Dev Brain Res* 1991 ; 63 : 21 31.
 - 90 . Warembourg M, Leroy D, Peytevin J, Martinet L : Estrogen receptor and progesterone receptor-immunoreactive cells are not co-localized with gonadotropin-releasing hormone in the brain of the female mink (*Mustela vison*). *Cell Tiss Res* 1998 ; 291 : 33 41.
 - 91 . King JC, Tai DW, Hanna IK, Pfeiffer A, Haas P, Ronshelm PM, Mitchell SC, Turcotte JC, Blaustein JD : A

- subgroup of LHRH neurons in guinea pigs with progestin receptors is centrally positioned within the total population of LHRH neurons. *Neuroendocrinology* 1995 ; 61 : 265 275.
- 92 . Ahima RS, Harlan RE : Glucocorticoid receptors in LHRH neuron. *Neuroendocrinology* 1992 ; 56 : 845 850.
- 93 . Lopez FJ, Merchenthaler I, Ching M, Wisniewski MG, Negro VA : Galanin : A hypothalamic-hypophysiotropic hormone modulating reproductive functions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 4508 4512.
- 94 . Nielsen KH, Blaustein JD : Many progestin receptor-containing neurons in the guinea pig ventrolateral hypothalamus contain substance P : Immunocytochemical evidence. *Brain Res* 1990 ; 517 : 175 181.
- 95 . Bauer-Dantoin AC, McDonald JK, Levine JE : Neuropeptide Y potentiates luteinizing hormone (LH) - releasing hormone-induced LH secretion only under conditions leading to preovulatory LH surge. *Endocrinology* 1992 ; 131 : 2946 2952.
- 96 . Olster DH, Blaustein JD : Immunocytochemical colocalization of progestin receptors and beta-endorphin or enkephalin in the hypothalamus of female guinea pigs. *J Neurobiol* 1990 ; 21 : 768 780.
- 97 . Verney C, Amraoui AE, Zecevic N : Comigration of tyrosine hydroxylase- and gonadotropin-releasing hormone-immunoreactive neurons in the nasal area of human embryos. *Dev Brain Res* 1996 ; 97 : 251 259.
- 98 . Tobet SA, Chickering TW, King JC, Stopa EG, Kim K, Kuo-Leblank V, Schwarting GA : Expression of γ -aminobutyric acid and gonadotropin-releasing hormone during neuronal migration through the olfactory system. *Endocrinology* 1996 ; 137 : 5415 5420.
- 99 . Fueschko SM, Key S, Wray S : GABA inhibits migration of luteinizing hormone-releasing hormone neurons in embryonic olfactory explants. *J Neurosci* 1998 ; 18 : 2560 2569.
- 100 . Fujita T, Yoshie S : The paraneuron concept : Biochemical, immunohistochemical and ultrastructural evidence. "Recent advances in microscopy of cells, tissues and organs" (Motta PM, ed) 1997 ; pp 231 237 Antonio Delfino Editore Rome.
- 101 . Gorbman A : Olfactory origins and evolution of the brain-pituitary endocrine system : Facts and speculation. *Gen Comp Endocrinol* 1995 ; 97 : 171 178

(受付 : 1998 年 11 月 2 日)

(受理 : 1998 年 11 月 25 日)