

## 理学博士小林英司君の「視床下部—脳下垂体系の

### 比較内分泌学的研究」に対する授賞審査要旨

(1) 脳下垂体前葉の内分泌機能が、視床下部に分布する神経分泌細胞群の生産する放出因子 (RF) および抑制因子 (IF) によって調節されること、哺乳類について確定された後も、非哺乳類では、同様の調節機構の存否すら不明の状態がつづいた。小林英司君はまず、ミヤマシトド、カシラダカなどの鳥類の視床下部の種々の部位における、酸性フォスファターゼ、プロテアーゼの活性変化および神経分泌物含有量の消長と、精巢活動の盛衰に伴う重さの变化との相関から、「視床下部の視索上核と正中隆起が、生殖腺刺激ホルモン放出因子 (LHRF) を介して脳下垂体前葉に作用し、生殖腺刺激ホルモンの分泌を調節することを示唆した。また同種の実験から、視床下部と生殖腺との間のフィードバック機構の存在を、非哺乳類ではじめて指摘した。その後、脊椎動物の各綱の代表者について、LHRF の視床下部内分布を、LHRF 抗体を利用した放射免疫化学の技法を用いて、より直接的に検索し、視索上核、弓状核、正中隆起がその分泌乃至放出に重要な役割をすることを明らかにした。

(2) 小林君は、脊椎動物各綱代表者の正中隆起を電子顕微鏡的に観察し、電子密度の高い直径100—300 nm の顆粒と共に、直径約50 nm のシナプス小胞を含む多数の軸索終末を認め、かつ一個の終末には一定の大きさの顆粒のみ

が含まれることを見出した。次には、ウマの比較的大形の正中隆起を材料とし、大きさの異なる神経分泌顆粒を超速心分離し、生物検定の結果、LHRF, ACTHRF (副腎皮質刺激ホルモン放出因子) が、それぞれ、大きさと比重を異にする顆粒に存在することを証明した。この業績の意味する所は大きいが、視床下部の RF<sub>1</sub> や RF<sub>2</sub> の分泌機構に重要な示唆を与えたものとして高く評価された。

(3) 正中隆起には、RF, IF の顆粒を含む軸索終末のほかに、モノアミン性やコリン性の小胞のみを含む終末が存在すること、正中隆起のモノアミン、アセチルコリン含有量が、脳の他の部分に比してはるかに多いこと、正中隆起外層部には、モノアミノオキシダーゼ、コリンエステラーゼの特に高い活性が見られることなどから、正中隆起で下垂体門脈系の血液中に、RF<sub>1</sub> や IF が軸索末端から放出される際、モノアミン性およびコリン性神経が調節作用を及ぼす可能性を推定し、ドーパミンおよびノルアドレナリンにコレステロールを混合し、脳定位固定装置を使用して直接ネズミの正中隆起に作用させた結果、発情周期の変調、卵巣や子宮の重さの減少および形態変化などから見て、巢内分泌活動の低下が証明された。それ故、ドーパミン性およびノルアドレナリン性神経が、視床下部のレベルで、LHRF 放出を抑制することが結論された。これも重要な業績である。

(4) 正中隆起の背面は第三脳室に接していて、その内腔は一層の上衣細胞に被われている。各上衣細胞は腹側にむかって突起をのぼし、脳下垂体門脈系の第一次毛細血管叢に達する。一方これらの突起の間には、RF<sub>1</sub> や IF の顆粒を含む軸索終末が多数存在し、これまた門脈系の毛細血管叢に接してその血液中に RF<sub>1</sub> や IF を放つ。この観察にもとづき、上衣細胞は第三脳室液中に放出される RF<sub>1</sub>, IF を運んで脳下垂体門脈の血液中に放ち、脳下垂体前葉機能

の調節に参与するとの説が行われていた。小林君はしかし、上衣細胞には放射免疫化学の技法で LHRF が証明できないこと、第三脳室にピクリン酸を注入して上衣細胞を破壊しても、また第三脳室の上衣細胞を電氣的に焼灼しても、ネズミの血液中の生殖腺刺激ホルモン濃度にも、卵巣、甲状腺、副腎の重さにも変化を生じないことを見、上衣細胞の機能に関する従来の説が、実験的に支持できないことを明らかにした。

要するに、小林君の業績は RF や IF の視床下部における生産・放出の部位を明らかにし、それらが脳下垂体前葉に到達する機構、その放出の調節などについて重要な示唆を与えたもので、いずれも獨創性が高く、先駆的で、後に内外の研究者によって追証された。その業績は国際的に高く評価され、屢々海外の諸大学から visiting professor, visiting scholar などの名で招聘を受けたほか、度々国際学会で特別講演を行い、あるいは総裁、名譽総裁に推挙された。また近くはアメリカ解剖学会および国際神経内分泌学会の名譽会員に選定された。

發表論文総数は約二〇〇に達するが、下記目録には、視床下部—脳下垂体系に関するもののみをあげてある。

#### 一、主要な論文目録

1. Kobayashi, H. (1954), Inhibition by sex steroids and thyroid substance of light-induced gonadal development in the passerine bird, *Zosterops palpebrosa japonica*. *Endocr. Japon.* 1, 51-55.
2. Kobayashi, H., Bern, H. A., Nishioka, R. S. and Hyodo, Y. (1961), The hypothalamo-hypophysial neurosecretory system of the parakeet, *Melopsittacus undulatus*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1, 545-564.
3. Uemura, H. and Kobayashi, H. (1963), Effects of prolonged daily photoperiods and estrogen on the hypothalamic neurosecretory system of the passerine bird, *Zosterops palpebrosa japonica*. *Gen.*

- Comp. Endocrinol. **3**, 253-264.
4. Taguchi, S., Kobayashi, H. and Farner, D. S. (1966), Observations of the uptake of <sup>35</sup>Sulfur by the hypothalamo-hypophysial system of the white-crowned sparrow (*Zonotrichia leucophrys gambelii*) following intraventricular injection of <sup>35</sup>S DL-cysteine. Z. Zellforsch. **69**, 228-245.
  5. Kobayashi, H. and Kambara, S. (1959), Alkaline phosphatase activity in the pituitary body of the rat. Endocrinology **64**, 615-618.
  6. Kobayashi, H. and Kambara, S. (1959), Phosphatase activity of hypothalamus and pituitary body of the rat, with special reference to neurosecretion. Jap. J. Zool. **12**, 319-328.
  7. Kobayashi, H. and Farner, D. S. (1960), The effect of photoperiodic stimulation on phosphatase activity in the hypothalamo-hypophysial system of the white-crowned sparrow, *Zonotrichia leucophrys gambelii*. Z. Zellforsch. **53**, 1-24.
  8. Kobayashi, H., Kambara, S., Kawashima, S. and Farner, D. S. (1962), The effect of photoperiodic stimulation on proteinase activity in the hypothalamo-hypophysial system of the white-crowned sparrow, *Zonotrichia leucophrys gambelii*. Gen. Comp. Endocrinol. **2**, 296-310.
  9. Kobayashi, H., Oota, Y. and Hirano, T. (1962), Acid phosphatase activity of the hypothalamo-hypophysial system of dehydrated rats and pigeons in relation to neurosecretion. Gen. Comp. Endocrinol. **2**, 495-498.
  10. Farner, D. S., Kobayashi, H., Oksche, A. and Kawashima, S. (1964), Proteinase and acid-phosphatase activities in relation to the function of the hypothalamo-hypophysial neurosecretory systems of photostimulated and of dehydrated white-crowned sparrows. Progr. Brain Res. **5**, 147-156.

11. Kawashima, S., Farner, D. S., Kobayashi, H., Oksche, A. and Lorenzen, L. (1964), The effect of dehydration on acid-phosphatase activity, catheptic-proteinase activity, and neurosecretion in the hypothalamo-hypophysial system of the white-crowned sparrow, *Zonotrichia leucophrys gambelii*. Z. Zellforsch. 62, 149-181.
12. Kobayashi, H. and Farner, D. S. (1966), Evidence of a negative feedback on photoperiodically induced gonadal development in the white-crowned sparrow, *Zonotrichia leucophrys gambelii*. Gen. Comp. Endocrinol. 6, 443-452.
13. Oota, Y. and Kobayashi, H. (1962), Fine structures of the median eminence and pars nervosa of the pigeon. Annot. Zool. Japon. 35, 128-138.
14. Kobayashi, H. (1963), Median eminence of birds. Proc. 13th Intern. Ornithol. Congr., pp. 1069-1084.
15. Kobayashi, H. and Oota, Y. (1963), Fine structure of the frog median eminence. Proc. XVI Intern. Congr. Zool., Vol. 2, p. 151.
16. Oota, Y. and Kobayashi, H. (1963), Fine structure of the median eminence and the pars nervosa of the bullfrog, *Rana catesbeiana*. Z. Zellforsch. 60, 667-687.
17. Kobayashi, H. and Oota, Y. (1964), Functional electron microscopy of the vertebrate neurosecretory storage-release organs. Gunma Symp. Endocr. 1, 63-79.
18. Kobayashi, H., Hirano, T. and Oota, Y. (1965), Electron microscopic and pharmacological studies on the median eminence and the pars nervosa. Arch. Anat. Micr. Morph. Exp. 54, 277-294.
19. Kobayashi, H., Oota, Y., Uemura, H. and Hirano, T. (1966), Electron microscopic and pharmacological studies on the rat median eminence. Z. Zellforsch. 71, 387-404.

20. Oota, Y. and Kobayashi, H. (1966), On the synaptic vesicle-like structures in the neurosecretory axon of the mouse neural lobe. *Annot. Zool. Japon.* **39**, 193-201.
21. Kobayashi, H. and Matsui, T. (1967), Synapses in the rat and pigeon median eminences. *Endocrinol. Japon.* **14**, 279-283.
22. Ishii, S., Hirano, T. and Kobayashi, H. (1962), Neurohypophysal hormones in the avian median eminence and pars nervosa. *Gen. Comp. Endocrinol.* **2**, 433-440.
23. Ishii, S., Yasumasu, I., Kobayashi, H., Oota, Y., Hirano, T. and Tanaka, A. (1962), Isolation of neurosecretory granules and nerve endings from bovine posterior lobe. *Annot. Zool. Japon.* **35**, 121-127.
24. Hirano, T., Ishii, S. and Kobayashi, H. (1962), Effects of prolongation of daily photoperiod on gonadal development and neurohypophysal hormone activity in the median eminence and the pars nervosa of the passerine bird, *Zosterops palpebrosa japonica*. *Annot. Zool. Japon.* **35**, 64-71.
25. Follett, B. K., Kobayashi, H. and Farmer, D. S. (1966), The distribution of monoamine oxidase and acetylcholinesterase in the hypothalamus and its relation to the hypothalamo-hypophysial neurosecretory system in the white-crowned sparrow, *Zonotrichia leucophrys gambelii*. *Z. Zellforsch.* **75**, 57-65.
26. Kobayashi, H. and Farmer, D. S. (1964), Cholinesterases in the hypothalamo-hypophysial neurosecretory system of the white-crowned sparrow, *Zonotrichia leucophrys gambelii*. *Z. Zellforsch.* **63**, 965-973.
27. Kobayashi, H. and Ishii, S. (1969), The median eminence as storage site for releasing factors and other biologically active substances. *Proc. 3rd Intern. Congr. Endocr., Excerpta Med. Intern.*

28. Matsui, T. and Kobayashi, H. (1965), Histochemical demonstration of monoamine oxidase in the hypothalamo-hypophysial system of the tree sparrow and the rat. *Z. Zellforsch.* 69, 172-182.
29. Uemura, H. and Kobayashi, H. (1971), Effects of dopamine implanted in the median eminence on the estrous cycle of the rat. *Endocrinol. Japon.* 18, 91-100.
30. Kobayashi, H. (1970), Fine structure and adrenergic mechanism of the median eminence in relation to gonadotropic activity of the adenohypophysis. *Coll. Intern. C. N. R. S.* 172, 193-205.
31. Uemura, H. and Kobayashi, H. (1974), Effects of norepinephrine and dibenamine implanted in the median eminence on the estrous cycle of the rat. *Hormone Res.* 5, 89-111.
32. Nozaki, M., Kobayashi, H., Yanagisawa, M. and Bando, T. (1975), Monoamine fluorescence in the median eminence of the Japanese quail, *Coturnix coturnix japonica*, following medial basal deafferentation. *Cell Tiss. Res.* 164, 425-434.
33. Kobayashi, H., Wada, M., Uemura, H. and Ueck, M. (1972), Uptake of peroxidase from the third ventricle by ependymal cells of the median eminence. *Z. Zellforsch.* 127, 545-551.
34. Uemura, H., Asai, T., Nozaki, M. and Kobayashi, H. (1975), Ependymal absorption of luteinizing hormone-releasing hormone injected into the third ventricle of the rat. *Cell Tiss. Res.* 160, 443-452.
35. Kobayashi, H., Nozaki, M., Uemura, H., Ichikawa, T., Tsuneki, K. and Asai, T. (1977), Function of the tanyocyte of the median eminence. Leopoldina Symposium "Circumventriculäre Organe", *Nova Acta Leopoldina* (G. Sterba, W. Bargmann eds.), Suppl. 9, 53-58.
36. Uemura, H. and Kobayashi, H. (1977), Effects on gonadal function by lesioning tanyocytes in the me-

- dian eminence of the rat and Japanese quail. *Cell Tiss. Res.* **178**, 143-153.
37. Nozaki, M., Uemura, H. and Kobayashi, H. (1980), Hypothalamo-hypophysial function following the lesion of tanyocytes in the median eminence of the rat. *Cell Tiss. Res.* **209**, 225-238.
38. Nozaki, M. and Kobayashi, H. (1979), Distribution of LHRH-like substance in the vertebrate brain as revealed by immunohistochemistry. *Arch. histol. japon.* **42**, 201-219.
39. Nozaki, M., Taketani, Y., Minaguchi, H., Kigawa, T. and Kobayashi, H. (1979), Distribution of LH-RH in the rat and mouse brain with special reference to the tanyocyte. *Cell Tiss. Res.* **197**, 195-212.
40. Taketani, Y., Nozaki, M., Taga, M., Minaguchi, H., Kigawa, T., Sakamoto, S. and Kobayashi, H. (1980), Effect of hypothalamic deafferentation on the distribution of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) in the rat brain. *Endocrinol. Japon.* **27**, 297-305.
41. Nozaki, M. and Kobayashi, H. (1981), LH-RH-like substance in the brain of lower vertebrates. In: "Neurosecretion. Molecules cells, systems" (D. S. Farner, K. Lederis eds.), 452-453. Plenum Press, N. Y. and London.
42. Kobayashi, H. and Matsui, T. (1969), Fine structure of the median eminence and its functional significance. In: "Frontiers in Neuroendocrinology" (W. Ganong, L. Martini eds.), 3-46. Oxford University Press, London and New York.
43. Kobayashi, H., Matsui, T. and Ishii, S. (1970), Functional electron microscopy of the hypothalamic median eminence. *Intern. Rev. Cytol.* **29**, 281-381.
44. Kobayashi, H., Wada, M. and Uemura, H. (1972), The hypothalamic median eminence as a neuro-endocrine organ. *Med. J. Osaka Univ.* **23**, 43-55.