

ラット食餌性リズムとニューロペプチドY

吉原 俊博

鹿児島大学歯学部小児歯科学講座

Feeding-associated Circadian Rhythm in Rats and Neuropeptide Y

Toshihiro Yoshihara

Department of Pediatric Dentistry,
School of Dentistry, Kagoshima University.
Sakuragaoka 8-35-1, Kagoshima, 890-0075, Japan.

Abstract

It is well established that plasma corticosterone (CORT) level in rats increases before meal (pre-feeding peak), when rats are subjected to restricted daily feeding (RF), in which food is supplied only at a fixed time of day. Corticotropin-releasing hormones (CRH) release is also suggested to increase prior to meal. Cell bodies of CRH neurons exist in the paraventricular nucleus (PVN) which receives neuropeptide Y (NPY) containing neurons of two different origins: one from the brainstem, in which catecholamine (CA) coexists, and the other from the arcuate nucleus (ARC). Under ad-lib feeding, NPY in the PVN did not vary throughout the day. The extracellular NPY in the PVN, however, increased under food deprivation, which decreased rapidly after refeeding, and increased just before the daily meal under RF. And this preprandial increase reappeared by 3 day food deprivation even after RF was terminated and replaced by ad-lib feeding for 7 days. The preprandial increase was suppressed by 6-hydroxydopamine, a CA deprivator, injected into the PVN or the ascending bundle of noradrenaline fibers. It is concluded that, (1) the NPY neurons in the PVN are involved under food deprivation, (2) the prefeeding increase of the extracellular NPY in the PVN is an expression of a feeding-associated circadian oscillation under RF. By contrast, the prandial decrease in the extracellular NPY is a result of food intake, (3) the noradrenergic neurons innervating the PVN are important for the expression of the prefeeding NPY peak under RF.

Key words

feeding-associated circadian rhythm, Noradrenaline, Neuropeptide Y, rat

1. はじめに

動物の生理機能に認められる種々の周期のリズムのうち、光、温度、音などの周期性をもった環境因子を除いても観察されるリズムを内因性リズムという。体内にはこの内因性リズムを駆動する振動機構が存在しており、これを生物時計という。生物時計のもつ固有の周期がほぼ24時間に近い時、このリズムをサーカディアンリズムといい、これを同調させるもの（同調因子）として、光、温度、音などがある¹⁾。

現在、脊椎動物には網膜、視床下部（視交叉上核）、松果体にサーカディアン振動体が存在し、行動リズムを駆動する振動機構を形成していることがわかっている。しかし、振動機構に対する各振動体の役割は種によって異なり、例えば哺乳類では行動リズムは主に視床下部にある振動体によって駆動されている。

ラットにおいて、典型的なサーカディアンリズムを示すものに、明期の後半から暗期の前半にかけて上昇する血漿コルチコステロンリズム、暗期に活動が盛んになる輪回し行動、摂食行動、摂水行動などがあるが、その振動中枢は視交叉上核に存在する²⁾。

一方、視交叉上核に依存しないサーカディアンリズムも報告されており、代表的なものに周期的制限給餌で出現するリズム（食餌性リズム）がある³⁾。これはラットの給餌を一日の一定時刻に制限する（周期的制限給餌）ことにより、通常の自発行動や血漿コルチコステロンリズムが変化し、給餌の1～2時間前より自発行動量や血漿コルチコステロンレベルが増加するもので、これを給餌前ピークという⁴⁾。給餌前ピークは周期的制限給餌を中止してもしばらく持続する^{5,6)}。このことは背後に内因性の振動機構が存在していることを示唆している⁷⁾。また視交叉上核を電氣的に破壊したラットに周期的制限給餌を行っても給餌前ピークが出現することから^{8,9)}、食餌性リズムの振動中枢は視交叉上核には存在しない。しかし、食餌性リズムの振動中枢がどこにあるのかはいまだ解明されていない。

本稿では、周期的制限給餌で出現する食餌性リズムに関して著者がこれまで行ってきた研究成果を中心に、概説する。

2. コルチコステロン、ノルアドレナリン、ニューロペプチドYの関係

血漿コルチコステロンは、視床下部-下垂体-副腎皮質系の最終出力であり、視床下部副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）放出ホルモン（CRH）および下垂体 ACTH の

階層支配を受けている。ラットに周期的制限給餌を行うと血漿コルチコステロンばかりではなく、CRH にも給餌前リズムが認められ、視床下部 CRH 量は給餌前に低下する¹⁰⁾。視床下部室傍核には CRH ニューロンの細胞体が存在する。脳幹に由来するカテコールアミンニューロンが室傍核に投射しており¹¹⁾、この神経終末から放出されるノルアドレナリンは CRH の分泌を促進する。さらに室傍核におけるノルアドレナリン分泌にも給餌前ピークが認められる¹²⁾。

脳幹由来の室傍核に投射しているノルアドレナリンニューロンにはニューロペプチド Y（以下 NPY）が共存している。NPY は36個のアミノ酸からなるペプチドであり、脳と脊髄に広く分布する¹³⁾。一方、室傍核には視床下部弓状核からも NPY ニューロンが室傍核へ投射しており、このニューロンにはノルアドレナリンは共存しない¹⁴⁾。すなわち視床下部室傍核には、脳幹由来と視床下部弓状核由来の2系統のニューロンから NPY が伝達されることになる。

NPY が1982年に発見されて以来、さまざまな生理作用が検索され、特に摂食との関わりが注目されてきた。すなわち NPY をラット室傍核あるいは第3脳室に投与すると、血漿コルチコステロン濃度が上昇し、強力な摂食行動が誘発される¹⁵⁾。またラットを絶食にすると室傍核 NPY 濃度^{16,17)} および弓状核 pre-pro NPY mRNA レベルが増加する¹⁸⁾。これらの結果は室傍核 NPY が CRH 分泌や摂食行動に重要な役割を持つことを示している。

室傍核 NPY ニューロンの活動を解析する方法として、従来から神経核内の NPY 濃度の経時変化が調べられてきたが、より直接的な方法は室傍核における NPY 分泌を測定することである。著者は Push-Pull 法により室傍核細胞外液中 NPY を測定し、NPY 分泌の経時変化について解析を行ってきた。Push-Pull 法は、ラット視床下部室傍核に2連のカニューレを植え込み、一方からリングル液を注入し、他方から灌流液を回収することにより、細胞外液中に放出された物質を経時的に測定する方法である¹⁹⁾。神経終末から放出された NPY は細胞間隙に拡散し、放出量に比例して拡散量も多くなると考えられる。従って灌流液中の NPY は神経終末からの分泌を反映していると考えられる。In vivo microdialysis 法や Push-Pull 法の最大の利点は同一個体から無麻酔、無拘束下で連続測定が可能なことである。さらに Push-Pull 法は In vivo microdialysis 法では測定することのできない大分子量の物質も測定することが可能である。

3. 給餌条件と NPY の関係

自由摂食下ではラット血漿コルチコステロンは明期後半から暗期前半に増加する24時間リズムを示す²⁰⁾

(図1の点線)。また、ラットの摂食行動も暗期に盛んになることが知られている¹⁾。これらの典型的なサーカディアンリズムの振動中枢は、前述したように視交叉上核に存在する。一方室傍核、弓状核、孤束核のNPY濃度に有意な24時間変動は認められなかった²⁰⁾ (図2の点線)。孤束核とは脳幹に存在する、ノルアドレナリンニューロンの起始核である。視床下部、特に室傍核NPYはACTH分泌や摂食行動に関係すると言われているが、著者の研究結果から室傍核NPYが自由摂食下ではコルチコステロン分泌や摂食行動に関与している証拠は得られなかった。

絶食を行うとラット血漿コルチコステロンレベルが全体的に増加し、明期後半から暗期前半の増加が目立たなくなり、概日リズムが不明瞭となる²¹⁾。これは内因性リズムを駆動する振動機構が消失したのではなく、絶食および低血糖に対する視床下部-下垂体-副腎皮質系の反応と考えられる。一方、2日間の絶食を行うと、室傍核NPY濃度は自由摂食時よりも増加し、再摂食後さらに増加した。弓状核NPY濃度は、再摂

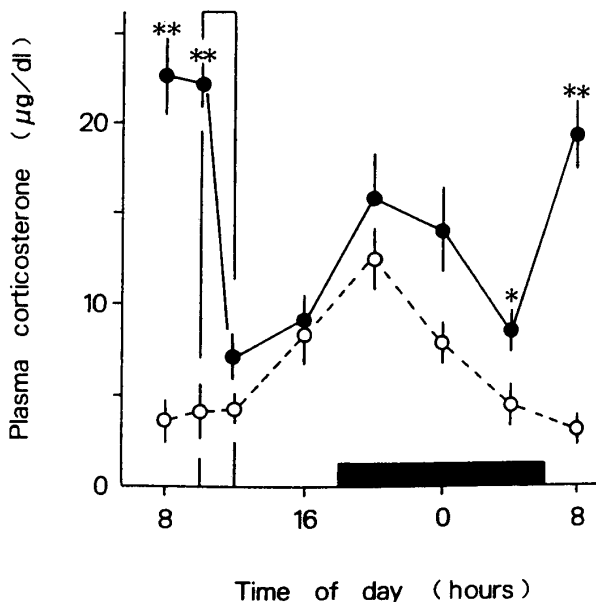


図1 周期的制限給餌下におけるラット血漿コルチコステロンの24時間変動

実線は周期的制限給餌下、点線は自由摂食下の変動を表す。黒帯は暗期、縦枠は給餌時刻を表す。値は平均値と標準誤差で表す。同時刻の値を2群間で比較し、5%あるいは1%で有意差のあるものをそれぞれ*、**で示した(図2、6も同様)。

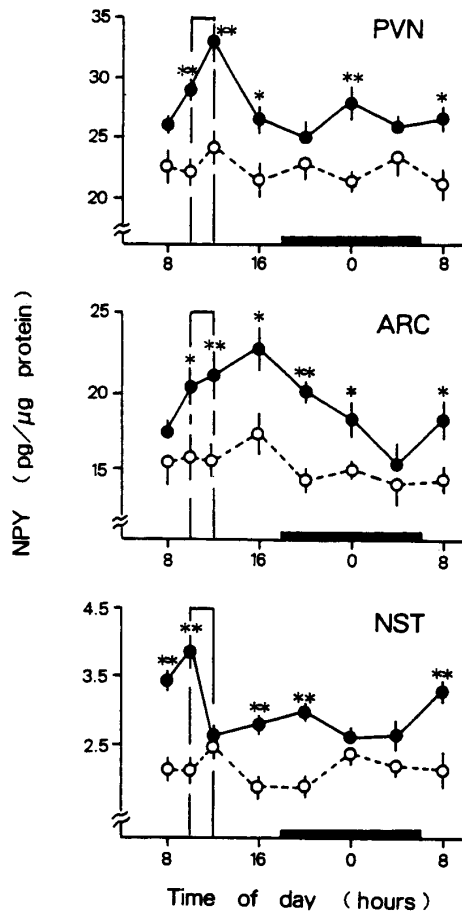


図2 周期的制限給餌下におけるラット室傍核(PVN)、弓状核(ARC)および孤束核(NST) NPYの24時間変動

食後一時減少したが、孤束核では有意な変動は見られなかった²²⁾ (図3)。室傍核におけるNPY分泌を反映していると考えられる室傍核細胞外液中NPYは2日間の絶食により増加しており、再摂食後30分で減少し、自由摂食時のレベルに戻った²²⁾ (図4)。

室傍核NPY濃度は室傍核におけるNPYの分泌と起始核におけるNPYの合成ならびに軸索流による神経終末への移動のバランスで決まる。絶食後の再摂食では室傍核NPY濃度と細胞外液中NPYには一定の関係が見られる。すなわち細胞外液中NPYの減少に伴いNPY濃度が上昇する。この結果は再摂食によりNPY分泌が低下し、神経終末にNPYが著積したことを示唆している。つまりNPY分泌の減少はNPY合成の低下によるものではなく、神経終末での分泌抑制であると思われる。ただし弓状核のNPY濃度が減少していることから、再摂食によりNPY合成も同時に抑制されている可能性はある。

NPY合成の指標と考えられる弓状核のpre-pro

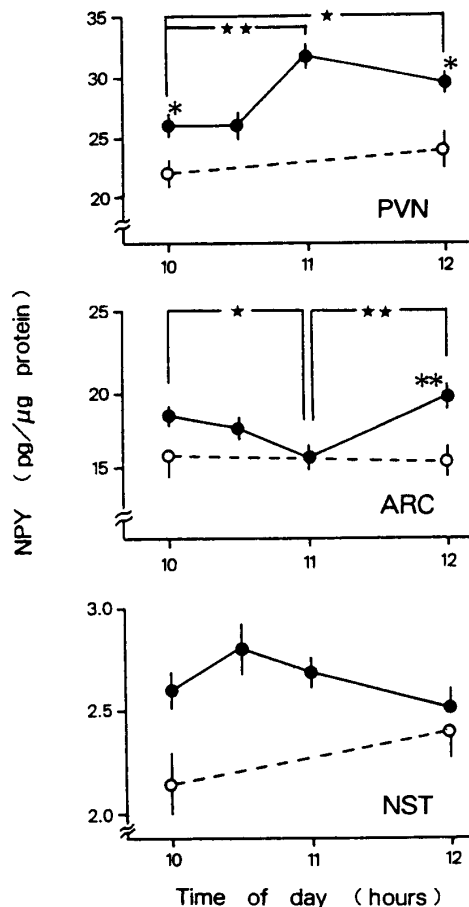


図3 絶食（2日間）および再摂食におけるラット室傍核（PVN）、弓状核（ARC）および孤束核（NST）NPYの時間変動

実線は2日間の絶食後、10時に再摂食を行った時、点線は自由摂食下の変動を表す。同時刻の値を2群間で比較し、5%あるいは1%で有意差のあるものをそれぞれ*、**で示した。また同一群の中で、5%あるいは1%で有意差のあるものをそれぞれ★、★★で示した（図4、5も同様）。

NPY mRNA レベルが絶食により増加することが知られているので¹⁸⁾、絶食下ではNPY合成と分泌が共に亢進し、室傍核 NPY 濃度が増加したと考えられる。一方、脳幹の pre-pro NPY mRNA レベルは絶食により変化しないとされている¹⁸⁾。著者の実験でも、絶食下で孤束核 NPY 濃度に変化は見られなかった。これらの結果は、室傍核に投射する NPY ニューロンのうち絶食によって機能亢進を示すのは弓状核由来の NPY ニューロンであることを示唆している²²⁾。

室傍核 NPY はコルチコトリピン放出ホルモン（CRH）に促進的に作用することが示唆されている¹⁵⁾。2日間の絶食では血漿コルチコステロンは自由摂食に

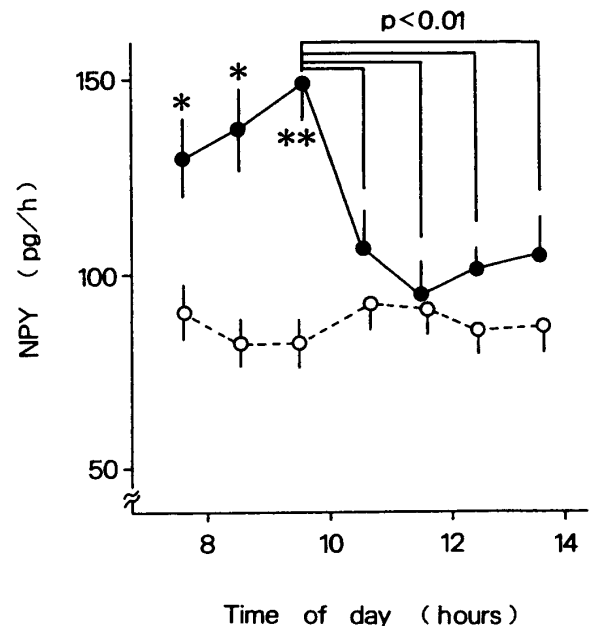


図4 絶食（2日間）および再摂食におけるラット室傍核細胞外液中 NPY の時間変動

比較して増加を示さず、再摂食後30分で増加した（図5）。一方、絶食により室傍核 NPY 分泌は亢進し、再摂食で分泌が低下する。ここには示さないが10日間の絶食における血漿コルチコステロンの変動については異なる結果が得られているにもかかわらず、室傍核 NPY 分泌については2日間の絶食の同様な結果が得られた²²⁾。つまり血漿コルチコステロンレベルと室傍核 NPY 分泌には一定の関係が認められず、室傍核 NPY の CRH 分泌作用は疑問的である。ただし NPY は、用量によりコルチコステロン分泌に対し相反的な効果を持つことが報告されている^{23) 24)}。NPY の2つのレセプターのうち Y1レセプターはシナプス後に、Y2レセプターはシナプス前に存在し、高濃度の NPY は Y1と Y2の両方のレセプターを刺激し、コルチコステロン分泌を促進する。一方、低濃度の NPY は Y2レセプターのみを刺激し、コルチコステロン分泌を抑制する。この説に従えば、絶食下における室傍核 NPY と血漿コルチコステロンの関連について完全に否定することはできない。

4. 周期的制限給餌と室傍核 NPY

周期的制限給餌下では室傍核 NPY 濃度は給餌直前から給餌後にかけて増加した²⁰⁾（図2の実線）。一方、室傍核細胞外液中 NPY は給餌前に増加した（図6）。このことは給餌前の NPY 分泌の増加と摂食後の NPY

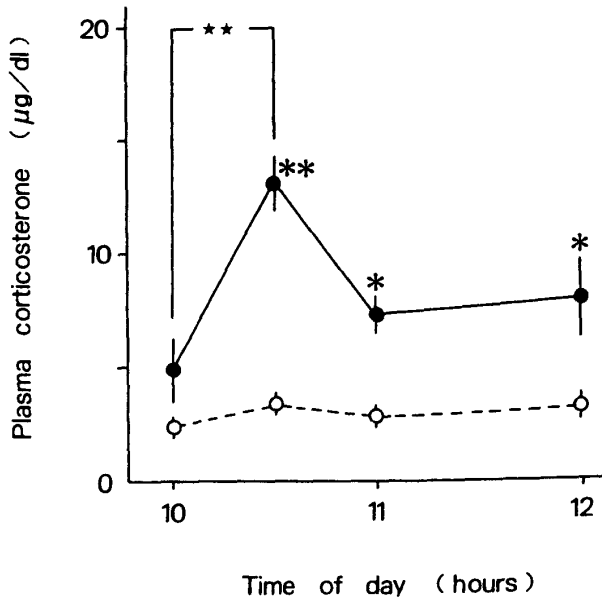


図5 絶食（2日間）および再摂食におけるラット血漿コルチコステロンの時間変動

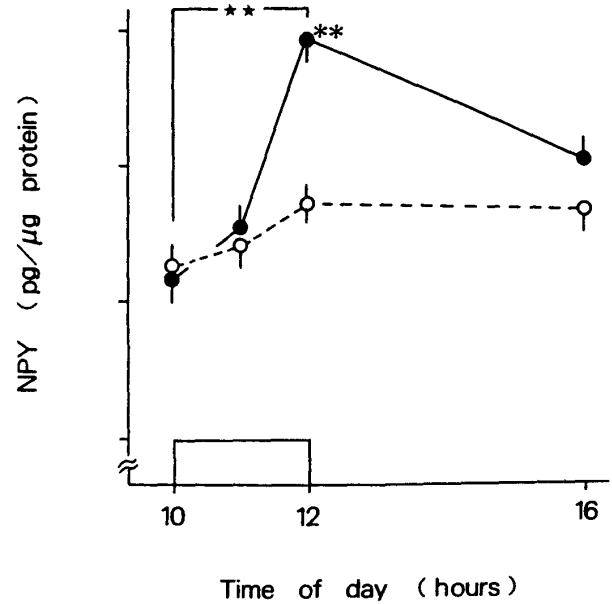


図7 周期的制限給餌下におけるラット室傍核 NPY に対する摂食の影響

実線は周期的制限給餌下で給餌時刻に摂食させた群，点線は周期的制限給餌下で給餌時刻に摂食させなかった群の変動を表す。同時刻の値を2群間で比較し，1%で有意差のあるものを**で示した。また前値（10時）と比較し，1%で有意差のあるものを★で示した。

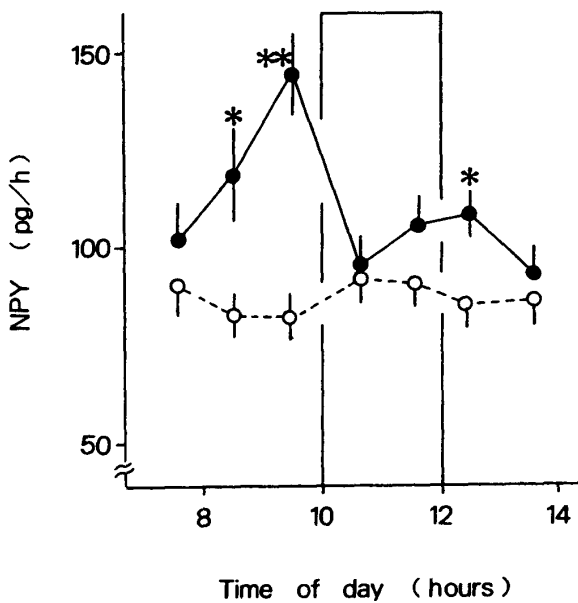


図6 周期的制限給餌下におけるラット室傍核細胞外液中 NPYの時間変動

分泌の神経終末での抑制を示唆している。

弓状核 NPY 濃度は室傍核 NPY 濃度とほぼ一致した時間変動を示し給餌後増加したのに対し，孤束核 NPY は給餌前に増加し，給餌後低下した。孤束核 NPY の増加は NPY 合成の亢進あるいは軸索流による NPY の移動の停止を意味する。給餌前には室傍核の NPY 分泌が増加しているので，軸索流の停止は考え

られず，合成の亢進を強く示唆する。すなわち周期的制限給餌下では，絶食時とは異なり，孤束核由来の NPY ニューロンの機能亢進，特に給餌前の機能亢進が示唆される。周期的制限給餌において血漿コルチコステロンレベルが給餌前に増加することはよく知られている（=給餌前ピーク）（図1の実線）。給餌前血漿コルチコステロンピークは食餌性インスリン反応の亢進に関与しており²¹⁾，インスリン分泌の亢進は給餌が制限されているラットの体重を維持するのに役立つ。

周期的制限給餌により発現する給餌前血漿コルチコステロンピークと給餌後のコルチコステロンレベルの急激な低下は，全くその生理的メカニズムが異なる。前者は内因性の振動機構により駆動されるものであり，後者は摂食の直接的作用である。図7に示すように，給餌直後（12時）の室傍核 NPY 濃度は，給餌時刻に摂食させた群では，給餌前の値（10時）に比べ有意に増加したが，摂食させなかった群では，有意な増加は認められなかった。一方，室傍核細胞外液中 NPY は給餌時刻に摂食させなかった場合，給餌直後

の減少は認められなかった (図8)。しかし摂食させなかった場合でも細胞外液中 NPY は徐々に減少した。これらの結果より給餌直後の NPY 分泌の急激な減少は摂食による直接的効果と考えられ、給餌数時間後の減少は内因性の振動機構によるものと考えられる²⁰⁾。すなわち血漿コルチコステロンと同様の機序が室傍核 NPY の分泌にも作用していると考えられる。

5. 中枢カテコールアミンニューロンと室傍核 NPY の関係

メタンフェタミンを腹腔内に投与すると室傍核細胞外液中ノルアドレナリンが用量反応的に増加する²⁵⁾。メタンフェタミンはカテコールアミンニューロンの神経終末に作用してシナプス間隙のカテコールアミン濃度を増加させる。さらにメタンフェタミン腹腔内投与により、室傍核細胞外液中 NPY も上昇した (図9)。脳幹から室傍核に投射するカテコールアミンニューロンには NPY が共存している²⁶⁾ ²⁷⁾、メタンフェタミンの投与によってカテコールアミンニューロンからノルアドレナリンと NPY が同時に放出されたことが考えられる。しかしメタンフェタミンの投与により

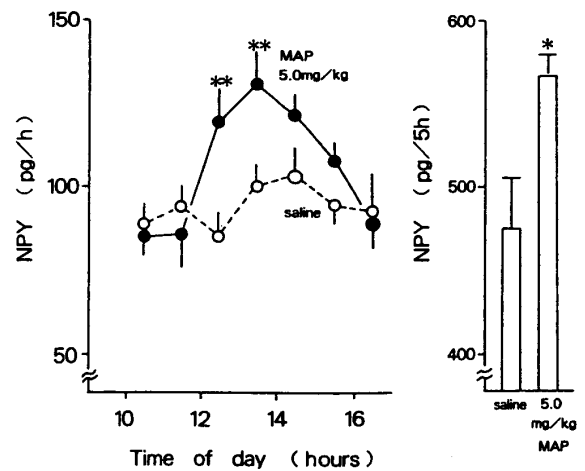


図9 ラット室傍核細胞外液中 NPY に対するメタンフェタミンの影響

左図において、実線はメタンフェタミンを5.0mg投与時、点線は生理食塩水を投与した時の変動を表す。同時刻の値を2群間で比較し、1%で有意差のあるものを**で示した。右図はメタンフェタミン投与後5時間の NPY 値を示す。5時間の NPY 値について2群間で比較し、5%で有意差のあるものを*で示した。

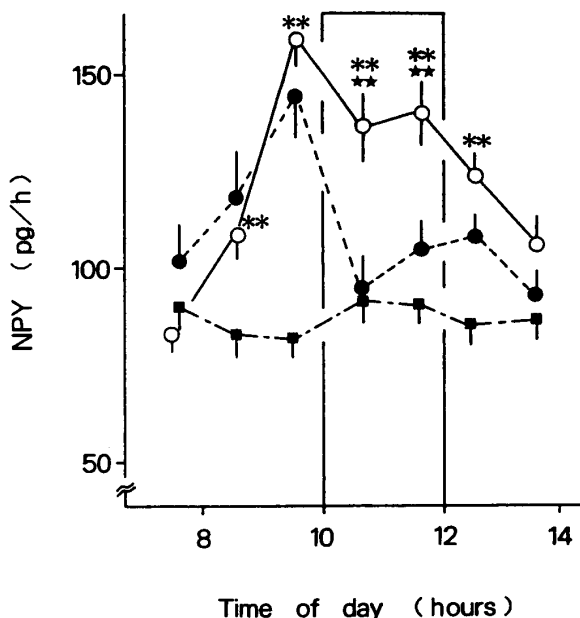


図8 周期的制限給餌下におけるラット室傍核細胞外液中 NPY に対する摂食の影響

黒丸点線は周期的制限給餌下で給餌時刻に摂食させた群、白丸実線は周期的制限給餌下で給餌時刻に摂食させなかった群、黒四角破線は自由摂食群の変動を表す。同時刻の値を摂食させた群と比較し、1%で有意差があるものは**で示し、さらに自由摂食群と1%で有意差があるものは*で示した。

増加したノルアドレナリンが弓状核から投射する NPY ニューロンに促進的に作用して、細胞外液中 NPY を増加させた可能性も否定できない。

室傍核には脳幹の A₁ (網様外側核), A₂ (孤束核), A₆ (中脳青斑核) からカテコールアミンニューロンが分布している¹¹⁾ ²⁸⁾。A₁, A₂からのノルアドレナリン上行線維は中脳付近で背側束と腹側束に分かれ、腹側束の90%が視床下部に分布する²⁹⁾。カテコールアミン枯渇剤である6-ハイドロキシドーパミン (6-OHDA) を室傍核あるいはノルアドレナリン上行線維腹側束に投与すると給餌前コルチコステロンピークが抑制される。一方、自由摂食下にあるラットに6-OHDAを投与しても、明暗周期に同調するコルチコステロンリズムは影響されない³⁰⁾。この結果は給餌前コルチコステロンピークの形成に脳幹からのノルアドレナリン上行線維 (腹側) 束が重要であることを示している。また、周期的制限給餌下における室傍核細胞外液中ノルアドレナリンは食餌前に増加し食餌後減少する¹²⁾。給餌前の室傍核細胞外液中ノルアドレナリンの亢進は室傍核 CRH 濃度の低下、血漿コルチコステロンの上昇と時間的によく一致し、ノルアドレナリンがCRH分泌に促進的に作用していることが示唆される。図10に示すように、6-OHDAを室傍核ある

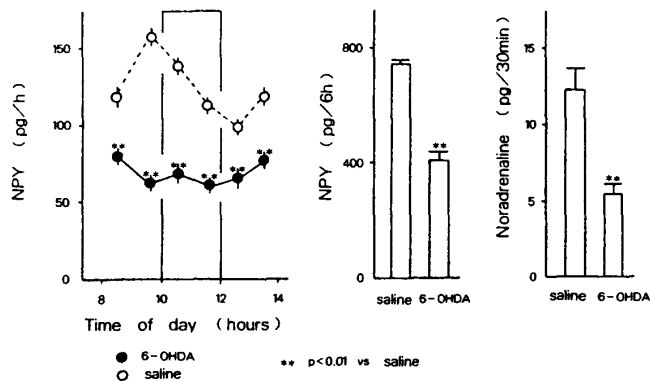


図10 ラット室傍核細胞外液中 NPY に対する6-OHDA 中脳上行線維腹側投与の影響

左図は周期的制限給餌下で6-OHDA ($6 \mu\text{g}/0.2 \mu\text{l}$) を投与した時(実線)および生理食塩水を投与した時(点線)を表す。中図は6-OHDA 投与後6時間後の NPY 値を示す。右図は30分間の室傍核細胞外液中ノルアドレナリン値を示す。6時間の NPY 値および30分間のノルアドレナリン値について、2群間で比較し、1%で有意差があるものは**で示した。

いはノルアドレナリン上行線維腹側投与すると、室傍核細胞外液中ノルアドレナリンの低下とともに、給餌前の細胞外液中 NPY も低下し給餌前ピークが消失した³¹⁾。この結果から、周期的制限給餌における室傍核細胞外液中 NPY の給餌前ピークの発現にはノルアドレナリン上行線維腹側投与中のノルアドレナリン・NPY 共存ニューロンが重要であることが示唆される。

カテコールアミンと NPY が1つのニューロンに共存している場合、カテコールアミンと NPY には一般的に2つの作用が想定されている²³⁾。第一の作用はカテコールアミンと NPY がシナプス後のそれぞれのレセプターに結合し、共同的に働くことである。第二の作用はシナプス前に存在するオートレセプター(α_2 レセプターと Y_2 レセプター)に作用しカテコールアミンや NPY の生合成や放出に抑制的に働くことである。給餌前 CRH 分泌に関しては、ノルアドレナリンと NPY の室傍核単独投与でも CRH 分泌を増加させ¹⁵⁾、また6-OHDA 投与により給餌前コルチコステロンピーク³⁰⁾と室傍核細胞外液中 NPY の給餌前ピークが抑制された³¹⁾。これらの結果は、室傍核ノルアドレナリンと NPY が共同的に働いている(第一の作用)ことを示唆する。

6-OHDA 投与することにより給餌前の NPY 分泌が抑制されたが、摂食量には有意な変化が見られなかつ

た³¹⁾。このことより、室傍核 NPY の食餌前ピークはラット摂食行動よりもむしろ給餌前 CRH 分泌との関連性が考えられる。

6. 終わりに

著者は今まで、周期的制限給餌で出現する食餌性リズムに関する生理的メカニズムの解明を中心に研究を行ってきた。一方で、周期的制限給餌を行い、給餌前コルチコステロンピークが形成される過程(同調)を「学習」、そして制限給餌—自由摂食・絶食パラダイムの絶食下で再び給餌前コルチコステロンピークが出現する過程(フリーラン)を「記憶」と解釈することができる。すなわちこの系を用いれば、動物の学習・記憶効果についての実験をより高い再現性で検索することが可能であると考えられる。

また、周期的制限給餌というのは、人間生活で言えば「規則正しい食生活」のことであり、規則正しい食生活を行うことが脳の活性化に重要であるということをこの実験系は示している。

参考文献

- 1) 本間研一, 本間さと, 広重力: 生体リズムの研究, 初版, 生体リズム研究法, 49-51, 北海道大学図書刊行会, 札幌, 1989
- 2) Rusak, B. & Zucker, I.: Neural regulation of circadian rhythms. *Physiol. Rev.*, 59, 449-526, 1979
- 3) Boulous, Z. & Terman, M.: Food availability and daily biological rhythms. *Neurosci. Behav. Rev.*, 4, 119-131, 1980
- 4) Krieger, D. T.: Food and water restriction shifts corticosterone, temperature, activity and brain amine periodicity. *Endocrinology*, 95, 649-654, 1974
- 5) Kato, H., Saito, M. & Suda, M.: Effect of starvation on the circadian adrenocortical rhythm in the rats. *Endocrinology*, 106, 918-921, 1980
- 6) Yoshihara, T., Honma, S., Mitome, M. & Honma, K.: Independence of feeding-associated circadian rhythm from light conditions and meal intervals in SCN lesioned rats. *Neuroscience Letters*, 222, 95-98, 1997
- 7) Honma, K., von Goetz C. & Aschoff, J.: Effects of restricted daily feeding on freerunning circadian rhythms in the rats. *Physiol. Behav.*, 30, 905-913, 1983

- 8) Krieger, D. T., Hauser, H. & Krey, L. C. : Suprachiasmatic nuclear lesion don't abolish food-shifted circadian adrenal and temperature rhythmicity. *Science*, 197, 398-399, 1977
- 9) Stephan, F. K., Swann, J. M. & Sisk, C. L. : Anticipation of 24-hr schedules in rats with lesions of the suprachiasmatic nucleus. *Behav. Neural. Biol.*, 25, 346-363, 1979
- 10) Honma, K., Noe, Y., Honma, S., Hirai, M. & Hiroshige, T. : Circadian and food related rhythms in hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis : differential involvement of the central noradrenergic neurons. *Bioinformatics*, 413-416, 1989
- 11) Ungerstedt, U. : Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta. Physiol. Scand. Suppl.*, 367, 1-48, 1971
- 12) Mitome, M., Honma, S., Yoshihara, T. & Honma, K. : Prefeeding increase in paraventricular NE release is regulated by a feeding-associated rhythm in rats. *Am. J. Physiol.*, 266, E606-E611, 1994
- 13) Tatemoto, K., Carlquist, M. & Mutt, V. : Neuropeptide Y - a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature*, 296, 659-660, 1982
- 14) Bai, F. L., Yamano, M., Shiotani, Y., Emson, P. C., Smith, A. D., Powell, J. F. & Tohyama, M. : An arcuate-paraventricular and -dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y containing system which lacks noradrenaline in the rat. *Brain Res.*, 331, 172-175, 1985
- 15) Leibowitz, S. F., Sladek, C., Spencer, L. & Tempel, D. : Neuropeptide Y, epinephrine and norepinephrine in the paraventricular nucleus : stimulation of feeding and the corticosterone, vasopressin and glucose. *Brain Res. Bull.*, 21, 905-912, 1988
- 16) Beck, B., Jhanwar-Uniyal, M., Burlet, A., Chapleur-Chateau M., Leibowitz, S. F. & Burlet, C. : Rapid and localized alterations of neuropeptide Y in discrete hypothalamic nuclei with feeding status. *Brain Res.*, 528, 245-249, 1990
- 17) Sahu, A., Kalra, P. & Kalra, S. P. : Food deprivation and ingestion induce reciprocal changes in neuropeptide Y concentration in the paraventricular nucleus. *Peptides*, 9, 83-86, 1988
- 18) O'Shea, R. D., Gundlach, A. L. : Prepro-neuropeptide Y messenger ribonucleic acid in the hypothalamic arcuate nucleus of the rat is increased by food deprivation or dehydration. *J. Neuroendo.*, 3, 11-14, 1991
- 19) Noman, W., Kasting, W. & Martin, B. : Push-Pull perfusion technique in the median eminence : A model system for evaluating releasing factor dynamics. *Neuroendo. pep. methodol.*, 253-264, 1989
- 20) Yoshihara, T., Honma, S. & Honma, K. : Effects of restricted daily feeding on neuropeptide Y release in the rat paraventricular nucleus. *Am. J. Physiol.*, 270, E589-E595, 1996
- 21) 本間研一, 長坂俊晴, 野江康朗 : 内分泌の進歩 5, コルチコイドの日周リズムと摂食, 175-187, トプコ出版, 東京, 1987
- 22) Yoshihara, T., Honma, S., Katsuno, Y. & Honma, K. : Dissociation of paraventricular NPY release and plasma corticosterone levels in rats under deprivation. *Am. J. Physiol.*, 271, E239-E245, 1996
- 23) Fuxe, K., Agnati, L. F., Harfstrand, A., Zoli, M., von Euler, G., Grimaldi, R., Merlo Pich, E., Bjelke, B., Eneroth, P., Benfenati, F., Cintra, A., Zini, I. & Martire, M. : On the role of neuropeptide Y in information handling in the central nervous system in normal and physiopathological states. Focus on volume transmission and neuropeptide Y/ α 2 receptor interaction. *Ann. NY. Acad. Sci.* 579, 28-61, 1990
- 24) Schwartz, T. W., Fuhlendorff, J., Kjems, L. L., Kristensen, M. S., Vervelde, M., O'hare, M., Krstenansky, J. L. & Bjørnholm, B. : Signal epitopes in the three-dimensional structure of neuropeptide Y : interaction with Y1, Y2, and pancreatic polypeptide receptors. *Ann. NY. Acad. Sci.* 611, 37-47, 1990
- 25) Yoshihara, T., Honma, S., Mitome, M. & Honma, K. : Methamphetamine stimulates the release of neuropeptide Y and noradrenaline from the paraventricular nucleus in rats. *Brain Res.*, 707, 119-121, 1996
- 26) Everitt, B. J., Hokfelt, T., Terenius, L., Tatemoto, K., Mutt, V. & Goldstein, M. : Differential coexistence of neuropeptide Y (NPY) like immunoreactivity with catecholamines in the nervous system of the rat. *Neuroscience*, 11, 443-462, 1984

- 27) Sawchenko, P. E., Swanson, L. W., Grzanna, R., Howe, P. R. C., Bloom, S. R. & Polak, J. M. : Colocalization of neuropeptide Y immunoreactivity in brainstem catecholaminergic neurons that project to the paraventricular nucleus of the hypothalamus, *J. Comp. Neurol.*, 241, 138-153, 1985
- 28) Sawchenko, P. E. & Swanson, L. W. : The origination of noradrenergic pathways from the brainstem to the paraventricular and supraoptic nuclei in the rat, *Brain Res. rev.*, 4, 275-325, 1982
- 29) Plotsky, P. M. : Facilitation of immunoreactive corticotropin-releasing factor secretion into the hypophysialportal circulation after activation of catecholaminergic pathways or central norepinephrine injection, *Endocrinology*, 121, 924-930, 1987
- 30) Honma, K., Noe, Y., Honma, S., Katsuno, Y. & Hiroshige, T. : Roles of paraventricular catecholamines in feeding-associated corticosterone rhythm in rats, *Am. J. Physiol.*, 262, E948-E955, 1992
- 31) Yoshihara, T., Honma, & Honma, K. : Prefeeding release of paraventricular neuropeptide Y is mediated by ascending noradrenergic neurons in rats, *Am. J. Physiol.*, 270, E596-E600, 1996