

<総 説>

中枢性神経ペプチドによる肝生理機能制御

米田 政志* 佐藤 洋一**

要 旨

Pavlov, Selyeの時代以来、中枢神経系が消化器機能に及ぼす作用が認識されているが、近年、ストレスとの関わりの深い神経ペプチドが神経伝達物質として脳内で作用し、消化管機能を制御していることが知られるようになってきた。更に最近になって、我々や欧米の研究者によって中枢性神経ペプチドが自律神経系を介して肝臓生理機能を調節していることが明らかになった。なかでも thyrotropin-releasing hormoneは迷走神経系を介して肝血流増加、肝細胞増殖機能の刺激、実験肝障害の保護作用を有し、corticotropin-releasing factorは交感神経系を介し肝血流低下、実験肝障害を悪化させ、neuropeptide Yは迷走神経を介して胆汁分泌刺激作用を発揮する。今後、更なる研究を通してこれら神経ペプチドの肝病態への関わりが明らかになると期待される。

キーワード：神経ペプチド、自律神経系、肝臓生理機能

I. はじめに

Pavlov反射やSelyeのストレス学説により中枢神経系が消化管機能の調節に関与していることが認識されて以来、動物実験での視床下部、辺縁系および延髄の特定の部位への電気刺激や破壊によって消化管機能が変化することが認識されている。¹⁻³ また、免疫組織化学的および分子生物学的な手技により脳内の神経ペプチドの局在が明らかとなり、⁴ 更に神経の逆行性染色によってそれらの神経ペプチドが自律神経系において重要な部位である視床下部や延髄に局在することが明らかにされてきた。^{5,6} これらの生理学的および解剖学的事実よりTachéは胃機能における中枢性神経ペプチドの効果に着目し、神経ペプチドを脳内に投与することによって胃運動機能や胃酸分泌が変化することを初めて明らかにした。^{7,8} このTachéの報告以来、40種類以上のペプチドについて次々と検討され、thyrotropin-releasing hormone(TRH)、corticotropin-releasing factor(CRF)、neuropeptide Y(NPY)およびbombesinやsomatostatinといった神経ペプチドが中枢神経系に作用して消化管機能を制御していることが確認された。^{9,10} 一方、肝臓にも自律神経の神経終末が密に分布し、^{11,12} 神経の逆行性染色によってその源が自律神経系にとって重要な部位であり神経ペプチドの局在が確認されている延髄および視床下部にあること

が明らかにされていたが、¹³ 中枢性神経ペプチドの肝生理機能に対する影響の検討は殆どなされていなかった。本稿においては我々の知見を含めて最近報告された中枢性神経ペプチドによる肝生理機能および肝病態の制御について概説する。

II. Thyrotropin-releasing hormone(TRH)

中枢神経系、特に延髄の孤束核と迷走神経運動核を含む迷走神経背側複合体においてTRH含有神経終末とTRHレセプターが密に存在することが知られており、^{14,15} 神経薬理学的な検討によってもTRHは脳下垂体-甲状腺系とは無関係に中枢神経系を介して末梢の器官に対して様々に作用していることが立証されている。¹⁶ TRHを脳脊髄液内あるいは脳神経核に微量投与すると消化管を中心として種々の効果が認められるが、ラットなどの動物実験よりTRHは中枢神経系を介して胃における酸分泌、収縮能、排出能を刺激することが明らかにされている。^{7,8,17,18} さらにマイクロインジェクション法を用いた検討により、それらの作用部位は延髄の迷走神経複合体をはじめ視床下部および縫線核にあることが確認されている。¹⁹⁻²²

a. 中枢性TRHの肝血流に対する作用

肝の血流は肝動脈血と門脈血から構成されており、

所 属：*国際医療福祉大学 臨床医学研究センター（現、獨協医科大学 消化器内科）

**旭川医科大学 第二内科

受 付：1999年1月29日

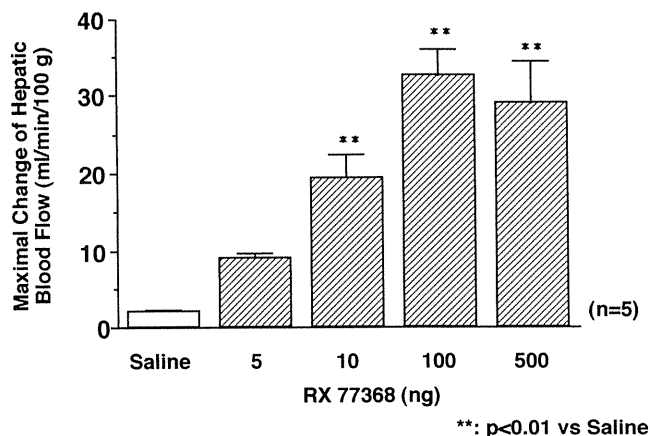


図1 TRHアナログ (RX77368) の脳内投与が肝血流量に及ぼす効果

TRHの脳槽内投与により5~100ngの範囲で肝血流の増加が観察された。

ラットでは門脈血が肝循環の80%を占めている。門脈血流は自律神経系の脳神経核や自律神経を直接電氣的に刺激すると変化することが知られている。²³⁻²⁶ さらにラットのin vivo実験では迷走神経の電気刺激やアセチルコリンの投与によって肝類洞が拡張することが確認されていた。^{27,28} そこで我々は麻酔下ラットでの肝微小循環における中枢性TRHの作用について検討した。²⁹ ラットをウレタン麻酔下でTRHの安定型アナログであるRX77368 (5~100ng)を脳槽内に投与し、肝血流量の変化を水素ガスクリアランス法で検討したところ用量依存性に17~74%の肝血流の増加を認めた(図1)。中枢性TRHアナログによる肝血流増加作用は、TRHアナログ投与15分後より認められ、30分間でピークに達し、60分後には前値に復した。一方、TRHアナログを静脈内投与しても肝血流量は変化せず、中枢性TRHの肝血流増加作用はTRHアナログが末梢血液中に漏出して作用しているのではなく、中枢神経系に直接作用していることが確認できた。この中枢性TRHによる肝血流増加作用はアトロピン、迷走神経切断術、インドメタシン、nitric oxideの阻害剤であるN^G-nitro-L-arginine methyl ester(L-NAME)の前処置により消失するが、延髄切断術では影響を受けず、TRHは脳内に直接作用して、迷走神経・コリン作動性神経、プロスタグランジン合成系およびnitric oxideを介して肝血流を増加させることが明らかとなった。更にマイクロインジェクション法による最近の検討では左側の迷走神経複合体へのTRHの微量注入にて肝血流増加作用を認めるが、右側への微量投与では肝血流増加作用は認められなかった。³⁰ これは迷走神経肝臓枝の殆どが左側迷走神経複合体由来であり右側

由来はごく僅かであるという解剖学的事実とよく一致する。¹³

b. 中枢性TRHの肝増殖能に対する作用

成熟した肝臓は増殖が停止している状態にあるが、ひとたび肝切除などの障害を受けるとすぐに再生・増殖を開始することが知られている。通常、ラットに70%の肝切除を施行すると急速に肝再生が始まり、7~10日で切除前の大きさに回復する。³¹ 肝切除によりG0期から前増殖段階のG1期に移行するが、12時間後にS期となりDNA合成が開始し、24時間後にピークをむかえ、更に6~8時間後には細胞分裂が始まる。³² この一連の反応にはホルモンやペプチド、サイトカインといった多くの因子が関連し、相互に作用し合っていると考えられているが、自律神経系もまた肝増殖に関連するホルモン・増殖因子の調節に関与していると考えられている。肝部分切除は交感神経系の活動性を変化させ、³³ 血漿アドレナリン、ノルアドレナリンを急速に増加させる。^{34,35} また迷走神経も肝再生に重要な役割を演じていると考えられており、ラットの実験で、通常の肝切除と比較して横隔膜レベルで迷走神経切断術や選択的迷走神経肝臓枝切断術を加えると肝部分切除されたラットの肝再生は抑制されることが確認されている。^{36,37} 更に最近では視床下部腹内側核を破壊すると迷走神経系を介して肝のDNA合成が誘導されることが報告されている。³⁸ 中枢性TRHは迷走神経遠心性神経線維を活性化することが知られていることから、³⁹ 中枢性TRHの肝増殖に対する効果を検討した。^{40,41} ラットの脳槽内にTRHアナログを投与し、6~72時間後の肝DNA合成をthymidineのDNA分画への取込とBrdUの組織染色で検討した。安定型TRHアナログを10ng脳槽内に投与すると、投与後24時間をピークに肝増殖の亢進が認められた(図2)。この肝増殖に

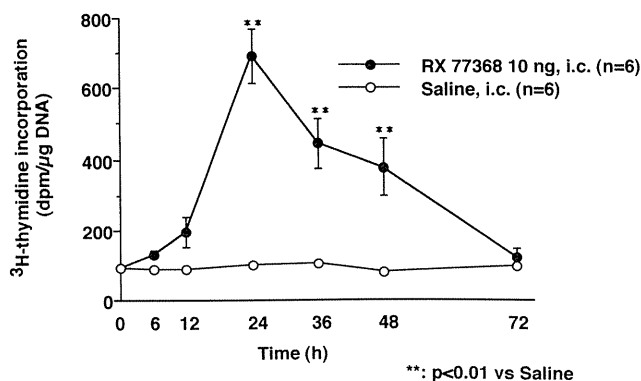


図2 TRHアナログ (RX77368) の脳内投与が肝増殖に及ぼす効果

TRH (10ng)の脳槽内投与により24時間後をピークとした肝増殖の亢進が観察された。

対する中枢性TRHの促進効果は、5~100ngの範囲で用量依存性であったが、TRHを静脈内投与しても肝増殖には影響を与えず、TRHが中枢神経系に直接作用していることが確認された。この中枢性TRHの肝増殖促進効果は、迷走神経切断術、アトロピン、インドメタシンの前処置を行うと消失してしまうことから、迷走神経、コリン作動性神経およびプロスタグランジン系を介すると考えられるが、L-NAMEの前処置では中枢性TRHの肝増殖促進効果は影響を受けなかった。つまり肝増殖効果が単純に肝血流増加による二次的な効果ではないことを示唆している。

c. 中枢性TRHの実験的肝障害に対する効果

これらの知見から、我々は中枢性TRHが実験肝障害において防御作用を有する可能性を想定し、四塩化炭素誘発急性肝障害に対する中枢性TRHの効果を検討したところ、¹² TRHアナログの脳槽内投与は用量依存性に四塩化炭素誘発急性肝障害による血清ALT値の上昇を制御し(図3)、この中枢性TRHの肝防御作用は迷走神経切断術により消失した。

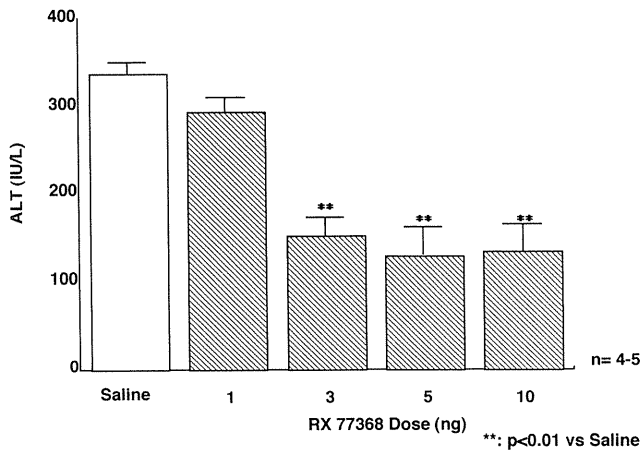


図3 TRHアナログ(RX77368)の脳内投与が実験的肝障害に及ぼす効果

TRHの脳槽内投与によって四塩化炭素による急性肝障害が抑制された。

III. Corticotropin-releasing factor (CRF)

CRFは本来、副腎皮質刺激ホルモンの分泌を調節する視床下部ホルモンとして分離・同定されたが、TRH同様神経ペプチドの一つであり、中枢神経系に作用して生体内の生理作用を調節していることが明らかにされてきた。脳脊髄液や視床下部の室傍核にCRFを投与すると、胃運動、胃酸分泌が抑制され、⁴³⁻⁴⁶ 大腸では逆に運動が亢進することが報告されている。^{47,48}

a. 中枢性CRFの肝血流に対する作用

我々は中枢性CRFの肝血流に対する効果を検討した。⁴⁹ ウレタン麻酔下にてCRFをラットの脳槽内に投与して肝血流量の変化を水素ガスクリアランス法とレーザードプラ法により観察したが、その結果、CRF 1~5 μgを脳槽内に投与すると用量依存性に18~36%の肝血流減少が認められた(図4)。中枢性CRFの効果はCRF投与15分後より認められ120分以上持続するが、CRFの静脈内投与は肝血流には影響を与えないことから、CRFの肝血流減少効果はCRFが中枢神経系に直接作用して発揮されるものであることが確認された。中枢性CRFの肝血流減少作用は、アトロピン、迷走神経切断術の前処置では影響を受けず、ノルアドレナリン作動性神経を枯渇させる6-hydroxydopamineや交感神経除去術によって消失し、中枢性CRFの効果は交感神経系やノルアドレナリン作動性神経を介するものと考えられる。

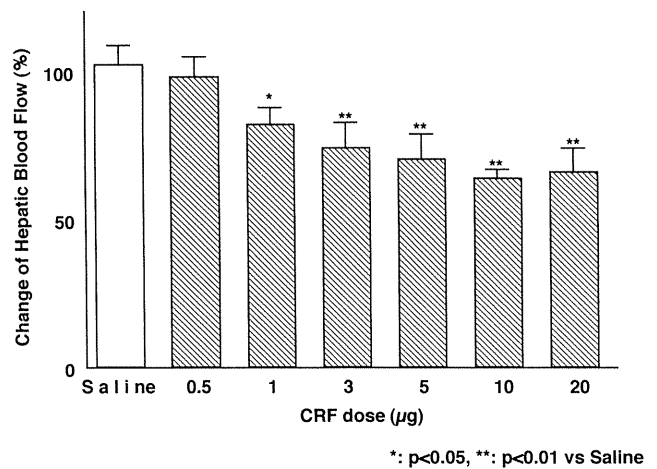


図4 CRFの脳内投与が肝血流量に及ぼす効果

CRFの脳槽内投与により1~10 μgの範囲で肝血流量の減少が観察された。

b. 中枢性CRFの実験的肝障害に対する効果

中枢性CRFが肝血流量を変化させることよりTRH同様、実験的急性肝障害に対して影響をおよぼすと想定して、CRFの脳槽内投与による四塩化炭素誘発急性肝障害に対する効果をラットにて検討した。⁵⁰ その結果、CRFの脳槽内投与は四塩化炭素誘発急性肝障害を用量依存性に増悪し(図5)、この中枢性CRFの効果は6-hydroxydopamineや交感神経除去術によって消失した。

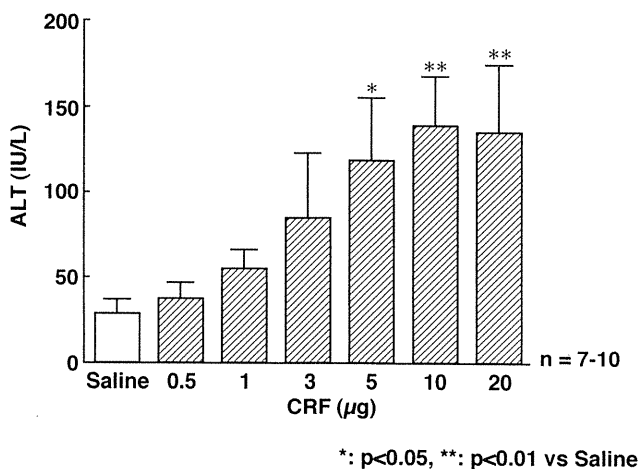


図5 CRFの脳内投与が実験肝障害に及ぼす効果

CRFの脳槽内投与によって四塩化炭素による急性肝障害が増悪した。

IV. Neuropeptide Y (NPY)

NPYは36個のアミノ酸からなるpancreatic polypeptide familyの一つであり、ブタの脳より分離されたが、^{51,52}主に末梢神経系に存在し、胆道系を含む消化器系にも密に分布している。^{53,54}脳内ではNPY含有神経および神経終末、レセプターが自律神経系の重要な中枢である視床下部室傍核と迷走神経背側複合体に局在しており、⁵⁵⁻⁵⁸NPYの脳内投与が摂食行動や消化管機能に影響を与える事が確認されている。⁵⁷胆管には密に自律神経が分布しており、⁵⁹交感神経や迷走神経の電気刺激や視床下部の破壊により胆汁分泌が変化することが報告されている。^{61,62}消化管に関しては脳脊髄液中にNPYを投与すると胃酸分泌や膵内外分泌機能が亢進することが明らかにされている。⁶³⁻⁶⁵Faroukらや我々はラットおよび犬において、NPYが中枢性に作用して胆汁分泌に影響を及ぼすことを突き止めた。^{66,67}ウレタン麻酔下でラット脳槽内にNPY (0.02~0.12nmol)を投与すると用量依存性に9~20%胆汁分泌量が増加を示した(図6)。NPYの脳槽内投与による胆汁分泌はNPY投与20分後より観察され120分間持続するが、NPYを静脈内投与しても胆汁分泌に影響を与えないことから、NPYが中枢性に直接作用していることが確認された。また、NPYの脳槽内投与は胆汁中の重炭酸のみを増加させ、胆汁酸やリン脂質、コレステロールの分泌には関与しないことより、胆汁酸依存性の胆汁分泌ではなく重炭酸依存性の胆汁分泌を刺激すると考えられる。この中枢性NPYの胆汁分泌に対する効果は、アトロピン、迷走神経切除術の前処置により消失するが、頸髄切断術、両側副腎切除術、L-NAMEの前処置では影響を受けず、NPYは中枢神経系に作用して迷走神経、コリン作動性神

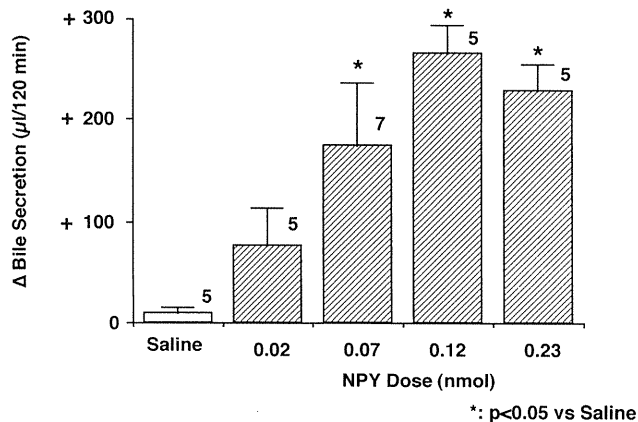


図6 NPYの脳内投与が胆汁分泌に及ぼす効果

NPYの脳槽内投与により0.02~0.12nmolの範囲で胆汁分泌の増加が観察された。

経を介して胆汁酸非依存性胆汁分泌を刺激すると考えられる。更に延髄神経核へのNPYのマイクロインジェクションにより、肝血流におけるTRH同様、左側迷走神経複合体が胆汁分泌を刺激する中枢と考えられた。^{68,69}

V. その他の神経ペプチド

TRHやCRF、NPYの他に中枢神経系に作用して肝胆道系の機能を調節しているいくつかのペプチドが報告されている。 β -endorphinの脳内投与は6日齢ラットにおける肝再生を抑制し、⁷⁰bombesinのラット脳室内投与により胆汁分泌が抑制される。⁷¹更にはオピオイドペプチドであるD-Ala-Met enkephalinamideの脳槽内投与はラットにおいて胆汁分泌を減少させると報告されている。⁷²

VI. まとめ

以上のことより、種々のペプチドが中枢神経系に作用して肝生理機能および病態に影響を与えることが立証されつつある(図7)。胆汁分泌はbombesinやオピオイドペプチドおよびNPYの脳槽内投与によって制御され、肝血流は中枢性CRFおよびTRHの影響を受け、肝増殖は中枢性の β -endorphin、TRHによって調節され、更に実験肝障害は中枢性CRFやTRHによって影響を受けている。これらのペプチドの中で、中枢性TRHは肝生理機能に対して最も強力で多彩な作用を有しているが、神経ペプチドによる中枢性の肝生理機能制御の更なる解明により新たな知見が得られ、脳と肝の相互作用の未知なる経路の解明が期待される。

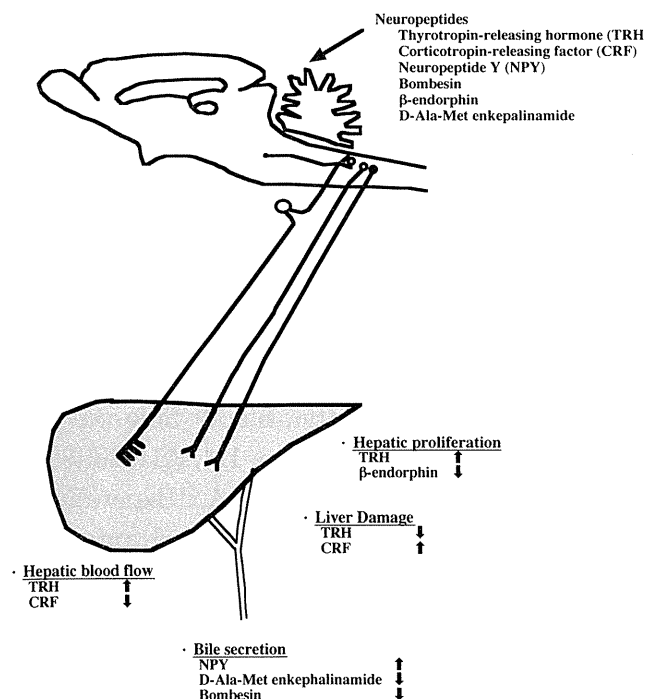


図7 中枢性神経ペプチドの肝生理機能および肝病態に及ぼす効果

種々の神経ペプチドが脳内において作用し肝生理機能および肝病態に影響を及ぼしている。

文 献

1. Pavlov I. The Work of the Digestive Glands. (English translation), C. Friffin & Co, London, (1910)
2. Selye H. Syndrome produced by diverse nocuous agents. Nature 138, 32 (1932)
3. Brooks FP: Central neural control of acid secretion. In: C. F. Code, eds. Handbook of Physiology, American Physiological Society, Washington, D. C, 805 (1967)
4. Krieger DT. Brain peptides: What, where and why? Science 222, 975-985 (1983)
5. Leslie RA. Neuroactive substances in the dorsal vagal complex of the medulla oblongata: Nucleus of the tractus solitarius, area postrema, and dorsal motor nucleus of the vagus Neurochem Int 7, 191-211 (1985)
6. Swanson LW and Sawchenko PE. Hypothalamic integration: Organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. Annu Rev Neurosci 6, 269-324 (1983)
7. Tache Y, Vale W, Rivier J and Brown M. Brain regulation of gastric secretion: influence of neuropeptides. Proc Nat Acad

- Sci USA 77, 5515-5519 (1980)
8. Tache Y, Vale W and Brown M. Thyrotropin-releasing hormone-CNS action to stimulate gastric acid secretion. Nature 287, 149-51 (1980)
9. Lenz HJ, Klapdor R, Hester SE, Webb VJ, Galyean RF, Rivier JE and Brown MR. Inhibition of gastric acid secretion by brain peptides in the dog. Role of the autonomic nervous system and gastrin. Gastroenterology 91, 905-12 (1986)
10. Tache Y: Central regulation of gastric acid secretion. In: L. R. Johnson, J. Christensen, E. D. Jacobson and J. H. Walsh, eds. Physiology of the gastrointestinal tract, Raven Press, New York, 911-930 (1987)
11. Skaaring P and Bierring F. On the intrinsic innervation of normal rat liver. Histochemical and scanning electron microscopical studies. Cell Tiss Res 1976;171: 141-155
12. Sutherland SD. An evaluation of cholinesterase techniques in the study of the intrinsic innervation of the liver. J Anat 98, 321-326 (1964)
13. Kohno T, Mori S and Mito M. Cells of origin innervating the liver and their axonal projections with synaptic terminals into the liver parenchyma in rats. Hakkaido J Med Sci 62, 933-946 (1987)
14. Manaker S and Rizio G. Autoradiographic localization of thyrotropin-releasing hormone and substance P receptors in the rat dorsal vagal complex. J Comp Neurol 290, 516-526 (1989)
15. Rinaman L and Miselis RR. Thyrotropin-releasing hormone-immunoreactive nerve terminals synapse on the dendrites of gastric vagal motoneurons in the rat. J Comp Neurol 294, 235-251 (1990)
16. Tache Y, Stephens RL and Ishikawa T. Central nervous system action of TRH to influence gastrointestinal function and ulceration. Ann NY Acad Sci 553, 269-285 (1989)
17. Garrick T, Buack S, Veisoh A and Tache Y. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) acts

- centrally to stimulate gastric contractility in rats. *Life Sci* 40, 649–657 (1987)
18. Goto Y and Tache Y. Gastric erosions induced by intracisternal thyrotropin-releasing hormone (TRH) in rats, *Peptides* 6, 153–156 (1985)
 19. Maeda-Hagiwara M and Watanabe H. Inhibitory effects of intrahypothalamic injection of calcitonin on TRH-stimulated gastric acid secretion in rats *Jpn J Pharmacol* 39, 173–178 (1985)
 20. Ishikawa T, Yang H and Tache Y. Medullary sites of action of the TRH analogue, RX77368, for stimulation of gastric acid secretion in the rat. *Gastroenterology* 95, 1470–1476 (1988)
 21. Stephens RL, Ishikawa T, Weiner H, Novin D and Tache Y. TRH analogue, RX 77368, injected into dorsal vagal complex stimulates gastric secretion in rats. *Am J Physiol* 254, G639–G643 (1988)
 22. Yang H, Ishikawa T and Tache Y. Microinjection of TRH analogs into the raphe pallidus stimulates gastric acid secretion in the rat. *Brain Res* 531, 280–285 (1990)
 23. Carniero JJ and Donald DE. Change in liver blood flow and blood content in dogs during direct and reflex alteration of hepatic sympathetic nerve activity. *Circ Res* 40, 150–158 (1977)
 24. Lutt WW. Hepatic nerves: a review of their functions and effects. *Can J Pharmacol Physiol* 58, 105–123 (1980)
 25. Folkow B and Rubinstein E. Behavioral and autonomic patterns evoked by stimulation of the lateral hypothalamic area in the cat. *Acta Physiol Scand* 65, 292–299 (1965)
 26. Tsybenko VA and Yanchuk PI. Central nervous control of hepatic circulation. *J Auton Nerv Syst* 33, 255–266 (1991)
 27. Koo A and Liang I. Microvascular filling pattern in rat liver sinusoids during vagal stimulation. *J Physiol (Lond)* 295, 191–199 (1979)
 28. Koo A and Liang I. Stimulation and blockade of cholinergic receptors in terminal liver microcirculation in rats. *Am J Physiol* 236, E728–E732 (1979)
 29. Tamori K, Yoneda M, Nakamura K and I. M. Effect of intracisternal thyrotropin-releasing hormone on hepatic blood flow in rats. *Am J Physiol* 274, G277–G282 (1998)
 30. Yoneda M, Tamori K, Nakade Y, Takamoto S, Yokohama S, Aso K, Sato Y, et al. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) in the left dorsal vagal complex (DVC) increases the hepatic blood flow in rats (abst). *Gastroenterology* 114, A1194 (1998)
 31. Higgins GM and R. M. A. Experimental pathology of the liver-I. Restriction of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch Path* 12, 186–202 (1931)
 32. Bucher NLR. Liver regeneration: An overview. *J Gastroenterol Hepatol* 6, 615–624 (1991)
 33. Iwai M and Shimazu T. Alteration in sympathetic nerve activity during liver regeneration in rats after partial hepatectomy. *J Auton Nerv Syst* 41, 209–214 (1992)
 34. MacManus JP, Braceland BM, Youdale T and Whitfield JF. Adrenergic antagonists, and a possible link between the increase in cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate and DNA synthesis during liver regeneration. *J Cell Physiol* 82, 157–164 (1973)
 35. Cruise JL, Knechtle SJ, Bollinger RR, Kuhn C and Michalopoulos G. α -1 adrenergic effects and liver regeneration. *Hepatology* 7, 1189–1194 (1987)
 36. Kato H and Shimazu T. Effect of autonomic denervation on DNA synthesis during liver regeneration after partial hepatectomy. *Exp J Biochem* 190, 473–478 (1983)
 37. Ohtake M, Sakaguchi T, Yosida K and Muto T. Hepatic branch vagotomy can suppress liver regeneration in partially hepatectomized rats. *HPB Surgery*, 6, 277–286 (1993)
 38. Kiba T, Tanaka K, Endo O and Inoue S. Role of vagus nerve in increased DNA synthesis after hypothalamic ventromedial

- lesion in rat liver. *Am J Physiol* 262, G483–G487 (1992)
39. Yoneda M, Tamori K, Sato Y, Yokohama S, Nakamura K and Makino I. Central thyrotropin-releasing hormone stimulates hepatic DNA synthesis in rats. *Hepatology* 26, 1203–1208 (1997)
 40. McCann MJ, Hermann GE and Rogers RC. Thyrotropin-releasing hormone: effect on identified neurons of the dorsal vagal complex. *J Auton Nerve Syst* 26, 107–112 (1989)
 41. Somiya H and Tonoue T. Neuropeptides as central integrators of autonomic nerve activity: effect of TRH, SRIF, VIP and bombesin on gastric and adrenal nerves. *Regul Pept* 9, 47–52 (1984)
 42. Sato Y, Yoneda M, Yokohama S, Tamori K, Nakamura K and Makino I. Protective effect of central thyrotropin-releasing hormone (TRH) on CC14-induced liver damage in rats (abst). *Gastroenterology* 110, A1312 (1996)
 43. Tache Y, Goto Y, Gunion MW, Vale W, River J and Brown M. Inhibition of gastric acid secretion in rats by intracerebral injection of corticotropin-releasing factor. *Science* 222, 935–937 (1983)
 44. Lenz HJ, Raedler A, Greten H, Vale WW and Rivier JE. Stress-induced gastrointestinal secretory and motor responses in rats are mediated by endogenous corticotropin-releasing factor. *Gastroenterology* 95, 1510–1517 (1988)
 45. Gunion MW and Tache Y. Intrahypothalamic microinfusion of corticotropin-releasing factor inhibits gastric acid secretion but increases secretion volume in rats. *Brain Res* 411, 156–161 (1987)
 46. Lenz HJ, Burlage M, Raedler A and Greten H. Central nervous system effects of corticotropin-releasing factor on gastrointestinal transit in the rat. *Gastroenterology* 94, 598–602 (1988)
 47. Monnikes H, Raybould HE, Schmidt B and Tache Y. CRF in the paraventricular nucleus of the hypothalamus stimulates colonic motor activity in fasted rats. *Peptides* 14, 743–747 (1993)
 48. Monnikes H, Schmidt BG, Tebbe J, Bauer C and Tache Y. Microinfusion of corticotropin releasing factor into the locus coeruleus /subcoeruleus nuclei stimulates colonic motor function in rats. *Brain Research* 644, 101–108 (1994)
 49. Nakade Y, Yoneda M, Takamoto S, Yokohama S, Tamori K, Aso K, Sato Y, et al. Central corticotropin-releasing factor (CRF) decreases the hepatic blood flow in rats (abst). *Gastroenterology* 114, A1168 (1998)
 50. Yokohama S, Yoneda M, Nakamura K and Makino I. Effect of central corticotropin-releasing factor on carbon tetrachloride induced-acute liver injury in rats. *Am J Physiol* 276, G622–628 (1999)
 51. Tatemoto K. Neuropeptide Y: Complete amino acid sequence of brain peptide. *Proc Nat Acad Sci USA* 79, 2585–2589 (1982)
 52. Tatemoto K, Carlquist M and Mutt V. Neuropeptide Y—a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature* 269, 659–660 (1982)
 53. Lundberg JM, Terenius L, Hokfelt T and Goldstein M. High levels of neuropeptide Y in peripheral noradrenergic neurons in various mammals including man. *Neurosci Lett* 42, 167–172 (1983)
 54. Allen JM, Gu J, Adrian TE, Polak JM and Bloom SR. Neuropeptide Y in the guinea-pig biliary tract. *Experientia* 40, 765–7 (1984)
 55. De Quidt ME and Emson PC. Distribution of neuropeptide Y-like immunoreactivity in the rat central nervous system-2. Immunohistochemical analysis. *Neuroscience* 18, 545–648 (1986)
 56. Hokelt T, Lundberg JM, Tatemoto K, Mutt V, Terenius L, Polak J, Bloom S, et al. Neuropeptide Y (NPY) -and FMRFamide neuropeptide-like immunoreactivities in catecholamine neurons of the rat medulla oblongata. *Acta Physiol Scand* 117, 315–318

- (1983)
57. Yamazoe M, Shiosaka S, Emson PC and Tohyama M. Distribution of neuropeptide Y in the lower brainstem: an immunohistochemical analysis. *Brain Res* 335, 109–120 (1985)
 58. Gillis RA, Quest JA, Pagani FD and Norman WP: Central centers in the central nervous system for regulating gastrointestinal motility. In: J. D. Wood, eds. *Handbook of Physiology*. 6, The gastrointestinal system Bethesda: American Physiological Society, 621–683 (1989)
 59. Reilly FD, McCuskey AP and R. S. M. Intrahepatic distribution of nerves in the rat. *Anat Rec* 191, 55–67 (1978)
 60. Bogach PG and Lyashchenko PS: Changes in bile secretion during hypothalamic stimulation in dogs. In: eds. *Problems of physiology of the hypothalamus*, Kiev, Moscow, 56–64 (1974)
 61. Cucchiari G, Yamaguchi Y, Mills E, Kuhn CM, Branum GD and Meyers WC. Evaluation of selective liver denervation methods *Am J Physiol* 259, G781 – G785 (1990)
 62. Fritz ME and Brooks FP. Control of bile flow in the cholecystectomized dog *Am J Physiol* 204, 825–828 (1963)
 63. Moltz JH and McDonald JK. Neuropeptide Y: direct and indirect action on insulin secretion in the rat. *Peptides* 6, 1155–1159 (1985)
 64. Matsuda M, Aono M, Moriga M and Okuma M. Centrally administered NPY stimulated gastric acid and pepsin secretion by a vagally mediated mechanism. *Regul Pept* 35, 31–41 (1991)
 65. Geoghegan JG, Lawson DC, Cheng CA, Opara E, Taylor IL and Pappas TN. Intracerebroventricular neuropeptide Y increases gastric and pancreatic secretion in the dog. *Gastroenterology* 105, 1069–1077 (1993)
 66. Farouk M, Geoghegan JG, Pruthi RS, Thomson HJ, Pappas TN and Meyers WC. Intracerebroventricular neuropeptide Y stimulates bile secretion via a vagal mechanism. *Gut* 33, 1562–1565 (1992)
 67. Yoneda M, Tamasawa N, Takebe K, Yokohama S, Sato Y, Nakamura K, et al. Central neuropeptide Y enhances bile secretion through vagal and muscarinic but not nitric oxide pathways in rats. *Peptides* 16, 727–732 (1995)
 68. Yoneda M, Yokohama S, Tamori K, Sato Y, Nakamura K and Makino I. Neuropeptide Y in the dorsal vagal complex stimulates bicarbonate-dependent bile secretion in rats. *Gastroenterology* 112, 1673–1680 (1997)
 69. Yoneda M, Nakamura K, Yokohama S, Tamori K, Sato Y, et al. Neuropeptide Y stimulates bile secretion via Y1 receptor in the left dorsal vagal complex in rats. *Hepatology* 28, 670–676 (1998)
 70. Bartolome JV, Bartolome MB, Lorber BA, Dileo SJ and Scanberg SM. Effect of central administration of beta-endorphin on brain and liver DNA synthesis in preweanling rats. *Neurosci* 40, 289–294 (1991)
 71. Yao CZ, MacLellan DG and Thompson JC. Intracerebroventricular administration of bombesin inhibits biliary and gastric secretion in the rat. *J Neurosci Res* 22, 461–463 (1989)
 72. Berbasa NV, Zhou J and Ravi J. Intracisternal (ic) administration of the opioid peptide analogue D-ala-met-enkephalinamide (D-Ala-Met-Enk) modulate bile flow by an opioid receptor-mediated mechanism in the brain (abst). *Gastroenterology* 112, A1225 (1997)

Central Regulation of Hepatic Functions by Neuropeptides

Masashi YONEDA* Yoichi SATO**

*Center for Clinical Medicine, International University of Health and Welfare

**Second Department of Medicine, Asahikawa Medecal College

ABSTRACT

Since the time of Pavlov and Selye, a role of central nervous system in the regulation of gastrointestinal system has been recognized. Neuropeptides, which have a close relation with stress, are known to act in the brain as neurotransmitters or neuromodulators to regulate gastrointestinal functions. Recently, we and other investigators have revealed a role of central neuropeptides in the regulation of hepatic functions. Thyrotropin-releasing hormone injected in the brain increases hepatic blood flow, stimulates hepatic proliferation and protects against experimental acute liver injury, through vagal pathway. On the other hand, central administration of corticotropin-releasing factor decreases hepatic blood flow and aggravates experimental acute liver injury, through the sympathetic nervous system. Further studies are expected to reveal relationship between central neuropeptide and hepatic pathophysiology.

Key Words : Neuropeptide, Autonomic nervous system, Hepatic regulation