

## 綜 説

## 脳血管の自律神経支配

—クモ膜下出血後の脳血管攣縮の発生機序と関連して—

原 秀 昭 小 林 茂 昭

信州大学医学部脳神経外科学教室

Perivascular Innervation of the Cerebral Circulation  
: Importance in Subarachnoid Hemorrhage

Hideaki HARA and Shigeaki KOBAYASHI

Department of Neurosurgery, Shinshu University School of Medicine

**Key words** : cerebral vascular innervation, subarachnoid hemorrhage, vasospasm  
脳血管支配神経, クモ膜下出血, 脳血管攣縮

## はじめに

近年の免疫生化学, 免疫組織化学の進歩にともない脳血管壁においても多くの神経伝達物質ないしはその候補物質が証明される様になった(表1, 図1)。これらの物質の多くが *in vitro* の実験下において脳血管拡張あるいは収縮作用を有するものの, 生理学的な存在意義は未だ不明の点が多い。この綜説では, 解剖学的あるいは生理学的事実に基づき, 脳血管壁には各種神経が存在することを概説するとともに, 脳血管支配神経とクモ膜下出血後の脳血管攣縮の発生機序との関連についての考察を記した。

表1 脳血管支配神経の神経伝達物質ないしはその候補物質

Noradrenaline
Acetylcholine
Peptides
Neuropeptide Y
Vasoactive intestinal peptide/Peptide histidine isoleucine (methionine)
Substance P/Neurokinin A
Calcitonin gene-related peptide

## 交感神経系

## アドレナリン作働神経:

脳底部および脳表部の主要脳血管外膜にはノルアドレナリンを含有する神経線維(アドレナリン作働神経)が多数存在する<sup>1)2)</sup>。これに対し脳表部静脈ではその分布密度は低い。脳表部および脳実質内の細動脈でも通常, 少数ではあるがアドレナリン作働性神経を認める。一般に吻側に位置する脳血管ほど神経分布密度は高い傾向にある。変性実験によると吻側脳血管に分布するアドレナリン作働性神経の大部分は同側の上頸神経節に由来するが, 対側からの神経も少数ではあるが存在する。これに対し尾側に位置する脳血管, すなわち椎骨・脳底動脈に分布するアドレナリン作働性神経は部分的に星状神経節に由来する<sup>3)</sup>。

ノルアドレナリンを脳血管に *in vitro* あるいは *in situ* の条件下で投与すると 5-hydroxytryptamine (5-HT) とは異なり, potency は弱いが脳血管は濃度依存性に収縮する<sup>4)5)</sup>。この反応はアドレナリン作働性  $\alpha$ -遮断剤による特異的に抑制される。ネコ, イスの脳血管には  $\alpha_2$ -受容体も存在するのに対しラットサル, ヒトの脳血管は主に  $\alpha_1$ -受容体が存在する<sup>7)8)</sup>。一般に  $\alpha$ -受容体を介する血管収縮反応は細胞外カル

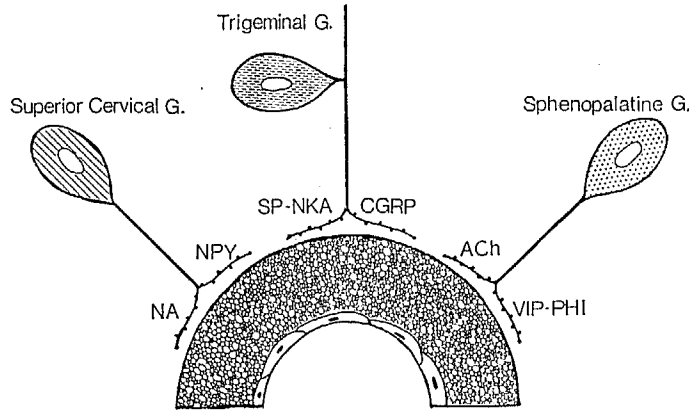


図1 脳血管支配神経の模式図。アドレナリン作働神経は上頸神経節に由来し、ノルアドレナリン (NA) と neuropeptide Y (NPY) が共存する。知覚神経は三叉神経節に起源があり substance P (SP), neurokinin A (NKA), calcitonin gene-related peptide (CGRP) 活性を示す。コリン作働神経は大部分翼口蓋神経節に由来すると考えられ、アセチルコリン (ACh), vasoactive intestinal peptide (VIP), peptide histidine isoleucine (PHI) が共存する。

シウム (Ca) 量に依存する。脳血管においても  $\alpha$ -受容体の活性化による Ca 流入が収縮の機構としては重要であるが、最近では  $\alpha_2$ -受容体が脳血管では重要であるとする報告もある。神経末端から放出されるノルアドレナリンは、アドレナリン作働性  $\beta$ -受容体を介して adenylate cyclase を活性化し、細胞内の free Ca 量を減少させて脳血管を拡張させる。ブタの脳血管においては  $\beta_2$ -受容体が濃密に存在していて、 $\alpha$ -作働性反応をマスクしてしまうので  $\alpha$ -受容体を介する収縮反応は  $\beta$ -遮断剤の存在下でなければ観察できない<sup>9)</sup>。 $\beta$ -受容体に関していえば、ヒト脳血管においては  $\beta_1$ -および  $\beta_2$ -受容体が混在する<sup>10)</sup>。

#### Neuropeptide Y :

Neuropeptide Y はブタの脳より抽出された36個のアミノ酸残基を持つペプチドである。脳血管外膜の neuropeptide Y 活性を示す神経 (neuropeptide Y 神経) はアドレナリン作働性神経ときわめて類似した分布を示すことが知られている<sup>11)-13)</sup>。すなわち、ウィリス輪前半部の主要脳動脈に密に分布しており、脳表部の細動脈および脳実質内の細動脈でも疎ではあるが存在する。脳血管壁の neuropeptide Y 神経は上頸神経節切除により消失し、また、neuropeptide Y は脳血管壁においても上頸神経節細胞内においても、dopamine- $\beta$ -hydroxylase と共存する<sup>13)</sup>。

Neuropeptide Y は強力な脳血管収縮作用を有する。Neuropeptide Y による血管収縮反応は  $\alpha$ -遮断剤や 5-HT 拮抗剤で抑制できない<sup>11)</sup>。しかしながら Ca 拮抗剤投与ないしは Ca free の状態では収縮反応は抑制される。ネコの脳表部に *in situ* の状態で neuropeptide Y を局所投与すると脳表の細動脈を濃度依存性に収縮させる。Neuropeptide Y の脳血管収縮作用はノルアドレナリンと同程度であるが、収縮時間は約 3 倍持続性があったとの報告がある<sup>12)</sup>。

#### 副交感神経系

##### コリン作働神経 :

コリン作働神経 (おそらく副交感神経) が脳血管壁に存在することは古くから示唆されているが、コリン作働神経を特異的に染色するのが困難であるところから形態学的アプローチは未だに不充分である<sup>14)</sup>。この神経の起源は複雑であり現在でも意見が一致しないが、顔面神経から大錐体神経を経て内頸動脈神経叢に至ると従来考えられてきた<sup>15)</sup>。最近のラットの実験では翼口蓋神経節を介する経路が示唆されている<sup>16)17)</sup>。

神経化学的研究によると、脳血管壁にはアセチルコリン, cholin acetyltransferase, acetylcholinesterase が存在する。<sup>3</sup>H-cholin は脳血管壁に蓄積さ

れ transmural nerve stimulation により放出される。この際の  $^3\text{H}$ -cholin の放出はテトロドトキシン投与あるいは Ca を灌流液から除去することにより抑制できる<sup>18)</sup>20)。

アセチルコリンは脳血管内皮の存在下で摘出脳血管を拡張させ、この拡張反応はアトロピンにより競合的に抑制される<sup>21)</sup>22)。アセチルコリンは血管内皮に作用し endothelium derived relaxing factor (EDRF) の産生および放出を促すことにより血管を拡張する<sup>23)</sup>。イヌの脳血管におけるアセチルコリンの拡張反応は末梢血管に比べて弱く、また脳血管の中でも部位により拡張反応に差異のあることが指摘されている<sup>24)</sup>。血管の部位による拡張反応の差は、神経の分布様式あるいはムスカリン受容体の密度に差があるためと考えられる。

コリン作働性薬剤であるカルバコールを脳表血管に *in situ* の状態で局所投与すると細動脈をわずかに拡張させる。この反応は同時にアトロピンを投与することにより抑制できる<sup>25)</sup>。アセチルコリンによる血管収縮作用の報告も脳血管標本で多い。これらの収縮反応はアトロピンで抑制され、 $\alpha$ -遮断剤で遮断されないことからニコチン作働性ではなくムスカリン作働性機構を介するものと考えられる。また、内膜剝離脳血管においてもこの収縮は存在することから血管平滑筋に存在する受容体を介するものと思われる<sup>26)</sup>。

#### Vasoactive intestinal peptide/Peptide histidine isoleucine :

脳血管に vasoactive intestinal peptide (VIP) 活性を有する神経 (VIP 神経) が存在することは各種実験動物のみならずヒトにおいても証明されている<sup>27)</sup>31)。吻側の脳血管において密に分布し、尾側脳血管には少ない。脳実質内に侵入する穿通動脈レベルでもまれにこの神経が存在することがある。VIP 神経の起源については充分明らかではないが、大脳皮質内の VIP ニューロンに由来するとする説<sup>32)</sup>、あるいは翼口蓋神経節や耳神経節に由来するとする説<sup>16)</sup>33)がある。また、ネコやラットでは頭蓋底部に VIP 活性を有する細胞が集簇して microganglion を形成しており、VIP 神経の起源のひとつと考えられる<sup>34)</sup>35)。

VIP は脳血管を強く拡張させる。VIP による脳血管拡張はプロプラノロール、アトロピン、ヒスタミン  $\text{H}_2$  受容体遮断剤のプリマミドで抑制されない。また、血管壁の adenylate cyclase の活性化と拡張反応は相関を示し、cyclic AMP 依存性の拡張反応を示唆し

ている<sup>36)</sup>37)。VIP による血管拡張作用は血管内皮を除去しても影響をうけず、血管平滑筋に対する作用が想定されている。免疫組織学的研究により VIP 神経には peptide histidine isoleucine (PHI) が共存することが知られている (ヒトでは peptide histidine methionine, PHM)<sup>38)</sup>。PHI は VIP と同様に脳血管と濃度依存性に拡張するが、VIP の方が拡張作用はより強力である。脳表血管に *in situ* の条件下で VIP を局所投与すると細動静脈を拡張させる<sup>39)</sup>40)。VIP を頸動脈内に投与すると脳血流は増加し、脳代謝は亢進する<sup>41)</sup>42)。尾状核あるいは帯状回に VIP を注入すると、注入局所のみならず線維連絡のある神経核群においてもグルコース代謝は亢進する<sup>43)</sup>44)。この事実は、尾状核や帯状回において VIP は求心性あるいは遠心性の情報伝達機構に何らかの関与をしている可能性を示唆する。

#### 知覚神経系

##### タキキニン :

タキキニンとは C 末端に共通のアミノ酸配列を持つペプチドの総称である。この中では少なくとも substance P は知覚神経を介して有害情報を中枢に伝達する作用を有すると考えられている。Substance P 活性を持つ神経 (substance P 神経) も各種実験動物のみならずヒトの脳動静脈壁に存在する<sup>45)</sup>48)。脳血管の substance P 神経の起源は、変性実験や逆行性ラベリングの結果から三叉神経節であると考えられている<sup>49)</sup>51)。Substance P は別のタキキニンである neurokinin A と脳血管壁においても、また三叉神経節細胞内においても共存することが知られている<sup>52)</sup>。Substance P 神経は capsaicin 投与により変性する<sup>53)</sup>。脳血管壁には中等量の substance P が存在するが硬膜や脈絡叢には少ない<sup>54)</sup>。

Substance P は transmural nerve stimulation,  $\text{K}^+$  (20-100mM) あるいは capsaicin により血管壁から放出されるが、Ca free の状態では放出は阻止される<sup>55)</sup>。Substance P や neurokinin A を *in vitro* あるいは *in situ* で投与すると濃度依存性に脳血管は拡張する。モルモットの脳底動脈では、この両者は、neurokinin I タイプの受容体を介することが知られている<sup>56)</sup>。Substance P による脳血管拡張反応は血管内皮を除去することによって消失する。したがって EDRF を介する作用と考えられている。

##### Calcitonin gene-related peptide :

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) はカルシトニン産生に関与する遺伝子から作られる生理活性ペプチドである<sup>57)</sup>。脳血管壁には CGRP 活性を有する神経 (CGRP 神経) が存在することが免疫組織学的に証明されている<sup>58)59)</sup>。三叉神経節には CGRP 陽性細胞が多数存在し、脳血管壁の CGRP 神経の起源であると考えられている<sup>60)</sup>。脳血管壁においては CGRP は substance P と共存し、三叉神経節破壊後には脳血管壁の CGRP および substance P 活性はともに低下する<sup>50)</sup>。

*In vitro* の実験では、CGRP は強力な脳血管拡張作用を示す。この拡張作用は血管内皮の有無に影響を受けず、血管壁の adenylate cyclase 活性と相関する<sup>37)</sup>。ネコを用いた *in situ* の実験では CGRP の脳血管拡張作用は substance P よりも強力である<sup>59)</sup>。

#### その他の神経系

最近、新たに3種類のペプチドを含む神経が脳血管壁に存在することが報告された<sup>61)-63)</sup>。Cholecystokinin, dynorphin B, gastrin-releasing peptide 活性を示す各神経であるが、いずれのペプチドも血管運動作用がきわめて弱いこともあり、脈管系としては余り注目されていない。

5-hydroxytryptamine (5-HT) は *in vitro* においても *in situ* においても強力な血管運動作用を有し、クモ膜下出血後の脳血管攣縮あるいは偏頭痛の発生機序と関連して研究されてきた。脳血管壁に 5-HT 活性を示す神経が存在することは免疫組織学的にも証明されたが<sup>64)</sup>、血小板から放出された 5-HT が交感神経系に摂取される可能性があることから、真の 5-HT 神経が脳血管壁に存在するか否かはまだ検討の余地があると思われる。脳幹部の縫線核群を定位手術で破壊することにより脳血管壁の 5-HT 量が低下するとの報告がある<sup>64)</sup>。

#### 脳血管支配神経とクモ膜下出血

クモ膜下出血後の脳血管攣縮の発生機序に神経因性のメカニズムが関与しているのではないかという議論は以前からなされてきた。初期の実験は脳血管壁のアドレナリン受容体の agonist および antagonist の薬理作用の観点から脳血管攣縮の発生機序を解明しようとするところから始まったが、明確な結論はえられずしたがってこの方面からの脳血管攣縮を寛解させる有効な治療法は報告されていない。

#### アドレナリン作働神経の関与：

クモ膜下出血後の脳血管攣縮はアドレナリン作働神経が密に分布する脳血管壁、すなわちウィリス輪およびその主要分枝血管の近位部に好発する。脳血管がクモ膜下出血に露出されると血管壁のアミン蛍光は早期に消失する<sup>65)-70)</sup>。この変化はおそらくアドレナリン作働神経の機能不全ないしは変性を示唆する所見と考えられているが、クモ膜下出血後少なくとも3週間は持続する。ウサギを用いた実験では、脳血管写上の血管攣縮の持続期間と脳血管壁のアミン蛍光の低下期間はきわめて類似していた<sup>68)</sup>。一方、サルを用いた実験ではアミン蛍光の低下は脳血管写上で血管攣縮が寛解した後まで持続していた<sup>71)</sup>。この相違はクモ膜下出血作成にあたり使用した血腫量の違いにより交感神経の障害の程度に差がでたものと思われる。クモ膜下出血により脳血管壁の交感神経に機能不全を生じることは、より定量的な実験でも確認されている。ノルアドレナリン量、dopamine- $\beta$ -hydroxylase 量、<sup>3</sup>H-noradrenaline-uptake はいずれもクモ膜下出血下で低下する<sup>67)58)72)</sup>。

脳血管攣縮は脳血管平滑筋近傍の神経末端よりノルアドレナリンが放出されることにより始まる可能性が指摘されている。電顕所見によると small core vesicle はクモ膜下出血後すみやかに消失してゆく<sup>73)</sup>。クモ膜下出血のもとでは、アミントランスマッターの不活化メカニズムである uptake system が障害されているので、神経末端から放出されたノルアドレナリンはより強力な血管収縮を引き起こす可能性がある。実際コカイン投与により uptake system を障害してみるとネコの脳血管はノルアドレナリンに対して数倍強力に収縮する<sup>74)</sup>。この事実は、クモ膜下出血下では脳血管壁のアドレナリン受容体に変化が生じるという知見<sup>10)75)</sup>と相まって、脳血管攣縮期にはアミンに対して感受性が亢進しうることを示唆している。ネコやウサギを用いた実験では、脳血管はクモ膜下出血後24時間以内にノルアドレナミンや 5-HT に対して感受性が亢進し、3日後にピークとなった<sup>72)76)</sup>。しかしながらサルおよびイヌを用いた実験では、この感受性亢進は証明されていない<sup>77)78)</sup>。用いた動物の種属差のみならず、クモ膜下出血の作成法に差異があるため一定の結果がみられないものと思われるが、同時に脳血管写を施行し、脳血管写上で脳血管攣縮を証明した実験下では脳血管の反応性はむしろ低下していた。また、ラットやイヌでは上頸神経節をあらかじめ切除しておいても、

クモ膜下出血による脳血管攣縮は発生しうる(79)80), ネコでの *in vivo* の実験でも脳血管の局所投与された血液に対する反応性は除神経の有無に影響されなかった81)。

クモ膜下出血患者の血液あるいは髄液中のノルアドレナリン濃度の変動は既に報告されている。血中ノルアドレナリンの増加は脳血管攣縮の出現に先行して生じる82)。脳血管攣縮を呈する患者の髄液中には、血管攣縮のない患者に比べて高濃度(0.246±0.049ng/ml)のノルアドレナリンが証明されるが、脳血管を著明に収縮させる程の濃度ではない(10<sup>-9</sup>Mのオーダー)83)。

以上の様に多種の実験動物を用いた、異なるクモ膜下出血から導き出される結論には相反するものが少なくない。実際の臨床の場においても、アドレナリン受容体の antagonist や agonist の投与が脳血管攣縮の治療に効果があるとは言い難い84)。

#### ペプチド神経の関与：

クモ膜下出血は交感神経のみならず、各種の脳血管支配神経に影響を与える可能性がある71)85)。サルでのクモ膜下出血モデルでは、VIP や substance P 神経もアドレナリン神経と同様に染色性が低下する71)。電顕による観察でも、クモ膜下出血後には dense core vesicle のみならず clear vesicle を含む神経も変性すると報告がある86)。

三叉神経—脳血管系に関して興味深い実験がある59)。ネコの三叉神経をあらかじめ破壊した後、プロスタグランディン F<sub>2α</sub>, ノルアドレナリン、動脈血等に対する脳血管の反応性を調べてみると収縮強度に変化はないものの、はるかに長時間収縮は持続した。この実験結果は、三叉神経節から脳血管に投射する substance P, neurokinin A, CGRP を含む神経系が収縮した

脳血管を弛緩させる作用を持つ可能性を示唆している。ネコにおいては substance P や neurokinin A は血管拡張作用が弱いところから、CGRP がこの中では有力な「脳血管拡張物質」として作用している可能性がある。しかしながら、クモ膜下出血後の脳血管攣縮の発生機序に関連して神経ペプチドの存在意義を検討した報告はきわめて少なく、今後の成果が待たれる。

#### 中枢神経系の関与：

脳血管攣縮の発生に中枢神経系が関与している可能性もある。トルコ鞍内あるいは鞍上部腫瘍に対し開頭手術を施行したのちに脳血管攣縮が生じたという報告がある87)。また、頭部外傷後、外傷性のクモ膜下出血の有無にかかわらず脳血管攣縮は発生しうる88)90)。動物実験においても、あらかじめラット脳幹部の上行性カテコラミン線維束あるいは正中隆起を定位手術で破壊しておくこと脳血管攣縮が防止できたという報告がある91)92)。以上のごとく、メカニズムは明らかではないものの、中枢神経系が脳血管攣縮の発生に関与している可能性は否定できない93)94)。

#### おわりに

脳血管支配神経について最近の知見を述べた。脳血管支配神経は下記のごとく分類しうる。

- 1 交感神経系 (ノルアドレナリン, neuropeptide Y)
- 2 副交感神経系 (アセチルコリン, VIP, PHI/PHM)
- 3 知覚神経系 (タキキニン, CGRP)

各神経系につき、解剖学および生理学的観点から概説し、クモ膜下出血後の脳血管攣縮の発生との関連について記した。

#### 文 献

- 1) Nielsen, K. C. and Owman, C. : Adrenergic innervation of pial arteries related to the circle of Willis in the cat. *Brain Res*, 6 : 773-776, 1967
- 2) Edvinsson, L. and MacKenzie, E. T. : Amine mechanisms in the cerebral circulation. *Pharmacol Rev*, 28 : 275-348, 1977
- 3) Marin, J., Salaices, M., Rivilla, F., Burgos, J. and Marco, E. J. : Bilateral innervation of the cerebral arteries by the superior cervical ganglion in cats. *J Neurosurg*, 53 : 88-91, 1980
- 4) Edvinsson, L. and Owman, C. : Pharmacological characterization of adrenergic  $\alpha$ - and  $\beta$ -receptors mediating the vasomotor responses of cerebral arteries *in vitro*. *Circ Res*, 35 : 835-849, 1974
- 5) Kuschinsky, W. and Wahl, M. : Alpha receptor stimulation by endogeneous and exogeneous norepinephrine and blockade by phentolamine in pial arteries of cats. *Circ Res*, 37 : 168-174, 1976

- 6) Edvinsson, L., McCulloch, J. and Uddman, R. : Feline cerebral veins and arteries : comparison of autonomic innervation and vasomotor responses. *J Physiol*, 325 : 161-173, 1982
- 7) Skarby, T., Andersson, K.-E. and Edvinsson, L. : Pharmacological characterization of post-junctional  $\alpha$ -adrenoceptors in isolated feline cerebral and peripheral arteries. *Acta Physiol Scand*, 117 : 63-73, 1983
- 8) Toda, N. : Alpha adrenergic receptor subtypes in human, monkey and dog cerebral arteries. *J Pharmacol Exp Ther*, 226 : 861-868, 1983
- 9) Lee, T. J-F., Kinkead, L. R. and Sarwinski, S. : Norepinephrine and acetylcholine transmitter mechanisms in large cerebral arteries of the pig. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2 : 439-450, 1982
- 10) Tsukahara, T., Taniguchi, T., Shinohara, S., Fujiwara, M. and Handa, H. : Characterization of beta adrenergic receptors in human cerebral arteries and alteration of the receptors after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 17 : 202-207, 1986
- 11) Edvinsson, L., Emson, P., McCulloch, J., Tatemoto, K. and Uddman, R. : Neuropeptide Y : cerebrovascular innervation and vasomotor effects in the cat. *Neurosci Lett*, 43 : 79-84, 1983
- 12) Edvinsson, L., Emson, P., McCulloch, J., Tatemoto, K. and Uddman, R. : Neuropeptide Y : immunocytochemical localization and effect upon feline pial arteries and veins *in vitro* and *in situ*. *Acta physiol Scand*, 122 : 155-163, 1984
- 13) Edvinsson, L., Copeland, J.R., Emson, P., McCulloch, J. and Uddman, R. : Nerve fibers containing neuropeptide Y in the cerebrovascular bed : immunocytochemistry, radioimmunoassay, and vasomotor effects. *J Cereb Blood Flow Metab*, 7 : 45-57, 1987
- 14) Edvinsson, L., Nielsen, K.C., Owman, C. and Sporrang, B. : Cholinergic mechanisms in pial vessels. *Histochemistry, electron microscopy and pharmacology. Z Zellforsch*, 134 : 311-325, 1972
- 15) Chorobski, J. and Penfield, W. : Cerebral vasodilator nerves and their pathway from the medulla oblongata. With observations on pial and intracerebral vascular plexus. *Arch Neurol Psychiat*, 28 : 1257-1789, 1932
- 16) Hara, H., Hamill, G.S. and Jacobowitz, D.M. : Origin of cholinergic nerves to the rat major cerebral arteries : coexistence with vasoactive intestinal polypeptide. *Brain Res Bull*, 19 : 179-188, 1985
- 17) Hara, H. and Weir, B. : Pathway of acetylcholinesterase containing nerves to the major cerebral arteries in rats. *J Comp Neurol*, 250 : 245-252, 1986
- 18) Florence, V.M. and Bevan, J.A. : Biochemical determinations of cholinergic innervation in cerebral arteries. *Circ Res*, 45 : 212-218, 1979
- 19) Duckles, S.P. : Evidence for a functional cholinergic innervation of cerebral arteries. *J Pharmacol Exp Ther*, 217 : 544-548, 1981
- 20) Estrada, C., Hamel, E. and Krause, D.N. : Biochemical evidence for cholinergic innervation of intracerebral blood vessels. *Brain Res*, 266 : 261-270, 1983
- 21) Edvinsson, L., Falck, B. and Owman, C. : Possibilities for a cholinergic action on smooth musculature and on sympathetic axons in brain vessels mediated by muscarinic and nicotinic receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 200 : 117-126, 1977
- 22) Lee, T. J-F. : Direct evidence against acetylcholin as the dilator transmitter in the cat cerebral artery. *Eur J Pharmacol*, 68 : 393-394, 1980
- 23) Furchgott, R.F. : The role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 24 : 175-197, 1984
- 24) Toda, N. : Acetylcholine-induced relaxation in isolated dog cerebral arteries. *J Pharmacol Exp Ther*, 209 : 352-358, 1979

- 25) Kuschinsky, W., Wahl, M. and Neiss, A. : Evidence for cholinergic dilatatory receptors in pial arteries of cats. A microapplication study. *Pflügers Arch*, 347 : 199-208, 1974
- 26) Chiba, S., Itoh, N. and Tsuji, T. : Vascular responses to intraluminal acetylcholine in isolated, perfused canine and simian basilar arteries. *J Auton Pharmacol*, 6 : 101-107, 1986
- 27) Larsson, L.-I., Edvinsson, L., Fahrenkrug, J., Hakanson, R., Owman, C., Schaffalitzky De Muckadell, O.B. and Sundler, F. : Immunohistochemical localization of a vasodilatory polypeptide (VIP) in cerebrovascular nerves. *Brain Res*, 113 : 400-414, 1976
- 28) Edvinsson, L., Fahrenkrug, J., Hanko, J. Owman, C., Sundler, F. and Uddman, R. : VIP (vasoactive intestinal polypeptide)-containing nerves of intracranial arteries in mammals. *Cell Tissue Res*, 208 : 135-142, 1980
- 29) Kobayashi, S., Kyoshima, K., Olshowka, J. A. and Jacobowitz, D.M. : Vasoactive intestinal polypeptide and cholinergic nerves in the whole mount preparation of the major cerebral arteries of the rat. *Histochemistry*, 79 : 377-381, 1983
- 30) Matsuyama, T., Shiosaka, S., Matsumoto, M., Yoneda, S., Kimura, K., Abe, H., Hayakawa, T., Inoue, H. and Tohyama, M. : Overall distributions of vasoactive intestinal polypeptide-containing nerves on the wall of cerebral arteries : an immunohistochemical study using whole-mounts. *Neuroscience*, 10 : 89-96, 1983
- 31) Edvinsson, L. and Ekman, R. : Distribution and dilatory effect of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in human cerebral arteries. *Peptides*, 5 : 329-331, 1984
- 32) Loren, I., Emson, P.C., Fahrenkrug, J., Bjoklund, A., Alumets, J., Hakanson, R. and Sundler, F. : Distribution of vasoactive intestinal polypeptide in the rat and mouse brain. *Neuroscience*, 4 : 1953-1976, 1979
- 33) Hara, H. and Weir, B. : Pathway of nerves immunoreactive with a vasoactive intestinal polypeptide-like substance to the major cerebral arteries of the rat. *Cell Tissue Res*, 251 : 276-280, 1988
- 34) Gibbins, I.L., Brayden, J.E. and Bevan, J.A. : Perivascular nerves with immunoreactivity to vasoactive intestinal polypeptide in cephalic arteries of the cat : distribution, possible origins and functional implications. *Neuroscience*, 13 : 1327-1396, 1984
- 35) Hara, H. and Kobayashi, S. : Vasoactive-intestinal-polypeptide (VIP)-like immunoreactive cells in the skull base of rats. A combined study using acetylcholinesterase histochemistry. *Histochemistry*, 87 : 217-221, 1987
- 36) Lee, T. J-F., Saito, A. and Berezin, I. : Vasoactive intestinal polypeptide-like substance : the potential transmitter for cerebral vasodilation. *Science*, 224 : 897-901, 1984
- 37) Edvinsson, L., Fredholm, B.B., Hamel, E., Jansen, I. and Verrecchia, C. : Perivascular peptides relax cerebral arteries concomitant with stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation or release of an endothelium-derived relaxing factor in the cat. *Neurosci Lett*, 58 : 213-217, 1985
- 38) Edvinsson, L. and McCulloch, J. : Distribution and vasomotor effects of peptide HI (PHI) in feline cerebral blood vessels in vitro and in situ. *Regul Pept*, 10 : 345-356, 1985
- 39) McCulloch, J. and Edvinsson, L. : Cerebral circulatory and metabolic effects of vasoactive intestinal polypeptide. *Am J Physiol*, 238 : H449-H456, 1980
- 40) Wei, E. P., Kontos, H. A. and Said, S. I. : Mechanism of action of vasoactive intestinal polypeptide on cerebral arterioles. *Am J Physiol*, 239 : H765-H768, 1980
- 41) Heistad, D.D., Marcus, M.L., Said, S.I. and Gross, P.M. : Effect of acetylcholine and vasoactive intestinal peptide on cerebral blood flow. *Am J Physiol*, 239 : H73-H80, 1980
- 42) Larsen, J. J., Boeck, V. and Ottesen, B. : Effect of vasoactive intestinal polypeptide on cerebral blood flow in the goat. *Acta Physiol Scand*, 111 : 471-474, 1981
- 43) McCulloch, J. and Kelly, P. A. T. : A functional role for vasoactive intestinal polypeptide

- in anterior cingulate cortex. *Nature*, 304 : 438-440, 1983
- 44) McCulloch, J., Kelly P.A.T., Uddman, R. and Edvinsson, L. : Functional role for vasoactive intestinal polypeptide in the caudate nucleus : a 2-deoxy <sup>14</sup>[C] glucose investigation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 80 : 1472-1476, 1983
  - 45) Edvinsson, L., McCulloch, J. and Uddman, R. : Substance P : immunohistochemical localization and effect upon feline pial arteries *in vitro* and *in situ*. *J Physiol*, 318 : 251-258, 1981
  - 46) Uddman, R., Edvinsson, L., Owman, C. and Sundler, F. : Perivascular substance P : occurrence and distribution in mammalian pial vessels. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1 : 227-231, 1981
  - 47) Edvinsson, L. and Uddman, R. : Immunohistochemical localization and dilatatory effect of substance P on human cerebral vessels. *Brain Res*, 232 : 466-471, 1982
  - 48) Yamamoto, K., Matsuyama, T., Shiosaka, S., Inagaki, S., Senba, E., Shimizu, Y., Ishimoto, I., Hayakawa, T., Matsumoto, M. and Tohyama, M. : Overall distribution of substance P-containing nerves in the wall of the cerebral arteries of the guinea pig and its origins. *J Comp Neurol*, 215 : 421-426, 1983
  - 49) Liu-Chen, L.-Y., Mayberg, M.R. and Moskowitz, M.A. : Immunohistochemical evidence for substance P-containing trigeminovascular pathway to pial arteries in cats. *Brain Res*, 268 : 162-166, 1983
  - 50) Uddman, R., Edvinsson, L., Ekman, R., Kingman, T. and McCulloch, J. : Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide : trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett*, 62 : 131-136, 1985
  - 51) Mayberg, M.R., Zervas, O.T. and Moskowitz, M.A. : Trigeminal projections to supratentorial pial and dural blood vessels in cats demonstrated by horseradish peroxidase histochemistry. *J Comp Neurol*, 223 : 46-56, 1984
  - 52) Sundler, F., Brodin, E., Ekblad, E., Hakanson, R. and Uddman, R. : Sensory nerve fibers : distribution of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide. In : Hakanson, R. and Sundler, F. (ed.), *Tachykinin Antagonists*, pp.3-14, Elsevier, Amsterdam, 1985
  - 53) Duckles, S.P. and Buck, S.H. : Substance P in the cerebral vasculature : depletion by capsaicin suggests a sensory role. *Brain Res*, 245 : 171-174, 1982
  - 54) Edvinsson, L., Rosendahl-Helgesen, S. and Uddman, R. : Substance P : localization, concentration and release in cerebral arteries, choroid plexus and dura mater. *Cell Tissue Res*, 234 : 1-7, 1983
  - 55) Moskowitz, M.A., Brody, M. and Liu-Chen, L.-Y. : *In vitro* release of immunoreactive substance P from putative afferent nerve endings in bovine pia arachnoid. *Neuroscience*, 9 : 809-814, 1983
  - 56) Edvinsson, L. and Jansen, I. : Characterization of tachykinin receptors in isolated basilar arteries of guinea-pig. *Br J Pharmacol*, 90 : 553-559, 1987
  - 57) Rosenfeld, M.G., Mermod, J.J., Amara, S.G., Swanson, L.W., Sawchenko, P.E., Rivier, J., Vale, W.W. and Evans, R.M. : Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing. *Nature*, 304 : 129-135, 1983
  - 58) Hanks, J., Hardebo, J.E., Kahrstrom, J., Owman, C. and Sundler, F. : Calcitonin gene-related peptide is present in mammalian cerebrovascular nerve fibers and dilates pial and peripheral arteries. *Neurosci Lett*, 57 : 91-95, 1985
  - 59) McCulloch, J., Uddman, R., Kingman, T.A. and Edvinsson, L. : Calcitonin gene-related peptide : functional role in cerebrovascular regulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83 : 5731-5735, 1986
  - 60) Mason, R.T., Peterfreund, R.A., Sawchenko, P.E., Corrigan, A.Z., Rivier, J.E. and Vale,



- W.W. : Release of the predicted calcitonin gene-related peptide from cultured rat trigeminal ganglion cells. *Nature*, 308 : 653-655, 1984
- 61) Uddman, R., Edvinsson, L., Owman, C. and Sundler, F. : Nerve fibers containing gastrin-releasing peptide around pial vessels. *J Cereb Blood Flow Metab*, 3 : 386-390, 1983
- 62) Liu-Chen, L.-Y., Norregaard, T.V. and Moskowitz, M.A. : Some cholecystokinin-8 immunoreactive fibers in large pial arteries originate from trigeminal ganglion. *Brain Res*, 359 : 166-176, 1985
- 63) Moskowitz, M. A., Brezina, L.R. and Kuo, C. : Dynorphin B-containing perivascular axons and sensory neurotransmitter mechanisms in brain blood vessels. *Cephalalgia*, 6 : 81-86, 1986
- 64) Edvinsson, I., Deguerce, A., Duverger, D., MacKenzie, E.T. and Scatton, B. : Central serotonergic nerves project to the pial vessels of the brain. *Nature*, 306 : 55-56, 1983
- 65) Fraser, R.A.R., Stein, B.M., Barrett, R.E. and Pool, J.L. : Noradrenergic mediation of experimental cerebrovascular spasm. *Stroke*, 1 : 356-362, 1970
- 66) Peerless, S. J. and Yasargil, M.G. : Adrenergic innervation of the cerebral blood vessels in the rabbit. *J Neurosurg*, 35 : 148-154, 1971
- 67) Svendgaard, N.A., Edvinsson, L., Olin, T., Owman, C. and Sahlin, C. : On the pathophysiology of cerebral vasospasm : transmitter changes in perivascular sympathetic nerves, and increased pial artery sensitivity to norepinephrine and serotonin. In : Owman, C. and Edvinsson, L. (ed.), *Neurogenic control of brain circulation*, pp.143-152, Pergamon Press, Oxford, 1977
- 68) Edvinsson, L., Egund, N., Owman, C., Sahlin, C. and Svendgaard, N.A. : Reduced noradrenaline uptake and retention in cerebrovascular nerves associated with angiographically visible vasoconstriction following experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Brain Res Bull*, 9 : 799-805, 1982
- 69) Yoshioka, J., Clower, B.R. and Smith, R.R. : The angiopathy of subarachnoid hemorrhage. I. Role of vessel wall catecholamines. *Stroke*, 15 : 288-294, 1984
- 70) Delgado, T. J., Brismar, J. and Svendgaard, N.A. : Subarachnoid hemorrhage in the rat : Angiography and fluorescence microscopy of the major cerebral arteries. *Stroke*, 16 : 595-602, 1985
- 71) Hara, H., Nosko, M. and Weir, B. : Cerebral perivascular nerves in subarachnoid hemorrhage. A histochemical and immunohistochemical study. *J Neurosurg*, 65 : 531-539, 1986
- 72) Lobato, R.D., Marin, J., Salaices, M., Rivilla, F. and Burgos, J. : Cerebrovascular reactivity to noradrenaline and serotonin following experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 53 : 480-485, 1980
- 73) Endo, S. and Suzuki, J. : Experimental cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Participation of adrenergic nerves in cerebral vessel wall. *Stroke*, 10 : 703-711, 1979
- 74) Edvinsson, L., Aubineau, P., Owman, C., Sercombe, R. and Seylaz, J. : Sympathetic innervation of cerebral arteries : prejunctional supersensitivity to norepinephrine after sympathectomy or cocaine treatment. *Stroke*, 6 : 525-530, 1975
- 75) Tsukahara, T., Taniguchi, T., Fujiwara, M., Handa, H. and Nishikawa, M. : Alterations in alpha adrenergic receptors in human cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 16 : 53-58, 1985
- 76) Svendgaard, N.A., Edvinsson, L., Owman, C. and Sahlin, C. : Increased sensitivity of the basilar artery to norepinephrine and 5-hydroxytryptamine following experimental subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*, 8 : 191-195, 1977
- 77) Toda, N., Ozaki, T. and Ohta, T. : Cerebrovascular sensitivity to vasoconstricting agents induced by subarachnoid hemorrhage and vasospasm in dogs. *J Neurosurg*, 46 : 296-303, 1977
- 78) Kruger, C., Weir, B., Nosko, M., Cook, D. and Norris, S. : Nimodipine and chronic vasos-

- pasm in monkeys : Part 2. Pharmacological studies of vessels in spasm. *Neurosurgery*, 16 : 137-140, 1985
- 79) Nagai, H., Noda, S. and Mabe, H. : Experimental cerebral vasospasm. Part 2. : effects of vasoactive drugs and sympathectomy on early and late spasm. *J Neurosurg*, 42 : 420-428, 1975
- 80) Svendgaard, N. A., Brismar, J., Delgado, T. J. and Diemer, N. H. : The effect on the development of cerebral vasospasm in the rat of lesioning of the peripheral and central catecholamine systems. *Neurol Res*, 7 : 30-34, 1985
- 81) Duff, T. A., Feilbach, J. A. and Scott, G. : Does cerebral vasospasm result from denervation supersensitivity? *Stroke*, 18 : 85-91, 1987
- 82) Benedict, C. R. and Loach, A. B. : Sympathetic nervous system activity in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 9 : 237-244, 1978
- 83) Shigeno, T. : Norepinephrine in cerebrospinal fluid of patients with cerebral vasospasm. *J Neurosurg*, 56 : 344-349, 1982
- 84) Wilkins, R. H. : Attempted prevention or treatment of intracranial arterial spasm : a survey. In : Wilkins, R. H. (ed.), *Cerebral Arterial Spasm*, pp.542-555, Williams and Wilkins, Baltimore, 1980
- 85) Uemura, Y., Sugimoto, T., Okamoto, S., Handa, H. and Mizuno, N. : Changes of vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactivity in cerebrovascular nerve fibers after subarachnoid hemorrhage : An experimental study in the dog. *Neurosci Lett*, 71 : 137-141, 1986
- 86) Duff, T. A., Scott, G. and Feilbach, J. A. : Ultrastructural evidence of arterial denervation following experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 64 : 292-297, 1986
- 87) Simeone, F. A. and Peerless, S. J. : Prolonged cerebral vasospasm without subarachnoid hemorrhage. In : Smith, R. R. and Robertson, J. T. (ed.), *Subarachnoid Hemorrhage and Cerebrovascular Spasm*, pp.206-225, Thomas, Springfield, 1975
- 88) Wilkins, R. H. and Odom, G. L. : Intracranial arterial spasm associated with craniocerebral trauma. *J Neurosurg*, 32 : 626-633, 1970
- 89) Suwanwela, C. and Suwanwela, N. : Intracranial arterial narrowing and spasm in acute head injury. *J Neurosurg*, 36 : 314-323, 1972
- 90) Macpherson, P. and Graham, D. I. : Correlation between angiographic findings and ischemia of head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 41 : 122-127, 1978
- 91) Svendgaard, N. A., Brismar, J., Delgado, T. J. and Rosengren, E. : Subarachnoid hemorrhage in the rat : effect on the development of vasospasm of selective lesions of the catecholamine systems in the lower brain stem. *Stroke*, 16 : 602-608, 1985
- 92) Svendgaard, N. A., Delgado, T. J. and Burn, A. : Effect of selective lesions in the hypothalamic-pituitary region on the development of cerebral vasospasm following an experimental subarachnoid hemorrhage in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*, 6 : 650-657, 1986
- 93) Wilson, J. L. and Feild, J. R. : The production of intracranial vascular spasm by hypothalamic extract. *J Neurosurg*, 40 : 473-479, 1974
- 94) Wilkins, R. H. : Hypothalamic dysfunction and intracranial arterial spasm. *Surg Neurol*, 4 : 472-480, 1975

(63. 1. 16 受稿)