Osaka University Knowledge Archive

Title	インスリンの中枢作用の時刻依存性
Author(s)	森, 勉
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33305
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【35】

氏名・(本籍)	森(もり)　勉(つとむ)
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6007 号
学位授与の日付	昭和58年3月25日
学位授与の要件	医学研究科 生理系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**インスリンの中枢作用の時刻依存性**
論文審査委員	(主査) 教授 中川 八郎 (副査) 教授 垂井清一郎　教授 塩谷弥兵衛

論文内容の要旨

〔目　的〕

私共の研究室では，ラットの摂食行動の概日リズムを駆動する生物時計が視床下部の視交叉上核(SCN)に存在すること，またラットはこの生物時計を利用して摂食摂水時刻を学習・記憶することを明らかにしてきた。

他方，最近になって視床下部を中心に脳内に大量のinsulin及びinsulin receptorが存在すること，かつinsulinが摂食行動に関与するとの報告が現れはじめた。そこでinsulinの中枢作用を解明するため，摂食行動及び末梢血糖値応答の概日リズムを指標として，視交叉上核に対するinsulin 効果の解析をおこなった。

〔方　法〕

1）摂食行動；初体重180—200gのウィスター系雄性ラットを用い，8：00～20：00点燈（明期），20：00—8：00消燈（暗期）の照明条件，24±1℃の温度条件，60±10%の湿度条件下で飼育した。摂食量の変化は歪みアンプを利用した自動摂食記録装置にて追跡した。頭蓋内カテーテル挿入は定位固定装置を用いPE-10のポリエチレンチューブをSCN（SCN群；3例）及び側脳室（LV群；3例）へ各々König & Klippelの脳地図に従いstereotaxicに挿入し，他端をPE-60チューブに連結後背部皮下に埋め込んだAlzetのミニポンプ（容量170μl）に接続し，insulinを0.1U/時の速度で1週間連続注入しながら摂食行動を観察した。対照としてsalineを上記方法で注入し（3例），また末梢投与群（3例）としてAlzetミニポンプからinsulinを直接背部皮下へ注入した。

2）insulin及び血糖値の測定；体重300—400gのウィスター系雄ラットを用い，明期と暗期に分け2

時間の絶食の後，ペントバルビタール（40mg/kg）麻酔下でシリコンチューブ（内径0.5mm）を右側頸静脈より右心房へ挿入し，その直後にinsulin 3mU，300μU，30μU各々をSCNへ一回注射し（容量3μℓ），2分，5分，10分，20分，30分後に心カテーテルより採血（0.5mℓ/回）した。

血漿insulin及び血糖値は各々RIA法（ダイナボット），glucose-oxidase法（ベーリンガー）で測定した。対照にsalineを注射した。Hexamethonium（50mg/kg）はinsulin注入前30分に投与した。

〔成　　績〕

SCN群，LV群共にinsulin連続注入時は注入前に比べ明期の摂食量が増加し，暗期の摂食量は減少し，その効果はSCN群で顕著で明期摂食量は1日量の40—50%に達した。一方対照群及び末梢投与群では，insulin投与による明期の摂食量増加は認められず，又いづれの群においても1日摂食量はinsulin注入の前後において有意の差は観察されなかった。

SCNへのinsulinの1回microinjectionは，明期では血糖値は注射2分後より投与前の15—20%まで低下し，血漿insulin値も低下した。一方暗期では血糖値はinsulinのSCN 注射後明期とは相反的に増加し，いづれの場合にもinsulin投与量に依存して反応が増大した。しかし暗期での血漿insulin値の有意な変動はみられなかった。Hexamethoniumで前処置を行った群ではinsulinのSCN 投与に対し上記の末梢作用は喪失した。

〔総　　括〕

① SCNへのinsulin 0.1U/時の連続注入は明期の摂食量を増加させ，暗期の摂食量を低下させ，結果としてラットの摂食行動の概日リズムを破綻させた。

② 側脳室へのinsulin持続注入も明期の摂食量を増加させたが，SCN注入に比し効果は少なかった。

③ これらの効果はinsulin 10mU/時，1mU/時及び100μU/時の投与でも観察され，その反応には用量依存性が認められた。

④ Insulin 3mU，300μU，30μUをSCNへ一回microinjectionすると，血糖値は明期では低下し暗期では相反的に増加し，その反応にも用量依存傾向がみられた。

⑤ またinsulin SCN投与による血漿insulin値の変動は，明期ではそれが低下するが暗期では増加傾向を示すものの有意な変動は認められなかった。

⑥ これらのinsulinの中枢作用は節遮断剤であるhexamethonium（50mg/kg）の前処置により抑制された。

以上の実験結果は，①摂食行動の概日リズムの形成機構にinsulinが関与する，②insulinの中枢性血糖調節にはSCNが関与する，③insulinの中枢作用に対する応答性にも概日リズムが存在する，④ 中枢性insulinの血糖調節作用は末梢神経系を介する等を示唆する。

論文の審査結果の要旨

哺乳類，とくにラットの生物時計が視床下部の視交叉上核に局在することが明らかにされて来たが，

その時刻発信の分子機構についてはほとんど解明されていない。本論文では，インスリンの脳内投与が摂食行動の概日リズムを完全に破綻せしめることから，視交叉上核の時刻発信機構にインスリンによっておこるのと同様の反応が関与すること示唆するとともに，摂食行動のみならず血漿インスリン及び血糖レベルに対する中枢性インスリン調節機構にも，概日リズムが存在し，かつ視交叉上核が関与することを明かにした。

本研究は，ホルモン応答の生理機構を追求する上で時間生物学の重要性を提示し，生物時計の時刻発信の生化学的機構の解明に寄与しうるもので，高い評価が与えられる。学位論文に充分値するものと考えられる。