

Title	背側脚傍核（PBD）外側部の電気刺激による高血糖発現機構
Author(s)	藤原, 力
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35291">https://hdl.handle.net/11094/35291</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 【9】

氏名・(本籍)	藤原方
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7648 号
学位授与の日付	昭和 62 年 3 月 26 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	背側脚傍核 (PBD) 外側部の電気刺激による高血糖発現機構
論文審査委員	(主査) 教授 中川 八郎 (副査) 教授 田川 邦夫 教授 遠山 正弥

## 論文内容の要旨

## [目的]

背側脚傍核 (nucleus parabrachialis dorsalis: PBD) 外側部には CCK 様物質含有ニューロンが存在し、腹内側視床下部 (VMH) にその神経繊維を送っていることが、遠山らによって報告されている。VMH は電気刺激によってインシュリン分泌を抑制し、グルカゴン分泌を促進して、高血糖を惹起し、破壊によってインシュリン分泌を促進することから、血糖調節に関与することが示唆されている。そこで、PBD 外側部の電気刺激が VMH を介して、血糖に変動を与えるか否か検討したところ、予想通り高血糖を誘発することを見出した。一方、私共の研究室は概日時計の存在する視床下部視交叉上核 (SCN) が、エネルギー代謝の調節に関与することを明らかにしてきた。上記の PBD 外側部 (PBDL) の電気刺激による高血糖が明暗依存性であるので、SCN との関連を明らかにするため、明期を中心に、更に詳細に実験を行なった。本論文はその成績を示す。

## [方法]

実験には、毎日、午前 8 時より 12 時間点灯する 24°C の恒温動物室にて、一週間以上飼育した体重 200~250 g の雌性 SD 系ラットを用いた。実験当日には、点灯 3 時間後から 2 時間絶食させた動物を、ペントバルビタール麻酔下に、心臓カテーテルを挿入した。定位脳固定装置を用いて左側 PBDL に双極電極を挿入し、15 分静置後、5 V、2 msec、70 Hz の単相矩形波にて 2 分間電気刺激した。血液は、心臓カテーテルより経時的に採血し、血中グルコース、インシュリン、及びグルカゴン濃度を測定した。なお、対照動物は、PBDL より 3.5 mm 上方の下丘を同条件で刺激した。実験終了後、ホルマリン灌流固定し、組織学的に検索して刺激部位を確認した。神経遮断剤〔フェノキシベンザミン (0.5 mm/kg)、プロプラ

ノロール (0.5mm/kg), メチルアトロピン (7mm/kg), ヘキサメソニウム (50mm/kg)) は, 刺激20分前に腹腔内投与した。副腎摘除動物は, 生理食塩水を飲用させ, 実験前4日間, 毎日, トリアムシノロンアセテート (TA) を 0, 50, 125, 250, 及び500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  腹腔内または側脳室に投与した。SCN破壊後, 1カ月間活動パターンを観察し, 概日リズムの消失を確認したものを, SCN破壊動物として実験に供した。盲目動物は, 眼球摘出後, 活動パターンを観察し, 主観的明期を決定し, その明期開始3時間後から2時間絶食させ, 実験に用いた。

#### [結果及び考察]

左側PBDLの電気刺激は, 血中グルカゴン値の増加を伴う血糖上昇を誘発した。ただし, インシュリン値の変化は認められなかった。これらの事実は, PBDL電気刺激が主としてグルカゴン分泌を促進して高血糖を惹起することを示唆する。自律神経遮断剤のうち, プロプラノロール及びヘキサメソニウムの投与は, PBDL刺激による高血糖を有意に抑制した。これらの事実は, 上記の高血糖反応には交感神経系の $\beta$ -受容体が関与することを示唆する。両側の副腎摘除は, PBDL刺激による高血糖を消失させたが, TAの腹腔内投与 (50, 125, 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) は投与量に依存してPBDL刺激による高血糖を回復させた。しかし, 側脳室投与 (50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) では高血糖反応の回復が認められなかった。これらの事実は, PBDL刺激による高血糖反応の表現には, (1)グルココルチコイドの末梢における存在が必須であり, (2)副腎髄質から分泌されるアドレナリンによるインシュリン分泌抑制は重要でないことを示唆している。

両側SCN破壊動物にPBDLの電気刺激を行なうと, 血糖上昇反応の消失が認められた。この場合, 血中インシュリン値は変化しなかったが, 血中グルカゴン値は上昇した。SCN破壊時と同様の応答をする眼球摘出4週目のラットでも, PBDL刺激時の高血糖反応が著しく抑制された。これらの事実は, PBDL刺激による明期における高血糖反応の表現には, (1)SCNが必須であること, (2)血糖調節に関与する末梢組織へ投射する自律神経が関与すること等を示唆すると共に, SCNが末梢組織の自律神経による調節にも関与する可能性を示している。

#### [総括]

以上の事実は, (1)PBDLの電気刺激がVMHを介して自律神経, 特に交感神経の $\beta$ -受容体の関与のもとに高血糖を誘発すること, (2)この高血糖反応にはインシュリンの相対的分泌抑制, グルカゴン分泌促進, 血糖調節に関与する末梢組織に投射する自律神経等が関与すること, (3)この反応はグルココルチコイドが末梢性に必須であること, (4)SCNは末梢組織への自律神経系の調節を介してこの反応に関与すること等を示唆している。しかし, PBDL近辺を通過する遠心性神経連絡, あるいは, その近傍に存在するニューロンの刺激が高血糖反応の原因となっている可能性も否定できず, 今後, 更に, 詳細な検討を必要とする。

## 論文の審査結果の要旨

本研究は、背側脚傍核外側部の電気刺激が(1) $\beta$ -受容体の関与のもとに高血糖を誘発すること、(2)この高血糖反応にはグルココルチコイドが末梢性に作用することが必須であること、(3)この反応にはSCNが関与すること等を明らかにした。

以上の研究は、血糖調節の中枢性機構の解明に大きく貢献するものであり、医学博士の学位に値するものである。