



Title	Efferent projection from the preoptic area for the control of non-shivering thermogenesis in rats
Author(s)	陳, 小明
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41639
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	陳 小 明
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 14436 号
学位授与年月日	平成11年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生理系専攻
学位論文名	Efferent projection from the preoptic area for the control of non-shivering thermogenesis in rats (ラット非ふるえ熱産生調節に関わる視束前野からの遠心性投射)
論文審査委員	(主査) 教授 福田 淳
	(副査) 教授 津本 忠治 教授 永井 克也

論文内容の要旨

【目的】

ラットの褐色脂肪組織は寒冷環境下で、交感神経を介する興奮により、非ふるえ熱産生を起こして一定の体温を保つ重要な効果器である。この非ふるえ熱産生は視床下部の様々な神経核に影響され、特に腹内側核が重要な役割を果たしていると考えられている。また、視束前野は主に体温調節の中権温度感受性部位で、二種類の温度感受性ニューロン、即ち温、冷ニューロンが存在する。そのうち、温ニューロンは熱放散、冷ニューロンは熱産生の調節に働くと従来考えられていた。しかし、最近の研究では熱放散の唾液分泌や皮膚血管拡張ばかりでなく、ふるえによる熱産生調節にも温ニューロンが重要であり、各々の効果器には別々のグループの温ニューロンが遠心性信号を送ると示唆された。そこでもう一つ熱産生反応である非ふるえ熱産生調節には視束前野の温、冷ニューロンのどちらが重要であるか、また、視束前野からの遠心性回路がどこを通って下行するかを明らかにすることを目的として本研究を行った。

【方法ならびに成績】

実験には12:12 h 明暗の部屋で飼育した Wistar 系雄ラット (300–500 g) 30匹を用いた。ラットは1.4 g/kg のウレタンで麻酔し、脳定位装置に固定、肩甲骨の後5 cm を切開して褐色脂肪組織の温度 (T_{bat}) を測定する熱電対を褐色脂肪組織の下に入れた。視束前野には加温用の熱極あるいは薬物投与用のカニューレを、視床下部腹内側核に電気刺激用の電極を埋め込んだ。直腸温 (T_{re}) も熱電対で測定し T_{bat} とともに連続記録した。また、切断実験するため、視束前野と視床下部腹内側核の間で切断ナイフを入れる穴を頭蓋骨を開けた。実験中、環境温は23–28°Cに維持し、体温が36–37.5°Cになってから腹内側核に0.075–0.3mA, 33Hz, 0.5ms の電気刺激を2分間加え、 T_{bat} が T_{re} より明からに先行して上昇することを確認後、以下の実験を行った。

- 1) 視束前野加温の実験：7匹のラットをこの実験に用いた。先ず一側の腹内側核を電気刺激すると、4分後 T_{bat} がピークになり、平均0.5°C上昇した。この反応が安静レベルに戻った後、視束前野を41.5°Cに加温した状態で、同じ電気刺激を腹内側核に加えると T_{bat} の上昇反応は全く起らなかった。視束前野の加温を止めてから少なくとも4分後もう一度腹内側核を電気刺激すると T_{bat} が再び上昇し、4分後平均0.4°Cのピークに達した。しかし、視床下部加温前と加温終わってからの腹内側核の電気刺激による T_{bat} の上昇の幅には両者の間で有意差は見られなかった。
- 2) 視束前野の薬物投与実験：同様に、興奮性のアミノ酸であるD, L-ホモシスティン酸 (0.5mM, 0.3 μl) を

6匹のラットの視束前野に微量投与し、2分後電気刺激を腹内側核に与えると T_{bat} の上昇反応は投与前の腹内側核の電気刺激の効果と比べて有意に（約48%）抑えられた。しかし、コントロールとしての PBS を他の 6匹ラットの視束前野に投与して同様な実験を行ったが、腹内側核刺激に対する T_{bat} 応答に変化は見られなかった。

3) 視床下部の切断実験：視束前野と腹内側核の間で一側あるいは両側の視床下部のすべてを前額断面で切断すると、先ず T_{bat} が、ついで T_{re} が上昇し、両者とも 39°C 以上にまで達した。この高 T_{bat} と T_{re} は 1 時間以上持続した。視床下部の外側部のみの両側切断でもこのような高体温反応は起こった。しかし、両側視床下部の内側部のみの切断では高体温反応が起こらず、視束前野加温時の腹内側核刺激による T_{bat} 上昇の抑制効果は依然として残った。切断による T_{bat} , T_{re} 上昇反応は切断する前に解熱剤であるインドメサシン（15mg/kg）を先に皮下投与しても同じく引き起こされた。

【総括】

以上の結果からラット非ふるえ熱産生は視床下部腹内側核の電気刺激によって誘発され、視束前野の加温と興奮性アミノ酸の微量投与で抑制される。また、視束前野と腹内側核間の視床下部のある切断で甚だしく起こされる。この高体温反応は切断で血管や組織の損傷による PGE₂ の放出のため発熱するのではなく、非ふるえ熱産生を脱抑制するためであると思われる。要するに非ふるえ熱産生調節にも視束前野に存在する温ニューロンが冷ニューロンより重要で、定常的に抑制的な遠心性信号を褐色脂肪組織の効果器に送ると示唆される。また、視束前野からの信号は視床下部外側（内側前脳束）を下行するものと思われる。

論文審査の結果の要旨

最近、体温調節中枢である視床下部特に温度感受性部位としての視束前野に存在する温ニューロンが熱放散ばかりではなく、ふるえ熱産生調節にも重要な役割を果たしていることが明らかになった。そこで、もう一つの熱産生反応である褐色脂肪組織の非ふるえ熱産生調節に対しても視束前野内の温ニューロンが重要である可能性を示唆されるが、この実態はまだ明らかになっていない。

本研究では褐色脂肪組織の非ふるえ熱産生調節に関して視束前野内の温、冷ニューロンが各々どのような役割を担うか、また、この調節についての神経回路がどのようなものであるかについて明らかにするためにラットを用いて以下の実験を行った。

- 1 : 視床下部腹内側核 VMH に電気刺激を加え、褐色脂肪組織温が直腸温より明らかに上昇することを確認後、視束前野を加温しながら再び VMH を電気刺激したところ、褐色脂肪組織温と直腸温は変化しなかった。
- 2 : 視束前野に興奮性アミノ酸である DLH の微量投与した約 2 分後 VMH を電気刺激し、褐色脂肪組織温の上昇の幅を DLH 投与前の VMH 電気刺激の効果と比較すると、有意に減少した。
- 3 : 視束前野と VMH 間の視床下部の外側部だけを切断すると、褐色脂肪組織温と直腸温は高体温に達し、長時間持続した。この高体温反応は解熱剤のインドメサシンの切断前の投与によっても抑制されなかった。一方、視床下部内側部のみの切断では両者の温度変化はみられなかった。

これらの実験結果は(1)視束前野に存在する温ニューロンが褐色脂肪組織の非ふるえ熱産生調節に対して冷ニューロンより重要であり、また、(2)この温ニューロンから定常的に抑制的な遠心性信号を送り、さらに、(3)この遠心性回路が視床下部の外側部の内側前脳束を下行することを示唆している。本研究は温度感受性部位としての視束前野が温ニューロンを介して褐色脂肪組織の非ふるえ熱産生調節作用を持つことを示した点で画期的である。以上の成果から、本研究は博士（医学）の学位に値するものと評価される。