

Title	Role of Suprachiasmatic nucleus neurons in the regulation of glucose metabolism through the control of autonomic nervous system
Author(s)	田, 秀真
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41914
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	田 秀 真
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 15179 号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 理学研究科生物科学専攻
学位論文名	Role of Suprachiasmatic nucleus neurons in the regulation of glucose metabolism through the control of autonomic nervous system (自律神経を介する血糖調節における視床下部視交叉上核ニューロンの役割)
論文審査委員	(主査) 教授 永井 克也 (副査) 教授 彼末 一之 教授 吉川 和明

論文内容の要旨

哺乳類の明暗周期により同調される概日リズム(約24時間周期の自己発信性リズム)の体内時計は脳の視床下部視交叉上核(SCN)に存在する。この体内時計の時刻発信機構の解析中、当部門ではSCNがエネルギー代謝調節に関与することを見出した。これまでの研究では、グルコースの利用を阻害する2-deoxy-D-glucose(2DG)を脳内に投与するとグルコースを通常必須のエネルギー源とする哺乳類の脳はエネルギー欠乏状態になり、生体は交感神経の活動を促進し、血中のアドレナリンとグルカゴン濃度を高めインスリン濃度を低下させ、血糖を上昇させてこの危機を克服する。当部門ではラットを用いて2DG脳内投与時の交感神経活動亢進反応と高血糖反応の形成機構を検討中にこれらの反応に主観的暗期よりも明期に高い概日リズムを認めた。このことはこれらの反応にSCNが関与することを示唆した。そこでSCNの電気破壊効果を検討したところ、SCNの両側破壊は2DG脳内投与時の上記の両反応を消失させることが明らかとなった。また、私は光の自律神経活動への影響を検討したところ、ラット眼球への光照射が肝臓、膵臓や副腎へ投射する交感神経の活動を促進し、肝臓と膵臓へ投射する副交感神経の活動を抑制し、SCN破壊がこれらの変化を消失させることも認めた。Ibata et al. (1989)は網膜神経節細胞の軸索終末がSCNのVIP(vasoactive intestinal peptide)含有ニューロンとaxo-somatic及びaxo-dendriticなシナプス結合を持つことを報告している。そこで、本研究で、私は2DG脳内投与時の交感神経亢進反応と高血糖反応におけるSCNのVIP含有ニューロンの役割について解析した。更に、SCNにはarginine vasopressin(AVP)含有ニューロンも存在するので、このニューロンの役割についても検討した。また、SCNの自律神経を介する血糖調節における役割を解析するために、以下の実験を行った。1. 血糖調節に重要な役割を果たす膵臓(pancreas)に多シナプス性に逆行輸送されるPseudorabies virus(PRV)を注入し、経日的なPRVの神経移行を膵臓へ投射する交感神経と副交感神経を切断し、検討して、SCNから膵臓に投射する神経経路を検討した。2. 血糖調節に関与することが示唆されており満腹中枢(satiety center)として知られているventromedial hypothalamic nucleus(VMH)に順行性に輸送されるBDA⁺を注入し、VMHからSCNや他の視床下部領域への投射を調べた。その結果、VIPとAVPをラット脳内に投与すると副腎へ投射する交感神経の活動は、それぞれ、促進及び抑制されることが確認された。また、SCNのVIPニューロンと視床下部PVHのAVPニューロンは、それぞれ、交感神経の制御を介して相反的機能を発揮すると考えられる。更に、これらの事実はSCNのVIPやAVPを含有するニューロンはSCNの概日時計ニューロンの時刻信号を受けて自律神経の概日リズムを形成すると共に、2DG投与の際の低血糖状態や光照射のような体内外の

環境情報を受けて自律神経系を制御する機能を持つことも示唆している。そのために、SCNは視床下部のPVHやVMHのような他の場所と情報の交換を行い、膵臓に投射する自律神経を制御して血糖調節に重要な役割を果たしていると考えられる。今後果たして概日時計と自律神経の制御機構とは如何なる関係にあり、それらの分子機構は如何なるものか、などが明らかにされる必要がある。

論文審査の結果の要旨

哺乳類の明暗に同調される概日リズムの体内時計は脳の視床下部視交叉上核（SCN）に存在する。SCNはエネルギー代謝調節機能も有するが、田 秀真君はSCNのVIP及びバゾプレッシンを含有するニューロンが自律神経の制御を介して血糖を調節することを明らかにした。また、様々なトレーサーを使用し、膵臓を支配するSCNからの自律神経経路を同定した。この研究成果はSCNが体外環境（明暗など）、体内環境（血糖値など）や体内時計、などの情報を受けて、自律神経を制御し血糖を調節する機能を持つことを示すもので、博士（理学）の学位論文として十分価値があるものと認める。