



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Involvement of the Suprachiasmatic nucleus in body temperature modulation by food deprivation in rats   |
| Author(s)    | 劉, 甦  |
| Citation     | 大阪大学, 2002, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/43692">https://hdl.handle.net/11094/43692</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">大阪大学の博士論文について</a>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           | 劉 魁   |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (医 学)   |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 6 8 0 3 号   |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 14 年 3 月 25 日   |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第1項該当<br>医学系研究科情報伝達医学専攻  |
| 学 位 論 文 名     | Involvement of the suprachiasmatic nucleus in body temperature modulation by food deprivation in rats<br>(絶食によるラット体温変化への視交叉上核の関与) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 福 田 淳<br><br>(副査)<br>教 授 津 本 忠 治    教 授 永 井 克 也   |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

恒温動物は広い環境温変化に対して体温を調節している。これには高い代謝が必要であるので、体温調節は摂食条件によって影響を受ける。体温には活動期に高く非活動期に低いという概日リズムが存在する。最近、ラットを絶食させると体温が活動期には摂食時と同様のレベルに維持されるが、非活動期には絶食期間とともに体温が徐々に低下する現象が見い出された。この時間依存性のある絶食による体温低下のメカニズムは明らかではないが、概日リズムのシステムと関係があることが示唆される。体温は主として神経系によってコントロールされ、特に視束前野が重要な役割を果たしている。一方、視床下部にある視交叉上核 (SCN) は様々な生理学的、行動学的概日リズムの制御に重要であり、視交叉上核からの情報が視束前野に伝えられて体温の概日リズムが発生すると考えられている。本研究では絶食時の体温変化への視交叉上核の関与を検討する目的で視交叉上核を電気破壊したラットで絶食時の体温と活動の測定を行った。また脳内活性マーカーである Fos 蛋白の視交叉上核での発現を免疫組織化学的手法により解析した。

### 【方法】

1、視交叉上核破壊実験：Wistar 系雄ラット (約300g) 19匹を用いた。ラットは環境温22℃、12時間ずつの明暗サイクル (ON：0700-1900) 下で飼育した。ケタラル麻酔したラットで Paxinos & Watson の脳地図に従って視交叉上核 (bregma より後1.3mm、正中より左右に0.3mm、頭蓋骨表面より深さ9.5mm) に電極を差し込んで電気刺激装置により10秒間 (1.5mA) 通電し組織を破壊した。同時に腹腔にテレメーターを埋め込んだ。コントロール群は通電する以外は実験群と同じ手術を行った。テレメーターにより体温と活動を連続的に記録しながら4日間の絶食を行った。測定終了後、脳切片はチオニンで染色し破壊部位を確認した。

2、Fos 蛋白発現の解析：57匹の Wistar 系雄ラット (約300g) を2つのグループに分けた。実験群は5日間自由摂食の後3日間絶食、コントロール群は8日間自由摂食を行った。8日目の ZT1、ZT5、ZT10、ZT14、ZT17 と ZT22 にコントロール群と実験群を同時に灌流し、脳を取り出した。固定した後、40 μm の凍結切片にして、Fos 蛋白の免疫組織化学染色を行った。

## 【成績】

### 1、視交叉上核破壊ラットにおける体温と活動への絶食の影響

a. コントロール群のラットでは体温と活動はともに、活動期（暗期）では高く非活動期（明期）では低いという日内リズムが観察された。絶食時の体温は、活動期（暗期）には自由摂食時とほぼ同じレベルに保たれているが、非活動期（明期）特にその前半には絶食期間とともに徐々に低下する傾向が見られた。絶食時の活動は活動期（暗期）の後半では減少したが、非活動期（明期）では体温が低下する時期に増加した。

b. 視交叉上核破壊群のラットでは体温と活動の概日リズムは消失した。絶食させても体温の低下は見られず、活動の変化も見られなかった。

### 2、視交叉上核 Fos 蛋白の日内リズムへの絶食の影響

a. コントロール群（自由摂食）と実験群（絶食3日間）ともに視交叉上核での Fos 蛋白発現ニューロンの数は活動期（暗期）には少なく非活動期（明期）には多いという日内リズムが観察された。

b. 視交叉上核全体では Fos 発現したニューロンの数は非活動期（明期）にはコントロール群と比べて絶食群では有意に減少したが、活動期（暗期）には有意に増加した。つまり視交叉上核での Fos 蛋白発現ニューロン数の日内リズムの振幅が低下した。

c. 視交叉上核内ニューロンは3つのサブグループ（背内側部 d-SCN、中間部 i-SCN、腹外側部 v-SCN）に分けることができ、それら3つのサブグループはそれぞれ独自のリズムを持っている。絶食3日目に体温が低下する時期（ZT1）に Fos 蛋白発現ニューロンの数は v-SCN ではあまり変化していないが、d-SCN と i-SCN ではともに有意に少なくなった。

## 【総括】

1、視交叉上核を電気破壊したラットで体温と活動への絶食の影響を検討するとともに、脳内活性マーカーである Fos 蛋白の視交叉上核での発現を免疫組織化学的手法により検討した。

2、絶食時には非活動期に特異的に体温が低下するが、視交叉上核を破壊すると絶食時にも体温の低下は見られなくなった。この結果は視交叉上核が絶食時の時間依存性の体温変化に不可欠であることを示す。

3、絶食3日目の体温が低下する時期（ZT1）には d-SCN と i-SCN 共に Fos 蛋白発現ニューロンの数は有意に少なくなった。これらのニューロンは特に絶食の情報を受けて体温と活動の日内リズムの維持及び調節に関与することが示唆される。

## 論文審査の結果の要旨

哺乳動物の体温維持には多くのエネルギーが消費される。そこで摂食条件が体温に大きく影響する。最近ラットを絶食させると活動期（暗期）の体温は十分に摂食させたときと同程度に保たれるが、非活動期（明期）の体温は低下する現象が見いだされた。この絶食による時間依存性の体温低下のメカニズムは未知であるが、概日リズムの調節系、特に視交叉上核が関係していることが示唆される。本研究ではこの仮説の下に、視交叉上核の破壊が絶食時の体温変動にどう影響するかを検討した。視交叉上核破壊ラットでは体温、活動の日内リズムが消失するが、同時に絶食時非活動期の体温低下も起こらなくなった。このことは視交叉上核が絶食による体温変動に関係することを強く示唆する。さらに視交叉上核そのものが絶食の情報を受け取っているか否かを検討するために、視交叉上核ニューロンの Fos 発現への絶食の影響を解析した。視交叉上核ニューロンの Fos 発現は明期に強く、暗期に弱い日内変動を示すが、絶食により、この変動の振幅が小さくなるが見いだされた。この現象は特に視交叉上核の背側部で有意であった。以上の結果は視交叉上核に絶食の情報が伝えられることを示唆する。

絶食時の体温低下の現象は体温、代謝、日内リズムといった複数のホメオスタシス調節系間の相互作用を研究する上で大変良いモデルとなることが期待される。本研究の成果はこの現象の脳内機構を解析する上での端緒となる大変重要な意味をもつものである。よって本研究は学位の授与に値するものと考えられる。