The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Efferent projection from the preoptic area to the medulla for the control of thermoregulatory non- shivering thermogenesis in rats
Author(s)	谷口, あき
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43891
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

【15】

氏　　名	谷口あき（たにぐち あき）
博士の専攻分野の名称	博　士（保健学）
学位記番号	第　17715　号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科保健学専攻
学位論文名	Efferent projection from the preoptic area to the medulla for the control of thermoregulatory non-shivering thermogenesis in rats. （ラットの非ふるえ熱産生調節における視索前野から延髄への遠心路）
論文審査委員	（主査） 教授　彼末　一之 （副査） 教授　井上　修　　教授　依藤　史郎

論文内容の要旨

〔目的〕

非ふるえ熱産生は、寒冷防御のために肩甲骨下の褐色脂肪組織（BAT）で生じる。視索前野（PO）は体温調節のための温度感受部位として重要で、POの温ニューロンはBATに抑制性の出力を送り、視床下部腹内側核（VMH）はBATに促進性の出力を送ることがよく知られている。最近では、BATに逆行性のウイルスを注入すると延髄や中脳中心灰白質（PAG）の尾側部に感染がみられたという報告がある。さらに、延髄縫線核（RPa）やPAGの尾側部はBAT熱産生に対して興奮性の作用をもつことがわかってきた。そこで本研究では、POからの抑制性信号がどこに到達しているのかを調べることを目的とし、POとcPAG/RPa間の機能的連絡を検討した。

〔方法〕

動物はWistar系の雄ラットを用いた。ラットはウレタン（1.4 g/kg、i.p.）麻酔下で、ステレオに固定した。POの加温および測温（T_{PO}）のための電極を埋め込み、VMHに電気刺激のための電極を、cPAGとRPaに薬物投与のためのカニューレを挿入した。また、BAT温度（T_{bat}）測定のために肩甲骨後部5 cmの箇所を切開してから肩甲骨下に熱電対を固定し、直腸温（T_{re}）測定のための熱電対を挿入した。

VMH電気刺激（0.1 mA, 33 Hz, 0.5 ms, 2 min）はT_{bat}の上昇を引き起こすが、POの局所加温（41.5℃）はVMH刺激によるT_{bat}の上昇反応を抑制した。このようなPOの抑制効果を利用して、bicuculline（$GABA_A$ antagonist ; 0.5 mM、生食溶解，0.3 μl投与）の効果を以下の手順で調べた。1）VMH刺激によりT_{bat}の上昇を確かめる。2）PO加温（41.5℃）の状態でPAGやRPaにbicucullineを投与する。3）再度、VMHを電気刺激する。このとき、T_{bat}が上昇すればPOによる抑制性の遠心性信号はPAGもしくはRPaに達すると考えられる。実験の最後に微小電気破壊により刺激部位をマークし、還流後の脳の凍結切片から刺激部位を同定した。

〔成績〕

まず電気刺激をVMHに加えると、T_{re}がほとんど変化しない状態でT_{bat}は上昇した。このVMH刺激によるT_{bat}

の上昇は、PO 加温中に同様の刺激を行ったときには抑制された。

その後、PO 加温の状態で cPAG に bicuculline を投与してから VMH 刺激を行ったが、T_{bat} は上昇しなかった。したがって cPAG は PO からの抑制性信号を受けておらず、BAT 熱産生調節に関しては PO-cPAG 間の経路はそれ程重要ではないと考えられる。

次に RPa に bicuculline を投与したところ、VMH 刺激なしでも T_{bat} は上昇した。さらに PO 加温の状態で bicuculline を再び投与したときも T_{bat} は著しく上昇した。T_{bat} が bicuculline 投与前のレベルに低下した後、PO 加温下で VMH 刺激を適用すると T_{bat} は上昇した。この VMH 刺激による T_{bat} 上昇は、bicuculline により PO の脱抑制が生じたために PO が加温状態にあるにも係らず生じたと考えられる。それゆえ、RPa は PO からの抑制性信号を受け取ることが示唆された。

〔総括〕

本研究では、RPa の bicuculline 投与だけで T_{bat} の上昇を示した。これは RPa が正常の体温下でも持続的に抑制性信号を受け取ることを示唆している。また BAT の活性化は、

1）VMH からの興奮性入力、2）PO からの抑制性入力、3）bicuculline の脱抑制（興奮）、が RPa においてバランス統制された結果であると考えられる。したがって、本研究結果は BAT 熱産生調節において PO からの抑制性信号が cPAG ではなく RPa に到達していることを示唆している。

論文審査の結果の要旨

「非ふるえ熱産生の脳内神経回路網の解析」を行っている。体温調節にはその温度センサーとして視索前野が重要である。しかしそこからどのような神経回路によって効果器反応が起こるのかはほとんど知られていない。そこで主論文では特に、ラットの褐色脂肪組織の非ふるえ熱産生反応について視索前野と尾側中脳中心灰白質または延髄縫線核間の機能的連絡を検討した。その結果、尾側中脳中心灰白質は視索前野から遠心性の抑制性信号を受けておらず、視索前野からは直接延髄の縫線核に信号が達することが明らかになった。本論文は体温調節の神経機構を解析する上で重要な知見を提供するものであり、保健学博士の学位授与に値するものと認められる。