The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Fos expression induced by warming the preoptic area in rats
Author(s)	吉田, 恭子
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43934
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

【11】

氏　　名	吉田恭子（よしだ きょうこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　17581　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 医学系研究科情報伝達医学専攻
学位論文名	Fos expression induced by warming the preoptic area in rats （体温調節にかかわる視束前野からの遠心性神経機構の解析）
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〕

恒温動物の体温は、自律性の熱放散反応（皮膚血管運動、発汗）、熱産生反応（ふるえ、非ふるえ熱産生）、そして行動によって調節されている。このような体温の恒常性は視床下部、特に視束前野を中心とする神経系の制御を受けて維持されていることはよく知られている。視束前野は温度感受部位として働き、体温調節効果器に遠心性の出力を送っている。だが、体温調節に関係する神経回路はほとんど未知で、特に体温調節における温度感受部位、そして求心路・遠心路の接点として重要な視束前野からの遠心性神経路についての情報はほとんどない。実際これまで体温調節の神経系を明らかにする研究の多くは、ラットの個体そのものを暑熱・寒冷暴露していた。そのため、暑熱・寒冷暴露に対する各効果器反応が遠心性の神経によるものか、あるいは求心性の神経によるものか断定することが不可能であった。また、これまでの実験で視束前野の局所加温・冷却を試みているものもあるが、技術上の問題から実験は麻酔下あるいは拘束下で行われてきた。そのため、純粋に体温調節反応のみの各効果器への遠心性の入力をとらえることは不可能であった。

そこで本論文の目的は、視束前野の温度変化に対する脳内の遠心性神経活性部位を明らかにするところにあった。ラット視束前野を無麻酔・無拘束下で局所的に加温する技術を開発し、その技術とFos蛋白発現を解析することによって、脳内の神経活性部位を検索した。

〔方　　法〕

実験は、すべてWistar系の♂ラットを用いて行った。Fos蛋白は、ストレスをはじめとする種々の感覚刺激により特定のニューロン群に発現する。今回得るFos発現は、視束前野の加温を反映するものでなくてはならない。他の刺激や外界のストレスを避けるため、ラットの飼育、実験とも同一の飼育ケージを用い、その環境に完全に慣れさせた。局所加温に用いた熱極は、外筒と内筒から成っている。外筒は加温を施す先端以外は絶縁されているため、高周波電流を流すことにより、先端部分のみの加温が可能である。視束前野の温度は内筒に張り付けた熱電対で測定した。実験2週間前、ネンブタール麻酔下でラットの視束前野吻側部付近に、熱極の外筒を慢性的に埋め込んだ。同時に、深部体温測定用のテレメータを腹腔内に埋め込んだ。熱極の内筒部分は、本実験の直前にとりつけた。実験当日、2

時間の安静期間を設けた後、熱極で局所的に視束前野付近を 41.5℃、30 分間加温した。温度刺激終了後、脳を還流・固定し、Fos 検索のため、免疫組織化学的処理を行った。実験は、ラットの中性温度域下である 22℃と、寒冷環境下である 5℃で行った。

〔 成　　績 〕

視束前野を局所的に加温すると、それに同期して深部体温が中性温度域下では約 2.7℃、寒冷環境下では約 3.4℃低下した。これは、視束前野を加温することにより、視束前野付近の温感受性ニューロンが活性化し、熱放散性の遠心性入力が末梢の効果器に入力されたためであると考えられる。つまり、熱極が正しく温度感受部位に位置していることがわかる。ラットの中性温度域下で視束前野を加温すると、主に視床下部視索上核および中脳中心灰白質吻側部に Fos 蛋白が発現した。視床下部視索上核は、特にバゾプレッシン含有細胞の存在する部分に Fos 蛋白が発現していた。このことは視束前野加温時に視床下部視索上核が水分保持に関与していることを示唆している。また、既に Zhang 等（1997）は、皮膚血管運動調節に関係する視束前野ニューロンが、その軸索を中脳中心灰白質吻側部に送ることを明らかにしている。今回の結果もそれを裏付けている。非ふるえ熱産生に関与していると考えられている視床下部背内側核では、寒冷環境下で発現していた Fos 蛋白が、視束前野の加温で抑制された。

〔 総　　括 〕

本論文は、視束前野を温度刺激することによって温度情報の入力を受ける部位を明らかにすることに成功した。すなわち以上の結果から、中性温度域下での視束前野の局所加温により、視束前野からの促進性の温度情報は、視床下部視索上核および中脳中心灰白質に入力され、唾液を塗布するための水分保持、あるいは皮膚血管拡張といった熱放散反応に働き、また寒冷環境下での視束前野の加温により、ラットが非ふるえ熱産生を起こすことによって活性されていた視床下部背内側核に、抑制性の温度情報が入力されることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は体温調節の最高中枢である視束前野からの遠心性神経機構を明らかにしたものである。これまでの体温調節に関係するニューロンの活動を解析する研究では動物全体を寒冷・暑熱曝露することが多かった。この方法では得られるニューロンの反応が遠心性の神経によるものか求心性の神経によるものか断定することが不可能であった。このため本研究では、無麻酔無拘束下のラットに高周波を用いて視束前野を局所加温し、その時の脳内活性部位の検索を行った。その結果、視束前野を加温すると、内側視束前野、視床下部室傍核大細胞群、視床下部背内側核、中脳中心灰白質にその温度刺激と対応する温度信号が投射していることが示唆された。すなわちこの研究は体温調節の中枢である視束前野を局所加温することによって求心性の神経系の入力を考えることなく遠心性の神経系の働きのみを見事に捕らえることに成功している。本論文は体温調節の神経機構を解析する上で有用な解析法を提供するものであり、学位の授与に値するものと考えられる。