



Title	Fos induction in the amygdala by vestibular information during hypergravity stimulation
Author(s)	中川, あや
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45266">https://hdl.handle.net/11094/45266</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	中川あや
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第18541号
学位授与年月日	平成16年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学位論文名	Fos induction in the amygdala by vestibular information during hypergravity stimulation (過重力負荷時の前庭刺激による扁桃体 Fos 活性について)
論文審査委員	(主査) 教授 久保 武 (副査) 教授 吉峰 俊樹 教授 祖父江憲治

#### 論文内容の要旨

##### 【目的】

重力変化は動揺病を引き起こす刺激の一つであり、無重力による宇宙酔いはその代表である。我々は Pica (異味症) を指標としたラット動揺病モデルを確立し、過重力負荷による動揺病発症の神経機序を検討してきた。動物が異常な重力環境にさらされた場合、前庭入力、視覚入力、体性感覚入力のミスマッチが高次中枢で起こり最終的に動揺病を発症すると考えられる。空間認知に関わる海馬や自律神経中枢である視床下部、快・不快の判断と学習に関わる扁桃体が動揺病に関与する脳内部位と考えられているが、未だその詳細は明らかではない。動揺病の発症には前庭情報が必須であるが、単に強い前庭入力が動揺病をひき起こすのではなく、同一刺激でもその発症には個体差があり、慣れの現象もあることより、動揺病発症における高次中枢は単なる情報統合でなく、複雑な認知を担っていることが予想される。

我々は両側扁桃体破壊ラットでは、過重力負荷による動揺病がほとんど起こらないことを報告し (Uno A ら, *Acta Otolaryngol* 2000)、扁桃体が動揺病発症に関与することを示唆したが、これまで前庭情報の扁桃体への入力は明らかではなかった。

本研究では Fos 抗体を用いた免疫組織学的手法により、ラットに過重力負荷を与えた場合に活性化される脳内部位を特に扁桃体に注目して検討した。

##### 【方法ならびに成績】

Fos 蛋白を神経活性化の指標とし、2G の過重力負荷が扁桃体に及ぼす影響について正常ラットコントロール群、両側内耳破壊 (BL) 群、鼓索神経切断 (Sham-ope) 群に対して過重力負荷を行った場合と、過重力負荷装置から発生する音刺激のみ与えた群 (Noise) について検討した。また、正常ラットに過重力を 3 時間 (3h2G)、24 時間 (24h2G)、3 日間 (3d2G)、1 週間 (1w2G)、2 週間 (2w2G) 負荷した群、2 週間過重力負荷後 3 時間通常重力に暴露させた (2w2G-3h1G) 群に分けて検討した。

その結果、Noise、BL 群と比べて、3h2G、24h2G、Sham-ope 群の扁桃体中心核・前庭神経核・孤束核に Fos 陽性細胞を多く認めた。前庭神経核での Fos 蛋白発現は前庭刺激による活性化と考えられ、嘔吐中枢の一つである孤束

核での Fos 蛋白発現は動揺病の主症状である嘔吐や自律神経症状との関連を示唆すると考えられる。扁桃体では中心核に特異的に Fos 蛋白が発現し、拘束などの非特異的ストレスでは外側基底核が活性化されることより、過重力負荷による中心核での Fos 蛋白発現は動揺病に特異的に誘導されたと考えられる。BL 群では同時に鼓索神経障害による味覚異常が扁桃体 Fos 蛋白発現を誘導した可能性もあるが、鼓索神経のみを切断した Sham-ope 群でも過重力負荷により扁桃体の神経活性化が誘発されることより、この現象は前庭特異的であると結論できる。

また、過重力負荷が長期に及ぶと前庭神経核、扁桃体中心核共に Fos 陽性細胞数は減少するが、扁桃体中心核における減少の方がより早い (3d vs 1w)。つまり、過重力負荷による前庭刺激は続いているにも関わらず、扁桃体には時間と共に慣れの現象が起こることが確認された。

また、2w2G-3h1G 群では、一部の動物では扁桃体に多数の Fos 陽性細胞を認めたが、全体としては有意な変化はみられなかった。過重力に適応後通常重力に戻す刺激は、無重力負荷を simulate できると考えるが、この刺激に対する動物の反応は個体差が大きいのと思われる。

#### 【総括】

扁桃体は学習・情動の中核であり様々な情報を集め、快・不快の判断を行い、さらに上位の島や分界条、嘔吐中枢である孤束核、自律神経中枢である視床下部などに投射する。本実験より過重力負荷による動揺病刺激は扁桃体を活性化することが示された。視覚、体性感覚も扁桃体に入力することより、これらの感覚入力、前庭入力が統合され、その出力が孤束核や視床下部を介して動揺病を引き起こすのではないかと考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

動揺病（悪心、嘔吐、冷や汗など）の発症には前庭情報が必須であるが、その発症機序は未解明である。異味症を指標としたラット動揺病モデルを用いて、両側扁桃体破壊ラットが動揺病を起こさないことが証明されている。扁桃体が動揺病発症に関与することが示唆されるが、これまで前庭情報の扁桃体への入力は明らかではなかった。

本研究では Fos 蛋白を神経活性化の指標とし、前庭刺激がラット扁桃体を活性化させるかについて検討した。その結果、過重力負荷装置から発生する音のみ負荷された群、両側内耳破壊後に過重力負荷された群と比べて、3時間の過重力を負荷された群の、扁桃体中心核、前庭情報が入る前庭神経核・嘔吐中枢の一部である孤束核の Fos 陽性細胞が有意に増加していた。拘束ストレスでは外側基底核が活性化されることより、過重力負荷による中心核での Fos 蛋白発現は動揺病特異的に誘導されたと考えられる。また、過重力負荷が長期に及ぶと前庭神経核より早く扁桃体中心核 Fos 陽性細胞が減少し、慣れの現象がそれぞれ独立して起きていることが示唆された。また、2G 環境に2週間慣らした後に 1G 環境に3時間戻した重力減少群では、Fos 陽性細胞の増加傾向を認め、過重力環境に慣れた動物には減重力も刺激となることがわかった。以上より、扁桃体が前庭刺激で活性化され動揺病発症に関与することが示され、この研究は学位の授与に値すると考えられる。