

## 論文の内容の要旨

論文題目 走行運動の発現における視床下部腹内側核の役割に関する研究

氏名 成田和巳

視床下部は神経性あるいは液性の情報を統合し自律神経系や内分泌系を介して循環、代謝などの自律機能を調節するとともに、様々な行動発現を制御することによって内部環境の恒常性を維持している。中でも、視床下部腹内側核 (VMH) は交感神経系の高次中枢として末梢の交感神経活動を調節するとともに、ブドウ糖受容ニューロンを含み摂食行動の発現に関与し、またエストロゲン受容体が発現し雌性性行動発現の調節にも関与するなど自律性反応や行動の調節に関わる部位である。

ラットにおいて VMH には走行運動を誘起する神経機構が存在することも見いだされている。VMH に GABAA 受容体の阻害薬であるビククリンを投与すると走行運動が誘発される。一方 VMH を電気刺激すると攻撃、逃避、ジャンピングといった複数の行動が発現するが、VMH をビククリンで刺激したときに発現する走行運動はそれらの他の行動を伴わない定型的な走行行動のみが発現する。また障害物をよけるなど調和のとれた走行行動でもある。ここで走行運動の発現に関与する VMH 内の神経細胞を視床下部走行ニューロンと命名したい。

上述したように VMH が内部環境の変化を受容していることを考えると、同じ部位に存在する視床下部走行ニューロンも同様にさまざまな内因性のシグナルを受容し走行運動の発現を調節している可能性が考えられる。そして視床下部走行ニューロンの機能が解明されれば、走行運動の発現を引き起こす原因や因子のニューロンレベルでの解明が期待できる。そこで本論文では成熟ラットを用い第一章で視床下部走行ニューロンの興奮性を調節する神経伝達物質の検討を行い、第二章では視床下部走行ニューロンから発せられる走行運動発現に関わる神経伝達経路の解明を、第三章では視床下部走行ニューロンと自律機能の関連の検討を行い、第四章において夜行性動物であるラットの暗期自発運動と視床下部走行ニューロンの関与を検討した。そして最後にラットにおける自発運動の発現に果たす視床下部走行ニューロンの役割に関して考察を行った。

視床下部走行ニューロンの興奮性の調節に抑制性神経伝達物質である GABA の関与が明らかとなっている。しかしニューロンの興奮性の調節が抑制性神経伝達物質のみにより行われているとは考えにくい。そこで第一章では視床下部走行ニューロンによる走行運動の発現に、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の関与の検討を行った。その結果 VMH にグルタミン酸受容体サブタイプの一つである non-N・メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA)

受容体の作動薬であるカイニン酸を投与したところ、走行運動が誘起されることが示された。しかし他の non-NMDA 受容体作動薬であるキスカル酸、また NMDA 受容体作動薬の NMDA では走行運動は誘発されなかった。次にカイニン酸と GABA を VMH 内に同時投与したところ、GABA はカイニン酸により誘起される走行運動を抑制しなかった。一方 VMH 内ピククリン投与により誘起される走行運動は non-NMDA 受容体阻害薬の同時投与により抑制された。これらの結果より、VMH においてはカイニン酸型グルタミン酸受容体を介して走行運動の発現をもたらすこと、また走行運動発現に関わる VMH 内のグルタミン酸の放出は GABA によるシナプス前抑制を受けていることが示唆された。

従来の知見より歩行・走行運動の制御には大脳皮質を頂点として大脳基底核、中脳、小脳、延髄そして脊髄に至る特定の神経機構が関与していることが明らかとなっている。特に不確帯一視床下核領域 (ZI-STH) には視床下核歩行誘発野が、また脚橋被蓋核一楔状核領域には中脳歩行誘発野が存在し、両領域ともに歩行・走行運動の発現に関与する部位であることが明らかとなっている。そこで第二章では視床下部走行ニューロンから発せられる走行運動発現のためのコマンドが両領域に伝達され走行運動に至っているか検討を行った。その結果、片側 VMH のカイニン酸投与により誘起される走行運動は、同側の ZI-STH をあらかじめ破壊しておくことで抑制されること、VMH 内カイニン酸投与により同側の ZI-STH の多ニューロン発火活動 (MUA) が増加すること、さらに ZI-STH への NMDA 受容体阻害薬の投与により、視床下部走行ニューロン由来の走行運動の発現が抑制されることが示された。また中脳の脚橋被蓋核一楔状核領域の破壊により、視床下部走行ニューロンをカイニン酸により刺激したときに引き起こされる走行運動の発現が抑制されることが示された。VMH からの神経投射は同側の視床下核に達していること、一方脚橋被蓋核一楔状核領域には達していないことが報告されている。以上の結果より視床下部走行ニューロンの興奮は同側の ZI-STH に伝達され走行運動を引き起こしていること、また視床下部走行ニューロン由来の走行運動発現に関わる ZI-STH での神経伝達には NMDA 型グルタミン酸受容体が関与していることが示された。また脚橋被蓋核一楔状核領域は視床下部走行ニューロンからの興奮を間接的に受け走行運動の発現に関与していることが示唆された。

運動には循環、呼吸器系などの自律性変化が伴って発現する。また VMH は交感神経中枢の一つであり、特にエネルギー代謝の調節に深く関わっていることが知られている。そこで第三章では視床下部走行ニューロン由来の走行運動にエネルギー代謝の変化が伴って発現しているか検討した。その結果、カイニン酸の VMH 内投与により走行運動が誘発されるとともに血糖値および血漿カテコラミン濃度が上昇することが示された。この血中エネルギー基質の増加が、末梢のエネルギー消費の増大が中枢にフィードバックすることにより誘起されるのか、あるいは VMH が運動発現と同時にエネルギー基質供給のための指令を出しているのかを検討した。そのためウレタン麻酔で走行運動発現を阻止した条件下でカイニン酸を VMH に投与したところ、血糖値および血漿カテコラミン濃度の上昇が観察された。これらの結果より、VMH 内カイニン酸投与により走行運動の発現と同時に交

感神経系が賦活され血糖値が上昇することが示された。

一方, VMH による交感神経系の賦活と血漿カテコラミン濃度の上昇には VMH 内ノルアドレナリン作動性機構が関与していることが知られている。そこで無麻酔ラットの VMH にカイニン酸と同時にアドレナリン受容体阻害薬を投与した。その結果, 走行運動発現は妨げられなかったが血漿カテコラミン濃度の上昇は抑制された。このことより, 視床下部走行ニューロン由来の走行運動に付随して発現する交感神経系の賦活には VMH 内ノルアドレナリン作動性機構が関与していると考えられた。VMH へのノルアドレナリン作動性神経投射は脳幹ノルアドレナリンニューロン群由来であることが知られている。そこで MUA を用い脳幹ノルアドレナリンニューロン群の電気活動を検討したところ, VMH 内カイニン酸投与により延髄の A1 ノルアドレナリンニューロン群が存在する領域の MUA が上昇することが示された。また片側の VMH 内カイニン酸投与により反対側の VMH においても MUA の上昇が観察された。片側の VMH から反対側の VMH への直接の神経投射の存在は確認されていない。そこで A1 に神経伝達の阻害薬であるコバルトを前投与し片側 VMH にカイニン酸を投与したところ, 反対側 VMH の MUA の上昇は抑制されることが示された。これらの結果より VMH 内カイニン酸投与は走行運動を誘発するとともに, 脳幹の A1 ノルアドレナリン神経細胞群を興奮させること, さらに A1 ノルアドレナリン神経細胞群の興奮は VMH におけるノルアドレナリン放出を増加させ, 交感神経系の調節に関与する神経細胞の興奮, そして代謝変化を引き起こしているという仮説が考えられた。

第四章では, 視床下部走行ニューロン由来の走行運動が果たす役割を解明するために, 夜行性動物であるラットの暗期自発運動の発現調節に対する視床下部走行ニューロンの関与を検討した。そのため暗期開始直前に両側の VMH に GABAA または GABAB 受容体作動薬を投与したところ, GABAA 受容体作動薬により直後の暗期 1 2 時間の自発運動の発現が抑制されることが示された。夜行性の行動発現は概日リズムを形成しており, ラットを含む哺乳類では概日リズムを発信する中枢は視交叉上核に存在していること, また視交叉上核から VMH には直接の神経投射が存在することが明らかとなっている。これらのことより, 視床下部走行ニューロンは暗期自発運動の発現に関与していることが示唆された。また視交叉上核から発信された概日リズムは, おそらく視床下部走行ニューロンに伝達され, VMH 内の GABAA 受容体介して自発運動の概日リズムを形成している可能性が考えられた。

本論文の結果より, 視床下部走行ニューロンはグルタミン酸による興奮性と GABA による抑制性の調節を受けていること, そして ZI-STH に興奮性の出力を伝達し走行運動の発現を引き起こすとともに, 脳内ノルアドレナリン作動性機構を介し交感神経系を賦活し血中エネルギー基質の増加を引き起こしていることが示唆された。また暗期自発運動の発現には視床下部走行ニューロンが重要な役割を果たしていることが示された。

VMH には様々なホルモン受容体や血糖値の変化に反応する神経細胞が存在している。また視交叉上核や辺縁系からの神経入力も豊富に受けている。おそらく視床下部走行ニュー

一ロンはこれらの入力を受容し、動物の基本的な運動である走行運動の発現調節を行うことにより、種や個体の維持に重要な役割を果たしていると考えられる。