

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 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て自律神経系や内分泌系の機能を調節するとともに、様々な行動の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機能するとともに、摂食行動や性行動の発現調節に関与している。ラットにおいては VMH に定型的な走行運動を誘起する神経機構（視床下部走行ニューロン）が存在することが見いだされている。本論文は、この視床下部走行ニューロンによる走行運動発現機序やその生物学的意義の解明を目指したものである。緒論で研究の背景や目的を論じた後、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、第二章で視床下部走行ニューロンから走行運動発現に至る神経伝達経路、第三章で視床下部走行ニューロンとエネルギー代謝調節機構の関連、第四章で自発運動の日周期性に対する視床下部走行ニューロンの関与をそれぞれ検討し、最後に総括において自発的走行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総合的な考察を行っている。

第一章では視床下部走行ニューロンの興奮性に対する興奮性神経伝達物質（グルタミン酸）および抑制性神経伝達物質（GABA）の作用について、それぞれの受容体阻害薬の VMH 内投与などにより詳細に検討した。その結果、視床下部走行ニューロンはカイニン酸型グルタミン酸受容体を介して興奮すること、さらに VMH における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。

第二章では視床下部走行ニューロンから発せられるコマンドの伝達経路について検討を行った。その結果、VMH へのカイニン酸投与により誘起される走行運動は、視床下核歩行誘発野（SLR）の破壊あるいは同部位への NMDA 受容体阻害薬の投与により抑制されることが示された。また中脳歩行誘発野（MLR）の破壊によっても、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。これらの結果より、視床下部走行ニューロンは SLR および MLR を介して走行運動を発現さ

せること、視床下部走行ニューロンから SLR への神経伝達には NMDA 型グルタミン酸受容体が関与していることが示唆された。

第三章では視床下部走行ニューロン由来の走行運動中のエネルギー代謝について検討し、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を示した。ウレタン麻酔で走行運動発現を阻止した条件下でも同様に血糖値および血漿カテコラミン濃度の上昇が観察され、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。さらに、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により交感神経系を興奮させ、代謝の変化を引き起こしていることが示唆された。

第四章では、ラットの暗期自発運動の発現に対する視床下部走行ニューロンの関与を検討した。その結果、暗期開始直前に VMH に GABA_A 受容体作動薬を投与することにより直後の暗期 12 時間の自発運動の発現が抑制されることが示された。概日リズムを発信する中枢は視交叉上核に存在すること、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。これらのことから、視交叉上核から発信された概日リズムは GABA_A 受容体を介して視床下部走行ニューロンに伝達され、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。

以上、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 による抑制性の相反的な調節を受けていること、そして視床下核や中脳の歩行誘発野に興奮性の出力を伝達して走行運動を誘起するとともに、脳内ノルアドレナリン作動性機構を介して交感神経系を賦活し、血中エネルギー基質を増加させていることが示唆された。また、自発運動の概日リズム発現にも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 には様々な液性情報に反応する神経細胞が存在するとともに、視交叉上核や辺縁系からの神経性入力も豊富に受けている。視床下部走行ニューロンはこれらの入力を統合し、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た。本研究で得られた知見は、哺乳類の運動発現機構に関する比較生物学的理解を深めるとともに、伴侶動物の問題行動の防止などにも貢献するものと考えられ、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。