HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	暑熱環境下での行動調節における内側前頭前皮質の役割 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	井門, 愛理
Citation	北海道大学. 博士(臨床薬学) 甲第13619号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/73877
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Airi_Ido_abstract.pdf (論文内容の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（臨床薬学）　　氏　名　井門 愛理

学 位 論 文 題 名

暑熱環境下での行動調節における内側前頭前皮質の役割

温度は、様々な生理機能に影響を与え、生体の恒常性維持において重要な因子の一つである。恒常性を維持するための体温調節反応は、行動性体温調節反応と自律性体温調節反応の 2 つに分類されている。これまで、自律性体温調節反応については、皮膚における温度刺激受容に関わる温度受容体の分子メカニズム、皮膚から中枢へと感覚情報が伝達・処理されるメカニズムなど、多くの研究がなされてきた。一方、行動性体温調節反応については、その神経メカニズムの基盤には環境温度に起因する快・不快情動があると考えられるが、環境温度による快・不快情動生成の神経機構の詳細は明らかにされていない。これまでの齧歯類を用いた先行研究では、気温の変化に対する各脳領域における神経活動の検討や、床面温度（接触温度）に対する嗜好性を検討することで、行動性体温調節反応のメカニズムの解明が試みられてきた。しかし、我々が日常生活の中で行っているような気温に関連した温度選択行動のメカニズムはほとんど研究されていない。そこで本研究では、気温の上昇に伴う動物の温度選択行動の変化を解析することにより、行動性体温調節反応のメカニズム解明を目指した。

第 1 章では、暑熱環境への曝露に伴う動物の温度選択行動の変化から行動性体温調節反応を評価する実験系の構築を行った。すなわち、気温が 28℃の室温環境あるいは 40℃の暑熱環境において、25℃の床面（Cold プレート）および 35℃の床面（Hot プレート）上での滞在時間を計測することで温度選択行動を評価できると考え検討を行った。1）室温環境に比較し暑熱環境では、Cold プレートでの滞在時間が増えること、2）暑熱環境下における温度選択行動中の動物の体温を計測したところ、暑熱環境曝露開始と同時に体温は上昇し、その後、Cold プレート滞在時間が増加するにつれて体温が徐々に下降すること、3）両方のプレートを 35℃（Hot プレート）に設定した場合、暑熱環境曝露開始とともに上昇した体温は低下せず、体温はより高くなる傾向が見られることが明らかになった。以上より、動物が Cold プレート上に滞在することで体温調節をしている可能性が示され、本実験系を用いることにより暑熱環境に対する行動性体温調節反応を検討できるものと考えられた。

第 2 章では、先ず、c-Fos タンパク質発現を指標として暑熱環境下で神経活動が上昇する脳領域の探索を行った。その結果、暑熱環境下で内側前頭前皮質（medial prefrontal cortex: mPFC）において神経活動が上昇していることを示唆する結果が得られた。そこで、DREADD（Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drug）システムを用いて mPFC における神経活動を人工的に抑制し、第 1 章で構築した温度選択行動試験を行ったところ、対照群に比べて mPFC 神経活動を抑制した群では、Cold プレート嗜好性のばらつきが大きくなり、室温環境下と暑熱環境下における Cold プレート嗜好性の有意な差が見られなくなった。以上から、mPFC 神経活動抑制によって温度選択行動が障害される可能性が考えられた。

第 3 章では、行動調節に重要な役割を持つことが知られる中脳水道周囲灰白質（periaqueductal gray: PAG）に着目し、PAG に投射する mPFC 神経細胞の温度選択行動中の活動をファイバーフォトメトリー法によって *in vivo* で継時的に計測した。その結果、PAG に投射する mPFC 神経細胞は、暑熱環境において、Cold プレート滞在時に比較し Hot プレート滞在時に活動が上昇することが明らかとなった。暑熱環境下においては Hot プレート上の方がより不快な環境であると

考えられることから、mPFC 神経細胞活動上昇は不快情動の惹起あるいは亢進による可能性が考えられた。あるいは、当研究室のこれまでの研究から mPFC-PAG 経路の活性化により探索行動が増加することが示唆されていることから、より良い温度環境を得るための探索行動を亢進させるために mPFC 神経細胞活動が上昇している可能性も考えられた。また、室温環境において Hot プレートから Cold プレートに移動した場合に神経活動が有意に上昇していた。これは、嗜好性が高いプレートから嗜好性が低いプレートに移動する際に mPFC-PAG 経路がより活性化することを示している。この結果の生理的意義について明らかにするためにはさらなる検討が必要である。

以上、本研究では、気温に関連した温度選択行動の神経機構を解析するための実験系を新たに構築し、その実験系を用いて、mPFC 神経細胞が温度選択行動に関与する可能性を示した。本研究により構築した実験系および本研究結果は、生体の恒常性維持に重要である行動性体温調節の神経機構の解明に役立つことが期待される。