



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Effects of hyperglycemia on neuronal activity in the nucleus tractus solitarius and the area postrema [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	播磨, 美樹
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第12168号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62226
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Miki_Harima_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称

博士（歯学）

氏 名 播 磨 美 樹

主査 教授 北 川 善 政

審査担当者 副査 教授 舩 橋 誠

副査 教授 鈴 木 邦 明

学 位 論 文 題 名

Effects of hyperglycemia on neuronal activity in the nucleus tractus solitarius and the area postrema

（孤束核および最後野のニューロン活動に対する血糖値上昇の影響）

審査は、審査担当者全員出席の下、学位申請者が論文内容の要旨を説明し、その内容ならびに関連事項について口頭試問する形式で行った。学位申請者より説明された提出論文の概要は以下のとおりである。

本研究は摂食調節機序における糖定常説の中枢および末梢のメカニズムの詳細を解明することを目的として行った。血糖値変化は中枢のグルコース応答性ニューロンと、末梢の肝門脈グルコースセンサーによって監視されており、その情報が摂食の調節中枢である視床下部へ伝達されて食欲が制御される。脳幹部の孤束核と最後野におけるグルコース応答性ニューロンは、循環血液中のグルコース動態の液性および神経性の情報を受容し、これらを統合して自律系の反射を惹起すると共に、統合された血糖値情報を視床下部へ伝達する役割を担っているとされる。しかし、血糖値上昇に伴って生じる脳幹部グルコース応答性ニューロンの *in vivo* の条件下における活動変化については不明な点が多く残されている。そこで、実験動物において血糖値の経時的変化を生じさせ、それに随伴して生じる脳幹部のニューロン活動の変化を測定し、得られたデータについて統計学的に解析を行った。

実験動物として SD 系雄性成体ラットを用いた。はじめに、自由飲水下における 24 時間の絶食とそれに続く 1.1 M グルコース溶液投与（10 ml/kg 体重 i.p.）を行った場合の血糖値の経時的変化について測定を行った。絶食により血糖値は約 65 mg/dl まで低下し、グルコース溶液投与により著明な血糖値上昇（投与から 15 分後で約 280 mg/dl）を認め、グルコース溶液投与から 90 分後には、絶食直前の血糖値レベル（約 98 mg/dl）まで低下した。対照群（生食投与）においては血糖値レベルの大きな変動を認めなかつ

た．次に、上述と同じ条件で実験動物にグルコース溶液を投与し、溶液投与 2 時間後に麻酔下にてパラホルムアルデヒド溶液を用いて灌流固定を行い、免疫組織化学的手法により脳幹部の c-Fos タンパク発現細胞について解析を行った．グルコース投与群の孤束核における c-Fos 陽性細胞数には、生食投与群と比べて有意な増加が認められた．一方、最後野における c-Fos 陽性細胞数は、両群間に統計学的な有意差は認められなかった．これらの結果から、孤束核においては血糖値上昇によりニューロンの活動が著明に亢進することが明らかとなった．また、最後野は孤束核との密な神経連絡を有する脳部位であるが、孤束核とは異なり血糖値上昇に伴う有意なニューロン活動亢進は起こらないことが明らかとなった．糖定常説に関わる脳幹レベルにおける摂食調節機序の詳細を明らかにするためには、最後野と孤束核におけるグルコース応答性ニューロンの分布密度や迷走神経の直接投射の割合などの局所解剖学的な差異による影響、血液中の食欲関連物質動態および浸透圧変化の影響等についての解析が必要であることが分かり、今後の課題となった．なお、申請者からこれらの疑問点の解明に向けた現在実行中の追加実験（浸透圧変化の影響についての検証実験、迷走神経切除ラットにおけるグルコース、マンニトール投与時の脳幹部ニューロン活動の測定）について、現在得られている結果の一部が説明され、今後の研究についての展望が示された．

研究内容および関連事項についての質問は以下のとおりである．

- 1) 肝門脈グルコースセンサーの詳細
- 2) 摂食調節における視床下部と脳幹部の関係におけるヒエラルキーの有無
- 3) グルコース投与量の決定経緯とその妥当性
- 4) 飼育環境の明暗サイクルの詳細とその妥当性
- 5) c-Fos 蛋白を神経活性のマーカーとして選択した目的および検出方法の詳細
- 6) 孤束核と最後野の神経連絡から推察される神経活動の相同性変化に関する考察
- 7) 迷走神経の孤束核と最後野に対する投射の解剖学的な比率
- 8) 血糖値測定と c-Fos 蛋白定量を異なる動物で行った理由
- 9) 今後の課題と展望．

以上の質問に対して、申請者から適切かつ明快な回答および説明が得られ、研究の立案と遂行ならびに結果の収集とその評価について、申請者が十分な能力を有していることが確認された．申請者の研究内容は糖定常説における脳幹部グルコース受容性ニューロンの機能的役割を解明する上で極めて有益であり、また、学位申請者は関連学問分野における十分な知識を有していると判断された．よって審査員一同は申請者が博士(歯学)の学位を授与されるに相応しいと判定した．