



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	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
Author(s)	播磨, 美樹; 久留, 和成; 平井, 喜幸 他
Citation	北海道歯学雑誌, 38(2), 152-157
Issue Date	2018-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/68800
Type	journal article
File Information	38_02_04_Harima.pdf



原 著

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

播磨 美樹^{1, 2)} 久留 和成²⁾ 平井 喜幸²⁾ 前澤 仁志²⁾,
北川 善政¹⁾ 船橋 誠²⁾

抄 録：生体内における脳幹部ニューロンのグルコース受容性を検討する際に、血糖値の経時的変化と脳幹部のニューロン活動を同時に定量評価した知見が必要であった。そこで本研究では、グルコースを腹腔内投与することによって人為的に血糖値を上昇させ、その時の孤束核および最後野ニューロン活動の変化をc-Fosタンパクの発現を指標にして定量評価を行った。24時間絶食させたSD系雄性ラット（体重250-500 g）に、1.1 Mグルコース含有生理食塩水または生理食塩水を腹腔内注射（10 ml/kg 体重）して、経時的に血糖値を測定したところ、血糖値は速やかに上昇し、投与して15分後には最大になり、90～120分後には下降して正常値へ戻った。グルコース溶液または生理食塩水を腹腔内注射して2時間後にウレタン麻酔下にて灌流固定を行い、脳を摘出して厚さ35 μ mの前額断標本を作成し、c-Fosタンパクの免疫染色を行い解析した。c-Fos陽性細胞数を計測した結果、孤束核では、生理食塩水を投与した対照群に対してグルコース投与群においてc-Fos陽性細胞数の有意な増加を認めた。最後野では、グルコース投与群においてc-Fos陽性細胞数の増加傾向を認めたが、統計的有意差は認められなかった。これらの結果から、血糖値上昇によって、孤束核では多数のグルコース応答性ニューロン、または血糖値上昇に伴って二次的に増加した食欲関連ペプチド等に反応するニューロンの活動が亢進したことが示唆された。また、グルコース投与により生じる最後野ニューロンの活動は、孤束核と並行して変化しないことも明らかとなった。

キーワード：孤束核、最後野、グルコース、血糖値

緒 言

中枢神経系のニューロン群が、血中グルコース濃度（血糖値）の低下により空腹感を惹起して摂食行動を開始させ、反対に血糖値が上昇すると満腹感を惹起して摂食行動を停止させることは、摂食行動を調節する重要な機序のひとつであり、糖定常説としてよく知られている。生体における血糖値には動的恒常性があり、食事により一時的な血糖値上昇が生じ、絶食により低血糖を生じる。末梢における血中グルコース濃度の監視は主に肝門脈のグルコースセンサーによって行われており、その情報は迷走神経求心路によって中枢へ伝えられる¹⁾。迷走神経求心路は孤束を通り孤束核へ投射するものに加えて、最後野への直接投射も認められる²⁾。末梢からの血糖値の情報はその後、脳幹から視床下部の摂食調節関連領域へ伝達され、視床下部ニューロンの神経活動が変調されると、低血糖時に空腹感を、高血糖時に満腹感を生じさせる³⁾。迷走神経を介する血糖

値変化の情報に加えて、視床下部および脳幹部の孤束核と最後野にはグルコース応答性ニューロンが存在し、血中や脳脊髄液中のグルコース濃度の変化に対して応答する⁴⁻⁷⁾。孤束核および最後野は迷走神経の中継核であり、また視床下部への神経投射も存在し、循環血液中のグルコース動態の液性情報と迷走神経を介する神経性のグルコース動態の情報を統合すると共に、視床下部のニューロン活動を修飾することにも関与して、摂食行動の調節機構において重要な役割を果たしていると考えられている⁸⁾。

近年、最後野のグルコース応答性ニューロンの中に、食欲抑制作用を示すペプチドであるコレシストキニンやアミリンに対しても応答性を示すニューロンが存在することが*in vitro*の動物実験によって証明された^{7, 9)}。また、最後野は悪心・嘔吐を引き起こす化学受容器引き金帯としてもよく知られており、最後野のニューロン活動と摂食抑制機序との関連についても研究が進められている¹⁰⁻¹²⁾。一方、孤束核のグルコース応答性ニューロンの中には、やはり食

¹⁾〒060-8586 札幌市北区北13条西7丁目

北海道大学大学院歯学研究院 口腔病態学分野 口腔診断内科教室（主任：北川 善政 教授）

²⁾〒060-8586 札幌市北区北13条西7丁目

北海道大学大学院歯学研究院 口腔機能学分野 口腔生理学教室（主任：船橋 誠 教授）

欲関連ペプチドである α -メラニン細胞刺激ホルモンに対しても応答性を示すニューロンが存在することが *in vitro* の動物実験によって証明された¹³⁾。

糖代謝に関する研究においては、*in vivo* 条件下における動物実験も多数行われており、2-デオキシグルコースや2,5-アンヒドロ-D-マンニトールなどの血液脳関門を通過する性質を持ちながら生体にとってエネルギー源とならない各種の糖が、中枢のニューロン活動へ与える影響について解析が行われてきた¹⁴⁻¹⁶⁾。また、グルコース代謝に関連する消化管ホルモンであるインスリン、グレリン、グルカゴン様ペプチド-1、コレシストキニンなどの中枢ニューロンに対する作用についても多くの研究成果が報告されている¹⁷⁻²⁰⁾。

しかし、グルコース投与に伴う血糖値変化を経時的に測定し、脳幹部の神経活動の変化を解析した研究については報告がなく、これについては生体内における脳幹部のグルコース受容性を検討する上で不可欠な解明すべき点として残されていた。そこで、本研究は摂食調節に関与する脳幹部のグルコース応答性ニューロンの活動が血糖値変化に対して実際の生体内においてどのように変化するかを定量評価し、摂食調節機序における脳幹部ニューロンの役割の全容解明に寄与するために行った。

材 料 と 方 法

本研究における全ての実験は国立大学法人北海道大学動物実験に関する規程（平成19年4月1日海大達61号）に従って行った。

1. 実験動物

Sprague-Dawley系雄性ラット（体重250-500 g）を、1～4週間環境への馴化とハンドリングを兼ねた予備飼育を行い各実験に使用した。予備飼育期間は、飼育室を室温 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $50 \pm 10\%$ に保ち、12時間の明暗サイクル（明期7:00-19:00、暗期19:00-7:00）に維持し、ラットは個別にプラスチックケージで飼育し、固形飼料（日本クレア）と蒸留水を自由に摂取させた。

2. 絶食と糖負荷

実験動物に対して自由水摂取下において24時間の絶食をさせた後、直ちに腹腔内注射によって1.1 Mグルコース溶液（D(+)-glucoseを生理食塩水に溶解）を体重当たり10 ml投与したものをグルコース群（6匹）とし、また、同量の生理食塩水（10 ml/kg 体重）を投与したものを対照群（6匹）として実験を行った。

3. 血糖値の測定

ラットの尾静脈より採血し、血糖値測定器（グルテスト

Neoアルファ、三和化学研究所）を用いて血糖値の測定を行った。測定は、絶食開始直前の血糖値（随時血糖値）、24時間絶食後（空腹時血糖値）、および各溶液投与15、30、60、90、120分後の血糖値をそれぞれ2回ずつ計測し、各条件下における血糖値としてこれらの平均値を算出した。

4. 神経活動の解析

各溶液を腹腔内注射した後（対照群9匹、グルコース群11匹）、2時間後にウレタン麻醉（1 g/kg体重、腹腔内注射）を施し、0.1 Mリン酸緩衝液で調整した4 %パラホルムアルデヒド用いて灌流固定を行った。その後、脳幹を摘出し、4 %パラホルムアルデヒドにてさらに1日浸漬固定したのち0.02 Mリン酸緩衝生理食塩水（phosphate buffered saline : PBS）にて十分に洗浄後、切片作製時まで4 $^\circ\text{C}$ でPBS中に保存した。マイクロスライサー（DTK-3000 W、堂阪イーエム）を用いて最後野および孤束核を含む冠状断脳スライス標本（厚さ35 μm ）を作製した。標本は0.3 %過酸化水素水/メタノール溶液で内因性ペルオキシダーゼの不活化を行い、ブロッキング剤（Blocking one Histo、ナカライテスク）にて非特異的抗原-抗体反応が生じるのを阻害した後、一次抗体として抗c-Fos抗体（rabbit polyclonal antibody, 1 : 2500, SantaCruz Biotechnology Inc.）を35 $^\circ\text{C}$ で一晩、反応させた。続いてビオチン標識抗ウサギIgG抗体（Biotinylated Anti-Rabbit IgG 7.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, VectorLaboratories）を35 $^\circ\text{C}$ で1時間反応させた後、アビジン-ビオチン標識複合体（Vectastain Elite ABC kit, Vector Laboratories）を室温で1時間反応させた。DAB（3,3'-diaminobenzidine 0.01%）/硫酸ニッケルアンモニウム（0.05 %）溶液に H_2O_2 （0.3 %）を加えて発色させた。DAB染色後の脳スライスは乾燥後、封入剤（CC/Mount, Diagnostic BioSystem）を用いて封入した。

標本を光学顕微鏡（IX81オリンパス）で観察し画像取得後、画像解析ソフト（Image J, NIH）にて最後野および孤束核におけるc-Fos陽性細胞数を計測し、1個体より得られたスライス標本のc-Fos陽性細胞数の合計を個体当たりの活性化を示した細胞数として定量化した。

5. 統計学的解析

血糖値およびc-Fos陽性細胞数に関するデータは全て平均値 $\pm$ SEMで示した。統計ソフトStatPlusにてStudent's *t* testを行い、有意水準はいずれも1 %以下とした。

結 果

1. 血糖値の変化

24時間絶食後のラットの空腹時血糖値（ $65.2 \pm 2.7 \text{ mg}/\text{dl}$ ）は、随時血糖値（ $97.7 \pm 1.9 \text{ mg}/\text{dl}$ ）と比較し有意に低値を示した（ $p < 0.001$, $n = 12$ ）。また、絶食後の糖負

荷試験においては、グルコース溶液を投与すると直後から急激な血糖値の上昇を認め、投与から15分後には最高値 (279.9 ± 8.5 mg/dl, $n = 6$) に達し、その後徐々に下降し、投与後90分で随時血糖値のレベルまで低下した。グルコース群の血糖値は、グルコース溶液を投与して、15, 30, 60, 90, 120分後のいずれの時点でも対照群に比較して有意に高値を示した ($p < 0.001$, 図1)。

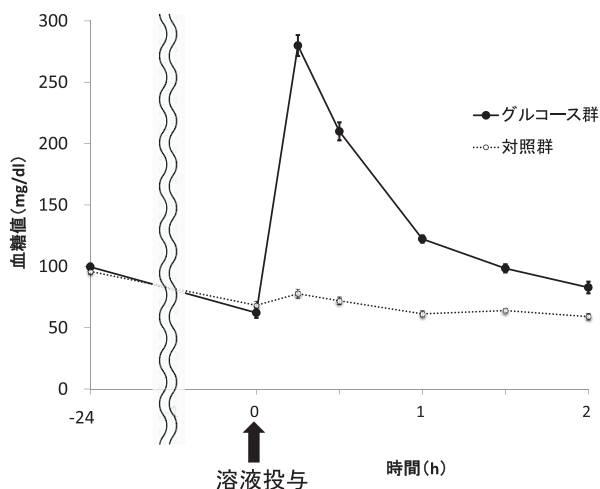


図1 24時間の絶食後にグルコース溶液を腹腔内投与した時に生じる血糖値の経時変化

グルコース群, 1.1 Mグルコース溶液 (D(+)-glucoseを生理食塩水に溶解) を腹腔内投与 (10 ml/kg 体重)。対照群, 生理食塩水 (10 ml /kg 体重) を腹腔内投与。両群ともに各溶液投与前に自由飲水下にて24時間の絶食を行った。

2. 神経活動の解析

図2に対照群およびグルコース群の脳幹部 (孤束核および最後野) におけるc-Fos陽性細胞の免疫染色像を示した。最後野におけるc-Fos陽性細胞数は対照群 (428.7 ± 64.3 , $n = 9$) と比較し、グルコース群で (532.2 ± 67.6 , $n = 11$) 増加する傾向を示したが、両群間のc-Fos陽性細胞数に有意な差は認められなかった (図2 A, B, C)。一方、孤束核においてc-Fos陽性細胞数は対照群 (395.6 ± 93.3 , $n = 9$) と比較してグルコース群 (1293.8 ± 166.6 , $n = 11$) で有意な増加が認められた ($p < 0.001$, 図2 D, E, F)。なお、神経活動の解析に用いたラットのグルコース溶液または生理食塩水投与15分後の血糖値は、グルコース群 (262.3 ± 24.6 mg/dl, $n = 9$)、生食群 (81.6 ± 8.7 mg/dl, $n = 11$) と血糖値測定に用いたラットの血糖値と比較して大きく差がないことを確認した。

考 察

覚醒ラットにおいてグルコース溶液を腹腔内に投与することで人為的に血糖値を上昇させることができた。グルコースの腹腔内投与後に血糖値の急激な上昇が認められ、15

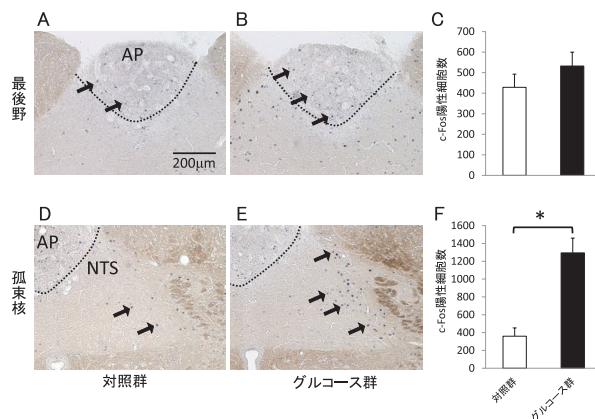


図2 脳幹部におけるc-Fos陽性細胞数の比較

A, B, 最後野におけるc-Fosタンパクの免疫染色像。D, E, 孤束核におけるc-Fosタンパクの免疫染色像。生理食塩水投与群 (A, D), グルコース溶液投与群 (B, E)。c-Fos陽性細胞を矢印で示す。C, 最後野における各群のc-Fos陽性細胞数。F, 孤束核における各群のc-Fos陽性細胞数。最後野 (AP), 孤束核 (NTS)

分後にはピークに達し、以後は下降して90~120分後には正常レベルに達することが明らかとなった。グルコース投与群では対照群と比較して、孤束核においてc-Fos陽性細胞数の有意な増加を認めた。最後野では、グルコース投与群において、c-Fos陽性細胞数の増加傾向を認めたが、統計学的な有意差は検出されなかった。これらの結果から、血糖値上昇によって、孤束核においては多数のグルコース応答性ニューロン、または血糖値上昇に伴って二次的に増加した食欲関連ペプチド等に応答するニューロンの数が著明に増えたことが示唆された。一方、最後野のグルコース応答性ニューロンまたは食欲関連ペプチド等に応答するニューロンの活動変化は孤束核ニューロンにおいて見られる変化とは異なっており、最後野におけるグルコース応答性ニューロンの分布密度、迷走神経の直接投射の割合および血液中の物質動態の影響など孤束核ニューロンとの局所解剖学的な差異による影響を詳細に検討する必要があると示唆された。

最後野および孤束核にグルコース応答性ニューロンが存在することは、脳スライスを用いた電気生理学的手法によって明らかにされている⁵⁻⁷⁾。中枢神経系におけるグルコース応答性ニューロンは、最初に視床下部ニューロンにおいてその存在が証明され、グルコース濃度の増加にตอบสนองして興奮性が増加するニューロンをグルコース受容性ニューロンと称し、グルコース濃度の減少にตอบสนองして興奮性が増加するニューロンをグルコース感受性ニューロンと称した⁴⁾。

今回の研究で最後野および孤束核ニューロンの活動が亢進した経路の一つとして、血中のグルコース濃度の上昇 (液性情報) が直接グルコース応答性ニューロンの興奮性を増加させたことが推測される。一方、高血糖時に膵臓

からインスリンが分泌されることや、血中インスリンの上昇に伴い脂肪細胞からのレプチンの放出も促進される。Eliasらは、レプチンの静脈投与により視床下部に加えて孤束核においてc-Fos陽性細胞数が著明に増加することを示しており、血糖値上昇に伴う孤束核ニューロンにおけるc-Fos発現は血糖値上昇に伴う血中レプチン濃度増加の影響も受けていたことが考えられる²¹⁾。最後野ニューロンにおいては、レプチンの単独投与によるc-Fos発現は認められないが、コレシストキニンとの混合投与によってc-Fos発現を認めるという先行研究があり、最後野ニューロンは孤束核ニューロンと比べてレプチンに対する応答性が低いことにより、最後野と孤束核とのc-Fos陽性細胞発現の差を生じさせた可能性がある²²⁾。今後、これらの物質のグルコース投与後の変動をモニタリングすること、グルコースと他の食欲調節物質を同時に投与した際（より食後の状態に近づいた条件下）の孤束核および最後野でのc-Fosタンパクの発現パターンについて比較・検討することが必要と考えられる。

最後野においてc-Fos陽性細胞数が対照群と比較して有意な増加を認めなかったその他の要因として、絶食による低血糖に対して血糖値を上昇させるアドレナリンの分泌が増加して、血液脳関門を欠く最後野に直接作用してグルコース投与前からc-Fos陽性細胞数の基準量を増加させた可能性も考えられる。

孤束核および最後野ニューロンの活動を亢進させるもう一つの経路は求心性迷走神経を介した神経性の情報である。血液によって全身を循環したグルコースが肝門脈、肝臓、膵臓などにおけるグルコースセンサーにより検出され、その情報が求心性迷走神経の投射の大部分を受ける孤束核ニューロンに伝達された活動を亢進させた可能性が考えられる。腹腔内注射されたグルコースは速やかに血管内に移行するため、通常の食時の際に見られる味覚、胃腸の伸展といった内臓感覚および腸管におけるグルコース吸収の情報などは伝達されないと考えられるが、上述の神経性の情報伝達を考慮すると、最後野では認められなかったc-Fos陽性細胞数の増加が孤束核では認められたことは合理的な結果であるかも知れない。しかし、これを証明するためには、迷走神経切断術を行い末梢からの迷走神経を介した情報の入力を遮断した状態で、最後野および孤束核のニューロンが高血糖に対してどのように反応するかを比較する必要がある。

最後野および孤束核には浸透圧応答性ニューロンの存在も証明されており^{5, 23)}、グルコース投与による浸透圧上昇の影響が推測されるが、マンニトールや2.5-アンヒドロ-D-マンニトールを投与して浸透圧刺激を行った場合には、最後野と孤束核には同程度のc-Fos陽性細胞数の増加を認めることが報告されており¹⁵⁾、これらを考え合わせると、本研究で得られた結果は孤束核においてのみc-Fos陽性細胞

数の有意な増加を認めていることから、グルコースによる浸透圧変化よりもグルコースがエネルギー物質として識別される機序に起因する変化であったと考えられる。実際には、グルコース投与による浸透圧と糖代謝の影響を完全に分離して比較することは極めて困難であり、今後の研究課題である。

結 論

血糖値上昇によって、孤束核においては多数のグルコース応答性ニューロン、または血糖値上昇に伴って二次的に増加した食欲関連ペプチド等に応答するニューロンの数が著明に増えたことが示唆された。一方、今回の実験条件においては、最後野ニューロンにおける神経活動の変化は孤束核ニューロンにおいて見られる変化と並行して生じないことがわかった。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に多大なるご支援とご協力をいただきました北海道大学院歯学研究院口腔病態学分野口腔診断内科学教室、ならびに口腔機能学講座口腔生理学教室の諸先生に深くお礼を申し上げるとともに、心より感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Nijijima A : Glucose-sensitive afferent nerve fibers in the liver and their role in food intake and blood glucose regulation. *J Auton Nerv syst* 9 : 207-220, 1983.
- 2) Johnson AK, Gross PM : Sensory circumventricular organs and brain homeostatic pathways. *FASEB J* 7 : 678-686, 1993.
- 3) Oomura Y, Yoshimatsu H : Neural network of glucose monitoring system. *J Auton Nerv syst* 10 : 359-372, 1984.
- 4) Oomura Y, Ono T, Ooyama H, Wayner MJ : Glucose and osmosensitive neurones of the rat hypothalamus. *Nature* 222 : 282-284, 1969.
- 5) Mizuno Y, Oomura Y : Glucose responding neurons in the nucleus tractus solitarius of the rat: in vitro study. *Brain Res* 307 : 109-116, 1984.
- 6) Adachi A, Kobashi M : Chemosensitive neurons within the area postrema of the rat. *Neurosci Lett* 55 : 137-140, 1985.
- 7) Funahashi M, Adachi A : Glucose-responsive neurons exist within the area postrema of the rat : In vitro

- study on the isolated slice preparation. *Brain Res Bull* 32 : 531-535, 1993.
- 8) Marty N, Dallaporta M : Reviews Brain Glucose sensing. *Physiology (Bethesda)* : 241-245, 2007.
 - 9) Riediger T, Schmid HA., Lutz TA., Simon E : Amylin and glucose co-activate area postrema neurons of the rat. *Neurosci Lett* 328 : 121-124, 2002.
 - 10) Young AA : Brainstem sensing of meal-related signals in energy homeostasis: *Neuropharmacology*. Elsevier Ltd 63 : 31-45, 2012.
 - 11) Fukuda T, Hirai Y, Maezawa H, Kitagawa Y, Funahashi M : Electrophysiologically identified presynaptic mechanisms underlying amylinergic modulation of area postrema neuronal excitability in rat brain slices. *Brain Res. Elsevier* 1494 : 9-16, 2013.
 - 12) Sugeta S, Hirai Y, Maezawa H, Inoue N, Yamazaki Y, Funahashi M : Presynaptically mediated effects of cholecystokinin-8 on the excitability of area postrema neurons in rat brain slices. *Brain Res. Elsevier* 1618 : 83-90, 2015.
 - 13) Mimeo A, Ferguson AV : Glycemic state regulates melanocortin, but not nesfatin-1, responsiveness of glucose-sensing neurons in the nucleus of the solitary tract. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 308 : 690-699, 2015.
 - 14) Ritter S, Dinh TT : 2-Mercaptoacetate and 2-deoxy-D-glucose induce Fos-like immunoreactivity in rat brain. *Brain Res* 641 : 111-120, 1994.
 - 15) Ritter S, Dinh TT, Friedman MI : Induction of Fos-like immunoreactivity (Fos-li) and stimulation of feeding by 2,5-anhydro-D-mannitol (2,5-AM) require the vagus nerve. *Brain Res* 646 : 53-64, 1994.
 - 16) Horn CC, Kaplan JM, Grill HJ, Friedman MI : Brain fos-like immunoreactivity in chronic decerebrate and neurologically intact rats given 2,5-anhydro-D-mannitol. *Brain Res* 801 : 107-115, 1998.
 - 17) Woods SC, Porte D, Bobbioni E, Ionescu E, Sauter JF, Rohner-Jeanrenaud F : Insulin: its relationship to the central nervous system and to the control of food intake and body weight. *Am J Clin Nutr* 42 : 1063-1071, 1985.
 - 18) Dockray GJ : Immunochemical evidence of cholecystokinin-like peptides in brain. *Nature* 264 : 568-570, 1976.
 - 19) Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K : A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 379 : 69-72, 1996.
 - 20) Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I : Central effect of ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, on hypothalamic peptide gene expression. *Endocrinology* 141 : 4797-4800, 2000.
 - 21) Elias CF, Kelly JF, Lee CE, Ahima RS, Drucker DJ, Saper CB : Chemical characterization of leptin-activated neurons in the rat brain. *J Comp Neurol* 423 : 261-281, 2000.
 - 22) Wang L, Martínez V, Barrachina MD, Taché Y : Fos expression in the brain induced by peripheral injection of CCK or leptin plus CCK in fasted lean mice. *Brain Res* 791 : 157-166, 1998.
 - 23) Izawa S, Inoue K, Adachi A, Funahashi M : Activity of neurons in the nucleus of the solitary tract of rats : effect of osmotic and mechanical stimuli. *Neurosci Lett* 288 : 33-36, 2000.

ORIGINAL

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

Miki Harima^{1, 2)}, Kazunari Hisadome²⁾, Yoshiyuki Hirai²⁾, Hitoshi Maezawa²⁾,
Yoshimasa Kitagawa¹⁾ and Makoto Funahashi²⁾

ABSTRACT : To investigate the responsiveness of brainstem neurons to circulate glucose, we have to know about the quantitative estimation of temporal changes in blood glucose levels and the concurrently measured brainstem neuronal excitability during the elevation. In the present study, we used male Sprague-Dawley rats (250-500 g) and measured c-Fos expression in the nucleus tractus solitarius (NTS) and the area postrema (AP) in the animals with 24 h food deprivation and an intraperitoneal (i.p.) injection of saline containing 1.1 M glucose or saline (10 ml/kg in each).

Blood glucose concentration peaked at 15 minutes after i.p. injection of glucose and then gradually decreased for 90~120 minutes toward normal levels. At 2 hours after injection of a glucose solution or saline, animals were anesthetized and fixed with 4% paraformaldehyde, and coronal sections (35 μ m thick) were obtained from the brainstem. Expression of c-Fos protein in the brain sections were detected by using the immunostaining method. Significant increases in the number of c-Fos immunoreactive (Fos-ir) neurons were found in the NTS of animals injected with glucose as compared with animals injected with saline. The number of Fos-ir neurons likely to be increased in the area postrema, but a statistical significance was absent. This data suggested the increases in the neuronal excitability of glucose responsive neurons in the NTS or the increases in the excitability of NTS neurons responded to appetite-related peptides released during the elevation of blood glucose levels. We also found that changes in the excitability of area postrema neurons during the elevation of blood glucose level were not parallel with the NTS.

Key Words : glucose, blood glucose level, the nucleus tractus solitarius, the area postrema

¹⁾Oral Diagnosis and Medicine, Department of Oral Pathobiological Science, Faculty of Dental Medicine and Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University (Chief : Prof. Yoshimasa Kitagawa), Kita 13, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo, 060-8586, Japan

²⁾Oral Physiology, Department of Oral Functional Sciences, Faculty of Dental Medicine and Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University (Chief : Prof. Makoto Funahashi), Kita 13, Nishi 7, Kita-ku, Sapporo, 060-8586, Japan