

氏 名 (本籍)	篠 崎 圭 一 (東京都)
学 位 の 種 類	博士 (獣医)
学 位 記 番 号	獣医博甲第 2 4 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 2 0 年 3 月 1 3 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 3 条第 1 項該当
研 究 科 及 び 専 攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	岐阜大学
学 位 論 文 題 目	An Electrophysiological Study of the Nerves Regulating Brown Adipose Tissue Activity (褐色脂肪組織を支配する神経の電気生理学的研究)
審 査 委 員	主査 岐 阜 大 学 教 授 武 脇 義 副査 帯広畜産大学 教 授 西 村 昌 数 副査 岩 手 大 学 教 授 橋 爪 一 善 副査 東京農工大学 教 授 田 谷 一 善 副査 岐 阜 大 学 教 授 小 森 成 一

論 文 の 内 容 の 要 旨

褐色脂肪 (BAT) における熱産生は、主に体温の低下や満腹感といった情報により中枢 (主に視床下部) が活性化し交感神経を介して誘起される。本研究では BAT を支配する肋間神経活動を電気生理学的に測定し、その制御様式を明らかにすることを目的とした。

1) 摂食と褐色脂肪における熱産生について

BAT の機能変化が実際に肋間神経を介しておこなわれているかを確認するため、ラットの BAT 内ミトコンドリアや熱産生に関与するタンパク質の発現を調べた。32%糖溶液を与えて飼育したラットでは、BAT においてミトコンドリア、脱共役タンパク質、糖輸送体の発現量が蒸留水を与えて飼育した対照群に比べ顕著に増加した。糖溶液摂取による BAT 機能亢進は神経の切断により消失したため、BAT 機能は肋間神経を介してもたらされていることが確認された。次に、摂食に伴う BAT の神経活性様式を観察した。麻酔下のラットにグルコース溶液の舌への滴下とグルコースの静脈内投与を個別におこない、それぞれ神経活動を測定した。1M グルコース溶液を舌に滴下した場合、神経活動に顕著な変化はなかった。一方でグルコース溶液 (150 mg/kg) を静脈内投与した場合、神経活動は顕著に増加した。次に、BAT と同様に交感神経に支配されている脾臓の神経活動を測定して肋間神経の活動と比較するとともに、神経節遮断薬であるヘキサメソニウム (C6) (20 mg/kg) の作用を調べた。脾臓神経は高さの不均一なバースト状

の複合活動電位（CAP）を呈したが、肋間神経においては比較的均一な高さの CAP と不揃いな高さの CAP が混在しており、神経活動様式において両者は著しく異なることがわかった。C6 は脾臓の神経活動は完全に遮断したが、肋間神経活動は遮断しなかった。高血糖時に神経活動が亢進している際に C6 を投与した場合、肋間神経活動は顕著に減少した。脾臓神経束と肋間神経束の組織標本を観察すると、脾臓神経は無髄の細い線維のみで構成されていたが、肋間神経は細い無髄線維の他に太い有髄線維が存在することが判明した。

以上の結果から、BAT を支配する肋間神経は交感神経以外の成分が含まれている可能性が考えられた。BAT に分布する肋間神経束に多様な線維が含まれている場合、BAT の熱産生機能を CAP のカウントのみで評価することは再考の余地があるといえる。

2) BAT を制御する神経の多様性とカプサイシン感受性神経の存在について

刺激に対する神経活動の変化が明確に解明されなかったため、より強い刺激として寒冷刺激を与えて神経活動を観察した。寒冷刺激そのものは神経活動に変化をもたらさなかったが、体温の低下は神経活動亢進を引き起こした。測定された CAP を高さで半値幅により分類したところ、肋間神経が発する CAP は電位が高く半値幅の広い CAP (large spike) と電位が低く半値幅の狭い CAP (small spike) の二つのグループに分かれた。また、small spike は寒冷刺激下に増加し、C6 投与により減少したことから、交感神経が発した CAP であることが示唆された。一方、Large spike の成分は C6 に反応を示さなかった。

BAT には非交感神経由来のペプチド数種の存在が確認されている。ペプチド性神経はカプサイシンに感受性を示すことから、新生ラットにカプサイシンを皮下投与して脱感作をおこなった。脱感作処理を施した成熟ラットの神経活動を観察したところ、神経活動は著しく減弱した。

以上から、BAT を制御する肋間神経は特性の異なる二つの神経成分が含まれていることが示唆された。C6 に感受性を示す神経は、寒冷下に活動が活発化するため交感神経であると思われる。一方、C6 に感受性を示さない神経の由来においては明らかではないが、カプサイシンに感受性を示す神経であることが判明した。

3) まとめ

味覚刺激群とグルコース血中投与群において測定した CAP を small と large に分類して再測定をしたところ、両群において刺激後に small spike の発生頻度が顕著に増加していることが判明した。味覚刺激、グルコース血中投与、そして寒冷刺激すべてにおいて small spike の発生頻度が上昇していることから、small spike は交感神経の活動により発せられた CAP であると推測する。また、large spike の発生頻度も高血糖時や低体温時に顕著に増加していた。

以上から、BAT の熱産生を神経活動により評価する場合、CAP の発生頻度のみならず CAP の特性も考慮する必要がある。また、C6 に感受性を示さなかった神経はカプ

サイシンに感受性を示したため, BAT の機能は交感神経の他ペプチド性の感覚神経によっても制御されている可能性が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

交感神経の支配下にある褐色脂肪(BAT)は熱産生組織として、寒冷時における体温維持や過食時の余剰エネルギー散逸などの生体の恒常性維持に寄与していることが良く知られている。本研究では BAT を支配する交感神経の制御様式を明らかにすることを目的に、麻酔下のラット肋間神経から誘発される複合活動電位を解析した。(1) 糖溶液摂取における肋間神経活動：グルコース溶液を静脈内に投与すると複合活動電位の頻度は顕著に増大するが、味覚刺激として舌に糖溶液を滴下しても神経活動は変化しなかった。次に、交感神経支配が明瞭な脾臓と BAT の両神経活動を調べると、脾臓神経では、不均一な複合活動電位であった。一方、肋間神経では、不均一なものに加え大きな均一な複合活動電位により構成されていることを明らかにした。神経節遮断剤(C6)の投与により脾臓神経活動は完全に抑制されたが、肋間神経活動は、糖溶液刺激に誘発された神経活動成分のみが抑制され、これら薬物に抵抗する神経成分の存在を示唆した。組織学的観察から、肋間神経は細い無髄線維と太い有髄線維から成り、脾臓神経は無髄の細い神経のみであることも証した。(2) 褐色脂肪組織を支配する神経の多様性とカプサイシン感受性神経の存在：肋間神経で導出される複合活動電位には、時間経過が短く小さなもの(small spike)と時間経過が長く大きなもの(large spike)に区分され、寒冷刺激によりいずれの電位も顕著に増大し、前者はC6に抵抗性を示し、後者はC6感受性であることを明らかにした。次に、C6抵抗性線維の性質を調べるために、新生ラットにカプサイシンを皮下投与して脱感作動物を作成し、肋間神経活動を解析すると、large spike 成分が消失し、small spike 成分のみであることを証した。

以上の結果から、ラット褐色脂肪組織の支配神経である肋間神経にはC6感受性の交感神経性線維とC6抵抗性・カプサイシン感受性神経線維によって構成され、高血糖時や低体温時における生体の恒常性維持に関与していることを明らかにした。本研究の新知見は、今後の研究に不可欠な基盤となるはずである。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値のあるものと認めた。

基礎となる学術論文

- 1) 題 目 : A neurophysiological evidence of capsaicin-sensitive nerve components innervating interscapular brown adipose tissue
著 者 名 : Shinozaki, K., Shimizu, Y., Shiina, T., Nishijima, K., Atoji, Y., Nikami, H., Niiijima, A. and Takewaki, T.
学術雑誌名 : Autonomic Neuroscience
巻・号・頁・発行年 : 119(1): 16-24, 2005