

論文審査の要旨

報告番号	総研第 472号	学位申請者	二木貴弘
審査委員	主査	上村 裕一	学位
	副査	橋口 照人	副査
	副査	松永 明	副査
			博士 (医学)
			堀内 正久
			宮田 篤郎

Involvement of orexin neurons in fasting- and central adenosine-induced hypothermia

(飢餓およびアデノシン誘発低体温へのオレキシン神経の関与)

オレキシン神経は多彩な作用を持っており、覚醒や摂食だけでなく発熱などの体温調節においても重要な役割を果たしている。これまで、オレキシン神経の欠損はストレス誘発発熱を減弱させ、寒冷環境や麻酔時の体温降下を増幅させると報告されている。また、オレキシン神経は低血糖、低体温で活性化され、アデノシンで抑制される。これらの背景から、オレキシン神経は、冬眠を模倣する飢餓およびアデノシン誘発低体温に抵抗し、また低体温からの回復を促進する役割を果たしているのではないかと仮説を立てた。オレキシン神経特異的欠損マウス(以下 ORX-AB)と対照野生型マウス(以下 WT)を用いて、飢餓およびアデノシン誘発低体温における体温変化とオレキシン神経の活性化を比較検討した。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 飢餓により ORX-AB は WT と比較し、体温低下が大きく、低体温時間も延長していた。
- 2) 飢餓誘発低体温において、オレキシン神経の活性化は低体温直前の活動期と低体温からの回復期に上昇していた。
- 3) アデノシン A1 受容体アゴニスト(以下 CHA)を脳室内投与したところ、WT は低用量(0.01-0.04nmol)で体温が低下したのに対し、ORX-AB は高用量(0.2-2nmol)必要であった。
- 4) CHA を腹腔内投与して低体温を誘発するには脳室内投与より 100 倍以上の投与量が必要であった。脳室内投与では低体温を誘発する CHA の投与量に WT と ORX-AB で有意差を認めしたが、腹腔内投与では有意差を認めなかった。
- 5) アデノシン誘発低体温における低体温からの回復期においてはメラニン凝集ホルモン神経ではなく、オレキシン神経が活性化していた。

これらの結果から、飢餓誘発低体温においてオレキシン神経は低体温導入期と回復期に活性化され、体温低下を軽減し復温を促進していると考えられた。一方、アデノシン誘発低体温においてオレキシン神経は、低体温導入期の体温低下を軽減しないことが示唆された。また、回復期に活性化され復温を促進していると考えられた。今回の研究から低体温の導入には複数のメカニズムが存在していることが示唆され、オレキシン神経は低体温導入時の体温低下に直接または間接的に影響を与えていると考えられた。また、低体温からの回復にはオレキシン神経が体温上昇に関与していることが示唆された。本研究は、冬眠を模倣する低体温モデルのメカニズム解明の一助となり、低体温療法の臨床応用への架け橋となる興味深いものであった。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。