

論文審査の要旨

報 告 番 号	総 研 第 473 号	学位申請者	生駒 葉子
審 査 委 員	主 査	宮 田 篤 郎	学 位
	副 査		博士 (医学・歯学・学術)
	副 査	田 川 義 晃	副 査
			奥野若行
			栗原 崇

Inactivation of Serotonergic Neurons in the Rostral Medullary Raphe attenuates Stress-induced Tachypnea and Tachycardia in Mice

(ストレス誘発性呼吸増強と頻脈は吻側延髄縫線核セロトニン神経を介する)

ストレスに曝されると、心拍数増加、呼吸数増加、体温上昇、行動量増加などのストレス誘発性生理反応があらわれる。これまでの研究で、ストレス下で延髄縫線核領域に存在する神経を薬理的に抑制するとストレス誘発性の頻脈や体温上昇が減弱するとの報告がある。また、延髄縫線核には、様々な神経が存在し、その中でもセロトニン作動性神経（以下セロトニン神経）が多く存在している。したがって、セロトニン神経が、ストレス誘発性の生理反応に関わっている可能性があるが、未だ十分な証拠は無い。そこで学位申請者らは、特定の神経の活動を任意のタイミングで操作することが可能であるオプトジェネティクス技術を用い、intruder ストレス、及び cage drop ストレス下で、セロトニン神経活動を人為的に抑制させると、個体レベルでのストレス誘発性生理反応（心拍数・呼吸・体温・行動量）がどのように変化するかを調べた。

その結果本研究では以下の知見が明らかにされた。

- 1) 縫線核セロトニン神経中で、intruder ストレスによるセロトニン神経細胞の活性化がみられたのは、吻側延髄縫線核のみであった。
- 2) 吻側延髄縫線核を光抑制すると、intruder ストレス誘発性のセロトニン神経活性化が抑制された。
- 3) Intruder ストレス、及び cage drop ストレス刺激は、心拍数、呼吸数、体温、行動量を増加させた。
- 4) 吻側延髄縫線核セロトニン神経を光抑制すると、intruder ストレス、及び cage drop ストレス誘発性頻脈と頻呼吸は有意に減弱した。一方、体温、行動量の増加に変化はみられなかった。
- 5) アーキロドプシンを発現していないマウスでは、吻側延髄縫線核セロトニン神経を光照射してもストレス誘発性生理反応に変化はみられなかった。
- 6) 吻側延髄縫線核セロトニン神経を安静時に光抑制しても、基礎パラメーターに変化はみられなかった。

本研究は、セロトニン神経をターゲットとしたストレス誘発性生理反応の脳内回路を解明したものであり、その結果、オプトジェネティクスを用いて吻側延髄縫線核のセロトニン神経を特異的に光抑制すると、ストレスによる呼吸数増加と心拍数増加が抑えられた。吻側延髄縫線核のセロトニン神経は、安静時の生理パラメーターには影響を与えない一方、ストレスによる心機能及び呼吸機能増強を仲介していることを示したことが非常に興味深い。

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。