

# 論 文 要 約

医歯学総合研究科 先進治療科学専攻

研究分野 歯科機能形態学分野

氏 名 岩井 治樹

## 【タイトル】

**Ascending parabrachio-thalamo-striatal pathways: Potential circuits for integration of gustatory and oral motor functions**

## 【序論および目的】

ラット脳の結合腕傍核群は、橋の背外側で上小脳脚の周囲に位置し、味覚、内臓感覚、侵害受容、および呼吸といった多様な機能を担っている (Lundy and Norgren, 2004; Saper and Stornetta, 2014)。この神経核群の中で味覚を中継する内側結合腕傍核 (MPB) および内側結合腕傍核外側部 (MPBE) は、視床髄板内核群尾腹側部に投射することが近年報告されている (Bester et al., 1999; Krout and Loewy, 2000; Krout et al., 2002; Shin et al., 2011)。

一般に、視床髄板内核群は、線条体に部位特異的局在性 (topographical arrangement) をもって投射線維を送ることが報告されているが (Berendse and Groenewegen, 1990; Vertes et al., 2012)、視床髄板内核群尾腹側部から線条体への投射に部位特異的局在性があるのか分かっていない。また、我々は、MPB および MPBE からの味覚情報が視床髄板内核群尾腹側部を介して線条体へ送られることを想定したが、結合腕傍核から視床への投射ニューロンと視床から線条体への投射ニューロンとの間で神経連絡を構成しているのかどうか不明である。

本研究の目的は、視床髄板内核群尾腹側部から線条体への投射において、部位特異的局在性を明らかにし、さらに、結合腕傍核-視床-線条体路を実証することである。我々は、第一に、順行性トレーサーによって MPB あるいは MPBE から視床髄板内核群尾腹側部への投射を確かめた。第二に、順行性トレーサーによって、視床髄板内核群尾腹側部から線条体への投射を調べた。そして第三に、MPB あるいは MPBE からの投射線維と視床髄板内核群尾腹側部から線条体へ投射する神経細胞の重複および近接を二重標識法によって調べた。

## 【材料および方法】

**動物：**本研究は、46 匹の 8-12 週齢オスのウィスター系ラットを使用した。トレーサーの注入は、飽水クロラルの腹腔内投与による麻酔下で行った。本研究は、鹿児島大学動物実験委員会の承認のもと、NIH の動物実験ガイドラインに従って実行した。

**順行性標識実験：**ラット脳の MPB、MPBE (n = 5)、視床髄板内核群尾腹側部に位置する卵形正中傍核 (OPC)(n = 5)、内側中心核 (CM) 尾側部 (n = 5)、束傍核 (PF) 腹外側部 (n = 5) および腹内側部 (n = 5)、視床後内側腹側核小細胞部 (VPMpc) (n = 5)、あるいは後結合野 (RRe) (n = 5) に順行性トレーサーのビオチン化デキストランアミン (BDA) を注入し、脳切片

を作製した後、組織化学的に BDA を可視化した。

**二重標識実験：**MPB あるいは MPBE に BDA を、線条体腹側部に逆行性トレーサーのコレラトキシン B サブユニット (CTb) を注入し、脳切片を作製した後、免疫組織化学的に BDA と CTb を可視化した。

## 【結果】

**結合腕傍核から視床への投射：**結合腕傍核から視床への投射部位を調べるため、MPB あるいは MPBE に順行性トレーサー (BDA) を注入した。その結果、MPB は、OPC 尾側部、CM 尾腹側部、PF 腹側部、RRe 背側部、および VPMpc 吻側部と尾背側部へ同側性優位で両側性に投射した。対照的に、MPBE は、両側の OPC 尾側部および VPMpc に投射が限局する傾向が見られ、これに加え、VPMpc への投射は、対側性が優位であった。

**視床から線条体への投射：**視床から線条体への投射部位を調べるため、OPC、CM 尾側部、PF 腹外側部および腹内側部、RRe、あるいは VPMpc に順行性トレーサー (BDA) を注入した。その結果、主として、OPC は、線条体腹中央部に、PF 腹外側部は、線条体腹外側部に、そして、CM 尾側部、PF 腹内側部、および RRe は、線条体腹内側部に投射した。これらの結果とは対照的に VPMpc は、主として前交連後脚間質核 (IPAC) 尾側部に投射した。

**結合腕傍核から視床を介した線条体への投射：**結合腕傍核から視床への投射線維と視床から線条体へ投射する神経細胞の間で神経連絡があるのか調べる目的で、順行性トレーサー (BDA) を MPB あるいは MPBE に注入し、さらに、逆行性トレーサー (CTb) を線条体腹側部に注入する二重標識実験を行った。その結果、MPB から視床への投射線維と視床から線条体腹側部へ投射する神経細胞の重複は、OPC 尾側部、CM 尾腹側部、PF 腹側部、RRe 背側部、および VPMpc 吻側部と尾背側部で同側性に観察された。一方で、MPBE から視床への投射線維と視床から線条体腹側部へ投射する神経細胞の重複は、OPC 尾側部および VPMpc に限局する傾向があった。これらの重複が認められた視床部位において、軸索終末と神経細胞との間に近接が確認された。

## 【結論および考察】

本研究において、結合腕傍核-視床-線条体路の存在が明らかとなった。また、視床髄板内核群尾腹側部から線条体への投射は、主として線条体腹側部に限局しており、OPC が線条体腹中央部に、PF 腹外側部が線条体腹外側部に、CM 尾側部、PF 腹内側部、および RRe が線条体腹内側部にそれぞれ対応し、部位特異的局在性をもっていた。これらのことから、線条体腹側部は、結合腕傍核からの味覚情報が入力する部位であることが示唆された。一方で、VPMpc は、MPB および MPBE から投射線維を受けた後、IPAC 尾側部へと投射した。VPMpc は、島皮質へ味覚情報を送る中継核であることから、IPAC 尾側部は、味覚機能に特化した領域であることが考えられる。

線条体腹外側部は、食物摂取 (Inoue et al., 1997)、脂肪摂取 (Zhang and Kelley, 2000)、および顎運動 (Koshikawa et al., 1989) を調節し、また、IPAC は、味覚嫌悪学習 (Inui-Yamamoto et al., 2010) に関与することが報告されている。本研究で示された、結合腕傍核-視床-線条体路は、味覚情報とこのような摂食行動機能が統合される神経回路であることが示唆された。