

氏名	なかむらよしこ 中村佳子
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	論医博第 1923 号
学位授与の日付	平成 19 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Direct pyrogenic input from prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons to the dorsomedial hypothalamus (プロスタグランジン EP3 受容体を発現する視索前野ニューロンから視床下部背内側核への発熱誘発性直接入力)
論文調査委員	(主査) 教授 高橋良輔 教授 大森治紀 教授 福山秀直

### 論 文 内 容 の 要 旨

発熱は様々な病態において一般的に観察され、最もよく知られた生理反応の一つであるが、その発現メカニズムはほとんど明らかにされていない。感染等が起こって免疫反応が惹起されると脳内でプロスタグランジン  $E_2$  ( $PGE_2$ ) が産生され、それが視索前野 (POA) と呼ばれる脳領域に作用することが引き金となり発熱反応が起こると考えられている。これまでに、 $PGE$  受容体サブタイプのノックアウトマウスを用いた研究において EP3 サブタイプのノックアウトマウスのみ、 $PGE_2$  や内因性発熱物質に起因する発熱反応が起こらなかったこと、また免疫組織化学的研究から、POA に分布する GABA 作動性ニューロンの細胞体及び樹状突起に EP3 が局在することが報告された。これらのことから、 $PGE_2$  が EP3 を介して POA の GABA 作動性ニューロンに作用することによって発熱誘発の中樞交感神経経路が活性化し、その結果、末梢における熱産生の増大及び皮膚表面からの熱放散の抑制が生じることで体深部温の上昇 (発熱) が起こると考えられている。しかし、POA から交感神経系へと繋がる遠心性中枢神経経路は明らかにされていない。

そこで、POA の EP3 陽性ニューロンからの発熱誘発に関わる出力を神経解剖学的、生理学的に解析した。特に本研究では、種々のストレスに対する自律神経反応に関わることが知られている視床下部背内側核 (DMH) を含めた視床下部領域に注目して出力先を探索した。まず、DMH を含めた種々の視床下部領域に逆行性トレーサーであるコレラ毒素 b-サブユニット (CTb) を注入すると、POA において多数の神経細胞体が逆行性に標識された。この POA 標本において抗 EP3 抗体を用いた免疫染色を行うと、DMH、視床下部背側部 (DH) 及び視床下部外側部 (LH) に CTb を注入した場合において有意な数の CTb 標識神経細胞が EP3 免疫陽性となった。この結果から、POA の EP3 陽性ニューロンがこれらの視床下部領域へ直接投射することが分かった。次に、これらの直接投射が  $PGE_2$  による発熱反応に関与するか否かを調べるために、麻酔下のラットを用いて生理学的実験を行った。POA に  $PGE_2$  を微量注入すると褐色脂肪組織における交感神経活動及び温度の上昇とそれに続く直腸温 (体深部温) の上昇が見られた。また、血圧及び脈拍も上昇した。こうした発熱性の交感神経反応は、DMH あるいは DH に GABA<sub>A</sub> 受容体作動薬であるムジモールを微量注入することによって遮断された。しかし、LH へのムシモール微量注入では全く抑制されなかった。DMH には、体温調節性交感神経プレモーターニューロンの局在する淡蒼縫線核吻側部 (rRPa) へ直接投射するニューロンが存在し、こうした DMH ニューロンが POA の GABA 作動性ニューロンからの制御を受けているか否かをさらに神経解剖学的に検討した。EP3 陽性ニューロンの存在する POA 領域に順行性トレーサーを、rRPa に逆行性トレーサーを注入し DMH 領域を観察すると、POA ニューロンに由来する GABA 作動性軸索終末が rRPa へ直接投射する DMH ニューロンに接触していた。

これらの結果から、POA の EP3 陽性ニューロンが DMH/DH 領域へ直接投射しており、この領域からさらに rRPa を経由して褐色脂肪組織へと発熱シグナルを伝える神経経路が存在することが明らかとなった。平常時には DMH の発熱中継ニューロンは POA からの GABA 入力によって常に抑制されているが、感染時には脳内で  $PGE_2$  が産生され、それが EP3 に作用すると POA の GABA 作動性ニューロンの活動が抑制され、DMH の発熱中継ニューロンが脱抑制されて下流

へと発熱シグナルを伝えるという発熱誘発メカニズムが考えられた。この研究で明らかになった知見は、医学的に重要な発熱症状の基本的理解につながるものであると考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

感染症等の症状として発熱現象はよく知られているが、その脳内メカニズムは未だに解明されていない。先行研究によって、末梢からの免疫シグナルを受けて脳内で産生されるプロスタグランジン  $E_2$  ( $PGE_2$ ) が PGE 受容体サブタイプの一つである EP3 を発現する視索前野 (POA) の GABA 作動性ニューロンに作用し、交感神経を介して体温上昇が引き起こされるメカニズムが考えられた。しかし、POA から交感神経系へと繋がる中枢神経経路は不明であった。

申請者は、感染症を含む種々のストレスに対する自律神経反応に関わり、体温上昇作用を持つことが知られている視床下部背内側核 (DMH) を含めた視床下部領域に注目して、POA の EP3 発現ニューロンからの神経路を解析した。神経トレーサーを使った形態学的実験と発熱反応をみる電気生理学・薬理学実験によって、POA の EP3 発現ニューロンは DMH を含めた視床下部背内側領域へ直接投射して、この領域が発熱シグナルの主要な中継核となっていること、さらにこの領域から延髄縫線核吻側部を経由して褐色脂肪組織へと熱産生シグナルが伝わる経路が存在することを明らかにした。これらの結果から、視床下部背内側領域からの出力経路は、 $PGE_2$  発熱シグナルを受容する POA の GABA 作動性ニューロンにより、抑制性に制御されていることが示唆された。

以上の研究は、臨床医学的に重要な発熱現象の神経形態学的解明に貢献し、医学の基礎に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値のあるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成19年3月1日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。