

変動に低周波成分と高周波成分が認められることに加え、さらに低い周波数成分も存在することが明らかとなった。ヒトで得られている成績から、これらの成分はチンパンジー胎児においても自律神経系機能を反映しており、出生前に評価することが可能と推測される。

### 計画 9-3

視床下部電気活動を指標とした低栄養ストレスの中枢作用機序の検討

森 裕司・西原真杉・武内ゆかり・市丸 徹・茂木一孝 (東京大・院・農学生命科学)

視床下部に存在する性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) パルスジェネレーターは、パルス状の黄体形成ホルモン (LH) 分泌を調節することにより動物の生殖機能を制御する。我々は平成 9 年度および平成 10 年度共同利用研究により、ニホンザル視床下部において GnRH パルスジェネレーターの活動を電気生理学的に記録するシステムを確立した。本研究では、GnRH パルスジェネレーター活動に対するストレスの中枢作用機序について、低栄養ストレス負荷モデルを用いて探索することを目的とした。

脳定位固定装置と X 線による脳室造影像を用いて、ニホンザル視床下部正中隆起部に記録用慢性電極ユニット (白金-イリジウム線にて作製) を留置し、サルの術後の回復を待って多ニューロン発射活動 (MUA) を無麻酔下で記録した。パルス状 LH 分泌と同調して上昇する視床下部電気活動 (MUA ボレー) の頻度を GnRH パルスジェネレーター活動の指標とし、低栄養ストレスとしてグルコース代謝阻害剤 (2-deoxy-D-glucose; 2DG) の静脈投与の影響を解析した。MUA の記録をモンキーチェアにて拘束した条件下で行うとともに、頸静脈留置カニューレを用いたジャケット-テータシステムによる連続頻回採血 (10 分間隔) を同時に行い、パルス状 LH 分泌に及ぼす影響もあわせて検討した。

卵巣除去ニホンザルの MUA ボレーは、約 50 分に一度の頻度で定期的に現れるが、2DG (300 mg/kg) の投与により一過性に抑制され、MUA ボレー頻度の延長が観察された。この時、パルス状の LH 分泌も同様に抑制された。これらの結果から、血中グルコースの利用性の変化は最終的に視床下部の GnRH パルスジェネレーターに作用し、その活動を制御する可能性が示唆された。

### 計画 9-4

ニホンザルにおける栄養ストレスによる性腺機能の抑制機序

前多敬一郎・東村博子・ムハメド・シャハブ・西尾崇・松山秀一 (名古屋大・院・生命農学)

低栄養は自然界で最も頻発するストレスであり、動物の生殖機能を調節する環境因子の中で主要なものの一つである。本研究は、ニホンザルにおける無拘束無麻酔条件下での採血法を用いて、薬理的に誘起した血中遊離脂肪酸利用性の低下による視床下部-下垂体-性腺軸の反応を神経内分泌学的に解析し、低栄養ストレスによる性腺機能低下のメカニズムを明らかにすることを目的としている。

低栄養ストレスを仲介するシグナルとしては、これまで血中グルコース利用性の変化の可能性が指摘されているが、他の主要なエネルギー基質である遊離脂肪酸の役割に着目した研究は少ない。そこで、卵巣除去ニホンザルを用い、遊離脂肪酸の  $\beta$  酸化阻害剤 (mercaptoacetate; MA) の静脈投与を行い、パルス状の黄体形成ホルモン (LH) 分泌の変化を調べた。採血は頸静脈留置カニューレを通じて 10 分間隔で 8 時間にわたり連続的に行なった。採血開始から 4 時間後に

92 mg/kg または 46 mg/kg の MA を上述の頸静脈留置カニューレを通じて投与したところ、パルス状 LH 分泌の抑制は、これまでに明らかとなっているグルコース利用阻害剤投与による抑制に比べて明瞭ではなく、LH パルス頻度の変化は観察できなかった。しかし、平均 LH 濃度および平均ベースライン濃度は低下する傾向にあり、MA 投与による脂肪酸利用阻害の効果は持続性的なものとして推察された。以上の結果から、脂肪酸利用能の低下が低栄養状態を脳に伝達する末梢性シグナルの一つとして作用し、パルス状 LH 分泌の抑制を介して動物の性腺機能を抑制することが示唆された。

#### 計画 9-5

霊長類におけるストレス反応のメカニズムとその応用

錫村明生（市立四日市病院・神経内科、名古屋大・環境医学研）

伊藤由里（藤田保健衛生大・神経内科）

鬱状態などの精神障害、気分の変調などの発症機序は不明であるが、これらが後遺症を残さず治りうることを考えると、脳の機質的な変化よりも一時的な機能調節障害と考えられる。これらの機能調節因子を探索する目的で、アカゲサルにヒトでは鬱状態を引き起こすことが知られているインターフェロン $\alpha$ を投与し、髄液中のサイトカイン、モノアミンおよびその代謝産物を検索し、鬱状態の発症機序にアプローチした。8~10kg のオスアカゲサルを用い、無治療群とインターフェロン治療群に分けた。治療群には 30 万単位/頭のインターフェロン alpha を 10 日間連注、ついで、週 3 回のわりで 7 週間注射した。注射前、注射 1-12 週目に血液、髄液を採取し、血清、髄液中のサイトカイン (IL-1, 2, 3, 5, 6, TNF $\cdot$ alpha, IFN)、モノアミンおよびその代謝産物を測定した。行動観察法として、ビデオモニターを用いた。

血清、髄液中のサイトカインには有意な上昇は見られなかった。インターフェロン注射群で 1 週目から髄液中の tyrosin、tryptophan、HVA、MHPG の有意な低下を認めた。経過を通してもっとも低下していたのは HVA であり、インターフェロンによって惹起される鬱状態にはドパミン系の抑制が関与していることが推測された。

ビデオモニターの解析から無治療群と治療群との違いを示唆する結果が得られた。詳細について現在解析中である。

#### 計画 9-6

遊具導入による飼育環境改善法の確立

山根 到（都神経研）・鈴木樹理・友永雅己・大蔵 聡・上野吉一（京都大・霊長研）

個別ケージ飼育下の霊長類は、常同行動や過剰な自己毛づくろい等、非適応的行動を頻繁に示すことが知られている。遊具導入による飼育環境のエンリッチメントが、このような行動の発現を抑制すると考えられているが、その効果は十分に解明されていない。本研究では、2 頭のアカゲサルで遊具導入前後の計 10 ヶ月期間、休息、毛づくろい、遊具への接触などの行動レパートリーを記録すると共に、ストレスに関する生理指標（血中コルチゾールおよび尿中カテコールアミン）を測定した。遊具として用いたものは、長さ約 30cm の木片で、個別ケージ内に鎖でつるした。遊具に対する反応は導入初期に頻発し、その後急速に減少することがわかった。一方、毛づくろい等の自己指向性の行動は、遊具導入後減少することも明らかとなった。遊具に対する反応のほぼ半分は遊具をかじるという行動に費やされた。サルにとって遊具は擬似的な「採食物」と