



A subpopulation of agouti-related peptide neurons exciting corticotropin-releasing hormone axon terminals in median eminence led to hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in response to food restriction

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-11-10 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Yesmin, Mst Ruksana メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004199

論文審査の結果の要旨

視床下部-下垂体-副腎軸(HPA)軸は、ストレス応答において重要な働きをしている。コルチコトロピン放出ホルモン(CRH)は、視床下部の室傍核に存在する CRH ニューロンで産生され、同ニューロンの軸索を下行し正中隆起で放出される。CRH ニューロンは、室傍核において GABA による制御を受けており、ストレスのない状態では、GABA は CRH ニューロンを抑制している。一方、申請者の研究室では、以前に、正中隆起において、GABA 作動性の入力が CRH ニューロンの軸索終末を興奮させ、定常状態での CRH の放出を制御していることを報告しているが、正中隆起におけるこの GABA 作動性の入力の起源は明らかとなっていない、そこで本研究ではその起源を明らかとすることを目的とした。

本研究は浜松医科大学動物実験委員会の承認を受けて行われた。逆行性のフルオロゴールド標識と電顕の結果から、視床下部弓状核の agouti-related peptide (AgRP)ニューロンの終末は正中隆起において CRH ニューロンの終末と接触していることが明らかとなった。人工的に全ての AgRP ニューロンを活性化したところ、CRH ニューロンの細胞体で c-Fos の発現が認められ、血清中のコルチコステロンのレベルが顕著に上昇した。一方、マウスを用いた食物制限系では、弓状核の一部の AgRP ニューロンが活性化したが、CRH ニューロンの細胞体での c-Fos の発現は認められず、血清中のコルチコステロンのレベルは中程度上昇した。AgRP ニューロンは投射パターンによって分類されるが、食物制限で活性化される AgRP ニューロンの大部分は、正中隆起に投射していた。以上のことから、弓状核の AgRP ニューロンの亜集団がその起源であり、食物制限に応答し正中隆起 CRH 軸索終末を GABA 作動性に興奮させ HPA 軸を活性化することが明らかとなった。

審査委員会では、食物制限に応答し弓状核の AgRP ニューロンの亜集団が HPA 軸を活性化するという新たなメカニズムを世界で初めて明らかとした点を高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 佐藤 康二

副査 才津 浩智

副査 山末 英典