

氏名	だばーすれん むんくずる DAVAASUREN MUNKHZUL
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	富生命博甲第74号
学位授与年月日	平成27年9月28日
専攻名	認知・情動脳科学専攻
学位授与の要件	富山大学学位規則第3条第3項該当
学位論文題目	Effects of intragastric infusion of umami solutions on amygdalar and lateral hypothalamic neurons in rats (うま味溶液の胃内注入が扁桃体および視床下部外側野ニュー ーロンに及ぼす作用)
論文審査委員	
(主査)	教授 笹原 正清
(副査)	教授 一條 裕之
(副査)	教授 將積 日出夫
(副査)	教授 野口 誠
指導教員	教授 西条 寿夫

【学位論文内容の要旨】

Abstract

Previous behavioral studies have suggested that L-glutamate, an umami substance, is detected in the gut, and that this information regarding glutamate is conveyed from the gut to the amygdala and the lateral hypothalamus (LH) through the vagus nerve to establish glutamate preference. In this study, we investigated the roles of the amygdala and LH in the information processing of gut glutamate. We recorded the activity of amygdalar and LH neurons during the intragastric administration of five test solutions [monosodium L-glutamate (MSG, 60 mM); inosine monophosphate (IMP, 60 mM); a mixture of MSG and IMP; NaCl (60 mM); or physiological saline] in intact and subdiaphragmatic vagotomized awake rats. In intact rats, 349 and 189 neurons were recorded from the amygdala and LH, respectively, while in vagotomized rats, 104 and 90 neurons were recorded from the amygdala and LH, respectively. In intact rats, similar percentages of neurons (30-60%) in the amygdala and LH responded to the intragastric infusion of the solutions. Vagotomy significantly altered responses to the MSG and NaCl solutions. In particular, vagotomy suppressed the inhibitory responses to the NaCl solution. Furthermore, vagotomy increased the response similarity between the MSG and NaCl solutions, suggesting that vagotomy impaired the coding of the post-ingestive consequences of the MSG solution in the amygdala and LH, which are unique for glutamate. The present results provide the first neurophysiological evidence that amygdalar and LH neurons process glutamate signals from the gut.

Key words; Amygdala, lateral hypothalamus, glutamate, post-ingestive effects, vagus nerve

【論文審査の結果の要旨】

〔目的〕

近年の研究により、食物の栄養素は口腔内だけでなく、消化管においても検知され、迷走神経、内臓神経ならびに消化管ホルモンなどの液性物質を介して脳に影響を及ぼしていることが示唆されている。とくにグルタミン酸は、5基本味に含まれるうま味物質の一つであり、その受容体が口腔内だけでなく消化管にも存在する。また、迷走神経が、消化管内に投与したうま味溶液に反応することから、消化管内のうま味物質に関する情報が迷走神経を介して摂食行動に重要な役割を果たしている視床下部外側野や扁桃体にもたらされることが示唆されている。しかし、これまで視床下部外側野および扁桃体ニューロンが、どのルートを介して消化管内のうま味物質に反応するか明らかにされていない。そこで、本研究では、ラットの胃内にグルタミン酸を含むうま味溶液を直接投与し、ラット視床下部外側野および扁桃体ニューロンの応答性を解析した。

〔方法〕

1. 動物および手術

43匹のラットを用い、麻酔下で胃に胃管を設置し、また視床下部外側野および扁桃体に慢性テトロド電極を埋め込んだ（正常ラット）。一方、11匹のラットでは、上記手術に加えて、さらに横隔膜下で両側の迷走神経を切断した（SVXラット）。

2. 刺激およびニューロン活動の記録

手術回復後(7-14日後)、ニューロン活動の記録実験を行なった。正常ラットにおいては、10-14時間の絶食後5種類の溶液[グルタミン酸Na(Monosodium glutamate, MSG, 60 mM); イノシン酸(IMP, 60 mM); イノシン酸とグルタミン酸Naの混合溶液(MSG+IMP); 食塩水(NaCl, 60 mM); 生理食塩水]の一つを1 ml/min/kgの注入速度で10分間胃管から直接注入し、ニューロン活動の変化を記録した。これら溶液は、1日1種類のみテストした。また、いくつかのニューロンは、溶液テスト後、生理食塩水5 mlを急速注入(30秒)して伸展受容器に対する応答性を解析した。SVXラットにおいては、同様にグルタミン酸Naおよび食塩水のみテストした。さらに、正常およびSVXラットにおいて2日連続して記録できたニューロンに対しては、2連続の記録日においてそれぞれグルタミン酸Naおよび食塩水をテストした。

3. ニューロン活動の解析

溶液注入開始前20分および開始後60分間ニューロン活動を記録し、記録したニューロン活動は、クラスター分析により単一ニューロン活動に分離した。ついで1ビン幅30秒のヒストグラムを作成し、溶液注入前の活動を自発放電活動とした。溶液に対する反応は、少なくとも3ビン以上連続して自発放電活動から $\pm 2SD$ 以上変移した場合を有意な反応とした。また、相動的胃伸展に対する反応は、生理食塩注入後の第1または第2ビンの応答が自発放電活動から $\pm 2SD$ 以上変移した場合を有意な反応とした。

4. 統計解析

応答ニューロンのタイプ（興奮性反応、抑制性反応、混合反応、無反応）は、 χ^2 テストで比較解析した。各溶液に対するニューロン反応は、潜時、応答時間、および反応強度のそれぞれのパラメーターにおいて、2-way または 3-way ANOVA により、比較解析した。また、グルタミン酸 Na と食塩水をテストしたニューロンについては、各時系列データ間の相関を、Pearson の相関係数を用いて解析した。ついでこれら相関係数を 2-way ANOVA により、比較解析した。

〔結果〕

正常ラットより、それぞれ 349 個および 189 個の扁桃体および視床下部外側野ニューロンを、SVX ラットより、それぞれ 104 個および 90 個の扁桃体および視床下部外側野ニューロンを記録した。正常ラットでは、30-60%のニューロンがそれぞれの溶液に応答したが、相動的胃伸展に対してはそれぞれ 9.4%および 12.5% の扁桃体および視床下部外側野ニューロンが応答した。また、扁桃体では興奮性ニューロンの割合が多いのに対し、視床下部外側野では興奮性および抑制性ニューロンの割合が同様であった。一方、正常および SVX ラットの比較では、SVX ラットにおいて、ニューロンタイプの割合に変化が無かったが、応答の潜時、応答時間、および反応強度が有意に変化し、とくに食塩水に対して抑制応答を示すニューロンでは、反応強度および反応時間が SVX ラットにおいて低下した。さらに、グルタミン酸 Na と食塩水に対する時間的応答パターンの比較では、グルタミン酸 Na と食塩水に対する相関係数が、扁桃体でより低いこと、および SVX ラットでは同相関係数が有意に増大することが明らかになった。

〔総括〕

本研究により初めて消化管由来の情報に対する視床下部外側野および扁桃体ニューロンの応答性が明らかになった。行動学的研究により、消化管由来の情報を受け、扁桃体および視床下部外側野が食物に対する嗜好性形成に関与することが示唆されているが、本研究は同仮説に神経生理学的基盤を与えるものである。とくに胃にグルタミン酸受容体が存在し、SVX ラットではグルタミン酸と食塩水に対する相関性が増大することから、迷走神経がグルタミン酸に関する消化管情報を扁桃体および視床下部外側野に送っていることが示唆される。さらに、迷走神経は、食物中に含まれる Na に誘発される飲水行動に関与していることが示唆されているが、SVX ラットにおいて応答が減弱した抑制性ニューロンがこの Na 誘発性飲水行動に関与している可能性が示唆された。一方、SVX ラットでも、正常ラットと同程度の比率のニューロン応答が記録された。これらの結果は、消化管情報が、迷走神経だけでなく、内臓神経ならびに液性情報を介して、すなわち複数のルートにより中枢神経系に伝達されることと一致する。

以上から、本研究は、大脳辺縁系ニューロンが消化管からの食物情報に応答することを初めて明らかにした点で新規性がある。また、食物嗜好性形成と食物誘発性飲水行動の生理学的機序の一端を明らかにした点で、医学における学術的重要性も高い。

以上より本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。