【73】

氏　名（本籍）	齋藤　剛（福島県）（さいとう　つよし）
学位の種類	博　士（体育科学）
学位記番号	博　甲　第　3620　号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	体育科学研究科
学位論文題目	**走運動ストレス時の ACTH 分泌を調節する視床下部バゾプレッシン神経細胞の神経内分泌学的研究**

主　査	筑波大学教授	学術博士	西平賀昭
副　査	筑波大学助教授	医学博士	征矢英昭
副　査	筑波大学助教授	教育学博士	西保　岳
副　査	筑波大学助教授	博士（心理学）	加藤克紀

論文の内容の要旨

走運動ストレス時には，多くのストレスに共通して重要な役割をもつ CRH よりも AVP の役割が重視されている。この背景にある機構は不明であるが，LT 強度以上の走運動ストレスは，視床下部大細胞系 AVP 神経細胞を活性化する血漿浸透圧の増加を惹起することがわかっており，走運動ストレス時の ACTH 分泌には，小細胞系由来の AVP だけではなく大細胞系由来の AVP も貢献している可能性がある。しかしながら，走運動ストレスが，視床下部のいずれの AVP 神経細胞を活性化させるのかについては不明である。また，走運動ストレス時の ACTH 分泌に AVP が関与しているのかを直接的に評価するためには，走運動ストレス時の正中隆起部から下垂体前葉に通じる下垂体門脈への AVP 分泌増加が起こるかどうか検討する必要がある。一方，走運動ストレス時の他の脳部位から視床下部（室傍核及び視索上核）への入力については，少なくとも ACTH 分泌調節という観点からはほとんど知見がない。走運動ストレスは，視床下部 AVP 神経細胞の活性化因子である血漿浸透圧の増加を惹起することから，走運動ストレス時には，血漿浸透圧に反応性を持ち，視床下部 AVP 神経細胞活性の調節に関与する脳部位が活性化しているかもしれない。血漿浸透圧に反応性をもつ脳領域は，2 つに大別できる。一つは，循環血液と直接物質のやり取りができる血液脳関門が欠如している領域と，末梢の浸透圧受容器からの求心性入力を受ける脳幹ノルアドレナリン（noradrenaline; NA）作動性神経である。前者は前脳の第 3 脳室前壁腹側や脳弓下器官そして延髄の最後野などの脳室周囲器官であり，後者は，弧束核（nucleus tractus solitarius; NTS）や延髄腹外側核（ventrolateral medulla; VLM）に分布している NA 作動性神経細胞のことである。血漿浸透圧増加を伴う走運動ストレスは，これらの領域を介して視床下部 AVP 神経細胞を活性化し，ACTH 分泌調節を行っている可能性が考えられる。

本論文では，走運動ストレスの特異性を示すために，視床下部 AVP 神経細胞を介した走運動ストレス時の ACTH 分泌調節機構を解剖学的，内分泌学的に検討することを目的としている。そのために，まず，ラットにおいて，血漿 ACTH 濃度が増加する LT 強度以上の走運動ストレスは，視床下部 AVP 神経細胞の活性化因子である血漿浸透圧増加を惹起するのか確認し（研究課題 1），そのモデルにおいて走運動ストレスは室傍核または視索上核の大細胞系，室傍核の小細胞系の中でいずれの AVP 神経細胞を活性化するのか（研

究課題 2)，次に，正中隆起部から下垂体門脈への AVP 分泌は増加するのか（研究課題 3)，そして，血漿浸透圧に対する反応性を持ち視床下部 AVP 神経細胞活性を調節する脳領域を活性化するのか（研究課題 4）検討している。

研究課題 1 では，脳内機構を詳細に検討できるラットにおいて，LT 強度以上の走運動ストレスは，視床下部 AVP 神経細胞の強力な活性化因子である血漿浸透圧の増加を惹起するのか確認している。その結果，ラットにおいて血漿浸透圧は LT 強度以上の走運動で有意に増加することが明かとなった。したがって，このラット走運動ストレスモデルは，血漿浸透圧増加に伴った視床下部 AVP 神経細胞活性化が走運動ストレス時の ACTH 分泌に関与するのか検証可能な実験モデルと思われる。

研究課題 2 では，血漿 ACTH，血漿浸透圧を増加させる走運動ストレスは，いずれの視床下部 AVP 神経細胞を活性化するのか検討した。その結果，走運動ストレスは，室傍核小細胞系および視索上核大細胞系 AVP 神経細胞を活性化した。このことから，血漿浸透圧増加を伴う走運動ストレス時の ACTH 分泌調節には，室傍核小細胞系 AVP 神経細胞に加えて，視索上核の AVP 神経細胞も関与している可能性が考えられた。

研究課題 3 では，走運動ストレスは，正中隆起部から下垂体門脈への AVP 放出を意味する正中隆起部 AVP 含量の低下を惹起するのか検討した。その結果，走運動ストレスは正中隆起部 AVP 含量を低下させることが分かった。このことから，走運動ストレス時の ACTH 分泌調節に AVP が関与している可能性が考えられた。

研究課題 4 では，血漿浸透圧増加を伴う走運動ストレスが，浸透圧受容器のある脳室周囲器官および，血漿浸透圧増加に反応性を持つ NTS，VLM にある NA 神経細胞を活性化するのか検討した。その結果，血漿浸透圧増加を伴う走運動ストレスは視床下部 AVP 神経細胞活性の調節に関係する NTS，VLM の NA 神経細胞を活性化した。したがって，血漿浸透圧増加を伴う走運動ストレス時の視床下部 AVP 神経細胞の活性化調節には，NTS，VLM の NA 作動性神経細胞が関与している可能性が示唆された。

以上のことから，以下の結論が導かれた。1）LT 強度付近の血漿浸透圧増加を伴う走運動ストレスは，ACTH 分泌調節に少なくとも一部 AVP が関与し，その由来は，室傍核小細胞系か視索上核大細胞系かまたは両方である。2）血漿浸透圧に反応性を持つ脳部位のうち，NTS，VLM のノルアドレナリン作動性神経は走運動ストレス時にも活性化することから，それらの神経核が運動ストレス時の室傍核小細胞系と視索上核大細胞系 AVP 神経細胞の活性化調節に求心性の入力として働く可能性がある。

本論文は，動物の走運動モデルを駆使し，運動ストレス時の視床下部 AVP 神経細胞の活性化と，それによる ACTH 分泌調節を支持する明確な証拠を提示することに成功した。得られた研究成果は，運動ストレスの特異性を明確にし，多くの運動効果の脳機構を理解する上で貴重な基礎資料となると考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は，走運動ストレスの特異性を示すために，視床下部 AVP 神経細胞を介した走運動ストレス時の ACTH 分泌調節機構を解剖学的，内分泌学的に検討することを目的としている。その結果，LT 強度付近の血漿浸透圧増加を伴う走運動ストレスは，ACTH 分泌調節に少なくとも一部 AVP が関与し，その由来は，室傍核小細胞系か視索上核大細胞系かまたは両方であるということを推察する知見を提示したことは，専門委員会において高く評価された。

よって，著者は博士（体育科学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。