

学 位 論 文 題 名

Studies on physiological and pharmacological properties
of dorsal unpaired median (DUM) neurons of the cockroach

(ゴキブリのDUMニューロンの生理学的、薬理学的特性に関する研究)

学位論文内容の要旨

昆虫の神経細胞は生理学的手法と形態学的手法により個々に同定が可能である。同定された個々のニューロンの働きを調べることにより、昆虫行動の基盤となっている神経機構を調べることができる。同定された個々のニューロンあるいは神経回路網が昆虫の特定の行動、あるいは特定の運動パターンを作り出すことは、非常に多くの昆虫で知られている。しかしながら昆虫の行動をこれらニューロンあるいは神経回路網だけで説明することはできない。

行動を動物をとりまく環境の変化に応じた適応のとれたものにするには、昆虫の体の広い範囲にわたる感覚器、中枢神経系、筋肉に対する調節が必要である。最近オクトパミンが神経調節因子として、特定の行動を引起し、また感覚器の感度を調節し、筋張力に変化をもたらすことが明らかになってきている。多くの昆虫の脳以外の神経節の背側中央部にはDUMニューロンと呼ばれるニューロン群が存在する。昆虫の多くの神経細胞が対で存在するのに対し、DUMニューロンは対を形成せず、左右対称形をしている。このニューロンの細胞体ではスパイクが発生し、神経分泌細胞の特徴を備えている。DUMニューロンの細胞体にはオクトパミンが含

まれており、またその作用はオクトパミン投与と類似することからDUMニューロンの伝達物質はオクトパミンと考えられている。従ってDUMニューロンは昆虫の行動に深く関わり調節していると考えられる。

ゴキブリDUMニューロンの特性を調べるのが本研究の目的である。まず後胸神経節のDUMニューロンを形態学的に同定することを試みた。次に標的筋肉への作用を指標として1個のDUMニューロンを同定し、その作用を生理学的、薬理的に調べた。最後にDUMニューロンに対する神経調節因子の作用を検討した。

第1章：オクトパミンに対する抗体により後胸神経節には8個の細胞体の大きい(40-50 μ m)DUMニューロンが存在することが報告されている。しかしながらこれらDUMニューロンの形態についてはほとんど明らかにされていない。そこでこれら8個の細胞の全ての形態を明らかにすることにより、8個の細胞全てをその形態により同定することを試みた。神経細胞内にニッケルイオンを注入することにより、6個のタイプが明らかになった。よく似た形態を持ちながら同一ではないDUMニューロンが2対存在していることを示唆した。これらのDUMニューロンでは活動電位が記録されたが、活動電位の生じない細胞体が小さいDUMニューロンの形態も数例明らかにした。

第2章：DUMニューロンに関して多くの研究がなされているにもかかわらず、標的筋肉に対する詳細な生理学的研究はほんの数例しか報告されていない。最近DUMニューロンはFMRamide様免疫反応やGABA様免疫反応を持つことが報告されており、DUMニューロンによる調節作用はこれまで考えられていたものより複雑であることを示唆している。ゴキブリのCoxa depressor muscle 177dはDUMニューロンの神経支配を受けていることを示唆する報告がある。そこで177dの筋張力を調節するDUMニューロンを同定し、その作用機序を明らかにした。177dを神経支配するDUMニューロンは1個で(DUM 3,5,6)、他のどのDUMニューロンも177dの張力に作用しなかった。DUM 3,5,6をガラス管微小電極により電気刺激すると運動ニューロン刺激による177dの筋張力が減少した(Reduction in tetanus tension; RTT)。さらに運動ニューロン刺激を行わない状態での筋張力を上昇させた

(Increase in basal tension; I B T)。I B Tは1発のDUM 3,5,6のスパイクによっても生じ、数十秒間持続する。またその大きさはスパイク周波数に比例した。DUM 3,5,6を刺激しない状態で、オクトパミンを灌流液中に投与すると濃度依存的にR T Tが生じ、オクトパミンリセプター阻害薬である α アドレナリン阻害薬によりR T T形成が阻害された。オクトパミンにより、I B Tは形成されなかった。またDUM 3,5,6刺激によって生じるR T T, I B Tに対し、 α アドレナリン阻害薬はR T T形成を抑制したが、I B Tに作用はなかった。以上の結果は、DUM3,5,6がオクトパミンとともに他の神経調節因子を有していることを示唆している。DUM 3,5,6は自発放電を行ない、またその作用が比較的長時間持続し、さらにその軸索が広い範囲にわたっていることから、姿勢制御にこのニューロンが関与しているのかも知れない。

第3章：オクトパミン、また神経調節因子として知られているセロトニンとペプチド性調節因子であるプロクトリンのDUMニューロンに対する作用を調べた。オクトパミンはDUMニューロンの自発放電の周波数を濃度依存的に増加させた。また細胞膜の入力抵抗も増大させ、オクトパミンの興奮作用には膜のコンダクタンスの変化が関与していることが示唆された。セロトニンの作用はあまり強くないものの、オクトパミンと同様であった。プロクトリンの作用ははっきりせず、また膜の入力抵抗にも変化がなかった。オクトパミンは昆虫の中枢神経系の運動ニューロン、介在ニューロンの特性を変化させることが知られており、DUMニューロンへの作用とあわせて、多様な調節作用をもっていることが明らかになった。

本研究では、神経分泌細胞においてもその機能的、形態的同定が、調節作用の解析に有用な手段になることを示した。またDUMニューロンの特性を明らかにすることにより、オクトパミンが中枢から末梢にかけて広く調節作用を有していることを明らかにした。昆虫の行動を中枢神経系のレベルで解析する場合、神経調節因子あるいはDUMニューロンの関与を考慮することが必要であろう。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 久 田 光 彦

副 査 教 授 片 桐 千 明

副 査 助教授 高 畑 雅 一（電子科学研究所）

学 位 論 文 題 名

Studies on physiological and pharmacological properties of dorsal unpaired median (DUM) neurons of the cockroach

（ゴキブリのDUMニューロンの生理学的、薬理学的特性に関する研究）

昆虫の神経細胞は生理学的手法と形態学的手法により一個一個を同定することができる。このように同定された個々のニューロンの働きを調べることにより、昆虫行動の基盤になっている神経系の機構を知ることができる。昆虫の特定の行動、あるいは運動のパターンの形成に同定された個々のニューロン、およびその集合である神経回路網が対応する例はつぎつぎに知られつつある。しかし、昆虫の行動をこれらニューロンの働きだけで説明することは不可能である。

特に昆虫がその環境の変化に対応した適応性の高い行動を選択するためには、昆虫の体の広い範囲にわたる感覚器、中枢神経系、筋肉に対する調節が必要である。このような神経調節因子として最近オクトパミンが注目されるようになった。また多くの昆虫の脳以外の下位神経節の背側中央部にはDUMニューロンと呼ばれる特定のニューロン群が存在することが知られるようになった。これらのDUMニューロンは対を形成せず、その形態は一般に左右相称である。また、スパイクにより駆動される神経分泌細胞の特徴を備えている。DUMニューロン細胞体にはオクトパミンが含まれている。またその活動による影響はオクトパミンの投与と類似している。したがって、DUMニューロンは昆虫の行動に深くかわりその行動を調節していると考えられる。

ゴキブリDUMニューロンの特性を明らかにするのが本研究の目的である。まず後胸神経節のDUMニューロンの形態学的な同定が試みられている。ついで、標的筋肉への作用を指標にして一個のDUMニューロンを同定して、その作用を生理学的、薬理的に詳細に調査している。さらに、DUMニューロン自体の活動を調節する神経調節因子の作用を検討している。

まず、1) オクトパミン抗体によってその位置が知られている8個の大型DUMニューロン細胞体にニッケルイオンを注入して、その全部を形態によって分類同定することを試みた。このうち6個については確実に同定可能であったが、このほかによく似た形態を持ちながら、同一ではないDUMニューロンの存在と、さらにスパイクを発生しない細胞体の小さなDUMニューロンがこのほかに存在することも明らかにされた。

ついで、2) DUMニューロンの持つ神経調節物質が単一であるかどうかを検証した。最近DUMニューロンはFMRamide様免疫反応やGABA様免疫反応を持つことが明らかになっているが、本研究でも、177b筋に対するDUMニューロン(DUM3、5、6)の作用のうち運動ニューロン刺激と同時にDUMニューロンが動作したときに見られる筋張力減少(RTT)はオクトパミン投与によって再現できたが、DUMニューロンのみの動作時に見られる静止張力の増強は見られず、後者の作用にはDUMニューロンに含まれるオクトパミン以外の神経調節因子が関与していると考えられる結果が得られた。3) DUMニューロン自体がどのような調節を受けているかを明らかにした。オクトパミン、セロトニン、プロクトリンの各種調節物質候補の投与を試みた結果、オクトパミンとセロトニンはDUMニューロンの自発放電の周波数を濃度依存的に増加させ、セロトニンの効果はオクトパミンに比べ弱かった。この結果、オクトパミンは昆虫中枢でじつに多様な調節作用を持つことが明らかになった。

申請者の研究は、DUMニューロンのような神経分泌細胞に於ても、その機能的、形態的同定がその機能の研究にも有用な手段になることを示した。また、DUMニューロンの特性を明らかにすることにより、オクトパミンが中枢から末梢にかけて広く調節作用を持つことを示した。これらの成果はこれまで薬理学的効果の研究が先行してきたDUMニューロンの行動制御機能に関する研究に新しい展開をもたらすものとして評価される。参考文献6編はいずれも国際誌に掲載されている。よって審査員一同は申請者が博士(理学)の学位をうける十分な資格があると判定した。