慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Effects of inactivation and stimulation of locus coeruleus on respiratory activity of neonatal rat.
Sub Title	背斑核の不活性化および刺激が新生ラットの呼吸性神経活動に与える影響
Author	伯野, 春彦
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.1 (2005. 3) ,p.18-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0018

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Effects of inactivation and stimulation of locus coeruleus on respiratory activity of neonatal rat.

（青斑核の不活性化および刺激が新生ラットの呼吸性神経活動に与える影響）

伯　野　　春　彦

内容の要旨

［緒言］青斑核（LC）は橋背側第４脳室底外側縁に沿って存在するノルアドレナリン作動性神経核である。最近では、LCが呼吸を調節する神経回路に組み込まれ、呼吸性神経活動形成に興奮性に作用している可能性が示唆されている。本研究の目的は新生ラット摘出脳幹脊髄標本における呼吸性神経活動形成に対するLCの日齢依存的影響を検討することである。具体的にはLCの薬理学的不活性化および電気刺激が新生ラット摘出脳幹脊髄標本の呼吸性神経活動に与える影響について検討した。さらに、新生ラット橋スライス標本を用いてLCの電気刺激がA5領域の神経活動に与える影響についても検討した。

［材料・方法］Sprague-Dawley新生ラット（生後１－４日）の脳幹と脊髄を一塊にして摘出し、２％CO_2を含むガスで平衡させたpH 7.8の人工脳脊髄液で灌流した。呼吸性神経活動を舌下神経あるいは上位頸髄神経（C1-4）前根から吸引電極を用いて記録した。薬理学的不活性化：１－10μMのテトロドトキシン溶液、あるいは200μMのノルアドレナリン溶液を両側のLCに注入し、その前後で呼吸頻度（RR）を測定した。電気刺激：ステンレス電極を用いて、パルス電流（25～50μA, 30ms, 0.5Hz）を３～４分間、同時に両側のLCに加え、刺激前と刺激中のRRを測定した。LCの電気刺激がA5領域の神経活動に与える影響：新生ラット（生後１－４日）から橋スライス標本を作製し、同側あるいは反対側のLCにパルス電流（50μA, 30ms）を加え、A5領域の神経活動の変化を解析した。

［結果］テトロドトキンシあるいはノルアドレナリンによるLCの薬理学的不活性化により、１－２日齢の標本ではRRに変化を認めなかったが、３－４日齢の標本ではRRは有意に減少した。両側LCの電気刺激により、１－２日齢標本のRRは変化しなかったが、３－４日齢のRRは有意に増加した。すべての日齢において、同側あるいは対側LCの電気刺激はA5領域の神経活動を変化させなかった。

［考察・結論］以上の結果よりLCが新生ラット摘出脳幹脊髄標本における呼吸性神経活動の形成に対して日齢依存性の興奮作用を有していることが示唆された。この標本における呼吸性神経活動形成の中枢である延髄へのノルアドレナリン投与はRRを減少させることが知られている。したがって、LCのノルアドレナリン性出力は延髄呼吸中枢に対して直接作用し得ず、介在ニューロンが存在しなければならない。A5領域は呼吸中枢に対して抑制作用を有し、かつノルアドレナリンに対して抑制性の反応を示すことからA5領域が介在領域である可能性が存在する。しかしながら、LCの電気刺激がA5領域の神経活動に有意な影響を与えなかったことから、本研究の結果はA5領域がLCと延髄呼吸中枢をつなぐ介在領域ではないことを示している。

論文審査の要旨

青斑核（LC）は橋背側第４脳室底外側縁に沿って存在するノルアドレナリン作動性神経核である。最近では、LCが呼吸を調節する神経回路に組み込まれ、呼吸性神経活動形成に興奮性に作用している可能性が示唆されている。本研究では新生ラット摘出脳幹脊髄標本における呼吸性神経活動形成に対するLCの日齢依存的な影響を検討した。具体的にはLCのテトロドトキシンあるいはノルアドレナリンによる薬理学的不活性化および電気刺激が新生ラット摘出脳幹脊髄標本の呼吸性神経活動に与える影響について検討した。さらに、新生ラット橋スライス標本を用いてLCの電気刺激がA5領域の神経活動に与える影響についても検討した。その結果、テトロドトキシンあるいはノルアドレナリンによるLCの薬理学的不活性化により、early群（１－２日齢）の標本では呼吸頻度（RR）に変化を認めなかったが、late群（３－４日齢）の標本ではRRは有意に減少した。一方、両側LCの電気刺激により、late群のRRは有意に増加した。したがって、LCが新生ラット摘出脳幹脊髄標本における呼吸性神経活動の形成に対して日齢依存性の興奮作用を有していることが示唆された。また、A5領域がLCと延髄呼吸中枢との介在領域である可能性が考えられたが、LCの電気刺激がA5領域の神経活動に有意な影響を与えなかったため、A5領域は介在領域ではない可能性が示唆された。

審査では、まずLCが呼吸性神経活動形成に関与していると考えた理由について質問がなされた。これに対し、LCニューロンの膜電位および発火頻度が１）呼吸性神経活動によって修飾されること、２）高炭酸ガス性アシドーシスに対して、シナプス伝達によらずに、興奮性応答を示すこと、３）高炭酸ガス状態に曝露されたラットのLCでニューロンの活性化を意味するc-fosの発現が認められること、が理由としてあげられた。次に、日齢によってearly群とlate群に分ける根拠について質問がなされた。これに対して、ラットの２～３日は寿命から概算してヒトのSIDS好発時期（80日から120日目）に相当するため、神経回路の発達に変化を来たす時期であることが推定されるとの説明がされた。しかし、１－２日齢と３－４日齢という形で比較するのではなく、１日齢と４日齢を比較してはどうかとの指摘もあった。また、この標本において呼吸頻度が少ない点が指摘されたが、１）灌流液の温度が低いこと、２）迷走神経を遮断していることなどが理由として説明された。審査の後半では、α2ブロッカーを用いた薬理学的実験をすることや電気刺激の実験は細胞内記録を用いて行うことが望ましいこと、電気刺激は単発ではなく頻回に繰り返す必要があることなど数点の助言がなされた。また、当該領域の障害をもたらす各種神経疾患での呼吸調節との関連性についての質問もなされた。

以上、本研究はいくつか検討すべき課題が残されているものの、呼吸性神経活動形成に対する青斑核の日齢依存的な影響を検討したもので、SIDSの病態解明に寄与するものと評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　小川　聡
　　解剖学　仲嶋　一範　　内科学　鈴木　則宏
　　外科学　小林　紘一
学力確認担当者：北島　政樹、仲嶋　一範
　　審査委員長：仲嶋　一範

試問日：平成16年12月24日