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

| | |
|---|---|
| Title | 呼吸の中枢性化学感受性とカリウムチャネル |
| Sub Title | |
| Author | 小山田, 吉孝(Odayama, Yoshitaka) |
| Publisher | 慶應医学会 |
| Publication year | 2006 |
| Jtitle | 慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.2 (2006. 6) ,p.97- 101 |
| JaLC DOI | |
| Abstract | |
| Notes | 講座 |
| Genre | Journal Article |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060600-0097 |

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.

慶應医学・83(2)：97～101，2006

講　座

# 呼吸の中枢性化学感受性とカリウムチャネル

独立行政法人国立病院機構　東京医療センター呼吸器科
小山田　吉　孝（おやまだ　よし　たか）

Key Words：中枢性化学感受性，カリウムチャネル，化学感受性ニューロン

## はじめに

哺乳類において高炭酸ガス性アシドーシスは換気を増強させる．この増強効果は末梢からの求心性入力を排除した状態でも認められることから，中枢神経自体が$PCO_2$/pHの変化を感知するものと考えられている．これを呼吸の中枢性化学感受性（central chemosensitivity）と呼ぶ．化学シナプス伝達によらずに$PCO_2$/pHの変化に反応して膜電位を変化させる，いわゆる化学感受性ニューロン（chemosensitive neurons）は脳幹に広く分布しており，これらのニューロンの電気的活動の変化が呼吸の中枢性化学感受性の本質であると推察されている．本稿では，化学感受性ニューロン，ならびにその化学感受性を規定するうえで重要な役割を担っていると考えられるカリウムチャネルについて概説する．

## 化学感受性ニューロン

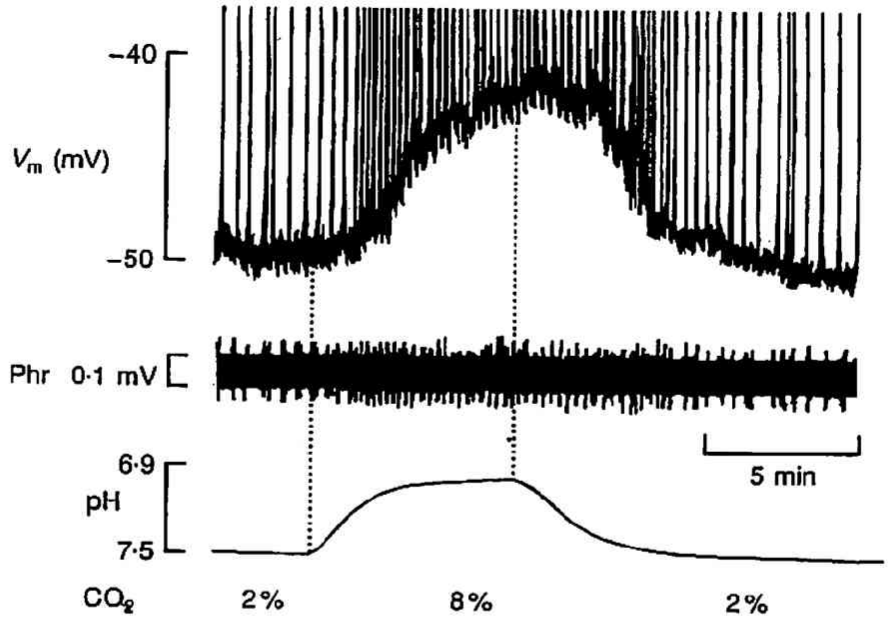
1960～70年代にかけてドイツRuhr大学のLoeschckeらのグループは，酸を滲みこませた紙などによる延髄腹外側表面の刺激が実験動物の換気を増強させることを示し，同部位が化学感受性領域であることを明らかにした[1]．延髄腹外側は呼吸中枢の一部を成し，呼吸性神経活動に同期した膜電位や発火パターンを呈する呼吸ニューロンが存在することから，これらの呼吸ニューロン自体が化学感受性を有する可能性が長く示唆されていた．その中で1996年にKawaiらは，新生ラット摘出脳幹脊髄標本*における延髄腹外側の呼吸ニューロンが細胞外液の高炭酸ガス性アシドーシスに反応して膜電位を変化させることを初めて明らかにした[2]．この反応は，呼吸性神経活動に同期して発火する吸息性ニューロンなどで認められる脱分極性（すなわち興奮性）応答（図1）と，呼吸性神経活動に同期して発火が抑制される呼息性ニューロンなどで認められる過分極性（抑制性）応答に分けられたが，いずれの反応もtetrodotoxin（TTX）や低カルシウム高マグネシウム液による化学シナプス伝達遮断の影響を受けなかった．すなわち，これらの反応は化学シナプス伝達を介したものではなく呼吸ニューロン固有の性質に由来するものであると考えられた．このことは，とりもなおさず延髄腹外側の呼吸ニューロン自身が化学受容器（$PCO_2$/pHセンサー）として機能していることを示している．

Oyamadaらは，それまで呼吸調節とあまり関係がないと考えられていた橋背側の青斑核を構成するニューロンが，新生ラット摘出脳幹脊髄標本において呼吸性神経活動に同期した発火パターンを示し，かつ高炭酸ガス性アシドーシスに対して脱分極性応答を呈することを明らかにした（図2，3）[3]．この脱分極性応答はTTXや低カルシウム高マグネシウム液による化学シナプス伝達遮断やcarbenoxoloneによる電気シナプス伝達遮断の状況下でも保たれていた[3),4)]．すなわち，青斑核ニューロンも延髄腹外側の呼吸ニューロン同様，化学受容器としての機能を備えた呼吸関連ニューロンであることが明らかとなった．

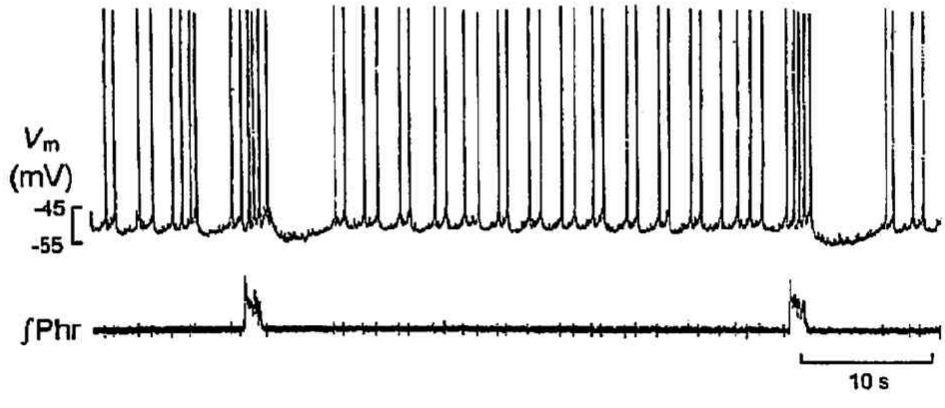
このほかにも延髄背側の孤束核や延髄腹側正中線上に位置する縫線核を構成するニューロンで，高炭酸ガス性アシドーシスに対する同様の興奮性応答（膜の脱分極あるいは発火頻度の増加）が認められている[5),6)]．

Acetazolamideの微量注入によるこれらの化学感受性領域の局所酸性化は，迷走神経切断術を施されたネコ

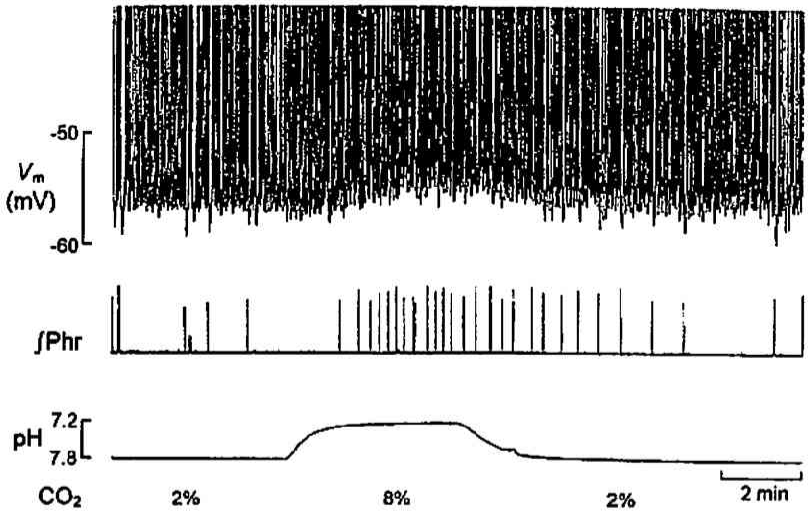
*新生ラット摘出脳幹脊髄標本：新生ラット（1～5日齢）から脳幹と脊髄を一塊として摘出し，人工脳脊髄液で灌流するもの．この標本では，呼吸性神経活動が横隔神経の周期的な発火として長時間にわたって観察される．




第1図　高炭酸ガス性アシドーシスに対する延髄吸息性ニューロンの反応
横隔神経（Phr）の吸息性神経活動（一過性の振幅の増加）に一致した発火パターンを有する吸息性ニューロンが高炭酸ガス（8％ $CO_2$）性アシドーシスにより脱分極性応答を示している．Vm：膜電位．
(Kawai A et al: J Physiol 492：277-292, 1996の Fig2A を許可を得て転載)




第2図　青斑核ニューロンの膜電位（Vm）・発火パターン
横隔神経（∫Phr）の吸息性神経活動（基線から上方への振れ）に一致した発火頻度の増加と引き続く膜の過分極および発火の抑制が認められる．
(Oyamada Y et al：J Physiol 513: 381-398, 1998の Fig2A を許可を得て転載)

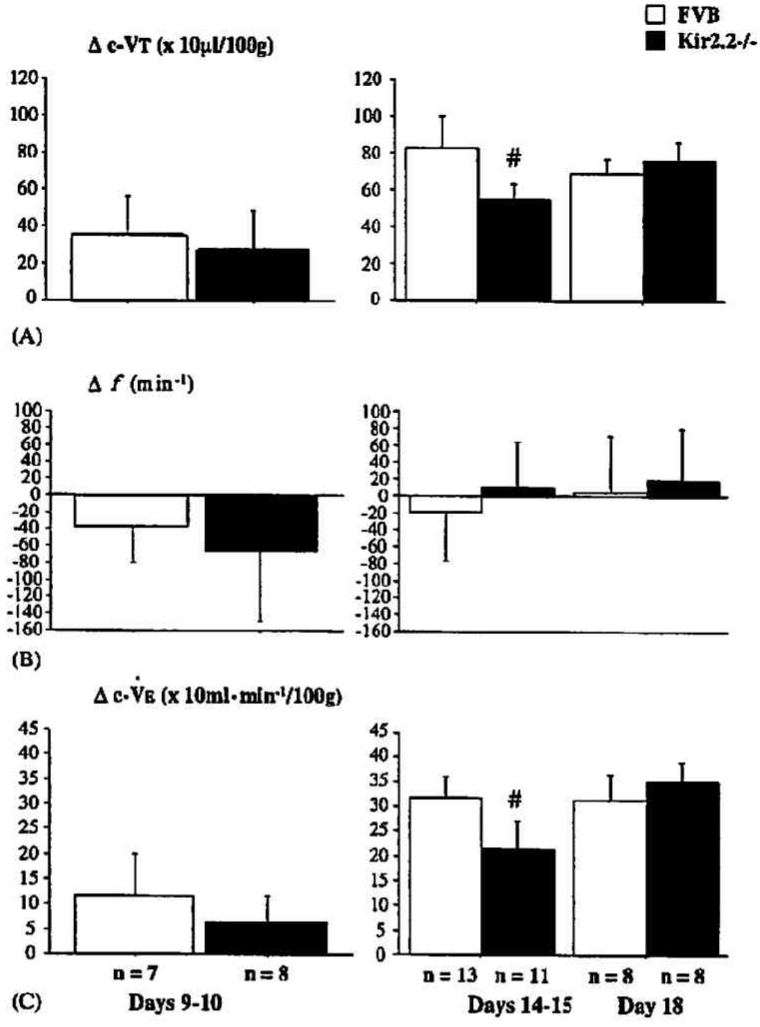



第3図　高炭酸ガス性アシドーシスに対する青斑核ニューロンの反応
高炭酸ガス性アシドーシス（8％ $CO_2$，pH 7.2）により青斑核ニューロンは脱分極し，発火頻度が増加している．
Vm：膜電位，∫Phr：横隔神経活動．
（Oyamada Y et al：J Physiol 513：381-398, 1998の Fig7A を許可を得て転載）

あるいはラットにおいて，その換気を増大させる[7), 8)]．また，新生ラット摘出脳幹脊髄標本において青斑核の電気刺激は呼吸性神経活動の発火頻度（呼吸数）を増加させ，TTX などによる薬理学的不活性化は呼吸数を減少させる[9)]．これらの知見は，化学感受性ニューロンの電気的活動の変化が呼吸の中枢性化学感受性の本質であることを示唆している．

## ニューロンの化学感受性とカリウムチャネル

高炭酸ガス性アシドーシスに対する延髄腹外側の呼吸ニューロンあるいは孤束核ニューロンの脱分極性応答は，膜抵抗の増大，すなわち膜コンダクタンスの低下をともなっていた[2), 6)]．静止膜電位を規定する主なイオンはカリウムイオンであり，カリウムチャネルのコンダクタンスの低下は膜を脱分極させることから，カリウムチャネルがニューロンの化学感受性を規定している可能性が示唆される．事実，青斑核ニューロンでは高炭酸ガス性アシドーシスによって内向き整流性カリウムチャネル（Kir）のコンダクタンスが低下する[10)]．また，アフリカツメガエルの卵母細胞に発現させた Kir の電気生理学的検討から，Kir1.1，Kir2.3，Kir4.1 といったサブタイプで細胞内あるいは細胞外アシドーシスによりコンダクタンスが低下することが示された[11), 12)]．最近では，TASK-1 や TASK-3 といった two-pore-domain カリウムチャネル（$K_{2P}$）でも，細胞外アシドーシスによってコンダクタンスが低下することが明らかにされた[13), 14), 15), 16)]．今後はこれらの pH 感受性カリウムチャネルがどのように呼吸の中枢性化学感受性に関与しているのか（あるいは関与していないのか）を明らかにする必要がある．電気生理学的には pH 感受性が検討されていないものの，Kir2.2 のノックアウトマウスでは野生型マウスに比し高炭酸ガス換気応答が発育の過程で一過性に低下することが示されており（図4）[17)]，このようなアプローチが他のカリウムチャネルに対しても必要であると思われる．また，ラットの中枢神経では Kir のサブタイプによって発現する部位が異なることが知られている[18), 19)]．呼吸ニューロンの種類によって発現するカリウムチャネルに差異があるのか否かを検討することも呼吸の中枢性化学感受性のメカニズムを考えるうえで重要と思われる．




第4図　Kir2.2ノックアウトマウス（Kir2.2-/-）と野生型マウス（FVB）における高炭酸ガス換気応答
高炭酸ガス（10% $CO_2$）負荷による一回換気量，分時換気量の増加（それぞれΔc-$V_T$，Δc-$\dot{V}E$）は14-15日齢において野生型マウスに比しKir2.2ノックアウトマウスで有意に少ない．Δf：高炭酸ガス負荷による呼吸数の増加．
(Oyamada Y et al：Respir Physiol Neurobiol 145：143-151, 2005のFig5を許可を得て転載)

## 参考文献


1) Loeschke HH：Central chemosensitivity and the reaction theory. J Physiol 332：1-24, 1982.
2) Kawai A, Ballantyne D, Mückenhoff K, Scheid P：Chemosensitive medullary neurons in the brainstem-spinal cord preparation of the neonatal rat. J Physiol 492：277-292, 1996.
3) Oyamada Y, Ballantyne D, Mückenhoff K, Scheid P：Respiration-modulated membrane potential and chemosensitivity of Locus coeruleus neurons in the *in vitro* brainstem-spinal cord of the neonatal rat. J Physiol 513：381-398, 1998.
4) Oyamada Y, Andrzejewski M, Mückenhoff K, Scheid P, Ballantyne D：Locus coeruleus neurons *in vitro*：pH-sensitive oscillations of membrane potential in an electrically coupled network. Respir Phsiol 118：131-147, 1999.
5) Dean JB, Lawing WL, Millhorn DE：$CO_2$ decreases membrane conductance and depolarizes neurons in the nucleus tractus solitarii. Exp Brain Res 76：656-661, 1989.
6) Richerson GB：Response to $CO_2$ of neurons in the rostral ventral medulla *in vitro*. J Neurophysiol 73：933-944, 1995.
7) Coates EL, Li A, Nattie EE：Widespread sites of

brain stem ventilatory chemoreceptors. J Appl Physiol 75 : 5-14, 1993.

8) Bernard DG, Li A, Nattie EE : Evidence for central chemoreception in the midline raphe. J Appl Physiol 80 : 108-115, 1996.

9) Hakuno H, Oyamada Y, Murai M, Ito Y, Yamaguchi K : Effects of inactivation and stimulation of locus coeruleus on respiratory activity of neonatal rat. Respir Physiol Neurobiol 140 : 9-18, 2004.

10) Pineda J, Aghajanian GK : Carbon dioxide regulates the tonic activity of locus coeruleus neurons by modulating a proton- and polyamine-sensitive inward rectifier potassium current. Neuroscience 77 : 723-743, 1997.

11) Xu H, Cui N, Yang Z, Qu Z, Jiang C : Modulation of Kir4.1 and Kir5.1 by hypercapnia and intracellular acidosis. J Physiol 524 : 725-735, 2000.

12) Zhu G, Liu C, Qu Z, Chanchevalap S, Xu H, Jiang C : $CO_2$ inhibits specific inward rectifier $K^+$ channels by decreases in intra- and extracellular pH. J Cell Physiol 183 : 53-64, 2000.

13) Chapman CG, Meadows HJ, Godden RJ, Campbell DA, Duckworth M, Kelsell RE, Murdock PR, Randall AD, Rennie GI, Gloger IS : Cloning, localization and functional expression of a novel human, cerebellum specific, two pore domain potassium channel. Molecular Brain Research 82 : 74-83, 2000.

14) Kim Y, Bang H, Kim D : TASK-3, a new member of the tandem pore $K^+$ channel family. J Biol Chem 275 : 9340-9347, 2000.

15) Lesage F, Lazdunski M : Molecular and functional properties of two-pore-domain potassium channels. Am J Physiol Renal Physiol 279 : F793-F801, 2000.

16) Rajan S, Wischmeyer E, Xin Liu G, Preisig-Muller R, Daut, J, Karschin A, Derst C : TASK-3, a novel tandem pore domain acid-sensitive $K^+$ channel. An extracellular histidine as pH sensor. J Biol Chem 275 : 16650-16657, 2000.

17) Oyamada Y, Yamaguchi K, Murai M, Hakuno H, Ishizaka A : Role of Kir2.2 in hypercapnic ventilatory response during postnatal development of mouse. Respir Physiol Neurobiol 145 : 143-151, 2005.

18) Karschin C, Dismann E, Stühmer W, Karschin A : IRK(1-3) and GIRK(1-4) inwardly rectifying $K^+$ channel mRNAs are differentially expressed in the adult rat brain. J Neurosci 16 : 3559-3570, 1996.

19) Karschin C, Karschin A : Ontogeny of gene expression of Kir channel subunits in the rat. Mol Cell Neurosci 10 : 131-148, 1997.