

Title	呼吸の中枢性化学感受性とカリウムチャンネル
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.

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

おやまだ よし なか
 小山田 吉 孝

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PCO₂/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PCO₂/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、酸をし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

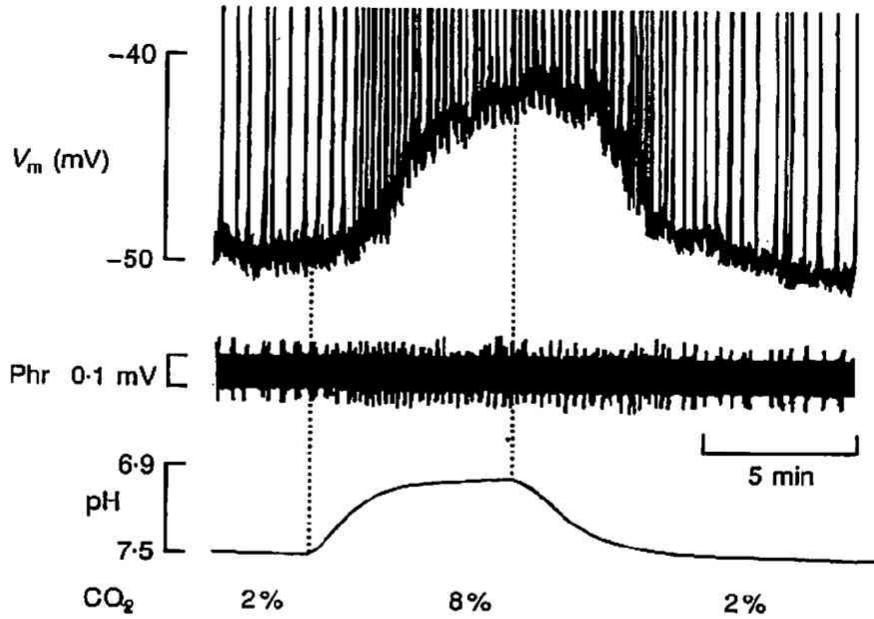
は、呼吸性神経活動に同期して発火する吸息性ニューロンなどで認められる脱分極性 (すなわち興奮性) 応答 (図1) と、呼吸性神経活動に同期して発火が抑制される呼息性ニューロンなどで認められる過分極性 (抑制性) 応答に分けられたが、いずれの反応も tetrodotoxin (TTX) や低カルシウム高マグネシウム液による化学シナプス伝達遮断の影響を受けなかった。すなわち、これらの反応は化学シナプス伝達を介したのではなく呼吸ニューロン固有の性質に由来するものであると考えられた。このことは、とりもなおさず延髄腹外側の呼吸ニューロン自身が化学受容器 (PCO₂/pH センサー) として機能していることを示している。

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。

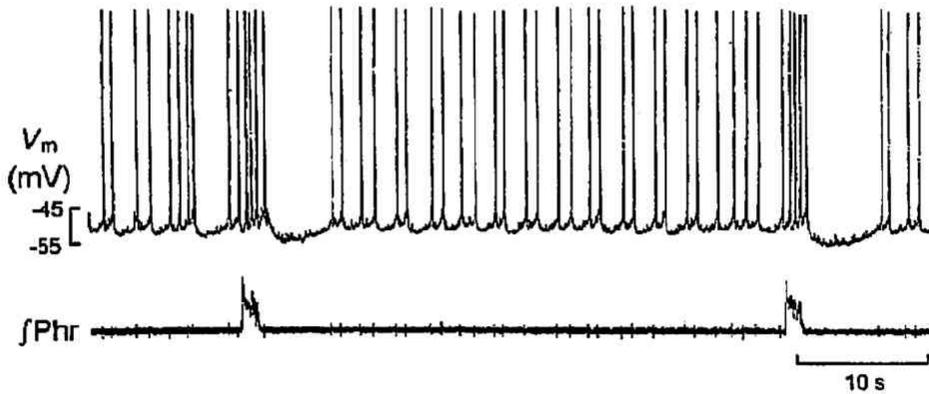
このほかにも延髄背側の孤束核や延髄腹側正中線上に位置する縫線核を構成するニューロンで、高炭酸ガス性アシドーシスに対する同様の興奮性応答 (膜の脱分極あるいは発火頻度の増加) が認められている^{5), 6)}。

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

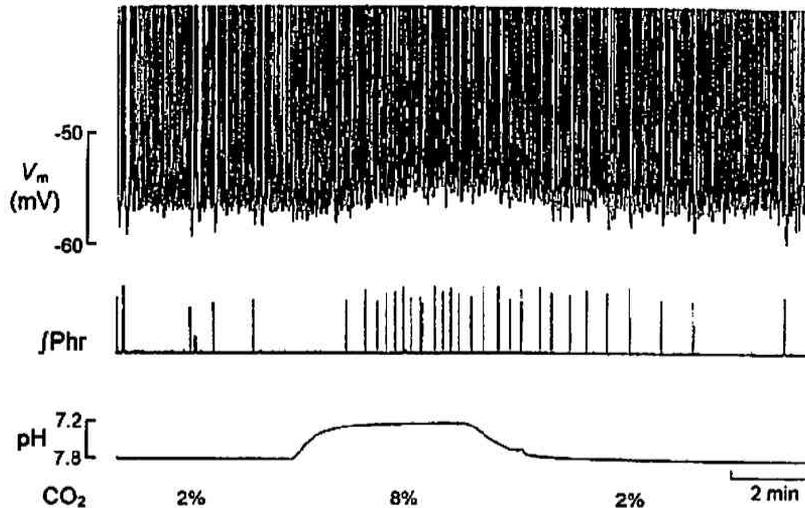
*新生ラット摘出脳幹脊髄標本: 新生ラット (1~5日齢) から脳幹と脊髄を一塊として摘出し、人工脳脊髄液で灌流するもの。この標本では、呼吸性神経活動が横隔神経の周期的な発火として長時間にわたって観察される。



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 (V_m)・発火パターン
 横隔神経 ($fPhr$) 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き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)



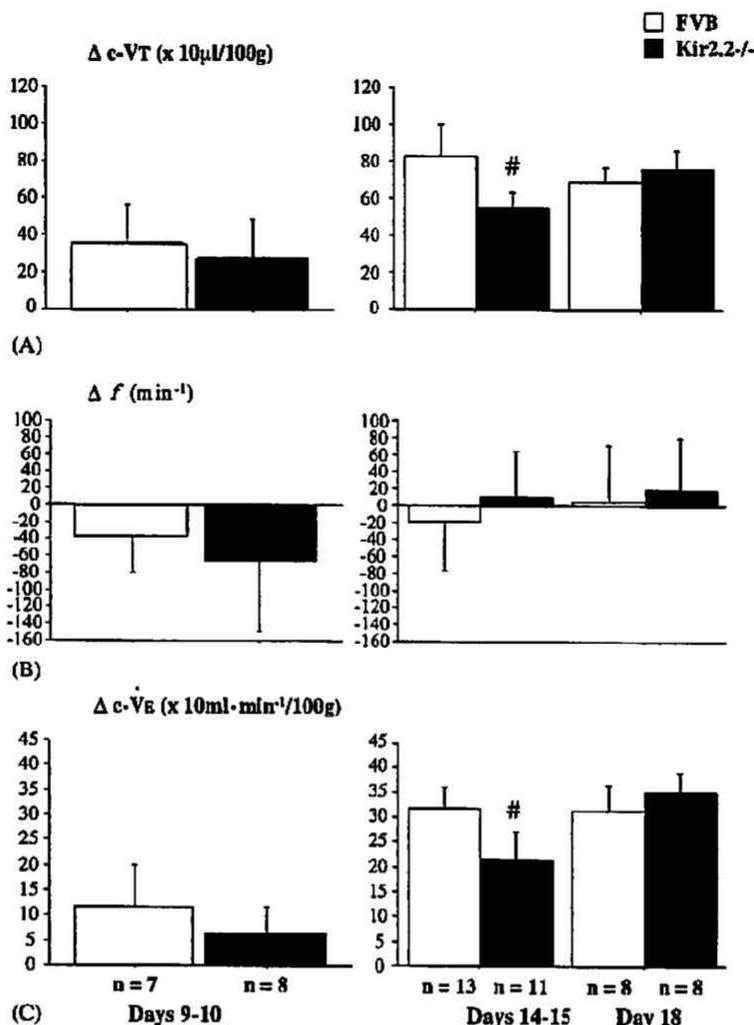
第3図 高炭酸ガス性アシドーシスに対する背斑核ニューロンの反応
 高炭酸ガス性アシドーシス（8% CO₂, pH 7.2）により背斑核ニューロンは脱分極し、発火頻度が増加している。
 V_m：膜電位、JPhr：横隔神経活動。
 (Oyamada Y et al: J Physiol 513: 381-398, 1998のFig7Aを許可を得て転載)

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髓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などによる薬理的な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氣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ンネル

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^{3), 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、カリウムチャン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、カリウムチャン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、背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ンネル(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カリウムチャンネル(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ン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ン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ン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% CO₂) 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-VE) 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, Muckenhoff 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, Muckenhoff 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, Muckenhoff K, Scheid P, Ballantyne D : Locus coeruleus neurons *in vitro* : pH-sensitive oscillations of membrane potential in an electrically coupled network. Respir Physiol 118 : 131-147, 1999.
- 5) Dean JB, Lawing WL, Millhorn DE : CO₂ decreases membrane conductance and depolarizes neurons in the nucleus tractus solitarii. Exp Brain Res 76 : 656-661, 1989.
- 6) Richerson GB : Response to CO₂ 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 : CO₂ 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.