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

Title	呼吸中枢
Sub Title	Respiratory center
Author	岡田, 泰昌(Okada, Yasumasa)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2009
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.85, No.2 (2009. 4) ,p.159- 168
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	講座
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20090400-0159

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・85(2)：159～168，2009

講　座

呼吸中枢
Respiratory Center

慶應義塾大学月が瀬リハビリテーションセンター内科
岡田泰昌（おかだ やすまさ）
Department of Medicine, Keio University Tsukigase Rehabilitation Center
Yasumasa Okada, MD, PhD

Ⅰ．はじめに

生命の維持において最も重要な生理機能である呼吸は，大脳の働きによりその頻度（呼吸数），パターン，および振幅（一回換気量）を意識的に変えることができる．しかし，普段の呼吸は，睡眠中も含め無意識のうちに体内の酸素状態，酸塩基平衡状態が最適化されるよう維持・調節がなされている．無意識下での呼吸は，延髄を中心とする下部脳幹内に存在する呼吸調節神経回路網により，その維持と調節がなされており，この下部脳幹内の呼吸調節神経回路網を，あるいはそれが分布する脳幹内の領域を「呼吸中枢」と呼ぶ．

しかし，呼吸中枢については最も基本的な神経機構である呼吸リズム形成機構および CO_2/pH 変化に対する呼吸調節システムである中枢呼吸化学受容機構についてさえ，（1）脳幹内における正確な局在部位とそれらの機能を担う細胞の同定，および（2）機能の発現メカニズムに関し，現在も多くの議論がなされている段階にある．本稿においては，呼吸中枢について，呼吸リズム形成機構，中枢呼吸化学受容機構に焦点を当てて脳幹内におけるそれらの局在およびそれらの機能に関し，研究の歴史から最新の知見までを解説する．

Ⅱ．呼吸リズム形成機構

自発的な呼吸リズムが脳内のどの部位で，どの神経細胞のどのような活動によって形成されているのかは，呼吸生理学上で最も重要な研究課題である．

呼吸リズム形成機構の局在

Lumsden[1]は 1923 年にネコを対象として脳幹を吻側から尾側へと順次横切断する実験により，延髄の吻側半分を欠くと呼吸運動が消失することを報告した．その後，脳幹各部の破壊・機能障害，呼吸神経細胞活動の電気生理学的計測などの実験および解剖学的・組織学的検討によって，自発呼吸に同期した活動を示す呼吸神経細胞の集団として，延髄腹側部に位置する疑核のすぐ腹側で左右対称に縦方向に分布する延髄腹側呼吸神経細胞群 ventral respiratory group（VRG）/ventral respiratory column（VRC），延髄背側で孤束核を中心として左右対称に分布する延髄背側呼吸神経細胞群 dorsal respiratory group（DRG），橋吻外側部に位置する結合腕傍核 parabrachial nucleus および Kölliker-Fuse 核よりなる橋呼吸神経細胞群 pontine respiratory group（PRG）が同定された．1960 年代から 1990 年頃にかけてこれら呼吸神経細胞群に属する各種の呼吸神経細胞について，呼吸周期に伴う発火パターンおよびそれら呼吸神経細胞間の機能的・解剖学的結合様式が詳細に解析されてきた．その解析結果に基づき，呼吸リズムは延髄 VRG のペースメーカー細胞により形成されるとの「ペースメーカー説」および，橋 PRG および延髄 VRG などの各種呼吸神経細胞間の興奮系と抑制系よりなるネットワークにより形成されるとの「ネットワーク説」とが提唱されてきたが，いずれも明確な実験的証明を欠き広い支持を集めるには至らなかった．これら古典的な研究ついては，当時の総説論文[2-6]を参照していただきたい．なお，延髄 DRG は末梢からの低酸素などの化学受容および肺気道系の伸展度などの機械受容に関す

る情報を橋 PRG，延髄 VRG へ伝達する中継機能を果たすもので，DRG を除去しても呼吸は維持されることから[7]，DRG は呼吸リズム形成に必須ではないと考えられる．

一方，1984 年に Suzue[8]が in vitro で呼吸リズム活動を記録できる新生ラット摘出脳幹脊髄標本（en bloc 標本）[9,10] を開発して以来，en bloc 標本に whole cell patch 記録法およびカルシウムイメージング・膜電位イメージングなどの光計測法[11,12]を応用することが可能となり，呼吸中枢機能の解析が飛躍的に進んできている．ただし en bloc 標本については，血流のない in vitro 環境で維持されるため標本深部は低酸素ないし無酸素状態となっており，酸素が供給されている表面から約 500 μm までの表層部のみが機能しているという点に注意する必要がある[10]．Onimaru ら[9]は en bloc 標本において横隔神経への軸索を含む頚髄 C4 前根の吸息性神経活動（C4 出力）の開始直前にバースト発火を示す呼吸神経細胞を延髄吻腹外側部に見出し，前吸息性神経細胞 preinspiratory neuron と名づけ，これが呼吸リズムを形成する主体であると提唱した．さらに Onimaru ら[13]は，生後 1 日目までのラットより作成した en bloc 標本に膜電位イメージング法を応用し，延髄吻腹外側部で顔面神経核の腹外側に主に前吸息性の活動パターンを示す神経細胞集団を見い出し，傍顔面神経核呼吸神経細胞群 parafacial respiratory group（pFRG）と名づけ，この部位の破壊により呼吸数減少を認めたことより，pFRG（特にそれを構成する前吸息性神経細胞）が呼吸リズム形成を行っていると主張している．

一方，ラット・マウスの en bloc 標本を吻側および尾側から様々なレベルで横切断する実験に基づき，舌下神経核と舌下神経根を含んで舌下神経根から呼吸（吸息）様の周期的バースト神経出力を記録しうる厚さ数百ミクロンのスライス標本（breathing slice）が開発された[14]．延髄内で VRG の最吻側部は呼息性神経細胞を多く含み，Bötzinger complex と呼ばれているが，breathing slice 標本は Bötzinger complex よりも尾側部のみを含む．このスライス内の左右の腹外側部で Bötzinger complex の尾側に相当する小領域は，preBötzinger complex（preBötC）と名づけられ，呼吸リズムを形成する部位であると主張されている[14,15]．Johnson ら[16]は breathing slice 標本から片側の preBötC 領域だけを切り出して作成した「preBötC island 標本」が呼吸様リズムを形成しうることも示し，preBötC の呼吸リズム形成における重要性は，現在一定の支持を集めている．pFRG，preBötC-VRG より構成される延髄腹側部呼吸神経細胞群の脳幹内における局在を示す（図1）．

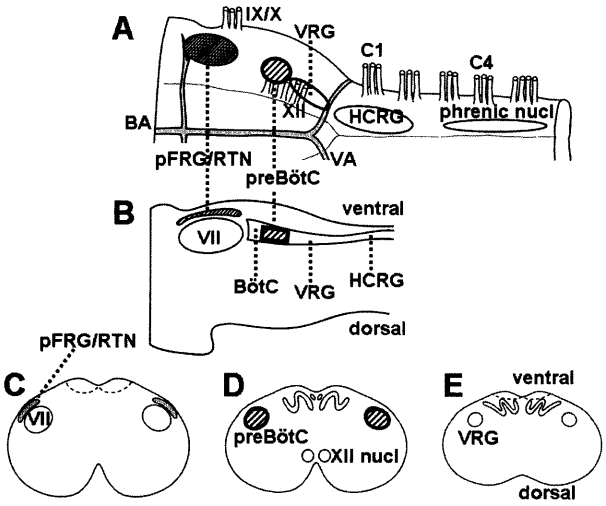

図1　呼吸中枢の構成・脳幹内における呼吸神経細胞群の局在
A. 脳幹脊髄腹側表面（左半分）に投影した呼吸神経細胞群の局在．脳幹内で縦方向のカラム状に分布する呼吸神経細胞群を腹側から見た脳幹頚髄の上に示す．**B.** 脳幹～高位頚髄の範囲で pFRG/RTN，preBötC-VRG，HCRG を結ぶ矢状断面における重要な呼吸関連領域．腹側面を上に示す．**C.～E.** 延髄横断面における重要な呼吸関連領域．腹側面を上に示す．**C.** pFRG/RTN の高さでの断面．**D.** preBötC の高さでの断面．**E.** preBötC の尾側部の VRG の高さでの断面．BA：脳底動脈，BötC：Bötzinger complex，HCRG：高位頚髄呼吸神経細胞群，pFRG/RTN：parafacial respiratory group/retrotrapezoid neuclus，phrenic nucl：横隔神経核，preBötC：pre-Bötzinger complex，VA：椎骨動脈，VRG：ventral respiratory group，VII：顔面神経核，IX/X：舌咽神経根・迷走神経根，XII：舌下神経根，XII nucl：舌下神経核

著者らは，膜電位イメージング法により C1-C2 レベルの高位頚髄に新しい呼吸神経細胞集団を同定し，高位頚髄呼吸神経細胞群 high cervical spinal cord respiratory group（HCRG）と命名した[17,18]．以前より人工呼吸下のネコにおける in vivo 実験では，延髄脊髄境界部で延髄と脊髄を離断すると自発呼吸（横隔神経活動）は一旦停止した後に再開することがあるが，脊髄を頚髄 C2 と C3 の境界部よりも尾側で離断した場合には自発呼吸が再開することはないと報告されており[19]，C1-C2 レベルの頚髄にも第3の呼吸リズム形成神経機構が存在する可能性が指摘されていた．著者らが同定した HCRG は pFRG および preBötC とともに呼吸リズム形成に関与する神経機構である可能性が考えられるが，その機能的意義については今後の研究を待つ必要がある．

呼吸リズム形成の神経メカニズム

幼若動物より作成した in vitro 標本では抑制性神経伝達を遮断しても標本のリズム形成能が維持されることより，幼若動物の呼吸リズムはペースメーカー機構により形成されているとの学説が支持されている[15,20]．

Koshiya ら[21]は，breathing slice 標本にカルシウムイメージング法を応用し，preBötC 領域内の吸息性神経細胞活動を観察し，興奮性シナプス伝達を遮断した状態ではそれら神経細胞の周期的発火は持続するものの各細胞の活動は同期しなくなることを報告した．Johnson ら[16]は，前述の preBötC island 標本において，抑制性神経伝達の遮断下でも呼吸様リズムの形成を認めた．これらの観察結果は，遺伝子操作により抑制性神経伝達機能が減弱したマウスでも呼吸リズムを形成維持できるという観察結果[22]とも一致する．ただし，幼若動物においても preBötC 内に抑制性（GABA 作動性）の吸息性神経細胞が認められることより[23]，幼若動物でも抑制性神経伝達は呼吸リズム形成に何らかの関与をしているものと考えられる．

幼若動物の preBötC で形成される呼吸リズム形成では，興奮性シナプスを介して相互に結合し，集団としてペースメーカー機能を発揮する神経細胞群によりリズムが形成されるとの group pacemaker 仮説[15]が注目を集めている．幼若動物の呼吸リズム形成に関わるペースメーカー電流については，正常呼吸 eupnea の形成には riluzole で抑制される persistant sodium current および flufenamic acid で抑制される calcium-activated non-specific cation current の両方が必要で，低酸素時などに出現するあえぎ呼吸 gasping の形成には calcium-activated non-specific cation current は必要なく persistant sodium current によってペースメーカー活動が維持され，そして正常呼吸とあえぎ呼吸とでは関与する神経細胞の分布も異なると報告されている[24-28]．

Mellen ら[29]は，en bloc 標本において麻薬様物質（オピオイド）の投与によって呼吸数が徐々に（連続的に）減少するのではなく間歇的に抜け落ちるように減少する現象（quantal slowing）を見出し，それはオピオイドが前吸息性神経細胞から preBötC の吸息性神経細胞への興奮性ドライブ伝達を抑制するためと考察している．彼らはこの考察に基づいて pFRG の前吸息性神経細胞も preBötC の吸息性神経細胞もともに呼吸リズムを形成する能力を持っているとの仮説（dual networks 仮説）を提唱している．さらに Janczewski ら[30]は，pFRG は呼息活動を，preBötC は吸息活動を作る中枢であるとの仮説を提唱している．このように，現在，pFRG および preBötC のそれぞれが呼吸リズム形成に果たす役割については意見が分かれているが，pFRG と preBötC とがともに呼吸リズム形成に関与しているとの考えは広く支持されている．そこで著者らは，生後4日目までの各日齢のラットより作成した en bloc 標本に膜電位イメージング法を応用し，pFRG および preBötC の呼吸活動を詳細に解析し，生後1日目までは pFRG が preBötC に先行して前吸息相に活動を開始することにより呼吸リズムを形成するが，生後2日目以降では pFRG と preBötC とが同期して吸息相の最初（C4 出力の開始と同時）に活動を開始して呼吸リズムを形成することを明らかにした[31]．膜電位イメージング法は，このように複数の神経回路網間の機能的結合を解析する際には極めて有用な方法である（図2）．しかしそのデータ解析にあたっては信号処理法の設定次第で脳内各部位からの興奮の出現する順番が異なって解釈される恐れがあり，適切な統計学的な処理を行うことが重要である[32, 33]．

幼若動物の呼吸リズム形成では，上に述べたようにペースメーカー機構が重要な役割を果たしているが，個体の発達に伴って呼吸リズム形成に関わる興奮性および抑制性のシナプス結合がより重要な役割を果たすようになると考えられる．成熟動物を用いた実験は主に in vivo 状態で行われてきたが，これまでのところ in vivo 成熟動物の脳幹において呼吸リズム形成に関わるペースメーカー細胞は同定されていない．新生動物と異なり成熟動物では抑制性神経伝達が正常呼吸のリズム形成に必要であり，成熟動物の呼吸リズムは呼吸神経回路網の活動によって形成されるとのネットワーク説が有力視されている[34-36]．成熟動物の脳は低酸素耐性が低いため，成熟動物より作成した in vitro 標本の生存性は不良である．そのため成熟動物における呼吸リズム形成機構の解析は，従来 in vivo でしか行えなかった．しかし最近，成熟ラットにおいて脳幹を経動脈的に人工灌流することにより脳幹の呼吸神経回路網機能を維持しうる in situ 経動脈灌流標本 in situ intra-arterially perfused preparation（in situ 標本）が開発された[24, 25, 37]．同標本を用いることにより，脳幹内部の生理的環境を維持しつつ，成熟動物の呼吸神経回路網機能を解析できるようになり，最近，橋 PRG が正常呼吸のリズム形成において重要な働きをしていることがあらためて注目されつつある[36, 38]．今後，in situ 標本に whole cell patch 記録法や各種の機能イメージング法などを応用することにより，PRG，pFRG，preBötC/VRG，DRG，HCRG の各呼吸神経細胞群について，動物の各発達段階におけるペースメーカー細胞の特性や，興奮性並びに抑制性のシナプス結合の特性が詳細に解析され，呼吸リズム形成機構の全容が解明されることを期待したい．

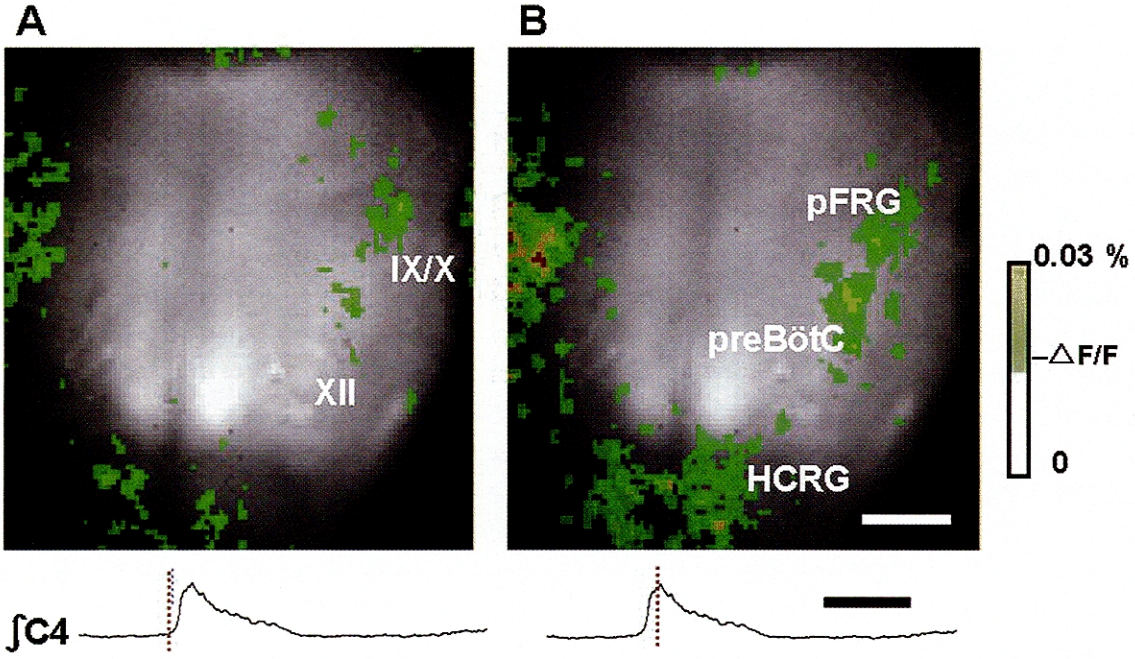

図2　延髄腹側表面での自発呼吸活動の膜電位イメージング画像
新生ラット摘出脳幹脊髄標本の延髄腹側面における吸息性神経活動（脱分極）に伴う蛍光信号変化を疑似カラーにより時系列的に示す．各画像の下段は頚髄C4前根より記録した吸息性神経出力で，各画像の取得時点を破線で示す．吸息に伴う神経活動はpFRGからpreBötC，HCRGへと下行性に伝播している過程がわかる．HCRG：高位頚髄呼吸神経細胞群，pFRG：parafacial respiratory group, preBötC：preBötzinger complex，スケールバー：500 μm，時間バー：1秒．兵庫医科大学・越久仁敬教授との共同研究による．

Ⅲ．中枢呼吸化学受容機構

体内のCO_2レベル上昇，pH低下に対し，換気量を増加させる呼吸化学受容機構では，末梢の頚動脈小体もその機能の一部を担っていることは知られていたが，脳内にもCO_2/pHに応答する呼吸化学受容機構が存在しているかどうかについては1950年代まで議論があった．Leusen[39]は1954年に麻酔下のイヌで，側脳室に人工脳脊髄液を注入することにより脳表面を灌流する実験を行い，灌流液のCO_2レベルを上下させるとそれに応じて換気量が増減することを示し，中枢呼吸化学受容機構の存在を証明した．中枢呼吸化学受容機構は，狭義の呼吸中枢である脳幹部呼吸リズム形成神経回路網と結合して広義の呼吸中枢を形成している．中枢呼吸化学受容機構は，生体の恒常性維持において極めて重要な働きをしているが，その局在，構成細胞およびCO_2/pH感受メカニズムは未だ正確には理解されておらず，呼吸生理学において最も重要な研究課題の一つとなっている．以下に中枢呼吸化学受容機構の局在とCO_2/pH感受メカニズムについて，現在までに得られている知見を紹介する．

中枢呼吸化学受容機構の局在と細胞構築

中枢呼吸化学受容体の局在については，脳幹各部の局所化学刺激，電気刺激，冷却，薬理学的ブロック，神経細胞活動の化学感受性解析などから，延髄腹側表層部の重要性が以前より注目されていた[40-50]．一方，Nattieらのグループは，脳幹内各部へのacetazolamide微量注入実験などから，中枢呼吸化学受容機構は脳幹内で広範囲に散在しているとする「中枢呼吸化学受容機構のwide spread説」を提唱している[46, 47]．しかし高濃度CO_2液の微量注入刺激による延髄腹側のCO_2/pH感受領域の機能的マッピング解析では，主に延髄吻腹側の特に正中部および傍錐体部の表層が強いCO_2/pH感受性を示し，吻腹外側部においても従来考えられていたより吻外側方向の広い範囲の表層部がCO_2/pH感受性を示すことが明らかになった[48]．これら延髄腹側表層部の各領域の解剖について，正中部は淡蒼縫線核表層部に，傍錐体部はsuperficial parapyramidal nucleusに，腹外側部はretrotrapezoid nucleus（RTN）にそれぞれ対応すると考えられる．さらに橋ではOyamadaら[49]により青斑核が強いCO_2/pH感受性を示すことが報告されている．著者らは中枢呼吸化学受容機構研究にも膜電位イメージング法を応用し，橋においては青斑核とともに

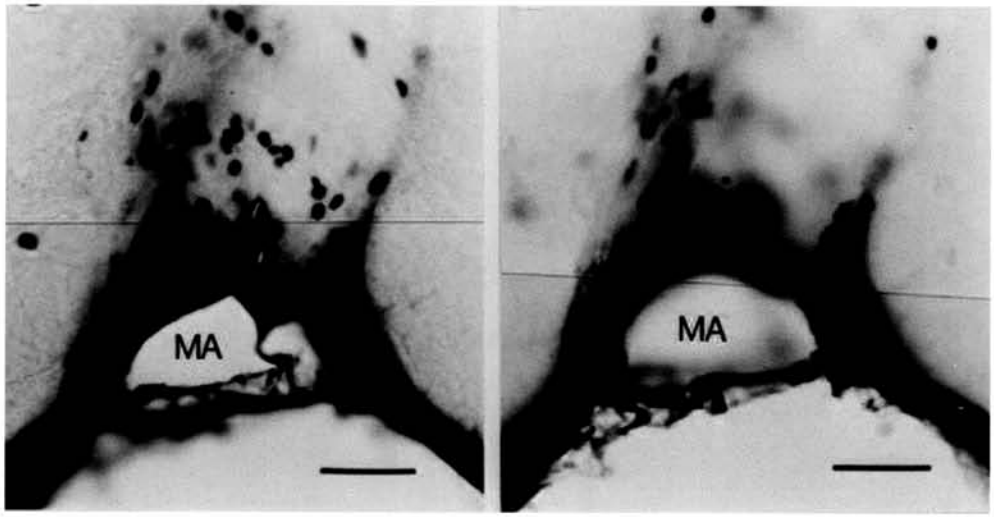

図3　CO_2 吸入刺激で核内に c-fos を発現した CO_2 興奮性細胞と延髄腹側表層部の小血管との関係
CO_2 吸入に伴って c-fos を発現し，核が黒く染まった延髄腹側表層部の小型細胞が，延髄腹側表面から深部へ向かう小動脈（MA）の周囲を取り囲んで存在している．これら小型細胞は，脳幹内へ入る血管周囲の CO_2/pH レベルをモニターするのに最適な位置に存在しており，CO_2/pH リセプター細胞と考えられる．
スケールバー：60 μm.

A 5 領域が内因性化学感受性を有することを明らかにした[50]．さらに，CO_2/pH で活性化された細胞の脳幹内における局在について c-fos 免疫組織学的マッピング解析を行い，シナプス伝達を介さず CO_2/pH により直接的に活性化される内因性化学感受性は，延髄深部では少なく，一方，延髄吻腹側表層部（正中部，傍錐体部，腹外側部）で表面の小血管を取り囲んで存在している小型細胞に備わっていることを明らかにし，これら延髄表面直下の小型細胞が CO_2/pH リセプター細胞の候補と考えられると提唱した[51]（図3）．この小型細胞はその形態よりグリア細胞である可能性も考えられるが，その特性については今後の検討が必要である．著者らは，これらの知見に基づき，中枢呼吸化学受容機構の細胞構築モデルを提唱している[52, 53]．すなわち，延髄吻腹側表層部で小血管周囲の小型細胞が主たる CO_2/pH リセプター細胞であり，そこで感知された情報は表層部の介在細胞を介してあるいは直接より深部の呼吸神経回路網へと伝達されると考えられる（図4，5）．

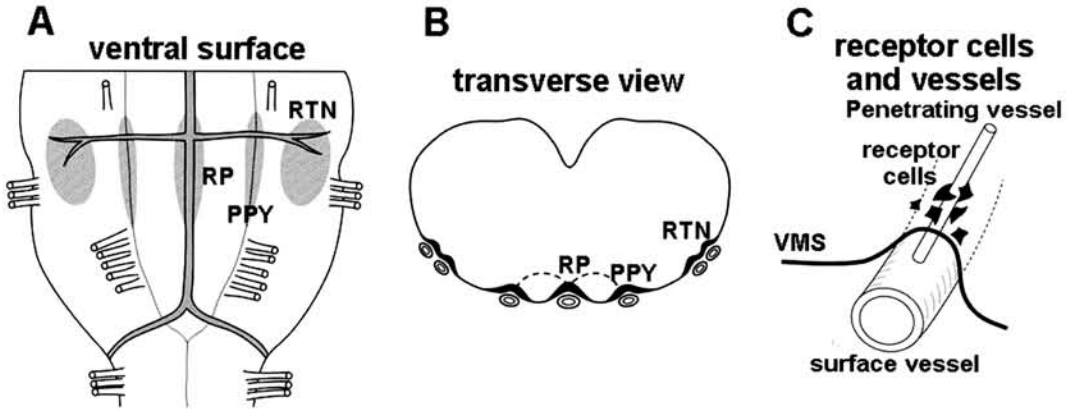

図4　中枢呼吸化学受容機構の局在と局所の解剖学的構築
A. 延髄腹側表層部における化学感受領域を示す．化学感受領域は吻側延髄，特に正中部で脳底動脈の両側（および裏側）に位置する淡蒼縫線核表層部（RP），傍錐体表層部 PPY，延髄腹外側表層部の retrotrapezoid nucleus（RTN）に存在する．**B.** 吻側延髄横断面における化学感受領域．背側面を上に示す．RP，PPY，RTN の各化学感受領域は，何れも表面の大血管の裏側で凹型を呈する延髄腹側表層部に存在するという共通した特長を呈する．**C.** 延髄腹側表面（VMS）のすぐ裏側にある marginal glial layer 内に存在する CO_2/pH リセプター細胞が，延髄表面の大血管から分かれて内部へ向かう小血管の周囲を取り囲んで構成する中枢呼吸化学受容体の局所構築モデルを示す．

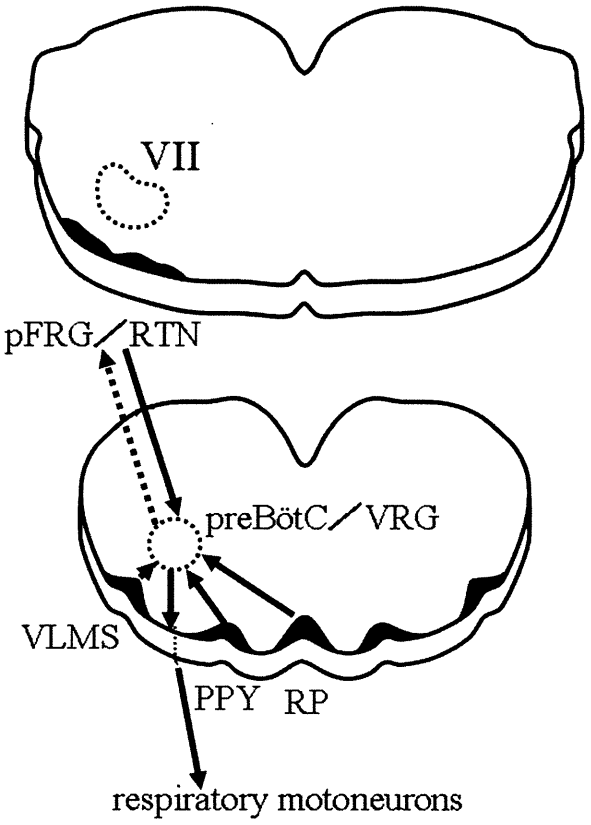

図5　化学感受領域と呼吸リズム形成機構との機能的結合様式
脳幹部細胞外液 CO_2/pH レベルの変化は，延髄腹側表層部で顔面神経核（VII）レベルの化学感受領域である傍顔面神経核呼吸神経細胞群 pFRG/RTN，それより尾側の化学感受領域である延髄腹外側表層部 VLMS，傍錐体表層部 PPY，淡蒼縫線核表層部 RP で感受され，それらの情報は呼吸リズム形成機構 preBötC/VRG へ実線矢印で示すように興奮性信号として伝達され，preBötC/VRG で CO_2/pH レベルに応じた呼吸リズムが形成される．なお，pFRG/RTN は化学感受性を有するとともに，自身も呼吸リズム形成能を有し，preBötC/VRG と同期して脳幹全体としての呼吸リズム形成に関わる．形成された呼吸リズムは preBötC/VRG から横隔神経核などに存在する呼吸運動神経細胞 respiratory motoneurons へ伝達され，呼吸運動出力が形成される．なお，破線矢印で示すように preBötC/VRG は pFRG/RTN に対し抑制的に働くと考えられる．

なお，pFRG，VRG，DRG を構成する呼吸神経細胞も一部の細胞は内因性化学感受性を有すると報告されているが[54-57]，preBötC および preBötC よりも尾側の VRG の呼吸神経細胞は CO_2/pH 刺激によりむしろ抑制されると考えられる[53, 58, 59]．

中枢呼吸化学受容機構の CO_2/pH 感受メカニズム

化学受容を担うリセプター細胞が CO_2/pH を感受するメカニズムは未解明の重要課題であるが[47]，そのメカニズムに関しては細胞膜に存在する各種のカリウムチャネルの関与が注目を集めている[55, 60-64]．すなわち，CO_2 レベル上昇・pH 低下に伴って開口確率の低下するタイプのカリウムチャネルは，pH 低下時に細胞内に陽イオンであるカリウムイオンをより多く留めて細胞を脱分極させることにより，CO_2/pH センサーとして働いていると想定される．Wu ら[63]は，pH 感受性を有する各種の内向き整流性カリウムチャネル Kir に注目するとともにその脳幹内分布を解析し，そのサブタイプである Kir4.1 と Kir5.1 が青斑核，延髄腹外側などの呼吸関連領域で強く発現していることを示した．Oyamada ら[64]は，Kir2.2 を欠く遺伝子改変マウスの呼吸化学感受性を解析し，Kir2.2 は生後 14-15 日目頃の一時的にではあるが呼吸化学応答に関与することを示した．また，Kawai ら[55]は，摘出脳幹標本において前吸息性神経細胞の CO_2/pH 応答機構を解析し，これら神経細胞の呼吸性アシドーシス（CO_2 上昇による pH 低下）に対する興奮はカリウムチャネル応答を介するが，代謝性アシドーシス（CO_2 上昇を伴わない pH 低下）に対する興奮はカリウムチャネル応答を介さないことを報告した．これらカリウムチャネルが実際に中枢呼吸化学受容にどのように関わっているかは明確ではなく，さらなる解析が必要である．また，呼吸性アシドーシスで，リセプター細胞に対する刺激因子は水素イオンのみなのか CO_2 分子も直接作用するのかという問題は未解明である．リセプター細胞に対し，水素イオンは細胞外から作用するのか細胞内から作用するのかも未解明であり，微小 pH 電極による細胞内 pH 測定[65]などを応用したさらなる解析が必要である．

中枢呼吸化学受容機構と呼吸リズム形成機構との結合様式

呼吸リズム形成神経機構においては，リズム形成の主体がペースメーカー神経細胞群であるにせよ，あるいはペースメーカー機構を含まない呼吸神経細胞回路網であるにせよ，それらへの興奮性神経ドライブの入力が必要であると考えられ，そのドライブのソースとしては中枢呼吸化学受容体からの興奮性神経伝達が重要と考えられている[47]．したがって，このドライブソースとしての化学受容体細胞を標本内に十分には含んでいないと考えられる breathing slice 標本では，呼吸出力を維持するため構成細胞の膜電位を脱分極方向へシフトさせるよう細胞外液のカリウム濃度を高くする必要がある[14, 16, 21]．神経組織において細胞外液中のカリウムは神経細胞の膜電位を直接的に規定し，呼吸中枢機能に大きな影響を及ぼす．従来，細胞外液カリウム濃度が上昇すれば神経細胞の脱分極・興奮を，低下すれば過分極・抑制を起こすと単純に考えられてきたが，摘出脳幹脊髄標本を用いた解析により 4 mM 程度から 16 mM 程度までへの細胞外液

カリウム上昇は呼吸出力の CO_2/pH 応答性を増強するとともに，個々の呼吸神経細胞に対しては直接的な脱分極作用だけでなく，抑制性シナプス入力を受けている神経細胞では抑制性シナプス伝達増強により過分極を起こさせる場合もあり，脳幹部細胞外液中のカリウムは中枢呼吸化学受容機構，呼吸調節神経機構において従来考えられていたよりも複雑な修飾作用を及ぼす重要な因子であることが明らかにされ[66]，また，細胞外液カルシウムの軽度の低下は呼吸出力の CO_2/pH 応答性を増強することが明らかにされている[67]．

中枢呼吸化学受容体の主要部が存在すると考えられる延髄腹側表層部から深部の呼吸神経細胞群への神経情報伝達機構の解析は重要な研究課題であり，特に延髄腹外側表層部にある pFRG/RTN などの領域から preBötC/VRG などの深部呼吸神経細胞群への機能的・解剖学的結合については多くの報告がなされている[45, 48, 68]．最近，延髄腹側表層部のグルタミン酸作動性神経細胞から同側 VRG，特に preBötC 領域ないし吻側 VRG（rVRG）領域への解剖学的結合が同定され，CO_2/pH リセプター細胞はグルタミン酸を介して呼吸増強を起こすとの説が提唱された[69]．しかし，CO_2/pH リセプター細胞からの情報伝達を担う神経伝達物質について，Richerson[70] は serotonin が重要であると主張し，Gourine ら[71] は adenosine tri-phosphate（ATP）が重要であるとし，さらに著者らは acetylcholine の重要性に着目しており，現在も論争が行われている．実際には様々な神経伝達物質が ATP とともに co-transmission されているものと想定される．中枢呼吸化学受容機構から呼吸リズム形成機構への情報伝達に関わる伝達物質の同定は今後の重要な研究課題である．

最近，著者らは，呼吸神経回路網機能の CO_2/pH 応答様式について，膜電位イメージング法による解析を行い，呼吸性アシドーシスと代謝性アシドーシスは，個々の呼吸神経細胞に対し異なる発火パターンを誘発し，特に代謝性アシドーシスは pFRG の前吸息性神経活動を吸息性パターンに変容させ，pFRG と preBötC との間の機能的結合様式まで変化させること，すなわち，CO_2/pH レベルの変化・アシドーシスは，呼吸リズムの形成メカニズム自体も変化させうることを示した[72]．したがって，呼吸中枢の CO_2/pH 応答様式については，今後，個々の神経細胞のレベルだけでなく，神経回路網レベルでも解析を進めていく必要があると考えられる．

Ⅳ．おわりに

紙面の関係で触れなかったが，呼吸リズム形成機構，中枢呼吸化学受容機構の他にも呼吸中枢に関する重要課題が多く残されている．すなわち，呼吸中枢の形成・発達に関わる遺伝子レベルでの分子機構[73]，呼吸中枢が魚類，両生類から哺乳類へどのように進化してきたかという系統発生[74, 75]，呼吸出力が先行する呼吸神経活動のレベルにより影響を受ける「呼吸の可塑性」と呼ばれる神経機構[47, 76, 77]，運動に伴う換気増強メカニズム[77]，呼吸中枢機能の低酸素応答機構[7, 78-80]，麻酔関連薬剤など呼吸中枢に直接作用する医薬品の作用機序[81-83]，脳幹部の狭義の呼吸中枢からさらに高次脳・意識も関与する呼吸困難感の感知機構[84]などの重要課題については，なお解明すべき課題が山積している．今後，神経活動の機能イメージング法や遺伝子操作動物などを用いた新しい研究手法の応用によって呼吸中枢に関する諸問題の解明が進み，その成果に基づいて臨床において問題となっている睡眠中の呼吸異常，乳幼児突然死症候群，新生児無呼吸，原発性肺胞低換気症候群，各種疾患に伴う呼吸調節異常など各種病態の解明[15, 85-87]および呼吸中枢に作用する新しい薬理学的治療法の開発[88-90]が進むことを期待したい．

謝　辞

呼吸中枢研究にあたり，御指導，御協力をいただきました石黒真木夫，石坂彰敏，越久仁敬，小山田良孝，河合章，桑名俊一，武田純三，戸山芳昭，山口佳寿博，横田茂文の諸先生に深甚なる謝意を表します．

文　献

1) Lumsden T：Observations on the respiratory centers in the cat. J Physiol 57：153-160, 1923
2) Mitchell RA, Berger AJ：Neural regulation of respiration. Am Rev Respir Dis 111：206-224, 1975
3) Cohen MI：Neurogenesis of respiratory rhythm in the mammal. Physiol Rev 59：1105-1173, 1979
4) Richter DW：Generation and maintenance of the respiratory rhythm. J Exp Biol 100：93-107, 1982
5) von Euler C：Brain stem mechanisms for generation and control of breathing pattern. *In* Handbook of Physiology. The Respiratory System. Control of Breathing, Sect. 3, Vol. 2, Chap. 1 (Ed) Fishman AP, Cherniack NS, Widdicombe JG, American Physiological Society, Washington DC, p. 1-67, 1986
6) Ezure K：Synaptic connections between medullary

respiratory neurons and considerations on the genesis of respiratory rhythm. Prog Neurobiol 35：429-450, 1990
7) Okada Y, Kawai A, M (ckenhoff K, Scheid P：Role of the pons in hypoxic respiratory depression in the neonatal rat. Respir Physiol 111：55-63, 1998
8) Suzue T：Respiratory rhythm generation in the in vitro brain stem-spinal cord preparation of the neonatal rat. J Physiol 354：173-183, 1984
9) Onimaru H, Arata A, Homma I：Primary respiratory rhythm generator in the medulla of brainstem-spinal cord preparation from newborn rat. Brain Res 445：314-324. 1988
10) Okada Y, Mückenhoff K, Holtermann G, Acker H, Scheid P：Depth profiles of pH and P_{O_2} in the isolated brain stem-spinal cord of the neonatal rat. Respir Physiol 93：315-326, 1993
11) Okada Y, Chen Z, Yoshida H, Kuwana S, Jiang W, Maruiwa H：Optical recording of the neuronal activity in the brainstem-spinal cord：application of a voltage-sensitive dye. Adv Exp Med Biol 499：113-118, 2001
12) Ruangkittisakua A, Okada Y, Oku Y, Koshiya N, Ballanyi K：Fluorescence imaging of active respiratory networks. Respir Physiol Neurobiol (in press)
13) Onimaru H, Homma I：A novel functional neuron group for respiratory rhythm generation in the ventral medulla. J Neurosci 23：1478-1486, 2003
14) Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL：Pre-Bötzinger complex：a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. Science 254：726-729, 1991
15) Feldman JL, Del Negro CA：Looking for inspiration：new perspectives on respiratory rhythm. Nat Rev Neurosci 7：232-242, 2006
16) Johnson SM, Koshiya N, Smith JC：Isolation of the kernel for respiratory rhythm generation in a novel preparation：the pre-Bötzinger complex "island". J Neurophysiol 85：1772-1776, 2001
17) Oku Y, Okabe A, Hayakawa T, Okada Y：Respiratory neuron group in the high cervical spinal cord discovered by optical imaging. Neuroreport 19：1739-1743, 2008
18) Okada Y, Yokota S, Shinozaki Y, Aoyama R, Yasui Y, Ishiguro M, Oku Y. Anatomical architecture and responses to acidosis of a novel respiratory neuron group in the high cervical spinal cord (HCRG) of the neonatal rat. Adv Exp Med Biol (in press)
19) Aoki M, Mori S, Kawahara K, Watanabe H, Ebata N：Generation of spontaneous respiratory rhythm in high spinal cats. Brain Res 202：51-63, 1980
20) Onimaru H, Arata A, Homma I：Firing properties of respiratory rhythm generating neurons in the absence of synaptic transmission in rat medulla in vitro. Exp Brain Res 76：530-536, 1989
21) Koshiya N, Smith JC：Neuronal pacemaker for breathing visualized in vitro. Nature 400：360-363, 1999
22) Kuwana S, Okada Y, Sugawara Y, Tsunekawa N, Obata K：Disturbance of neural respiratory control in neonatal mice lacking GABA synthesizing enzyme 67-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. Neuroscience 120：861-870, 2003
23) Kuwana S, Tsunekawa N, Yanagawa Y, Okada Y, Kuribayashi J, Obata K：Electrophysiological and morphological characteristics of GABAergic respiratory neurons in the mouse pre-Bötzinger complex. Eur J Neurosci 23：667-674, 2006
24) Paton JF, Abdala AP, Koizumi H, Smith JC, St-John WM：Respiratory rhythm generation during gasping depends on persistent sodium current. Nat Neurosci 9：311-313, 2006
25) Potts JT, Paton JF：Optical imaging of medullary ventral respiratory network during eupnea and gasping in situ. Eur J Neurosci 23：3025-3033. 2006
26) Pace RW, Mackay DD, Feldman JL, Del Negro CA：Role of persistent sodium current in mouse Pre-Bötzinger neurons and respiratory rhythm generation. J Physiol 580：485-496, 2007
27) Pace RW, Mackay DD, Feldman JL, Del Negro CA：Inspiratory bursts in the preBötzinger Complex depend on a calcium-activated nonspecific cationic current linked to glutamate receptors. J Physiol 582：113-125, 2007
28) Peña F, Aguileta MA：Effects of riluzole and flufenamic acid on eupnea and gasping of neonatal mice in vivo. Neurosci Lett 415：288-293, 2007
29) Mellen NM, Janczewski WA, Bocchiaro CM, Feldman JL：Opioid-induced quantal slowing reveals dual networks for respiratory rhythm generation. Neuron 37：821-826, 2003
30) Janczewski WA, Feldman JL：Distinct rhythm generators for inspiration and expiration in the juvenile rat. J Physiol 570：407-420, 2006
31) Oku Y, Masumiya H, Okada Y：Postnatal developmental changes in activation profiles of the respiratory neuronal network in the rat ventral medulla. J Physiol 585：175-186, 2007
32) Kawai S, Oku Y, Okada Y, Miwakeichi F, Tamura Y, Ishiguro M：A novel statistical analysis of voltage-imaging data by structural time series modeling and its application to the respiratory neuronal network. Neurosci Res 63：165-171, 2009
33) Kawai S, Oku Y, Okada Y, Miwakeichi F, Ishiguro M, Tamura Y：Parametric modeling analysis of optical imaging data on neuronal activities in the brain. *In* Optimization and Its Applications. (Ed) Chaovalitwongse WA, Pardalos P, Xanthopoulos P, Springer, New York, (in press)
34) Richter DW, Spyer KM：Studying rhythmogenesis of breathing：comparison of in vivo and in vitro models. Trends Neurosci 24：464-472, 2001

35) Ezure K : Reflections on respiratory rhythm generation. Prog Brain Res 143 : 67-74, 2004
36) Rybak IA, Abdala AP, Markin SN, Paton JF, Smith JC : Spatial organization and state-dependent mechanisms for respiratory rhythm and pattern generation. Prog Brain Res 165 : 201-220, 2007
37) Pickering AE, Paton JF : A decerebrate, artificially-perfused in situ preparation of rat : utility for the study of autonomic and nociceptive processing. J Neurosci Methods 155 : 260-271, 2006
38) St-John WM, Paton JF : Role of pontile mechanisms in the neurogenesis of eupnea. Respir Physiol Neurobiol 143 : 321-332, 2004
39) Leusen IR : Chemosensitivity of the respiratory center : influence of CO_2 in the cerebral ventricles on respiration. Am J Physiol 176 : 39-44, 1954
40) Schlaefke ME : Central chemosensitivity : a respiratory drive. Rev Physiol Biochem Pharmacol 90 : 171-244, 1981
41) Loeschcke HH : Central chemosensitivity and the reaction theory. J Physiol 332 : 1-24, 1982
42) Millhorn DE, Eldridge FL : Role of ventrolateral medulla in regulation of respiratory and cardiovascular systems. J Appl Physiol 61 : 1249-1263, 1986
43) Bruce EN, Cherniack NS : Central chemoreceptors. J Appl Physiol 62 : 389-402, 1987
44) Okada Y, Mückenhoff K, Scheid P : Hypercapnia and medullary neurons in the isolated brain stem-spinal cord of the rat. Respir Physiol 93 : 327-336, 1993
45) Okada Y, Chen Z, Kuwana S : Cytoarchitecture of central chemoreceptors in the mammalian ventral medulla. Respir Physiol 129 : 13-23, 2001
46) Coates EL, Li A, Nattie EE : Widespread sites of brain stem ventilatory chemoreceptors. J Appl Physiol 75 : 5-14, 1993
47) Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE : Breathing : rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. Annu Rev Neurosci 26 : 239-266, 2003
48) Okada Y, Chen Z, Jiang W, Kuwana S, Eldridge FL : Functional connection from the surface chemosensitive region to the respiratory neuronal network in the rat medulla. Adv Exp Med Biol 551 : 45-51, 2004
49) Oyamada Y, Ballantyne D, Mückenhoff K, Scheid P : Respiration-modulated membrane potential and chemosensitivity of locus coeruleus neurones in the in vitro brainstem-spinal cord of the neonatal rat. J Physiol 513 : 381-398, 1998
50) Ito Y, Oyamada Y, Okada Y, Hakuno H, Aoyama R, Yamaguchi K : Optical mapping of pontine chemosensitive regions of neonatal rat. Neurosci Lett 366 : 103-106, 2004
51) Okada Y, Chen Z, Jiang W, Kuwana S, Eldridge FL : Anatomical arrangement of hypercapnia-activated cells in the superficial ventral medulla of rats. J Appl Physiol 93 : 427-439, 2002
52) Okada Y, Kuwana S, Oyamada Y, Chen Z : The cell-vessel architecture model for the central respiratory chemoreceptor. Adv Exp Med Biol 580 : 233-238, 2006
53) Okada Y, Kuwana S, Chen Z, Ishiguro M, Oku Y : The central respiratory chemoreceptor : Where is it located? Adv Exp Med Biol (in press)
54) Kawai A, Ballantyne D, Mückenhoff K, Scheid P : Chemosensitive medullary neurones in the brainstem-spinal cord preparation of the neonatal rat. J Physiol 492 : 277-292, 1996
55) Kawai A, Onimaru H, Homma I : Mechanisms of CO_2/H^+ chemoreception by respiratory rhythm generator neurons in the medulla from newborn rats in vitro. J Physiol 572 : 525-537, 2006
56) Onimaru H, Ikeda K, Kawakami K : CO_2-sensitive preinspiratory neurons of the parafacial respiratory group express Phox2b in the neonatal rat. J Neurosci 28 : 12845-12850, 2008
57) Conrad SC, Nichols NL, Ritucci NA, Dean JB, Putnam RW : Development of chemosensitivity in neurons from the nucleus tractus solitarii (NTS) of neonatal rats. Respir Physiol Neurobiol (in press)
58) Mitchell RA, Herbert DA : The effect of carbon dioxide on the membrane potential of medullary respiratory neurons. Brain Res 75 : 345-349, 1974
59) Takeda R, Haji A : Synaptic response of bulbar respiratory neurons to hypercapnic stimulation in peripherally chemodenervated cats. Brain Res 561 : 307-317, 1991
60) Jiang C, Xu H, Cui N, Wu J : An alternative approach to the identification of respiratory central chemoreceptors in the brainstem. Respir Physiol 129 : 141-157, 2001
61) Jiang C, Rojas A, Wang R, Wang X : CO_2 central chemosensitivity : why are there so many sensing molecules? Respir Physiol Neurobiol 145 : 115-126, 2005
62) Oyamada Y, Yamaguchi K, Murai M, Ishizaka A, Okada Y : Potassium channels in the central control of breathing. Adv Exp Med Biol 580 : 339-344, 2006
63) Wu J, Xu H, Shen W, Jiang C : Expression and coexpression of CO_2-sensitive Kir channels in brainstem neurons of rats. J Membr Biol 197 : 179-191, 2004
64) 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
65) Ballanyi K, Mückenhoff K, Bellingham MC, Okada Y, Scheid P, Richter DW : Activity-related pH changes in respiratory neurons and glial cells of cats. Neuroreport 6 : 33-36, 1994
66) Okada Y, Kuwana S, Kawai A, Mückenhoff K, Scheid P : Significance of extracellular potassium in central respiratory control studied in the isolated brainstem-

spinal cord preparation of the neonatal rat. Respir Physiol Neurobiol 146：21-32, 2005
67) Kuwana S, Okada Y, Natsui T：Effects of extracellular calcium and magnesium on central respiratory control in the brainstem-spinal cord of neonatal rat. Brain Res 786：194-204, 1998
68) Okada Y, Kuwana S, Masumiya H, Kimura N, Chen Z, Oku Y：Chemosensitive neuronal network organization in the ventral medulla analyzed by dynamic voltage-imaging. Adv Exp Med Biol 605：353-357, 2007
69) Guyenet PG, Stornetta RL, Bayliss DA：Retrotrapezoid nucleus and central chemoreception. J Physiol 586：2043-2048, 2008
70) Richerson GB：Serotonergic neurons as carbon dioxide sensors that maintain pH homeostasis. Nat Rev Neurosci 5：449-461, 2004
71) Gourine AV, Llaudet E, Dale N, Spyer KM：ATP is a mediator of chemosensory transduction in the central nervous system. Nature 436：108-111, 2005
72) Okada Y, Masumiya H, Tamura Y, Oku Y：Respiratory and metabolic acidosis differentially affect the respiratory neuronal network in the ventral medulla of neonatal rats. Eur J Neurosci 26：2834-2843, 2007
73) Borday C, Wrobel L, Fortin G, Champagnat J, Thaëron-Antôno C, Thoby-Brisson M：Developmental gene control of brainstem function：views from the embryo. Prog Biophys Mol Biol 84：89-106, 2004
74) Wilson RJ, Vasilakos K, Remmers JE：Phylogeny of vertebrate respiratory rhythm generators：the oscillator homology hypothesis. Respir Physiol Neurobiol 154：47-60, 2006
75) Oku Y, Kimura N, Masumiya H, Okada Y：Spatiotemporal organization of frog respiratory neurons visualized on the ventral medullary surface. Respir Physiol Neurobiol 161：281-290, 2008
76) Mitchell GS, Johnson SM：Neuroplasticity in respiratory motor control. J Appl Physiol 94：358-374, 2003
77) Eldridge FL：Central integration of mechanisms in exercise hyperpnea. Med Sci Sports Exerc 26：319-327, 1994
78) Kawai A, Okada Y, M(ckenhoff K, Scheid P：Theophylline and hypoxic ventilatory response in the rat isolated brainstem-spinal cord. Respir Physiol 100：25-32, 1995
79) Fukuda K, Okada Y, Yoshida H, Aoyama R, Nakamura M, Chiba K, Toyama Y：Ischemia-induced disturbance of neural network function in the rat spinal cord analyzed by voltage-imaging. Neuroscience 140：1453-1465, 2006
80) Oyamada Y, Murai M, Harada N, Ishizaka A, Okada Y：Age-dependent involvement of ATP-sensitive potassium channel Kir 6.2 in hypoxic ventilatory depression of mouse. Respir Physiol Neurobiol 162：80-84, 2008
81) Sakuraba S, Kuwana S, Ochiai R, Okada Y, Kashiwagi M, Hatori E, Takeda J：Effects of neuromuscular blocking agents on central respiratory control in the isolated brainstem-spinal cord of the neonatal rat. Neurosci Res 47：289-298, 2003
82) Kashiwagi M, Okada Y, Kuwana S, Sakuraba S, Ochiai R, Takeda J：A neuronal mechanism of propofol-induced central respiratory depression in neonatal rats. Anesth Analg 99：49-55, 2004
83) Sakuraba S, Kuwana S, Eriksson LI, Okada Y, Ochiai R, Kashiwagi M, Hatori E, Lindahl SGE, Takeda J：Effects of neuromuscular blocking agents on central respiratory chemosensitivity in newborn rats. Biol Res 38：225-233, 2005
84) 岡田泰昌，柏木政憲：呼吸困難感と呼吸調節．medicina, 41：1096-1101, 2004
85) Okada Y, Kuwana S, Iwanami M：Respiratory suppression induced by nicotine withdrawal in the neonatal rat brainstem：implications in the SIDS risk factor. Adv Exp Med Biol 499：187-194, 2001
86) Gozal D：New concepts in abnormalities of respiratory control in children. Curr Opin Pediatr 16：305-308, 2004
87) Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE：Depletion of putative chemosensitive respiratory neurons in the ventral medullary surface in multiple system atrophy. Brain 130：469-475, 2007
88) Peña F, García O：Breathing generation and potential pharmacotherapeutic approaches to central respiratory disorders. Curr Med Chem 13：2681-2693, 2006
89) Ren J, Poon BY, Tang Y, Funk GD, Greer JJ：Ampakines alleviate respiratory depression in rats. Am J Respir Crit Care Med 174：1384-1391, 2006
90) Tsujita M, Sakuraba S, Kuribayashi J, Hosokawa Y, Hatori E, Okada Y, Kashiwagi M, Takeda J, Kuwana S：Antagonism of morphine-induced central respiratory depression by donepezil in anesthetized rabbit. Biol Res 40：339-346, 2007