

Title	Association of nicotinic acetylcholine receptors with central respiratory control in isolated brainstem-spinal cord preparation of neonatal rats
Sub Title	新生ラット摘出脳幹脊髓標本におけるニコチン性アセチルコリン受容体の中枢性呼吸調節機構への関与
Author	羽鳥, 英樹(Hatori, Eiki)
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.21-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060602-0021

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.

Association of nicotinic acetylcholine receptors with central respiratory control in isolated brainstem-spinal cord preparation of neonatal rats

(新生ラット摘出脳幹脊髄標本におけるニコチン性アセチルコリン受容体の中枢性呼吸調節機構への関与)

羽 鳥 英 樹

内容の要旨

(背景) ニコチンはニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) を介して呼吸神経回路網を含む中枢神経系活動に影響を及ぼし、様々な呼吸症状を引き起こす。nAChRには多くのサブタイプがあり、呼吸調節を司る延髄には $\alpha 4 \beta 2$ 及び $\alpha 7$ nAChRが存在していることが知られている。しかし、これらnAChRの中枢性呼吸調節機構における働きは十分に解明されていない。そこで本研究では、新生ラット摘出脳幹脊髄標本を用いて中枢性呼吸調節機構におけるnAChRサブタイプの機能的役割を検討した。

(方法と結果) 新生ラット摘出脳幹脊髄標本を酸素化した人工脳脊髄液で灌流し、中枢性呼吸活動の指標として第4頸髄前根から神経活動を記録した。人工脳脊髄液にnAChR作動薬または拮抗薬を添加し、その影響を観察した。 $\alpha 4 \beta 2$ nAChR選択性作動薬であるRJR-2403 (0.1-10 μ M) を灌流すると呼吸数は濃度依存性に増加した。非選択性nAChR拮抗薬であるmecamylamine (0.1-100 μ M), $\alpha 4 \beta 2$ nAChR選択性拮抗薬であるdihydro- β -erythroidine (0.1-100 μ M), $\alpha 7$ nAChR選択性拮抗薬であるmethyllycaconitine (0.1-100 μ M) 及び α -bungarotoxin (0.01-1.0 μ M) の灌流ではいずれも呼吸数は濃度依存性に減少した。次に、ブラインド穿孔パッチクランプ法による呼吸ニューロンの細胞内記録を行った。dihydro- β -erythroidine 20 μ M の灌流により前吸息性及び吸息性ニューロンの呼息相における膜電位は過分極し、intraburst firing frequency (呼吸リズムに同期した活動電位発火頻度) は減少した。一方methyllycaconitine 20 μ M の灌流効果は、前吸息性ニューロンにおいてはdihydro- β -erythroidineと同様であったが、吸息性ニューロンにおいてはintraburst firing frequencyの減少のみであった。

(考察と結論) 本研究では $\alpha 4 \beta 2$ 及び $\alpha 7$ nAChRがともに中枢性呼吸調節機構に関与していることが示された。前吸息性ニューロン及び吸息性ニューロンの活動に対する $\alpha 4 \beta 2$ nAChR拮抗薬の作用は同様であったのに対し、 $\alpha 7$ nAChR拮抗薬の作用に差が認められた。特に、前吸息性ニューロンの膜電位は過分極したが、吸息性ニューロンの膜電位は変化しなかった。このことから、前吸息性ニューロンにおいては $\alpha 4 \beta 2$ と $\alpha 7$ の双方のnAChRが、また吸息性ニューロンにおいては $\alpha 4 \beta 2$ nAChRが存在し、呼吸神経回路網の活動を調節していると考えられた。

論文審査の要旨

本研究では、新生ラット摘出脳幹脊髄標本を用いて中枢性呼吸調節機構におけるニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) サブタイプの機能的役割を検討した。その結果、 $\alpha 4 \beta 2$ 及び $\alpha 7$ nAChRがともに中枢性呼吸調節機構に関与していることが示された。前吸息性ニューロン及び吸息性ニューロンの活動に対する $\alpha 4 \beta 2$ nAChR拮抗薬の作用は同様であったのに対し、 $\alpha 7$ nAChR拮抗薬の作用に差が認められた。特に前吸息性ニューロンの膜電位は過分極側に変位したが、吸息性ニューロンの膜電位は変化しなかった。このことから、前吸息性ニューロンにおいては $\alpha 4 \beta 2$ と $\alpha 7$ の両方のnAChRが、また吸息性ニューロンにおいては $\alpha 4 \beta 2$ nAChRが呼吸神経回路網の活動を調節していると考えられた。

審査では、標本の周期的な発火現象が何により引き起こされるかが問われた。これに対して、この現象が灌流液中の二酸化炭素やpHにより影響を受けることから、これらが周期的な発火を引き起こしている可能性があると回答された。また、延髄より上位の脳幹が呼吸にどのように関与しているかとの質問に対しては、標本に橋を保存させると呼吸回数が減少することから延髄の呼吸ニューロンに対して抑制性伝達をしている可能性があると回答された。さらに脳幹部網様体は標本の呼吸活動に影響するかの質問に対しては、この実験系の維持には薬剤を必要とせず、標本作成時に投与した薬剤の影響の有無に関わらず一定した呼吸回数を数時間間隔で記録することができることから、その影響は少ないと予想されると回答された。中枢性呼吸調節機構においてnAChR以外の働きについての質問には、ムスカリン性AChRが呼吸調節に関与していることが明らかになっており、 γ -アミノ酪酸については現在研究中であることが回答された。本研究により非脱分極性筋弛緩薬などのnAChR拮抗薬が中枢性呼吸抑制を来たことが明らかにされたが、これに対する治療手段について質問がなされた。これに対して、血液脳関門を通過して脳内アセチルコリン濃度を増加させるドネペジルなどの薬剤が治療手段となりうること、またその研究も現在進行中であると回答された。

本研究に対して、今後パッチクランプした状態の呼吸ニューロンに色素注入を行って形態学的な評価を加えたり、延髄より上位の脳幹部を残存させ、よりin vivoに近い状態での実験を行うなど発展性の余地がある研究との評価がなされた。また、呼吸ニューロンにおける発火現象がそれぞれ呼吸活動においてどのような意味を持つのかなどこの研究で明らかにされていない問題もあり、今後の課題とされた。

以上のように、本研究は未だ検討されるべき点を残しているものの、中枢性呼吸調節機構におけるnAChRの関与を受容体サブタイプのレベルで明らかにした有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 麻酔学 武田 純三
生理学 岡野 栄之 内科学 鈴木 則宏
解剖学 仲嶋 一範

学力確認担当者:

審査委員長: 岡野 栄之

試問日: 平成18年2月28日