

論文要約

論文題名

Effects of acetylcholine on hypoglossal and C4 nerve activity in brainstem-spinal cord preparations from newborn rat

(新生ラット脳幹-脊髄標本における舌下神経と第4頸髄神経に対するアセチルコリンの効果)

掲載雑誌名

Respiratory Physiology & Neurobiology

医学研究科生理系生理学(生体調節機能学分野) 専攻 博士課程 香月 姿乃

論文要約

【背景・目的】

脊椎動物の中樞神経系において主に神経修飾物質として機能するアセチルコリン(ACh)による中枢性呼吸活動の修飾は、呼吸調節の重要な研究テーマである¹⁾。AChはニコチン受容体とムスカリン受容体の活性化を通じて、主に興奮性に作用する。さらにAChは横隔神経と舌下神経(XII)の運動ニューロンに直接作用することも知られている。XII運動ニューロンにおけるAChの作用は、XII運動ニューロンが気道開通のために必要なオトガイ舌筋を支配するため、ヒトの閉塞性睡眠時無呼吸症候群の病態にも寄与する^{2),3)}。

Parafacial respiratory group(pFRG)にある前吸息性(Pre-I)ニューロンは、*in vitro*の新生ラットの脳幹-脊髄標本において呼吸リズム発生に強く寄与する⁴⁾。AChは同標本において呼吸リズムを促進するが、AChによる呼吸リズム促進と関連するpFRGの役割についての研究はなされていない。我々は、pFRGとPre-IニューロンがAChによる呼吸リズム促進およびXIIにおけるPre-Iの活動の発現に関連していると仮定した

【方法】

我々は新生ラットの脳幹-脊髄標本を用いて、XIIと第4頸髄前根(C4)神経(横隔神経に相当)の活動、およびpFRGを含む吻側延髄腹外側野に存在する吸息性・Pre-Iニューロンに対するAChの作用を調べた。さらに、ACh投与中の神経活動におけるニコチン・ムスカリン受容体アンタゴニストの作用についても調べた。

生後0-1日のウィスターラットをイソフルランで十分に麻酔し、脳幹-

脊髄標本を作成し人工脳脊髄液(速度 3.0 mL/min, 95%O₂, 5%CO₂, pH 7.4, 25-26°C)で灌流した. 全ての薬剤は人工脳脊髄液に溶解し, それぞれの濃度は, ACh は 0.1 mM, メカミラミンとオキシブチニンは 10 μM とした. 分離灌流では, 2 枚のプラスチックのパーテーションを, 延髄-脊髄接合部と第 2 頸髄レベルに置き, 両方の末端より溶液を灌流した.

(倫理審査委員会承認番号: 09049)

【結果】

ACh を投与すると呼吸リズムが増加し, XII と C4 の吸息性活動の振幅を減少させた. Washout 後, 呼吸リズムと振幅は部分的に回復した. ACh 投与はXIIの Pre-I 相の活動を延長した. C4 でも同様の作用がみられたが, XIIと比較すると延長の程度は有意に短かった.

ACh による呼吸活動の変化が延髄と脊髄のどちらに起因するか調べるため, 我々は分離灌流の実験を行った. 脊髄のみに ACh を投与したところバースト間隔と振幅に有意な変化はなかったが, 延髄のみに投与したところバースト間隔は減少し, C4 の振幅も減少した.

我々は延髄腹外側野にある Pre-I・吸息性ニューロンの膜電位に対する ACh の効果について調べた. ACh 投与によりバースト活動の発火の開始が早まることが分かり, この効果は Pre-I ニューロンで特に顕著であった.

ニコチン受容体アンタゴニストであるメカミラミンは, ACh の効果を部分的に回復させた. 続くムスカリン受容体アンタゴニストであるオキシブチニンの投与は, XIIの振幅を増加させたが, C4 の振幅は変化しなかった.

【考察】

ACh 投与による XII と C4 神経の振幅減少には少なくとも 2 つの理由が考えられる. 一つは各神経の運動ニューロンに対する直接的な薬理学的効果で, もう一つは呼吸活動の頻度の増加との関連である. 本標本では, 呼吸数が増加すると運動出力の振幅が小さくなる傾向があり, 特にXIIではその傾向が大きかった.

ACh は Pre-I ニューロンの膜脱分極を引き起こし, burst rhythm を促進し, Pre-I フェーズの firing period を延長させた. したがって, 呼吸リズムと XII 運動ニューロンの Pre-I 相活動における ACh の興奮性効果は, ACh によって引き起こされる Pre-I ニューロンのバースト活動の変化と一貫性があった. XII 神経の Pre-I 相活動の起源が pFRG の pre-I ニューロンである可能性が示唆された. また, オキシブチニンは, 呼吸数を有意に変化させずに XII の振幅増加を引き起こした. 以上の結果より, ACh は C4 に比べより特異的に XII に作用することが示唆された.

【参考文献】

1. Shao, X. M., Feldman, J. L., 2009. Central cholinergic regulation of respiration: nicotinic receptors. *Acta Pharmacologica Sinica* 30, 761-770.
2. Hedner, J., Kraiczi, H., Peker, Y., Murphy, P., 2003. Reduction of sleep-disorder breathing after physostigmine. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 168, 1246-1251.
3. Taranto-Montemurro, L., Messineo, L., Sands, S. A., Azarbarzin, A., Marques, M., Edwards, B. A., Eckert, D. J., White, D. P., Wellman, A., 2019. The combination of atomoxetine and oxybutynin greatly reduces obstructive sleep apnea severity. A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 199, 1267-1276.
4. Onimaru, H., Homma, I., 2003. A novel functional neuron group for respiratory rhythm generation: an approach using in vitro preparation. *The Japanese Journal of Physiology*. 47, 385-403.

【利益相反(COI)】

本研究において開示すべき COI はない。