

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 橋本 夏彦

青斑核 (Locus coeruleus; LC) は脳幹の橋背側に存在し、自律神経系機能の調節系の一部として何らかの役割を担っていると考えられるメラニン色素を多く含む神経核である。LC による循環調節機能に関心が持たれているものの、動脈圧受容器から LC への入力経路、自律神経系への出力経路、LC ニューロンの興奮性と血圧変化との関係などが十分に解明されておらず、また LC ニューロンの興奮が血圧を上昇させるのか、あるいは低下させるのかといった基本的な部分も明確になっていない。本研究は、血圧調節における LC ニューロンの役割と自律神経系に対する投射経路を明らかにする目的で行われたものである。

第 1 章では序論として、血圧調節機構の全体像を概説するとともに、自律神経系を介した LC の機能に関して、これまで報告されている知見を整理した。

第 2 章では、血圧変動と LC との間に何らかの関連性があるかどうかを明らかにするために、両側の LC の電氣的破壊と、迷走神経遠心性線維を一過性に電気刺激した際の血圧低下およびその回復過程に及ぼす影響を観察している。LC 無傷のラットでは迷走神経の一過性刺激による血圧低下後直ちに血圧の回復が認められ、回復の末期には刺激前の血圧レベルを超えるオーバーシュート現象が明瞭に認められた。LC 両側破壊はそれ自身は血圧に明瞭な変化をもたらさなかった。しかしながら、迷走神経刺激による血圧低下後の回復過程を遅延させるとともに、オーバーシュートの消失が認められた。この回復過程の遅延とオーバーシュートの消失は、LC 無傷のラットに α 遮断薬 (フェントラミン) を前投与した場合においても同様に生じることが明らかになった。これらの

実験結果から、LCには血圧低下後の血圧上昇を促進すること、その作用には交感神経興奮が伴っていることが示唆されると述べている。

第3章では、LCの血圧調節にかかわる投射領域を同定するために、以前から昇圧領域として知られている視床下部後部（PH）への投射の有無を検討した。PHの電氣的破壊によって、迷走神経刺激後の血圧回復過程の遅延、オーバーシュートの消失が認められた。このことから、LCの血圧調節機構の少なくとも一部はPHを介していることが明らかになった。ついでLCニューロンの軸索終末を電気刺激し、逆行性スパイクを記録することによりLCからPHへの投射を同定することができた。このようなニューロンはLC内の吻側部と体部に多く認められた。さらに、PHに投射があるニューロンの自発活動を微小ガラス電極により細胞外記録し、脱血および容量負荷による応答性を観察したところ、昇圧時に発火頻度を減少させ、降圧時に発火頻度を増加させるニューロンが多く認められた。

第4章では、LCニューロンの血圧変化刺激に対する応答性のLC内分布を観察した。脱血および容量負荷実験では、降圧時に発火頻度を増加させ、昇圧時に発火頻度を減少させるニューロンがLC内でほぼ均一に分布することが示された。しかしながら、容量負荷実験では、ニューロン活動の抑制が尾側部でもっとも強く、吻側部でもっとも弱いといった傾向が明瞭に認められた。これらの成績からLCニューロンの応答様式の基本パターンは同じであるが、その発火頻度にはLC内での局在性が存在することを明らかにしている。

第5章では、総括として、LCニューロンは血圧レベルの維持に不可欠なものではないが、急激な血圧低下からの回復を早め、また回復時の過補償を緩和する役割があることが明らかになった。このような機能は運動、睡眠・覚醒、ショックなど生体に対する負荷が大きく変動する場合や生体の内部環境が変化する場合に、血圧の微調整を行うことで生体の恒常性を維持する重要な役割を担っているものと考えられた。また、このような機能は視床下部後部への神経連絡を介して行われることが明らかになった。

以上を要するに、本論文はこれまで、血圧調節機構の中での位置づけが不明瞭であった青斑核ニューロンの役割を明らかにしたものであり、その研究成果は学術上、応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。