

論文の内容の要旨

獣医学 専攻

平成 14 年度博士課程 入学 (進学)

氏 名 内野 雅浩

指導教官名 局 博一

論文題目 嘔吐発現における末梢求心性情報の役割と中枢統合に関する研究

嘔吐は異物の排除を目的とする生体防御機構のひとつと考えられている。しかし、嘔吐は本当に必要なのだろうか。ヒトやイヌのように嘔吐をする動物とウマや齧歯類などの嘔吐をしない動物が存在する。また嘔吐をする動物種においても、個体差、性差および年齢差がある。同一の嘔吐刺激下で嘔吐を発現した個体と発現しなかった個体とでは自律神経系機能の変化が異なることが報告されており、自律神経系機能に関する研究が嘔吐の生理学的意義の説明や嘔吐機構の解明に重要であると考えられる。

嘔吐の中枢メカニズムは、「嘔吐中枢」の存在を中心に考えられてきた。しかし、明確に定義される「嘔吐中枢」の存在は否定され、代わりに「延髄に散在する自律神経系反応に関与するコントロールシステムが協力して嘔吐反応を作り出す」という考えが提唱された。そして、それらを統合する「嘔吐 pattern generator」が延髄腹外側網様体領域の Bötzing complex (疑核および後顔面神経核領域) に存在することが明らかになり、嘔吐の遠心性メカニズムが解明されつつある。その一方で、嘔吐の求心性メカニズムは未だ明らかにされていない。嘔吐は、胃の機械的・化学的刺激、振動刺激、血中化学物質および大脳からの刺激によって誘発される。これらの刺激は、異なる経路を介して延髄に入力されるにもかかわらず、同様の嘔吐反応を引き起こすことから、嘔吐刺激を統合する領域の存在が示唆される。

そこで本研究は、嘔吐における呼吸・循環器系反応を中心とした自律神経系機能の変化の詳細な解析を通じて、嘔吐機構における末梢求心性情報の役割とその延髄における統合

様式を明らかにすることを目的とした。また、本研究は、催吐剤であるベラトリンに対する感受性の差異により選抜、作出された2系統のスunksを使用した。これらは系統として確立された唯一の嘔吐モデル動物であり、嘔吐発現の個体差や動物種差の説明に欠かせない自律神経系機能に関する研究において有用な動物と考えられる。

第二章

本研究は、自律神経作用薬が振動刺激および胃機械的・化学的刺激誘発性嘔吐に与える影響について検討し、交感神経活動が優位な状態では嘔吐が誘発されにくく、反対に副交感神経活動が優位な場合に誘発されやすくなることを明らかにした。特に、交感神経作動薬であるノルアドレナリンとイソプロテレノールとで振動刺激誘発性嘔吐に与える影響が異なったことから、ノルアドレナリンによる血圧上昇が圧受容器反射を介して副交感神経活動を亢進させ、嘔吐を促進すると考えられた。実際、胃伸展刺激存在下におけるフェニレフリン投与は、血圧上昇を引き起こした直後に嘔吐を誘発した。よって、自律神経系機能の変化が嘔吐反応およびその前兆反応としての心血管系反応に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

第三章

嘔吐の発現やその前兆反応における圧および化学受容器反射の関与を明らかにするために、圧および化学受容器入力の遮断（内頸動脈結紮、頸動脈小体除神経および大動脈神経切断）が胃伸展刺激誘発性嘔吐に与える影響について検討した。また、これら受容器の求心性線維である大動脈減圧神経(ADN)および頸動脈洞神経(CSN)の電気刺激を胃伸展刺激のない状態あるいは胃伸展刺激開始30秒後に行い、嘔吐反応におけるこれら求心性線維の役割についても検討した。内頸動脈結紮および頸動脈小体除神経は、それぞれフェニレフリン投与に対する圧受容器反射およびシアン化ナトリウムによる化学受容器反射を消失させ、嘔吐潜時を有意に延長させた。一方、ADN切断は、圧および化学受容器反射に影響を与えず、嘔吐反応やその前兆反応にも有意な変化がみられなかった。胃伸展刺激のない状態では、ADNおよびCSN電気刺激は反射性の徐脈および低血圧を引き起こしたが、胃伸展刺激存在下におけるCSN電気刺激は、これら心血管系反射を伴って嘔吐を誘発した。その一方で、胃伸展刺激存在下におけるADN電気刺激は、反射性徐脈も嘔吐反応も引き起こさなかった。これらの結果から、大動脈弓よりは、むしろ頸動脈洞に存在する圧および化学受容器が、嘔吐反応および迷走神経反射において重要な役割を果たしていることが示唆された。

第四章

本章では、胃からの求心性入力と圧および化学受容器からの入力との相互作用による嘔吐発現の調節について検討を加えた。麻酔下のunksにおいて、内臓神経および腹部迷

走神経切断後、胃伸展刺激による嘔吐誘発および胃伸展刺激存在下における ADN および CSN の電気刺激を行った。内臓神経切断は、嘔吐に伴う呼吸・循環器系反応を消失させたが、嘔吐誘発までの潜時に影響はみられなかった。また、胃伸展刺激による ADN 刺激誘発性心血管系反射の抑制を消失させたが、嘔吐は誘発しなかった。一方、迷走神経切断は、嘔吐を消失させたが、胃伸展刺激による呼吸・循環器系反応を消失させなかった。胃伸展刺激存在下の CSN 電気刺激は、無処置下と同様な徐脈および低血圧を引き起こしたが、嘔吐は誘発しなかった。以上の結果から、ADN 入力には嘔吐誘発には直接関与しないが、内臓神経入力による抑制が嘔吐反応に伴う呼吸・循環器系反応に重要であることが示唆された。一方、CSN 入力は、単独では催吐性がないが、迷走神経入力との相互作用により嘔吐発現を調節すると考えられた。

第五章

CSN 入力と嘔吐発現の関連性を明らかにするために、CSN をコレラトキシン B サブユニット(CTB)により逆行性標識し、その投射ニューロンにおける嘔吐誘発時の *c-fos* 発現を免疫組織化学的に検討した。胃伸展刺激により嘔吐が誘発された群(嘔吐群)における Fos 陽性細胞は、延髄背内側の孤束核(NTS)から腹外側網様体領域にかけての広範な領域で認められたのに対し、嘔吐が誘発されなかった群(非嘔吐群)では NTS とその近傍でのみ発現が認められた。また、NTS においては、嘔吐群でのみ NTS 背内側領域における Fos 発現が認められ、この領域に CSN からの投射が確認された。これらの結果から、CSN からの投射を受ける NTS ニューロンが嘔吐発現に関与することが明らかとなり、そのニューロンが嘔吐の中枢メカニズムにおいて嘔吐発現の閾値を調節していると考えられた。また、嘔吐群で発現が認められた腹外側網様体領域は、嘔吐の中枢メカニズムにおける出力の中心と考えられ、これまで電気生理学的な報告から嘔吐 pattern generator と考えられている領域と一致した。

CSN および迷走神経は NTS に投射し、その神経伝達物質はいずれもグルタミン酸であることが知られている。そこで、グルタミン酸受容体である AMPA 受容体のサブユニット(GluR2/3)および NMDA 受容体のサブユニット(NMDAR1)の免疫染色を行った。NTS における GluR2/3 および NMDAR1 陽性細胞は、胃伸展刺激を与えなかった対照群と比較して、嘔吐群および非嘔吐群で有意に多く認められた。さらに、嘔吐群の GluR2/3 陽性細胞数は、非嘔吐群と比較して有意に大きかったが、NMDAR1 陽性細胞については嘔吐群と非嘔吐群とで有意な差はみられなかった。これらの結果から、グルタミン酸受容体、特に NMDA 受容体の発現は胃伸展刺激により増加し、嘔吐発現よりはむしろ悪心などの前兆反応に関与することが示唆された。一方、AMPA 受容体の発現は、嘔吐発現に伴って増加し、NTS から嘔吐 pattern generator の存在する腹外側網様体への嘔吐シグナル伝達に関与すると考えられた。よって、AMPA 受容体の発現が強く認められた NTS 腹側および腹外側領域が嘔吐反応のスイッチであると考えられた。

第六章

CSN 入力は、迷走神経入力と相互作用し嘔吐発現を調節するが、他の嘔吐刺激に対しても相互作用するのだろうか。また、胃伸展刺激は内臓神経を介して ADN 入力を抑制するが、もし迷走神経だけを刺激したら、あるいは内臓神経が関与しない他の刺激を与えたら、ADN 入力も嘔吐発現を調節しないのだろうか。これらの疑問に答えるために、ADN および CSN を切断したunksで、迷走神経節を刺激するペラトリン投与および振動刺激により嘔吐反応を誘発した。ADN 切断は、無処置と比較して、振動刺激およびペラトリン誘発性嘔吐反応に影響を与えなかったのに対し、CSN 切断は嘔吐潜時を有意に延長させ、嘔吐回数も有意に減少させた。また、CSN 切断群における *c-fos* 発現は、CSN 投射領域である NTS 背内側領域では認められなかった。これらの結果から、NTS において CSN 入力は迷走神経入力だけでなく、前庭神経入力と共に統合され、嘔吐発現を調節することが明らかとなった。

総括

以上のように、腹外側網様体領域が嘔吐の遠心性メカニズムの中心であるのに対し、NTS はその求心性メカニズムにおいて、消化管、前庭器官および圧・化学受容器からの情報統合に重要であると考えられた。CSN 入力は、単独では催吐性がないが、NTS において迷走神経刺激および前庭神経刺激などの嘔吐刺激とともに統合され、嘔吐発現を調節することが明らかになった。また、嘔吐は NTS で統合・加算された嘔吐刺激が腹外側網様体領域へ伝達されることによって起こると考えられ、そのスタートである NTS 腹側および腹外側領域が嘔吐反応のスイッチであることが示唆された。さらに、NTS 腹側および腹外側ニューロンにおける GluR2/3 発現が、嘔吐発現に伴って増加したことから、AMPA 受容体が NTS から嘔吐 pattern generator への嘔吐シグナル伝達に関与することが示された。