

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 内野 雅浩

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て行われた。

第 1 章では、嘔吐という現象の生理学的意義や国内外の研究の状況を詳述した上で、本研究を行うことの意義ならびに重要性を述べた。また本研究では嘔吐を誘発させる実験動物としてunksを用いているため、本動物種の特徴を概説した。

第 2 章では、振動刺激および胃の機械的・化学的刺激で誘発された嘔吐反射に与える各種の自律神経作用薬の影響について実験を行った結果、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、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。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3章では、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した。内頸動脈結紮、頸動脈小体除神経、大動脈神経 (AND)、頸動脈洞神経 (CSN) の切断およびそれらの神経の電気刺激と、フェニレフリン投与、シアン化ナトリウム (化学受容器反射の消失) の投与を組み合わせで行った結果、大動脈弓よりも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4章では、胃からの求心性入力、すなわち内臓神経および腹部迷走神経からの入力と、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行った。その結果、ADN 入力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5章では、CSN 入力と嘔吐発現の関連性を免疫組織化学的手法を使って明らかにした。その結果、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。その結果、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6章では、振動刺激(前庭刺激)による嘔吐誘発が CSN 入力の支配を受けているかどうかを明らかにした。その結果、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。

以上を要するに、本論文は人や動物の臨床医学上、重要な問題になっている嘔吐に関して、自律神経系機能による修飾機構と、延髄弧束核を中心にした嘔吐発現の統合機構を明らかにした点で極めて重要な発見を成しており、その成果は学術上、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。