



Title	不確縫線核が舌下神経核を介して嚥下様活動に及ぼす影響
Author(s)	小林, 夏子
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101530
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (小林 夏子)

論文題名 不確縫線核が舌下神経核を介して嚥下様活動に及ぼす影響

論文内容の要旨

【背景】

嚥下活動は口腔、咽頭、喉頭、食道の多数の筋活動によって形成される生命維持に不可欠な反射運動であり、その高い再現性を有した嚥下活動は延髄に存在するCentral Pattern Generator (CPG) によってプログラムされていると考えられている。セロトニン (5-HT) 産生細胞が局在する縫線核は、大脳基底核、視床、海馬、扁桃体、脊髄など中枢神経系の様々な領域へ軸索を投射し、情動や気分の調節に関わっていることが分かっている。また延髄尾側の縫線核群は舌下神経核への軸索投射が報告されており、呼吸活動や咀嚼運動を制御することが知られている。しかしながら、延髄縫線核群による嚥下活動に対する中枢制御はこれまで報告されていない。

【目的】

これまで当研究室では、嚥下様活動を誘発し得る最小の延髄スライス標本を新生仔ラットから作製し、その中枢神経制御について研究を進めてきた。この延髄スライス標本は脳幹の延髄側面から現れる左右の迷走神経の吻側端を結ぶ位置からさらに吻側へ100 μm の位置を吻側切断面とし、厚さ800-1000 μm の標本であり、嚥下中枢とされる延髄孤束核、舌下神経核、呼吸中枢であるpre-Bötzinger complex、延髄不確縫線核が温存されており、自発的な呼吸活動と電気刺激誘発性の嚥下様活動を舌下神経から記録することができる。本研究は、不確縫線核による5-HT 1A 受容体を介した嚥下様活動に対する中枢制御を明らかにすることを研究の目的として、この延髄スライス標本を用いて電気生理学的検討を行った。

【方法】

実験には生後1-3日齢のSprague-Dawley系ラットを用いた。深麻酔後に酸素化した人工脳脊髄液中にて脳幹を剖出し、延髄を同定した後、マイクロスライサーを用いて目的のスライス標本を作製した。神経活動の記録は片側の舌下神経から吸引電極を用いて行い、同側の迷走神経を電気刺激することによって嚥下様活動を誘発した。誘発された嚥下様活動に自発呼吸インターバルの延長が伴うことを確認し、呼吸活動、嚥下様活動が安定した条件下で実験を行った。専用ソフトウェアによって記録・解析し、投与前後において嚥下様活動、呼吸活動それぞれの活動時間 (Duration)、活動最大振幅(Amplitude)を検討した。また呼吸活動に関しては呼吸インターバルや嚥下活動時の呼吸インターバルの延長率、嚥下様活動に関しては潜時(Latency)や連続電気刺激に対する嚥下様活動の発現頻度も併せて検討を行った。

実験1 不確縫線核の活動性が嚥下様活動に及ぼす影響を明らかにするために、不確縫線核領域へ異なるカリウム濃度を持つ人工脳脊髄液の局所微量投与を行った。カリウム濃度を5 mM、8 mM、11mMに調整した人工脳脊髄液を、スライス尾側面から不確縫線核領域へ局所微量投与し、投与前後での嚥下様活動と呼吸活動に生じた変化を検討した。

実験2 舌下神経核における5-HT 1A 受容体が嚥下様活動に及ぼす影響を明らかにするために、舌下神経核領域へ、5-HT 1A 受容体の拮抗薬であるWAY-100635の局所微量投与を行った。濃度が100 μM となるようにWAY-100635を人工脳脊髄液に調整し、50 n1をスライス上の舌下神経領域へ微量投与した。投与後の嚥下様活動と呼吸活動の変化を時間経過とともに記録し解析した。

実験3 不確縫線核による舌下神経核に局在する5-HT 1A 受容体を介した嚥下様活動に対する影響を明らかにするために、WAY-100635を舌下神経核に微量投与後に不確縫線核へカリウム濃度を調整した人工脳脊髄液を局所投与し、投与前後での嚥下様活動と呼吸活動変化を検討した。

【結果】

実験1

標本内の舌下神経から記録される呼吸活動と嚥下様活動の活動性は、カリウム濃度の高い人工脳脊髄液の局所投与では亢進し、カリウム濃度の低い人工脳脊髄液の局所投与では抑制された。それぞれの効果に濃度依存性が認められた。

実験2

舌下神経核へWAY-100635を局所投与すると、嚥下様活動は抑制された。その効果は投与後5分から15分持続することが判明した。

実験3

舌下神経核へWAY-100635を局所投与すると、カリウム濃度を調整した人工脳脊髄液を不確縫線核へ局所投与した際の嚥下様活動に対する作用が抑制された。

【考察】

不確縫線核にカリウム濃度を調整した人工脳脊髄液を局所投与することで嚥下様活動と呼吸活動の活動性が変化したことから、不確縫線核は中枢性に嚥下様活動と呼吸活動の両方を制御していると考えられた。縫線核による呼吸活動の制御はよく知られているが、嚥下活動に対する制御が示唆された研究結果は今回が初である。さらにWAY-100635を舌下神経核に局所投与すると、不確縫線核の活動性の変化による嚥下様活動の変化が抑制されたことから、不確縫線核は舌下神経核に局在する5-HT 1A 受容体を介して嚥下様活動の制御を行っている可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (小 林 夏 子)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	田中 晋
	副 査	教授	加藤 隆史
	副 査	准教授	工藤 千穂
	副 査	准教授	野原 幹司

論文審査の結果の要旨

本研究は、不確縫線核による嚔下活動の中枢制御について明らかにする目的で、嚔下中枢と呼吸中枢を含む延髄スライス標本を用いて電気生理学的検討を行った。その結果、迷走神経を電気刺激して誘発される舌下神経の嚔下様活動は、不確縫線核領域に投与されたカリウムイオン濃度依存性に活動性が変化した。さらに、5-HT1A 受容体拮抗薬を舌下神経核に局所投与すると、嚔下様活動の活動性変化は減弱した。

以上の結果は、不確縫線核が舌下神経核に局在する 5-HT1A 受容体を介して嚔下様活動の制御を行っている可能性を示唆しており、嚔下活動の中枢制御機構を解明する上で重要な知見を与えるものである。よって博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。