



Title	GABAergic inhibitory response of locus coeruleus neurons to caloric vestibular stimulation in rats
Author(s)	西池, 季隆
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39899
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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

氏 名	にし いけ すえ たか 西 池 季 隆
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 4 2 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 8 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科外科系専攻
学 位 論 文 名	GABAergic inhibitory response of locus coeruleus neurons to caloric vestibular stimulation in rats (前庭カロリック刺激に対するラット青斑核ニューロンの GABA 作動性抑制反応)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 久 保 武 (副査) 教 授 福 田 淳 教 授 早 川 徹

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

めまいは感覚混乱により発症すると考えられている。めまいと同じく感覚混乱により発症する動揺病は、ノルアドレナリン (NA) を神経終末から遊離させるアンフェタミンにより抑制される。このことから、中枢の NA 神経系の機能低下が感覚混乱を引き起こしている可能性が考えられる。青斑核 (LC) は脳内で最大の NA 神経核であり、脳幹の橋に位置し、脳のほぼ全域にその軸索を投射している。LC-NA 神経系は感覚情報の統合、選択に関係していると考えられている。我々は、感覚混乱による内耳性めまいのモデルとして、ラットの一側の中耳腔に温水あるいは冷水を投与する前庭カロリック刺激を用い、LC ニューロンの前庭カロリック刺激に対する反応を記録し、その反応に関与する神経回路を検討した。

〔方法〕

ウレタン麻酔したラットより、LC の単一ニューロン活動を細胞外記録した。LC ニューロンの同定は、dorsal noradrenergic bundle の電気刺激によって生ずる誘発集合電位に重畳する逆行性スパイクにより判定した。前庭刺激として中耳骨腔に挿入したチューブから、5 ml の温水 (44°C) あるいは冷水 (30°C) を灌流するカロリック刺激を用いた。前庭神経核の電気刺激は前庭神経核に留置した双極電極により行った (frequency, 5-20 Hz; duration, 100 μ s; intensity, 1 mA)。大腿動脈に挿入したカニューレにより血圧を記録した。

GABA_A receptor の antagonist を静脈内から全身的に、あるいは電気泳動により細胞体近傍に投与して、カロリック刺激による LC ニューロンの抑制に対する効果を検討した。

圧受容器からの求心線維を切除した (SEC) 群、孤束核 (NTS) の破壊群、上丘レベルの除脳群、舌下神経前位核 (PrH) の破壊群、延髄腹外側部 (VLM) の破壊群に対しても、カロリック刺激を与えた。

〔成績〕

前庭カロリック刺激による LC ニューロンに対する主効果は抑制であった。LC ニューロンは温水、冷水の両方のカロリック刺激に対して刺激終了後約 1 分の潜時で、持続時間約 3 分の抑制反応を示した。同時に血圧の上昇が観察された。このような LC ニューロンの抑制反応は、非特異的刺激である中耳の 37°C 水の灌流、耳介への温水、冷水による刺激や、内耳破壊したラットのカロリック刺激では観察されなかった。LC ニューロンの抑制反応は、前庭神経核の電気刺激によっても同様に観察された。このことから、カロリック刺激による LC ニューロンの抑制は前庭刺激

に特異な反応であると考えられた。

カロリック刺激によるLCニューロンの抑制はGABA_A receptorのantagonistの静脈内投与、あるいは電気泳動投与により減弱した。したがって、カロリック刺激によるLCニューロンの抑制はLCニューロンへ入力するGABA作動性神経系およびGABA_A receptorを介していると考えられた。

圧受容器の求心路や(SEC群)、NTSを破壊しても(NTS破壊群)、LCニューロンの抑制が観察されたことから、LCニューロンの抑制は血圧の変化に伴う二次的な反応ではないと考えられた。さらに、除脳群、PrH破壊群においてもLCニューロンの抑制と血圧の上昇は観察された。したがって、LCニューロンの抑制にはPrH、上位中枢は関与しないと考えられた。ところがVLM破壊によりカロリック刺激によるLCニューロンの抑制とともに、血圧の上昇が消失した。この結果から、前庭刺激によりVLMがLCの活動を抑制し、同時に前庭自律神経反射として血圧を変化させると考えられた。

〔総括〕

カロリック刺激による前庭入力、循環中枢であるVLMを介した神経回路で処理され、最終的にGABA神経系によりGABA_A receptorを介してLCを抑制すると考えられた。VLMは同時に前庭入力により血圧が変動する前庭自律神経反射にも介在していると考えられた。

めまい、動揺病を引き起こす異常前庭入力による感覚混乱時には、LC-NA神経系の活動が抑制されると考えられた。LC-NA神経系は、上位脳のほぼ全域に影響を及ぼす。このことから、LCの抑制により起こった中枢神経系の感覚処理能力の低下が、感覚混乱を引き起こす可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は、ウレタン麻酔したラットより青斑核(LC)ノルアドレナリン(NA)ニューロンの電気活動を細胞外記録した後に、前庭刺激としてカロリック刺激を用いてLCニューロンの反応を記録し、またその反応に関与する神経回路を検討したものである。

この結果、カロリック刺激のLCニューロンに対する主効果は抑制であった。同時に血圧の上昇が観察された。LCニューロンの抑制はGABA_A receptorのantagonistの投与により減弱した。また、LCの抑制反応は、循環中枢である延髄腹外側部(VLM)の破壊により消失し、同時に血圧の上昇が減弱した。

以上の結果から、カロリック刺激による前庭入力は、VLMを介した神経回路で処理され、GABA_A receptorを介してLCを抑制すると考えられた。VLMは前庭入力により血圧が変動する前庭自律神経反射にも介在していると考えられた。

LC-NA神経系は感覚情報の統合、選択に関係していると考えられている。このことから、めまい、動揺病時に、LCの抑制により起こった感覚処理能力の低下が、感覚混乱を引き起こす可能性が考えられた。

本研究は、めまい、動揺病を引き起こすような前庭入力により、LC-NA神経系の活動が抑制されることを初めて明らかにした。以上により、本論文は、空間識に関する重要な知見を明らかにしたものであり、学位に値するものである。