

Title	三叉神経呼吸性リズム活動に対する脳幹内制御機構の解析
Author(s)	野村, 公子
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42463">https://hdl.handle.net/11094/42463</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	野村 公子
博士の専攻分野の名称	博士(歯学)
学位記番号	第 16134 号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科歯学臨床系専攻
学位論文名	三叉神経呼吸性リズム活動に対する脳幹内制御機構の解析
論文審査委員	(主査) 教授 松矢 篤三  (副査) 教授 森本 俊文 教授 丹羽 均 助教授 吉田 篤

### 論文内容の要旨

顎口腔系は気流の出入りに位置し、呼吸の際の気道抵抗の調節に深く関わっている。激しい運動後などの負荷がかかった状態では、顎運動をともなった経口呼吸を行うことにより、気道抵抗を減少させる。顎運動を司るのは三叉神経運動系であり、咀嚼にともなう三叉神経リズム性活動については、多くの研究が行われているが、呼吸にともなう三叉神経活動やその中枢におけるリズム調節機構については未だ十分には明らかにされていない。一方、横隔膜や肋間筋を作動させる呼吸のリズム形成についてはそのパターンジェネレーターが延髄腹外側の Pre-Böttinger complex (Pre-BötC) に局在していることが、培養脳幹脊髄を用いた *in vitro* の実験系で明らかにされている。そこで本研究では呼吸にともなう顎運動の調節に関わる神経機構を解明するために三叉神経系ネットワーク (Trigeminal premotoneuron, motoneuron, motor nerve) ならびに呼吸リズム形成に関わるネットワークを含んだ培養脳幹脊髄を作製し、*in vitro* の実験系で三叉神経呼吸性リズム活動の脳幹内制御機構について解析を行った。

#### 〈方法および結果〉

実験には0-3日齢のSD系ラットを用いた。ハロセン吸入深麻酔の後、吻側を上丘下丘間、尾側を第6-7頸神経間とした脳幹脊髄ブロックまたは吻側を三叉神経運動核吻側端、尾側をPre-BötC尾側端とした脳幹スライスを作製し、95%O<sub>2</sub>-5%CO<sub>2</sub>混合ガス飽和人工脳脊髄還流液 (ACSF) で満たされたチャンパーにピン固定した。三叉神経運動根・舌下神経・横隔神経ならびに三叉神経運動ニューロンより Extracellular Recording の手法を用いて神経活動の記録を行った。

三叉神経運動根および三叉神経運動ニューロンから自発性のリズム性活動が観察され、その活動は舌下神経および横隔神経の吸気性活動に同期していた。また、Pre-BötC への CNQX (non-NMDA receptor antagonist) Microinjection により三叉神経のリズム性活動は消失した。以上より、三叉神経運動根および三叉神経運動ニューロンから記録されたリズム性活動はPre-BötCのコントロールを受けた呼吸性リズム活動であることが明らかとなった。

次にPre-BötCから三叉神経運動核までの呼吸性興奮情報の伝達経路について検討するために、培養脳幹の切断実験を行った。その結果、三叉神経呼吸性活動は同側Pre-BötCからのコントロールを優位に受けていること、左右の同期についてはPre-BötCの領域で行われており、両側の三叉神経運動ニューロン間での相互興奮作用は少ないことが明らかとなった。また、三叉神経呼吸性活動はCNQXの三叉神経運動核へのMicroinjectionにより著明に

抑制され、AP 5 (NMDA receptor antagonist) の三叉神経運動核への Microinjection により軽度抑制された。すなわち呼吸性興奮情報が三叉神経運動ニューロンへ伝達される際には興奮性アミノ酸 receptor、特に non-NMDA receptor が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

三叉神経呼吸性活動の開始タイミングについては横隔神経の活動開始と比較して、遅いものが87%認められた。そこで三叉神経活動開始タイミングに関する抑制機構を明らかにするために、様々な抑制性 receptor の antagonist 投与による三叉神経活動開始タイミングへの影響を検討した。ACSF への Idazoxan ( $\alpha-2$  noradrenergic receptor antagonist) 投与により三叉神経の活動開始は横隔神経と比較して早くなったが、BIC、Strychnine (Glycine receptor antagonist) 投与では開始タイミングに変化が認められなかった。以上より、三叉神経呼吸性活動開始タイミングは noradrenergic receptor を介した抑制性の制御を受けていることが明らかとなった。

次に BIC 投与による三叉神経呼吸性活動への影響を検討した。ACSF への BIC 投与により呼吸回数は増加したものの、三叉神経運動根ならびに三叉神経運動ニューロンからの呼吸性活動はともにその活動振幅および活動時間が抑制された。また、Pre-BötC への BIC Microinjection では三叉神経呼吸性活動の活動振幅は増大し、BIC 投与が三叉神経呼吸性活動に対して興奮性に作用した。一方、三叉神経運動核周辺への BIC Microinjection では三叉神経呼吸性活動の興奮や抑制がみられ、BIC 投与による抑制には、GABA<sub>A</sub> receptor を介した抑制を解かれたネットワークの興奮が関与していると考えられた。BIC (10  $\mu$ M) と NMA (NMDA receptor agonist) (20  $\mu$ M) の ACSF への投与により三叉神経運動根に咀嚼様リズム活動が誘発され、その出現にともない呼吸性活動を示していた三叉神経運動ニューロンの活動振幅は減少し、咀嚼様リズム活動とは同期しない tonic な活動を示した。また、舌下神経呼吸性活動についても抑制が認められた。つまり、三叉神経運動ニューロンの呼吸性活動は咀嚼様リズム活動出現時には抑制されることが示唆された。

#### 〈結論〉

培養脳幹実験系において三叉神経は自発性の吸気性リズム活動を示し、その活動の発現は興奮性アミノ酸 receptor、特に non-NMDA receptor を介した同側の Pre-BötC による興奮性の制御を受けていることが明らかとなった。また、三叉神経呼吸性活動の開始タイミングは  $\alpha-2$  noradrenergic receptor を介した抑制性の制御を受けていることが明らかとなった。さらに咀嚼のリズム形成に関わる神経ネットワークの興奮は三叉神経呼吸性活動に対して抑制性に働くことが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、三叉神経呼吸性リズム活動に対する脳幹内制御機構について培養脳幹実験系を用いて検討を行ったものである。その結果、三叉神経吸気性活動は同側の Pre-Bötzing complex からのリズム調節を受けており、その活動開始タイミングは  $\alpha-2$  noradrenergic receptor を介した抑制性の制御を受けていることが明らかとなった。さらに、咀嚼様リズム形成に関わる脳幹内神経ネットワークの興奮は三叉神経運動ニューロン呼吸性活動を抑制することが示唆された。

以上の結果は、呼吸にともなう顎運動の調節機構を生理学的に解明する上で、重要な知見を与えるものである。よって、本論文は博士(歯学)の学位を授与するに値する。