OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	嚥下活動に対するセロトニンの中枢作用
Author(s)	外川, 健史
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/56119
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

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　　名　（　　外川　健史　　）	
論文題名	嚥下活動に対するセロトニンの中枢作用

【背景、目的】

延髄縫線核群で生成されるセロトニン（5-HT）は、情動や気分の調節に関わる他、嚥下活動を制御することが知られている。しかしこれまでの研究報告では、5-HT受容体の嚥下活動に対する中枢神経作用について統一した結果が得られていない。そこで今回われわれは、ラットworking heart-brainstem preparation（WHBP）と呼ばれる実験標本を用いて、中枢神経内の5-HT受容体が嚥下活動に対して及ぼす作用について検討した。

WHBPは、酸素化された人工脳脊髄液を、実験動物本来の脈管を通して組織内へ還流するため、脳幹内ニューロンに対する酸素供給を十分に行うことができる。このため、脳幹内における神経ネットワークを、広い範囲で機能的に維持することが可能となる。加えてWHBPでは、標本の循環呼吸動態を体外循環に依存するため、循環呼吸状態に大きく影響する実験アプローチを選択することができるという大きな利点を持つ。

【材料、方法】

・WHBPの作製

21-30日齢のSD系ラットを、横隔膜下で切断し、下行大動脈にダブルルーメンカテーテル（18G、COVIDIEN）を挿入した。カテーテルより20-30ml/minの速度で人工脳脊髄液を潅流し、脈管より組織外へ漏出した潅流液は再度潅流に用いた。人工脳脊髄還流圧が60-80mmHgとなるように潅流液の流速を調節した。

・神経および筋活動の記録

顎舌骨筋の筋電図と横隔神経の神経活動を同時記録した。筋活動は銀製コーティングワイヤー（径0.015mm、PFA-Insulated Silver Wire, A-M Systems）を顎舌骨筋内に留置し記録した。神経活動は先端径を0.2-0.3mmに調節したグラスピペット（外径1.5mm×内径1.12mm、インターメディカル）をサクションエレクトロード（Suction Electrode、A-M　Systems）に固定し、剖出した横隔神経束末梢端を吸引することによって記録した。記録したシグナルはいずれも、アンプリファイヤー（DAM50、World4 Precision Instruments）にて1万倍に増幅しADコンバーター（Power lab 4/30、AD instruments）を通し、Labchart7（AD instuments）を用いてコンピュータ解析を行った。

・嚥下の誘発

標本の頸部腹側より片側の上喉頭神経（Supra Laryngeal Nerve; SLN）を剖出し電気刺激により嚥下を誘発した。電気刺激は、エレクトリカルスティミュレーター（Electoronic stimulator、Nihon Kohden）を用いて刺激強度5.0V刺激時間1.0msの矩形波刺激を、1.0Hzの頻度で与え、連続嚥下の回数が10回に達するまで続けた。

・薬剤投与

以下の薬剤投与実験（①-④）を行い、投与前後の嚥下活動の変化を検討した。

実験①5-HTの（0.１μM）全標本投与

実験②延髄弧束核への5-HT（1mM）の局所微量投与

実験③延髄弧束核への5-HT1A受容体アゴニストである8-OH-DPAT（1mM）の局所微量投与

実験④5-HT1A受容体アンタゴニストであるWAY100635（0.1-0.3μM）を全身投与後に延髄弧束核への5-HT（1mM）の局所微量投与

局所微量投与法は、1回の投与量を0.5μℓとした。人工脳脊髄還流液を用いて1回の投与溶液中に薬剤が0.5nmol（1mM）存在するように薬剤を調整した。投与位置を確認するために、染色液（ポンタミンスカイブルー2%）を薬剤と同時に投与した。

・検討項目

薬剤投与前後における連続嚥下の頻度および嚥下時の筋活動（潜時、顎舌骨筋活動時間、最大振幅）の変化について検討した。連続嚥下活動の発現頻度(Hz)は、誘発された連続嚥下が10回となるまでの時間を計測し算出した。結果は平均±標準偏差で示し、統計学的比較はpaired-t検定によって行った。

【結果】

安静時には約5-7秒に1回の周期性を持つ呼吸活動が認められた。5-HTの全標本投与により、連続嚥下活動の頻度の低下（投与前0.80±0.27Hz、投与後0.65±0.30Hz）嚥下活動の潜時の増加（投与前67.64±63.35msec、投与後96.09±64.00msec）、および最大振幅の低下（投与前21.70±9.10μV、投与後16.69±7.68μV）を認めた（いずれも$p<0.05$）（実験①）。次に延髄背側の孤束核内へ5-HTを微量注入したところ、連続嚥下活動の頻度の低下（投与前0.80±0.18Hz、投与後0.49±0.14Hz）、嚥下活動の潜時の増加（投与前38.00±11.27msec、投与後60.89±29.49msec）、顎舌骨筋の最大振幅の低下（投与11.16±2.71μV、投与後7.93±3.51μV）を認め、これは実験①と同様の結果であった（いずれも$p<0.05$）。さらに8-OH-DPATを孤束核内に微量注入したところ（実験③）実験①、②と同様の結果を得た。また、5-HTの局所微量投与による効果はWAY100635の全標本投与によって抑制された（実験④）。

【考察】

WHBP標本を用いた今回の研究によって、5-HTは上喉頭神経への電気刺激によって誘発された嚥下活動に対してその発現閾値を上昇させ、さらに嚥下時の顎舌骨筋活動に対して潜時を延長させ、筋活動振幅を減弱する作用を持つことが明らかとなった。さらに、これらの作用は、延髄背側の弧束核およびその周辺における5-HT1A受容体を主に介した作用であることが示唆された。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（外川　健史）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主 査　大阪大学教授 副 査　大阪大学教授 副 査　大阪大学准教授 副 査　大阪大学講師	古郷　幹彦 田熊　一敞 野原　幹司 工藤　千穂

論文審査の結果の要旨

本研究は、Working heart-brainstem preparation 標本を用いることにより嚥下活動に対するセロトニンの中枢作用ついて検討したものである。その結果、セロトニンは上喉頭神経への電気刺激によって誘発された嚥下活動に対してその発現閾値を上昇させ、さらに嚥下時の顎舌骨筋筋活動に対して潜時を延長させ、筋活動振幅を減弱する作用を持つことが明らかとなった。これらの作用は、延髄背側の弧束核およびその周辺における 5-HT1A 受容体を介した作用であることが示唆された。本研究成果は、学術上の意義があるのみならず神経科学の分野に貴重な情報を提供する内容であり、極めて価値のあるものである。以上、審査の結果、本論文の著者は博士(歯学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。