

就任講演

呼吸中枢神経回路におけるシナプス伝達の生理と薬理

武 田 龍 司

富山医科薬科大学薬理学教室

呼吸中枢は、生命維持に不可欠な神経機構であり、生体内外の環境変化に応じて換気運動を調節・制御するシステムの中心的な役割を担っている。この中枢神経機構は、①自動的に呼吸リズムを形成する機構、②呼吸筋を支配する運動神経を駆動する固有の活動パターンを形成して出力する機構、③末梢および中枢化学受容器からの入力を統御する機構、④大脳皮質から脊髄に至る様々な中枢機構からの下降性および上行性入出力を制御する機構、とくに循環その他の自律神経調節中枢と連関した呼吸調節機構など、多数のサブシステムから構成される多層的な複合中枢である。これらサブシステムは橋下部から延髄下端に亘って分布しており、とくに孤束核に近接した背側呼吸群（DRG）と疑核近傍の腹側呼吸群（VRG）の二つの部位に呼吸ニューロンが集合している。しかし、各サブシステムの機能的特性、サブシステム間のシグナル伝達様式およびその機能的優先順位等について未解決の課題が残されており、呼吸中枢回路網の全体像は未だ明らかではない。

呼吸中枢活動の 1 周期は、さらに 3 つの相、吸息相—呼息 I 相—呼息 II 相、に区分される。呼吸中枢を構成するニューロンには、呼吸周期に同期した周期的な活動が認められ、3 つの相それぞれに対応した群発射活動を示す 3 種類のニューロン、すなわち inspiratory (I)、post-inspiratory (PI) および late expiratory (E) ニューロン、に区別される。これらのニューロンには周期的にシナプス後電位が出現し、活動相（脱分極相）には EPSPs が、2 つの非活動相（過分極相）には IPSPs が出現する。この講演では、これまでの研究経過の中から、①呼吸ニューロンにおけるシナプス伝達の薬理学的性質を解析してその伝達物質を推定すること、さらに②シナプス後電位と共に周期的な膜電位変化の発現に関わるニューロ

ン固有の膜電位および時間依存性のイオンチャネルを解明すること、をめざした研究について述べたい。これは全て in vivo の研究であり、同心型多連電極法を応用した電気生理学的な方法を採用した。同心型多連電極法は、細胞内電位を記録しながらその細胞に近接した部位に、任意の組み合わせとタイミングで薬物を作用させることができるだけでなく、tetrodotoxin などシナプス伝達を効果的に遮断することのできる薬物を局所的に作用させることによって、シナプス前・後膜への薬理作用を区別して解析できる利点がある。

抑制性アミノ酸

全てのタイプの呼吸ニューロンに認められる非活動相過分極電位 (IPSPs) は、細胞内に Cl^- イオンを注入すると極性が逆転して脱分極電位に変化する。電気泳動的に適用した GABA および glycine は、全てのタイプの呼吸中枢ニューロンを一様に過分極させ、入力抵抗を低下させる。この過分極反応の逆転電位は周期的 IPSPs のそれと等しく（約 -85mV ）、かつ両者とも細胞内 Cl^- 注入後は同じ様に脱分極側にシフトする。Bicuculline は、外因性の GABA の作用に拮抗し、自発性 IPSPs を遮断し、入力抵抗を増加させる。一方、strychnine は外因性 glycine の作用に拮抗するが、自発性 IPSPs を遮断しない。GABA-A 受容体反応を選択的に増強させる benzodiazepines は、自発性 IPSPs を著しく増強する。これらの成績は、呼吸ニューロンにおける周期的 IPSPs は GABA-A 作動性であることを強く示唆する。さらに、GABA-B 受容体アゴニストの baclofen を局所適用すると、約半数の呼吸ニューロンは過分極反応を示すが、残りの半数は反応しない。

GABA-B 受容体アンタゴニストの phaclofen は baclofen の作用には拮抗するが、単独ではテストした全ての呼吸ニューロンにおいて膜電位変化を生じなかった。これらの結果から、呼吸中枢ニューロンにおける周期的 IPSPs は、各タイプのニューロンと相反性の活動位相を持った GABA 作動性の抑制性介在ニューロンより GABA-A 受容体を介して伝達されるものであり、これに GABA-B 受容体作動性機序は関与しないと考えられた。

興奮性アミノ酸

迷走神経入力を遮断した動物に、興奮性アミノ酸受容体サブタイプの一つ NMDA 受容体のアンタゴニスト (dizocilpine) を静脈内投与すると、吸息・呼息切り替え (inspiratory off-switch, IOS) が遅延して、吸息相が著明に延長した特異な持続性吸息 (apneusis) パターンに変化する。VRG 領域の I ニューロンにおいては、延長した周期的脱分極 (apneusis 相) の振幅が著しく減少し、入力抵抗は増加する。PI ニューロンにおいては、apneusis 相過分極電位 (IPSPs) が減少し、入力抵抗は著しく増加する。すなわち、NMDA 受容体アンタゴニストによる apneusis の発現は、I ニューロン群における disfacilitation と PI ニューロン群における disinhibition によるものであり、前者は同ニューロンに対する直接作用であり、後者は抑制性介在ニューロンに対する前シナプス性の作用による、と考えられる。

しかし、迷走神経あるいは上喉頭神経の電気刺激によって誘発される IOS およびこれに伴って誘発されるシナプス後電位は、dizocilpine の静脈内投与および局所適用のいずれによっても影響されない。このことから、自発性の IOS と末梢神経刺激によって誘発される IOS は、異なった経路を通じて惹起されるものと推測される。

電気泳動的に適用した NMDA アンタゴニストは、NMDA による脱分極反応には拮抗するが、周期的 EPSPs に対しては有意な作用を示さない。自発および誘発 EPSPs は、もう一つの興奮性アミノ酸受容体サブタイプの AMPA 受容体アンタゴニストによって抑制される。すなわち、呼吸中枢回路内にお

ける興奮性シナプス伝達には、NMDA と AMPA-受容体を介する 2 つの機序が関わっている。

呼吸中枢の化学的調節とコリン作動性伝達

末梢性化学受容器からの入力を遮断した動物に炭酸ガスを負荷すると、全てのタイプの呼吸ニューロンにおいて活動相脱分極電位および非活動相過分極電位の振幅が増加する。また、入力抵抗はいずれの相においても低下する。このような hypercapnic 刺激による呼吸ニューロンの膜電位および入力抵抗の変化は、局所に適用した tetrodotoxin によってシナプス伝達が遮断された後には見られなくなるので、興奮性および抑制性シナプス入力両方の増強による効果であることが分かる。VRG 領域の呼吸ニューロンの約半数において、電気泳動的に適用した atropine によって興奮性シナプス入力の増加のみが抑制された。

これらの成績は、中枢内の化学受容領野の興奮が呼吸中枢神経回路に伝達されて、全てのタイプの呼吸ニューロンを興奮させることを示している。回路内の抑制性介在ニューロンの興奮の結果、その投射を受けるニューロンでは周期的 IPSPs が増強する。また、atropine に関する成績は、中枢内化学受容領野から呼吸ニューロンへの興奮性シナプス伝達の一部に、M-cholinergic 受容体が関与している可能性を示している。

呼吸ニューロン膜電位変化の内因性機序

呼吸ニューロンの細胞内電位を記録しながら電気泳動的に tetrodotoxin を適用すると、そのニューロンへの興奮性および抑制性シナプス入力の大部分は遮断される。Tetrodotoxin によって遮断されない残存性脱分極電位 (とくに PI ニューロンの活動相) は、細胞内通電によって膜電位を変化させると、脱分極によって振幅が増加し過分極によって減少する。このような変化は、通常の EPSPs の変化とは逆であり、細胞外に Cd^{2+} を適用すると起こらないので、脱分極によって活性化される high-voltage-activated Ca^{2+} -current によるものであろうと考えられる。この脱分極性電流は、周期性 (periodic) および緊張性

(tonic) 興奮シナプス入力によって活性化されて呼吸ニューロンの活動相脱分極電位を形成し、さらにまた脱分極によって活性化される NMDA 受容体チャネルを介する興奮性伝達を増幅する機能を担っている。

ま と め

呼吸中枢ニューロンに発現する周期的な膜電位変動は、回路内で形成される周期的なシナプス入力に関与する興奮性および抑制性アミノ酸伝達に加えて、呼吸ニューロンに固有の内因性機序、すなわち非シナプス性の膜電位・時間依存性のイオンチャネル、が相互に作用しあって形成される。これに、中枢あるいは末梢化学受容器などからの緊張性入力加わり、呼吸中枢回路全体の興奮水準を維持しているも

のと考えられる。

従来の研究成果は、主として呼吸ニューロンの放電パターン形成のメカニズムを明らかにしたにとどまり、IOS を含めて呼吸リズム形成機序そのものについては未解決の課題が多い。呼吸リズムの起源については、自律的に周期活動を生み出す能力のあるいわゆる自動性ニューロンによって呼吸リズムが形成されんとする pacemaker 仮説と、神経回路網全体の発振現象とする network 仮説、の二つによって説明されてきた。これらの仮説を検証するためには、様々なタイプの呼吸ニューロン間の興奮伝達様式を研究するだけでなく、個々のニューロンの興奮性を規定する内因性機序をさらに詳細に検討する必要がある。今後は、これらの課題を解明するために、in vivo のみならず in vitro の実験系も用いてさらに研究を進めたい。