延髄呼吸ニューロン群の形態と機能

江連和久，真鍋求（東京都神経科学総合研究所病態神経生理）
佐々木宏，大竹一嘉（東京医科歯科大学医学部第三解剖）

〔目的〕

呼吸運動を維持するための基本的な中枢は脳幹延髄に存在することが知られ「呼吸中枢」と呼ばれている。そこには，さまざまな呼吸関連ニューロンが存在する。軸索投射の様式に着目すると，それらニューロン群には大きく分けて三種類あることが明らかとなってきた。それは，

第1群　疑核を中心としてその周辺に存在し上気道の筋群を支配する運動ニューロン群

第2群　脊髄の運動ニューロンを駆動するところの premotor ニューロン群

第3群　延髄内に軸索を投射する propriobulbar ニューロン群

第1群と第2群は出力ニューロンであり，延髄内でできあがった呼吸リズムを延髄外に運ぶ役割をしている。第3群の中には呼吸リズムそのものの生成に関与している狭い意味での「呼吸中枢」のニューロン群が含まれている。したがって呼吸リズム生成の機序を知るためには，延髄内に存在する様々な呼吸ニューロンの中から上記の第3群に属するニューロンをまず同定しなければならない。次いでそれらの間の結合関係を解き明かして行く必要がある。

一方，第1群と第2群のニューロンは，現在までのところ軸索側枝を延髄に出している例がみつかっていないために，リズム生成に無関係であると考えられている。しかし実際にこれらすべてのニューロン群が軸索側枝を延髄に出していないという証拠は存在せず今後確かめられなければならない。また特に第1群は，主呼吸筋である横隔膜や肋間筋の呼吸運動と密接に協調して活動する咽頭や喉頭の筋群をコントロールをしている。呼吸調節系を全体として理解するうえで，これらニューロン群の研究もリズム生成系の研究とともに重要である。

我々は各種の電気生理学的手法と HRP の細胞内注入法を用いて，上述の点に留意しつつ延髄呼吸ニューロンの機能と形態を調べている。ここに本年度の研究成果の概略を記す。

〔方法〕

動物はネンブタールで麻酔した成ネコを用いた。麻酔は必要に応じて追加され手術中のみならず記録中も十分な深さに保たれた。左右の上喉頭神経と頸部の迷走神経本幹に刺激のための電極を装着し，またニューロンの脊髄への投射を調べるため，脊髄C5の吻側のレベルに刺激電極を刺入した。中枢内の呼吸活動の指標として，C5の横隔神経より集合活動電位を記録モニターした。記録されたすべての呼吸関連ニューロンの呼吸リズム中における位相はこれを基準にして判断した。記録を開始する前に動物には筋弛緩剤を投与し人工呼吸を施した。実験中は呼気ガス中の炭酸ガス濃度，体温，また血圧をモニターし動物の状態を注意深くコントロールした。

細胞外電位の記録には，3 mol NaCl 水溶液に fast green FCF 色素を飽和させたガラス微小電極を用いた。また細胞内記録には 2 mol K—Citrate 水溶液を，HRP の細胞内注入には 0.5 mol KCl 液でかつ 0.05 mol の Tris—塩酸緩衝液に溶かした 10% HRP 液を詰めたガラス微小電極を用いた。

〔結果〕

イ） 呼吸リズム生成の機序を知る目的で腹側呼吸群吻側（疑核吻側の Retrofacial nucleus の近傍）で Botzinger 複合体（BOT）と名付けられている領域のニューロン群に着目し解析を行なっている。今年度は以下のような成果を得た。1) BOT 領域に存在する呼息性ニューロンのうちで漸増型の発火パターンを示すもの（図1）について，その軸索投射様式を HRP の細胞内注入法および微少電流刺激法によって調べた。これらのニューロン群の軸索には，同側を上行，下行するもの，さらには対側の BOT 近傍に達しているものが存在した。軸索側枝は，同側の BOT 領域で分枝し終末ボタンを分布しているのが特徴的であった。2) 漸増型の吸息性ニューロンが BOT に軸索を投射している propriobulbar ニューロンであることが示された。3) 漸減型の呼息性ニューロン（図1）も propriobulbar ニューロンであることが示された。

ロ） retrofacial nucleus や疑核に存在する迷走，舌咽神経系の運動ニューロンについてその呼吸性リズムと呼吸調節に対する役割を調べた。BOT とその周辺に吸息性の運動ニューロンと呼息性の運動ニューロンをみつけた。吸息性のものは輪状甲状筋を支配する上喉頭神経運動ニューロンであったが，呼息性のものは頸部迷走神経にも上喉頭神経にも軸索を送っていない。また脳幹内に軸索側枝をだしていなかった。このニューロンが上気道のどの筋を支配しているのかについての検索は継続中である。

〔考察〕

これまでの我々の研究よりBOTとその近傍のニューロン群には第3群と同定されるものが少なくても4種存在することが示された。それらは漸増型と漸減型の発火パターンを示す呼息性ニューロン(図1)とやはり漸増型と漸減型の発火パターンを示す吸息性ニューロンである。それらがBOTとその近傍で複雑な神経回路網を作っていることが明らかになってきた。漸増型の呼息性ニューロンは脳幹や脊髄の吸息性ニューロンを呼息相に抑制しているが，それ自身は吸息相に抑制を受ける。我々はこの抑制の起源はその近傍に存在するバースト状に発火する漸減型の吸息性ニューロンであることを証明した。また漸減型の呼息性ニューロンが抑制性ニューロンであり延髄内の各種呼吸ニューロンを抑制していることを示唆する結果を得ているが，現在はまだその証明を試みている段階である。これらのことはBOTとその近傍が呼吸リズム発生の観点からみて特別に重要な領域であることを示唆していると思われる。

正常の呼吸時には横隔膜や肋間筋のみでなく上気道の筋群にも密接に協調して働いている。この上気道の筋群は疑核とその関連核に存在し，第1群に属する舌咽神経・迷走神経系の運動ニューロンによって主に支配されている。それら運動ニューロンは強力な呼吸性リズムを示し，他の第2群と第3群のニューロンとともにいわゆる腹側呼吸群（ventral respiratory group）を形成している。脊髄に存在する主呼吸筋の運動ニューロンは比較的単純な出力ニューロンと思われるが，この第1群の運動ニューロンは広い意味での「呼吸中枢」内に存在し呼吸調節に重要な役割を果たしている可能性がある。しかしこれらのニューロンに対する形態的・機能的研究，またその入出力系の研究はほとんどなされていない。特に睡眠時の呼吸調節の異常が原因とされる睡眠時無呼吸症候群の原因究明に関連してこれらのニューロンのふるまいが調べられる必要がある。我々はこの第1群のニューロンの研究を始めたばかりであり今後解析を進める必要を大いに感じている。

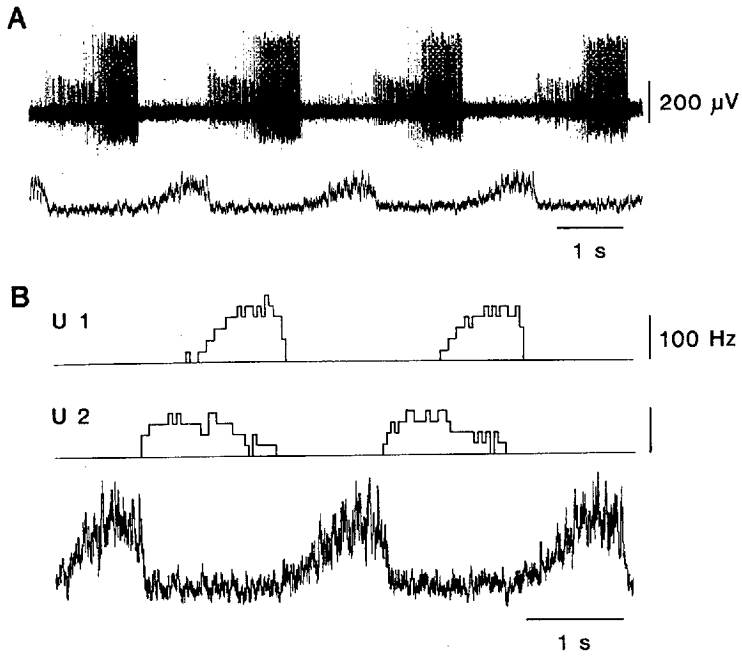

図1　A．同時記録された漸増型（大きいスパイク）と漸減型（小さいスパイク）の呼息性ニューロン。下のトレースは横隔神経の発射を整流積分したもの。B．それぞれの発火パターンをヒストグラムで表わしたものでU１が漸増型，U２が漸減型。

検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

〔目的〕

呼吸運動を維持するための基本的な中枢は脳幹延髄に存在することが知られ「呼吸中枢」と呼ばれている。そこには,さまざまな呼吸関連ニューロンが存在する。軸索投射の様式に着目すると,それらニューロン群には大きく分けて三種類あることが明らかとなってきた。それは,

第1群　疑核を中心としてその周辺に存在し上気道の筋群を支配する運動ニューロン群

第2群　脊髄の運動ニューロンを駆動するところの premotor ニューロン群

第3群　延髄内に軸索を投射する propriobulbar ニューロン群

第1群と第2群は出力ニューロンであり,延髄内でできあがった呼吸リズムを延髄外に運ぶ役割をしている。第3群の中には呼吸リズムそのものの生成に関与している狭い意味での「呼吸中枢」のニューロン群が含まれている。したがって呼吸リズム生成の機序を知るためには,延髄内に存在する様々な呼吸ニューロンの中から上記の第 3 群に属するニューロンをまず同定しなければならない。次いでそれらの間の結合関係を解き明かして行く必要がある。

一方,第1群と第2群のニューロンは,現在までのところ軸索側枝を延髄に出している例がみつかっていないために,リズム生成に無関係であると考えられている。しかし実際にこれらすべてのニューロン群が軸索側枝を延髄に出していないという証拠は存在せず今後確かめられなければならない。また特に第1群は,主呼吸筋である横隔膜や肋間筋の呼吸運動と密接に協調して活動する咽頭や喉頭の筋群をコントロールをしている。呼吸調節系を全体として理解するうえで,これらニューロン群の研究もリズム生成系の研究とともに重要である。

我々は各種の電気生理学的手法と HRP の細胞内注入法を用いて,上述の点に留意しつつ延髄呼吸ニューロンの機能と形態を調べている。ここに本年度の研究成果の概略を記す。