

| | | | |
|---------|---|------|-------|
| 氏名(本籍) | 向 ^{こう} 後 ^ご 直 ^{なお} 樹 ^き (東京都) | | |
| 学位の種類 | 医学博士 | | |
| 学位記番号 | 博甲第679号 | | |
| 学位授与年月日 | 平成元年3月25日 | | |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第1項該当 | | |
| 審査研究科 | 医学研究科 | | |
| 学位論文題目 | 中枢の化学感受性に関連した持続性発射ニューロンの解析 (dissertation形式) | | |
| 主査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 内藤裕史 |
| 副査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 長谷川鎮雄 |
| 副査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 松下松雄 |
| 副査 | 筑波大学助教授 | 医学博士 | 大野忠雄 |
| 副査 | 筑波大学助教授 | 医学博士 | 中野秀樹 |

論文の要旨

《背景と目的》

血液中のガス組成及び pH の恒常性を維持するため、生体の化学的情報を感受する機構として、末梢化学受容器以外に中枢にも化学感受性があることが知られている。この中枢化学受容器は、延髄腹側表面の中枢化学感受性領域 (R 野, C 野) にあり、両野の中間に位置する I 野でその情報が統合されていることが示唆されている。しかし、その存在部位及びその情報の統合様式について詳しいことは分かっていない。本研究は、中枢化学受容器 (水素イオン感受性ニューロン) 及び、その情報の統合に関与しているニューロンを単一ニューロンレベルで同定することにより、中枢の化学感受性機構の構成について検討したものである。

《方法と結果》

実験は、以下の3つの部分からなる。

- 1) 中枢化学受容器の特異的刺激法の確立と、その換気応答の解析
- 2) 中枢化学受容器の特異的刺激に反応するニューロン活動の記録
- 3) ニューロン近傍への低 pH 液の微量注入に反応するニューロン (水素イオン感受性ニューロン) の探索

中枢化学受容器の特異的刺激法として、椎骨動脈内カテーテルからの二酸化炭素飽和生理食塩水 (以下 CO₂ 生食) 注入法を採用した。この CO₂ 生食の椎骨動脈内注入により中枢化学受容器が刺激され、強い換気亢進が得られたが、これに先行して、注入開始直後に一過性の抑制反応も観察され

た。この換気抑制は、痛覚刺激薬の注入でも引き起こされたことから、脳血管の侵害受容器が刺激されたためと考えられた。すなわち、CO₂生食の椎骨動脈内注入による換気応答は、侵害受容性抑制反応と、それに続く中枢化学受容器刺激による興奮反応の2相性の反応からなることが示された。

次に、延髄内の持続性発射ニューロンの活動を記録し、同時に上述の方法で中枢化学受容器を刺激して反応を調べた。更に、末梢化学受容器、侵害受容器を刺激し、その効果も検討した。この結果、中枢化学受容器の特異的刺激に反応した持続性発射ニューロンは、

- 1) 中枢化学受容器の刺激にのみ興奮したもの (C型ニューロン)
- 2) 中枢化学受容器及び末梢化学受容器の両刺激に興奮したもの (CP型ニューロン)
- 3) 侵害受容器刺激にも興奮したもの (CPN型ニューロン)
- 4) 中枢化学受容器及び末梢化学受容器刺激には興奮し、侵害受容器刺激には抑制を示したもの (CN(-)型ニューロン)

に分類された。

以上のニューロンの存在部位を検討した結果、複数種の入力を統合しているニューロン (統合型ニューロン) は吻側延髄腹外側野に、C型ニューロンは尾側延髄腹外側野に多く存在する傾向が認められた。また、より背側にも、これらのニューロンが見出された。

次にpHを酸性に調節した人工髄液を多連微小ガラスパイペットでニューロン近傍に微量圧注入する方法を用い、水素イオン感受性を有するニューロンを見出した。これらのニューロンの多くはC型ニューロンに属することがこの研究で確認されたもので、中枢化学受容器として機能していることが推定された。このような水素イオン感受性C型ニューロンは主に尾側延髄腹外側野及び弧束核近傍に存在しているという結果が得られた。

審 査 の 要 旨

この研究により、中枢の化学感受性機構の構成について以下のようなことが分かった。

すなわち、従来C野として同定されていた領域の中枢化学感受性機構の実態が、本研究で見出された尾側延髄腹外側野の水素イオン感受性ニューロンである可能性が高い。しかし、このような受容器は、弧束核近傍にも存在している。これらの受容器からの情報を末梢化学受容器、侵害受容器等の入力とともに統合しているのは、主に吻側延髄腹外側野に存在する統合型ニューロンである。このような統合は、延髄腹側表面の領域として同定されているI野の機能と一致しており、吻側延髄腹外側野は、このI野に対応した領域であると考えられる。

本研究により初めて、延髄の広い範囲で中枢化学受容器の特異的刺激に反応するニューロンが探索され、他の受容器からの入力及び水素イオン感受性について詳しく調べられた。延髄腹側におけるこれらのニューロンの分析は、従来の仮説と矛盾していなかった。しかし本研究ではこれらが腹側部のみでなく、より深部にも存在することを見出し、特に水素イオン感受性ニューロンが、背側呼吸性ニューロン群の存在する弧束核の近傍にも多く存在しているという重要な知見を得た。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。