

|         |  |
|---------|--|
| 氏名      | 小 橋 基  |
| 学位の種類   | 歯 学 博 士  |
| 学位授与番号  | 博 乙 第 2186 号   |
| 学位授与の日付 | 平成2年10月31日   |
| 学位授与の要件 | 博士の学位論文提出者（学位規則第5条第2項該当）   |
| 学位論文題目  | Convergence of Hepatic Osmoreceptive Inputs on Sodium-Responsive Units Within the Nucleus of the Solitary Tract of the Rat<br>(ラット孤束核ナトリウム応答性ニューロンへの肝浸透圧受容性入力) |
| 論文審査委員  | 教授 足立 明    教授 小田嶋梧郎    教授 谷口茂彦   |

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

#### [緒 言]

肝門脈には、門脈血の浸透圧を感知する受容器が存在し、飲水や尿量を調節することによって体液浸透圧恒常性維持に役立っていると考えられている。水や食塩の摂取によってまず第一に門脈血の浸透圧が変化し、肝門脈浸透圧受容器が刺激される。その一次求心性感覚ニューロンは迷走神経肝枝を通して、延髄孤束核へ投射している。これまで、迷走神経肝枝中に、肝門脈浸透圧刺激に応答するニューロンが存在することは明らかにされているが、中枢での電気生理学的な研究は少ない。また食塩や水摂取により、門脈内の浸透圧変化にひき続き、脳脊髄液の浸透圧も変化することが考えられ、そのような変化を感知するニューロンの存在が孤束核でも予測されうる。そこで本研究では、迷走神経肝枝中の一次求心性ニューロンが投射する延髄孤束核内のニューロンが、実際に肝門脈浸透圧受容器からの情報を受け取っているかどうか、また、それらニューロンが細胞外の  $\text{Na}^+$  濃度の変化に対して応答性を持つかどうかについて調べた。

#### [方 法]

実験には、体重300—400 gの雄のSD系ラットを用いた。開腹後、迷走神経肝枝に電気刺激用電極を装着した。試験液注入のため、肝門脈および右頸静脈にカテーテルを挿入した。ニューロン活動の記録および薬物投与には、多連微小電極法を用いた。多連微小電極は、薬物投与用ガラス7連微小管に、ニューロン活動を誘導するための1本のガラス微小電極を、先端を約30 $\mu\text{m}$ ずらして接着したものを用いた。延髄背側表面から多連微小電極を刺入することによってニューロン活動を外部誘導し、迷走神経肝枝の電気刺激に応答するニューロンを見いだした。そのニューロンの周囲に、 $\text{Na}^+$  を電気泳動的に局所投与した。その

後、門脈に試験液注入を行った。試験液として、1.0M塩化ナトリウム溶液、および脱イオン水を用い、16.7 $\mu$ l/sの速度で、約一分間門脈内への注入を行った。また対照実験として頸静脈内への同様の注入を行った。記録終了後ポンタミンスカイブルーで刺入箇所を染色し、後に組織学的に検証した。

#### [結果・考察]

- 1) 孤束核内で、迷走神経肝枝の電気刺激に対し、応答を示すニューロンが26見いだされた。それらのうち刺激に対して興奮性応答を示すニューロンが16 (以下、興奮性ニューロンと略す)、抑制性応答を示すニューロンが10 (以下、抑制性ニューロンと略す) 見いだされた。興奮性応答の潜時は60–180ms、抑制性応答の潜時は80–150ms、抑制の持続時間は50–160msであった。
- 2) これら興奮性および抑制性ニューロンの両方に、多連微小電極から電気泳動的にNa<sup>+</sup>を局所投与した。その結果、興奮性ニューロンのうち7つが放電頻度の増加を示し、5つが減少を示した。また抑制性ニューロンのうち8つが放電頻度の増加を、また2つが減少を示した。
- 3) 高張食塩水の門脈内注入によって、興奮性ニューロンのうち5つが放電頻度の増加を示し、9つが減少を示した。また抑制性ニューロンのうち5つが放電頻度の増加を示し、1つが抑制を示した。
- 4) また、電気刺激、Na<sup>+</sup>の局所投与および高張食塩水の門脈内注入に対し応答を示すニューロンのうち、最も多くのニューロンで見られた応答パターンは、電気刺激に対して興奮を示し、Na<sup>+</sup>の局所投与および、門脈内高張食塩水注入で放電頻度の減少を示すタイプ(4例)、電気刺激に対して抑制を示し、Na<sup>+</sup>の局所投与および、門脈内高張食塩水注入で放電頻度の増加を示すタイプ(4例)であった。このようにNa<sup>+</sup>の局所投与と門脈内高張食塩水注入に対して同様の応答を示すニューロンは、食塩や水摂取時に、門脈内の浸透圧変化を感知するとともに、ひき続いて生じる脳脊髄液の浸透圧変化を、それ自身が感じ取ることにより、末梢からの情報をさらに増幅すると考えられる。一方、門脈内高張食塩水注入と、Na<sup>+</sup>の電気泳動的投与に対し、反対の応答を示すニューロンもいくつか存在した。

#### [結論]

本研究により、門脈内浸透圧受容器からの求心性入力には興奮性および抑制性のシナプスを介し孤束核ニューロンへ伝達されていること、また、それらニューロンは門脈内高張食塩水注入に対してインパルス頻度の増加もしくは減少を示し、さらに、それらニューロン自身がNa<sup>+</sup>濃度の変化に対しても応答性を持つことが明らかになった。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、生体浸透圧および体液量ホメオスタシスにとって重要な飲水および食塩摂

取行動の発現機序を知る上で、重要な手がかりを与える内臓浸透圧受容系の延髄への投射と、孤束核内での応答特性を明らかにしたものである。孤束核は単なる末梢からの求心性インパルスの中継核ではなく、多くの抑制性介在ニューロンの存在することから、この核内で求心性入力がかかなり修飾・積分作用を受ける可能性のあることを明らかにしている。さらに末梢からの浸透圧受容性求心性入力を受けるニューロン自身が浸透圧受容の機能を備えていることを明らかにしたことは画期的な発見である。飲水・食塩摂取は、口腔生理学上重要な生体機能で、これらの機序を解明する上で価値ある知見を得た本研究者は歯学博士の学位を得る資格があると認める。