

101. 運動骨格筋からの感覚情報の中枢伝達経路の解明

木場 智史

鳥取大学 医学部 医学科 生理学講座 統合生理学分野

Key words : 運動, セントラルコマンド, 活動筋反射, 光遺伝学, 中枢回路

緒言

運動時には延髄の循環中枢が刺激され、交感神経系が活性化する。しかし、運動時にはどのようなメカニズムで延髄の循環中枢が刺激されるかは未解明な点が多い。筆者らのグループは、運動時における自律神経調節の中枢回路の解明を目指している。

運動時に惹起して延髄の循環中枢を刺激する神経性の因子として、運動骨格筋からの反射（以下、活動筋反射）がある。活動筋反射は、運動骨格筋中に存在する III および IV 群の感覚神経終末が活性化することで惹起する。活動筋反射は視床下部の室傍核（paraventricular nucleus）や延髄の吻側腹外側野（RVLM）における神経活動を上昇させることが報告されている¹⁾。これらの部位の活性化は交感神経活性をもたらし、また PVN から RVLM には直接投射があることが知られている²⁾。本研究では、PVN から RVLM への投射（PVN-RVLM 神経）が運動時の循環反応の生成に関わるか否かを検討した。

方法、結果および考察

1. ラット RVLM は随意運動によって活性化するか

Sprague-Dawley ラット（オス、8-16 週齢）を実験に用いた。トレッドミル上を自発的に走行するように、ラットを訓練した。ラットにトレッドミル運動（40 分、20 m/min、5 度傾斜）を行わせた後、かん流固定した。脱脳し冠状脳切片を作製した。神経活性のマーカである Fos タンパク質の発現を可視化するための免疫染色を行った。運動を行わなかった対照ラットでは Fos タンパク質の発現を認めなかった一方で、運動ラットの RVLM 領域では Fos タンパク質の発現上昇が確認された（図 1）。この結果は、ラット RVLM は随意運動によって活性化することを示唆する。

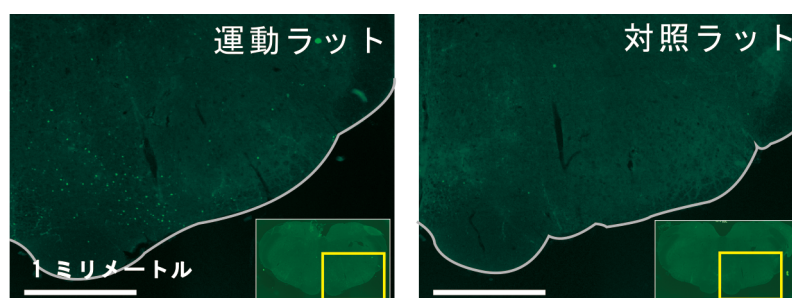


図 1. RVLM を含有した冠状脳切片写真
緑色シグナルが Fos 陽性神経細胞である。

2. ラット PVN-RVLM 神経は随意運動によって活性化するか

ラット RVLM に逆行性神経トレーサであるコレラ毒素サブユニット b (CTb) を局所注入した。CTb 注入術から 9-12 日後、ラットにトレッドミル運動（40 分、20 m/min、5 度傾斜）を行わせた。1. と同様の手法で冠状脳切片を

作製し、Fos タンパク質の発現および CTb の感染を可視化するための二重免疫染色を行った。CTb 陽性細胞は PVN や尾側中脳中心灰白質の腹側領域において多く認められた。そして CTb・Fos の共陽性細胞は PVN において多く認められた (図 2)。この結果は、ラット PVN-RVLM 神経は随意運動によって活性化することを示唆する。

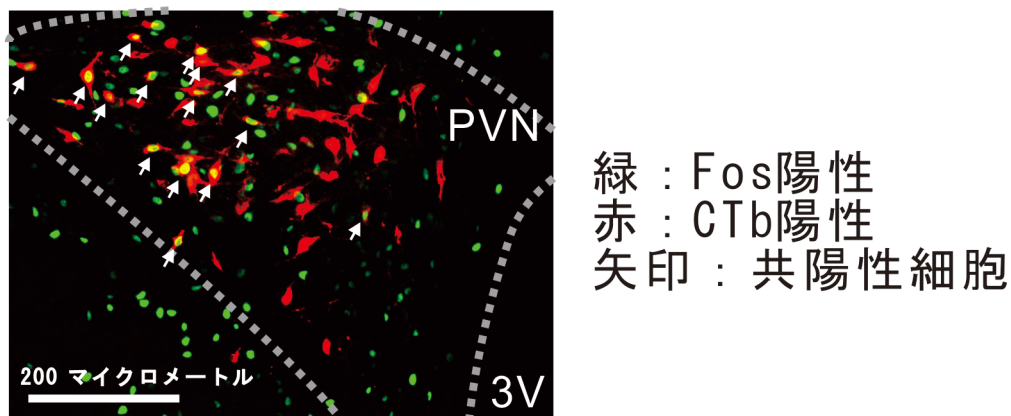


図 2. PVN を含有する冠状脳切片写真

CTb と Fos の共陽性細胞を、PVN 領域 (グレイ線で囲った領域) 内に確認できる。

3. ラット PVN-RVLM 神経の活性化は循環反応を生成するか

ラットの両側の PVN に、チャンネルロドプシン 2 (ChR2) を発現させるためのアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を局所注入した。4-6 週間後、ウレタン・アルファクロラロースの混合麻酔ラットの RVLM (両側) に ChR2 を活性化させる光照射 (波長 473 nm) のためのファイバーを設置した。RVLM に光を照射したところ、有意な血圧上昇および頻脈応答が観察された (図 3)。術後、ラットをかん流固定して RVLM を含む冠状脳切片を作製した。ChR2 と共発現するように設計した mCherry の発現が RVLM において観察されたことから、PVN に注入した AAV によって、PVN 領域の細胞体を持つ神経細胞の軸索末端に ChR2 が発現していることが示された。すなわち、RVLM への光照射は PVN-RVLM 神経の軸索末端を選択的に刺激したと考えられる。これらの結果は、ラット PVN-RVLM 神経の活性化は循環反応を生成することを示唆する。ただし、光照射による昇圧の程度は小さかった。この問題点を解決する方策として、ChR2 の発現効率を向上させる必要がある。

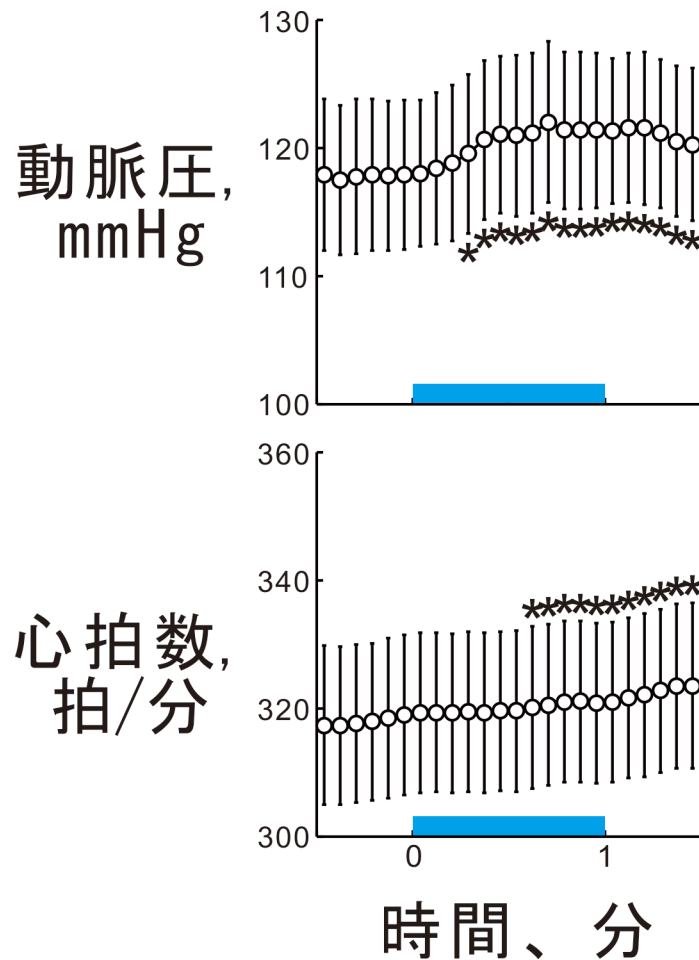


図3. RVLN 光照射時の動脈圧・心拍数変化

* $P < 0.05$ vs. 安静値. 繰り返しのある一元配置分散分析で有意であった場合、事後検定として Dunnett 法で検出した。

* $P < 0.05$ vs. baseline.

考 察

本研究から、随意運動時には PVN-RVLN 神経が活性化し、それが運動時の循環反応を生成することが示された。活動筋反射が PVN-RVLN 神経の活性化に貢献するものと考えられる。しかし活動筋反射だけでなく、セントラルコマンドと呼ばれる大脳皮質から惹起して運動系を制御する神経信号も、交感神経系を活性化させる。PVN-RVLN 神経の活性化は、活動筋反射とセントラルコマンドのどちらがどれだけ担っているかは不明であり、今後の追求課題である。

文 献

- 1) Koba S. Exercise pressor reflex in health and diseases: Animal studies. J Phys Fitness Sports Med, 4(2): 151-160, 2015. DOI: 10.7600/jpfsm.4.151
- 2) Shafton AD, Ryan A, Badoer E. Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus send collaterals to the spinal cord and to the rostral ventrolateral medulla in the rat. Brain Res. 1998 Aug 10;801(1-2):239-43. PubMed PMID: 9729407.