

小脳-視床下部神経機構におけるバゾプレッシンの役割

Role of vasopressin in cerebello-hypothalamic control system

代表研究者 九州大学医学部助手 片 渕 俊 彦
Res. Assoc., Dept. of Physiol., Faculty of Medicine, Kyushu Univ.
Toshihiko KATAFUCHI

Responses of neurons in the dorsal motor nucleus of the vagus (DMV) to vasopressin (AVP), oxytocin (OXT) and angiotensin II (AII) were investigated by extracellular recordings from rat brain stem slices.

Perfusion with AVP (100 pM-1 μ M) produced a dose-dependent excitation in most of (97%) of the DMV neurons, which persisted in a Ca^{2+} -free solution. Although an administration of OXT (100 pM-1 μ M) also increased the activity of the DMV neurons, the AVP V_1 antagonist, [Pmp¹, Tyr (Me)₂]-AVP, suppressed the neuronal excitation by AVP, but not the one by OXT. These results indicate the direct action of AVP on the cells through the vasopressin receptor. Application of AII (1 nM-1 μ M) induced the excitation in only one-third of the DMV neurons, the magnitude of which was much smaller compared with the excitation induced by AVP at the same concentration (1 μ M). In addition, the excitatory response to AII disappeared in a Ca^{2+} -free solution in half of neurons tested. However, the excitatory response to AVP was attenuated during simultaneous perfusion of AII which by itself had no effect on the neuronal activity. The suppressive effect of AII on the responses to AVP was taken to be synaptically-mediated because this effect was abolished in a Ca^{2+} -free solution.

The DMV neurons, which have vasopressinergic and oxytocinergic innervation from the hypothalamic paraventricular nucleus, may be involved in the cerebello-hypothalamic regulation of visceral functions under the influences of coordinated actions of AVP, OXT and AII.

研究目的

起立性循環調節に関与する中枢機構の一つである小脳室頂核 (FN) を刺激すると、圧受容反射の抑制を伴った頻脈と血圧上昇が起こる。最近、①バゾプレッシン (AVP) やオキシトシン (OXT) などの下垂体後葉ホルモンが、脳幹背側部の迷走神経背側運動核 (DMV) および孤束核 (NST) において神経伝達/修飾物質として作用し、循環系や消化器系に対する自律神経調節に関与していること、また、② AVP およびアンジオテンシン II (AII) は、どちらも末梢血管収縮作用があるが、圧受容反射の感受性に対しては全く相反する作用を持ち、AVP は圧受容反射を介した迷走神経活動の促進と交感神経活動の抑制反応を増強し、AII は逆にそれらの反応を減弱させることなどが明らかになった。本研究では、ラット脳薄切片標本を

用い、圧受容反射の出力系である DMV ニューロンに対する AVP および OXT の作用を細胞外記録によって神経生理学的に比較検討し、さらに、DMV における AVP と AII の相互作用についても検討した。

研究経過

研究方法: 体重 120-150 g の Wistar 系雄ラットの、DMV を含む脳幹部の脳薄切片 (厚さ 400 μ m) を作成し、 $32 \pm 0.5^\circ C$ に保温されたリンガー液を 2-3 ml/分の流速で灌流しながら、DMV ニューロンの単一神経活動をガラス微小電極で細胞外記録した。シナプス伝達を遮断する時は、無 Ca または低 Ca (0.2 mM)-高 Mg (12 mM または 6 mM) 灌流液を用いた。記録したニューロンが迷走神経運動ニューロンであることは、同一切片内で DMV から腹外側に走行する軸索を単一パル

表1. AVP および AII に対する DMV ニューロンの応答

	Number of neurones (%)			
	n	Excited	Inhibited	Unresponsive
AVP	196	190 (97)	0 (0)	6 (3)
AII	153	60 (39)	5 (3)	88 (58)

ス (0.1-0.3 mA, 0.5 msec) で刺激し、逆行性活動電位によって同定した。AVP, OXT, AII およびそれらのアンタゴニストは灌流液中に投与した。

研究成果

DMV は実体顕微鏡下で切片内の半透明の領域として、容易に区別できた。記録した DMV ニューロンの平均発火頻度は 1.1 ± 0.1 スパイク/秒 ($n=297$) であった。 10^{-6} M の AVP 投与により、196 個のうち 190 (97%) で興奮反応が観察された。DMV ニューロンの活動は、投与約 5 分後には最大値 2.5 ± 0.2 スパイク/秒 ($n=190$) に達し、10-30 分後には元のレベルに回復した (表1)。AVP の作用には容量依存性があり、反応閾値はおよそ 10^{-10} M であった。無 Ca-高 Mg 液を灌流しながら AVP を投与したが、AVP による興奮反応は消失しなかったことから、ニューロン膜のバゾプレッシンレセプターに直接作用したと考えられる。

10^{-6} M の OXT に対し、検討した全ての DMV ニューロンの活動が上昇した ($n=38$)。OXT による興奮作用も、低 Ca-高 Mg 液でシナプス伝達を遮断しても、消失しなかった ($n=4$)。

AVP の興奮作用は、 V_1 受容体アンタゴニストの同時投与によって、完全にまたは部分的にブロックされたが、OXT の作用には影響しなかった ($n=6$)。一方、OXT (10^{-6} M) の投与による発火頻度の上昇は、OXT アンタゴニストにより完全に遮断されたが、AVP (10^{-6} M) による興奮作用はブロックされなかった ($n=11$)。したがって、DMV ニューロンに対する AVP および OXT の興奮作用は、同一ニューロン上に存在する、それぞれのペプチドに特異的な受容体を介した反応である。

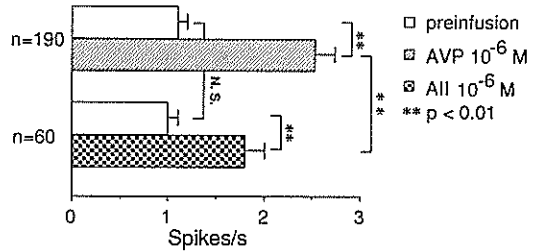


図1. AVP および AII による発火頻度の上昇
AVP による活動上昇は、AII の場合より有意に大きい ($p < 0.01$).

153 個の DMV ニューロンに対し、 10^{-6} M の AII を投与すると 60 個 (39%) のニューロンが、AVP の場合と同様の時間経過で興奮反応を示した。しかし、ニューロンの平均発火頻度の上昇は、 1.0 ± 0.1 から 1.8 ± 0.2 スパイク/秒と AVP に比べ小さかった (図1)。88 個 (58%) のニューロンは AII に全く反応しないか、または変化しても投与前の 10% 以下であった (表1)。また、AII による興奮作用の閾値濃度は 10^{-9} M であった。

AVP によって興奮するニューロンの 70% は AII に無反応だったが、 10^{-6} M の AII を持続灌流しながら 10^{-6} M の AVP を同時投与すると、AVP による興奮性が減弱あるいは完全に抑制された。ところが、無 Ca-高 Mg 液によってシナプス伝達を遮断した状態では、この AII による AVP の興奮作用の抑制は観察されなかった。

DMV complex (DMV と NTS を合わせたもの) に分布するバゾプレッシンおよびオキシトシン含有神経終末の少なくとも一部は、視床下部室傍核 (PVN) から投射されていることが証明されている。PVN の下垂体後葉に投射する大細胞性ニューロン、および背側迷走神経複合体を支配する小細胞性の AVP あるいは OXT ニューロンは、循環血流量の低下、細胞内脱水および吐き気など共通の刺激によって共に活性化されることが示唆されている。この仮説の生理学的な意義は、下垂体後葉ペプチドによる恒常性維持機構において、それらが血中および脳内へ同時に放出され、内分泌系および神経系の両方の反応を引き起こすと考えられることである。その意味で、DMV で神経伝達/修飾物質として放出された AVP が、

血中に放出された AVP と協同して圧受容反射の感受性に影響を与えている可能性は十分考えられる。このような、視床下部性神経ペプチドによる内分泌および自律神経系の制御機構は、宇宙での異常重力状態あるいは地球上での起立性循環調節などにおいて重要な役割を果たしていると考えられる。

今後の課題と発展

小脳-視床下部神経機構の機能的役割を明らかにしていくことは、宇宙での無重力環境における

情動、摂食、飲水行動の変化やエネルギー代謝および前庭-自律反射異常などのメカニズムに迫るものであり、宇宙医学の発展に大きく寄与することになると考えられる。

発表論文

Zun-Li Mo, Toshihiko Katafuchi, Hiroshi Muratani and Tetsuro Hori (1992): Effects of Vasopressin and Angiotensin II on Neurons in the Rat Dorsal Motor Nucleus of the Vagus, *in Vitro Journal of physiology*, 458, 561-577 (1992).