

学 位 論 文 題 名

セロトニン誘発呼吸抑制の換気力学的解析

学位論文内容の要旨

I. 緒 言

セロトニン（5-Hydroxytryptamine；5-HT）受容体は大きく3つのサブタイプ、すなわち5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃に分類され、その生体内における役割として呼吸調節系への関与も報告されている。動物実験で外因性5-HTは多様な呼吸反応をひきおこすことが知られているのが、動物種や5-HTの投与量、投与方法の相違などによりこれまでの報告の結果は必ずしも一定しておらず、その機序についても詳細は不明である。

本研究では、5-HTの静脈内投与が誘発する呼吸抑制反応としての無呼吸および気管支収縮反応に着目し、換気力学的手法により解析すること、これらの反応に関与する5-HT受容体のサブタイプについて、その作用部位も含め、薬理学的に検討することを目的とした。

II. 方 法

Wistar系雄性ラット（週齢15週前後）を使用した。ウレタンと α -クロラロースの腹腔内投与により麻酔し、気管切開後、左大腿動脈カテーテルに接続したトランスデューサにより血圧および心拍数を計測した。右大腿静脈カテーテルは薬物投与経路とした。吸気ガスモニタにて終末呼気酸素濃度および炭酸ガス濃度を連続的に測定、記録した。

換気力学的パラメータの測定法；気管カニューレに気流抵抗管、差圧トランスデューサを接続し、呼吸アンプで吸気および呼気の気流速度（Flow： $\dot{V}$ ）を計測し、さらに換気ユニットで積分して一回換気量（Vt）を算出した。中部食道に挿入したカテーテルにて食道内圧を測定し、胸腔内圧に代用した。これらの測定量から計算により動的肺コンプライアンス（C_L）および肺抵抗（R_L）を求めた。計算式は

$$\text{肺コンプライアンス（C}_L\text{）} = \text{肺気量変化} \div \text{胸腔内圧変化}$$

$$\text{肺抵抗（R}_L\text{）} = \text{胸腔内圧変化} \div \text{気流変化}$$

を用いた。これらすべての成績は、サーマルアレイレコーダに記録した。

薬物：セロトニン受容体作動薬として 5-HT creatinine sulfate, α -methyl-5-HT, 2-methyl-5-HT hydrochloride hydrate, 拮抗薬として ketanserin tartrate, GR38032F を用いた。これらの薬物を Locke 液に溶解して一回の投与量が 0.5ml/kg となるように濃度を調整した。

Ⅲ. 結 果

1. 5-HT の換気力学的パラメータに及ぼす影響

無呼吸反応：自発呼吸下で 5-HT ($3.125\sim 25\mu\text{g/kg}$) を静脈内投与すると、投与直後に Flow ($\dot{V}$), V_t がゼロとなるいわゆる無呼吸反応が起こり、この持続時間は用量依存性に延長した。5-HT $25\mu\text{g/kg}$ 投与による無呼吸持続時間は 15.2 ± 2.7 秒 (mean $\pm$ SEM) であった。生理食塩水の前投与は 5-HT による無呼吸反応に影響を与えず、5-HT₃ 受容体的拮抗薬の GR38032F ($10, 100\mu\text{g/kg}$) および 5-HT₂ 受容体拮抗薬の ketanserin ($100\mu\text{g/kg}$) を前投与すると、5-HT 誘発無呼吸反応は有意に抑制された。GR38032F と ketanserin はともに、それ自体で Flow ($\dot{V}$) および V_t に影響しなかった。

5-HT₃ 受容体作動薬の 2-methyl-5-HT ($6.25\sim 50\mu\text{g/kg}$) は 5-HT と同様に用量依存性に無呼吸を生じ、この反応は GR38032F ($10\mu\text{g/kg}$) の前投与により抑制された。5-HT₂ 受容体作動薬の α -methyl-5-HT ($3.125\sim 25\mu\text{g/kg}$) も同様に用量依存性に無呼吸を生じ、この反応は ketanserin ($100\mu\text{g/kg}$) の前投与により完全に消失した。

肺コンプライアンス (C_L), 肺抵抗 (R_L): 5-HT による無呼吸反応に引き続き、強い気管支収縮を示唆する食道内圧の負の増大, Flow ($\dot{V}$) および V_t の低下がみられた。5-HT の用量依存性に C_L の低下, R_L の増大がみられ、この反応は ketanserin の前投与により有意に抑制されたが、GR38032F によっては影響を受けなかった。 α -methyl-5-HT は 5-HT と同様に用量依存性に C_L の低下をもたらし、ketanserin によりこの反応は抑制された。高用量の 5-HT および α -methyl-5-HT ($25\mu\text{g/kg}$ 以上) では著しい気管支収縮による気流の停止が観察された。2-methyl-5-HT, GR38032F は C_L , R_L に影響を与えなかった。

2. 迷走神経切断による影響

両側の迷走神経を節状神経節 (nodose ganglia) より中枢側で切断すると、5-HT による無呼吸反応は完全に消失した。これに対して両側の上咽頭神経分枝部より末梢側 (以下頸部) における迷走神経の切断は、5-HT による無呼吸反応を減弱させるが消失させなかった。2-methyl-5-HT による無呼吸反応は両側頸部迷走神経切断後に減弱するが高用量 ($50\mu\text{g/kg}$

以上)では出現した。しかしながら, α -methyl-5-HT による無呼吸反応は両側の頸部迷走神経切断により完全に消失した。

C_L についてみると, 5-HT ($25\mu\text{g}/\text{kg}$) による C_L の著しい低下 (対照値の16.7%) は, 両側の頸部迷走神経切断により53%まで回復した。切断部位が nodose ganglia よりも中枢側よりであっても, C_L は67%で, 完全には回復しなかった。

IV. 考 察

1. 無呼吸反応と5-HT受容体サブタイプ

本研究により, 麻酔のもとでの自発呼吸のラットにおいて, 5-HT の静脈内投与は用量依存的に無呼吸反応をもたらすことが確認された。この反応に関与する受容体サブタイプは, ①5-HT₃ および5-HT₂ 受容体拮抗薬が5-HT 誘発無呼吸反応を有意に抑制したこと, さらに②5-HT₃ および5-HT₂ 受容体作動薬も無呼吸反応を生じたこと, しかし③5-HT₁ 様受容体作動薬の5-carboxamidotryptamine では無呼吸を生じないことが確認されていることより, 5-HT₃ および5-HT₂ 受容体が5-HT 誘発無呼吸反応の機序に含まれていることが示された。

一般には無呼吸は, 気流停止の原因が呼吸運動の停止による中枢型と, 上気道の閉塞による閉塞型に分けられ, 閉塞型は気流停止中にも胸腹部の動きを伴う。5-HT による無呼吸では, 初めの主たる反応は中枢型無呼吸を示した。著者らは, 電気生理学的研究において, 呼吸運動性ニューロンの代表である横隔神経遠心性活動 (PNA) が5-HT により抑制されることから, 5-HT 誘発無呼吸反応は呼吸運動中枢の抑制によることを確認している。

2. 肺コンプライアンスおよび肺抵抗について

5-HT は無呼吸反応に引き続き気管支収縮反応を用量依存的にもたらした。さらにこの気管支収縮反応は5-HT₂ 受容体を介するものであることが示された。

高用量の5-HT および α -methyl-5-HT では, 強い気管支収縮作用により, 呼吸運動が再開しても気流の生じない状態が観察された。すなわち, 5-HT 誘発無呼吸反応の機序として, 呼吸運動の抑制に加えて気管支収縮がこの反応の一部を構成していることが示された。

迷走神経切断前後を比較することにより, 5-HT による気管支収縮作用の機序としては, 気管支平滑筋への直接的収縮作用のみならず求心性および遠心性迷走神経により媒介された神経性の反応も一部関与していることが確認された。

3. 呼吸抑制反応における 5-HT の作用部位

静脈内投与された 5-HT は、血液脳関門を通過しないこと、体循環中でその大部分が不活性化されることにより、中枢神経系には到達せず、これらの反応の引き金とする作用点は、末梢に局在する受容体であると考えられる。5-HT₂ 受容体は主に血管性ならびに非血管性平滑筋に存在し、5-HT₃ 受容体は末梢神経終末やその軸索自体に存在している。

5-HT 誘発無呼吸反応を引き起こす作用点として、5-HT₃ 受容体については、肺 C-線維末端のみならず迷走神経軸索上の 5-HT₃ 受容体が考えられる。本研究では 5-HT 誘発無呼吸反応は迷走神経の切断部位を節状神経節より中枢側で行うことによって完全に消失したことより、節状神経節自体が重要な役割を果たしていることが示唆された。最近の報告で、ネコの迷走神経の軸索上や節状神経節に 5-HT₃ 受容体が密に存在していることがオートラジオグラフィにより確認されているが、本研究の結果はこれを支持するものといえる。

5-HT₂ 受容体に関しては、頸部迷走神経の切断が α -methyl-5-HT により誘発される無呼吸を完全に消失させることから、5-HT₂ 受容体を含む作用部位は迷走神経節状神経節よりも末梢部であることが示された。その機序は十分に明らかではないが、肺および気管支の 5-HT₂ 受容体を介した直接的あるいは二次的求心性迷走神経の興奮が、頸部迷走神経を経て中枢に伝達され、一方では遠心性迷走神経刺激による気管支収縮反応に、他方では呼吸運動中枢の抑制による無呼吸発現に一部分関与しているものと思われる。

V. 結 語

本研究において、5-HT の静脈内投与は主として呼吸運動の停止による無呼吸反応を用量依存性にもたらした。無呼吸反応の機序として末梢の 5-HT₂ および 5-HT₃ 受容体を作用点として、迷走神経求心路が関与していることが示された。その作用部位は 5-HT₂ 受容体は頸部迷走神経（上咽頭神経分枝部）よりも末梢部に存在し、5-HT₃ 受容体は節状神経節自体を含みそれより末梢部に存在することが示唆された。

さらに、5-HT は用量依存性に気管支収縮反応を生じ、この反応には 5-HT₂ 受容体が関与していることが明らかとなった。気管支収縮反応は 5-HT の直接的作用および迷走神経を介した神経性機序によるものであり、5-HT 誘発無呼吸反応にも一部関与していることが示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 劍 物 修

副 査 教 授 菅 野 盛 夫

副 査 教 授 川 上 義 和

本研究では、セロトニン（5-HT）の静脈内投与が誘発する呼吸抑制反応としての無呼吸および気管支収縮反応に着目し、1）換気力学的手法により解析すること、2）これらの反応に関与する5-HT受容体のサブタイプについて、その作用部位も含め、薬理学的に検討することを目的とした。

Wistar系雄性ラット（週齢15週前後）を、ウレタンと α -クロラロースで麻酔後、気管切開を施行した。左大腿動脈にて血圧および心拍数を計測し、右大腿静脈は薬物投与経路とした。呼吸ガスモニタにて終末呼気酸素濃度および炭酸ガス濃度を連続的に測定、記録した。

換気力学パラメータの測定法は、気管カニューレに気流抵抗管、差圧トランスデューサを接続し、呼吸アンプで気流速度（Flow： $\dot{V}$ ）を計測し、さらに換気ユニットで積分して一回換気量（ V_t ）を算出した。中部食道カテーテルにて食道内圧を測定し、胸腔内圧に代用した。これらの測定量から以下の計算式により動的肺コンプライアンス（ C_L ）および肺抵抗（ R_L ）を求めた。

肺コンプライアンス（ C_L ）＝肺気量変化÷胸腔内圧変化

肺抵抗（ R_L ）＝胸腔内圧変化÷気流変化

自発呼吸下で、5-HT（3.125～25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）の静脈内投与直後に無呼吸反応が生じ、その持続時間は用量依存性に延長した。5-HT誘発無呼吸反応は、生理食塩水の前投与では影響されず、5-HT₃受容体拮抗薬のGR38032F（10, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）および5-HT₂受容体拮抗薬のketanserin（100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）の前投与により有意に抑制された。GR38032Fとketanserinはともに、それら自体でFlowおよび V_t に影響しなかった。

5-HT₃受容体作動薬の2-methyl-5-HT（6.25～50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）および5-HT₂受容体作動薬の α -methyl-5-HT（3.125～25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）は用量依存性は無呼吸をもたらし、この反応はGR38032F（10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）およびketanserin（100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）の前投与によりそれぞれ抑制された。

5-HTによる無呼吸反応に引き続き、強い気管支収縮を示唆する、食道内圧陰圧の増大、

Flow ($\dot{V}$) および V_L の低下がみられた。5-HT の投与により用量依存性の C_L の低下, R_L の増大を認め、この反応は ketanserin の前投与により有意に抑制されたが、GR38032F によって影響は受けなかった。 α -methyl-5-HT は用量依存性に C_L の低下をもたらし、ketanserin によりこの反応は抑制された。高用量の 5-HT および α -methyl-5-HT ($25\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上) では著しい気管支収縮による気流の停止が観察された。2-methyl-5-HT, GR38032F は C_L , R_L に影響を与えなかった。

両側の迷走神経を節状神経節より中枢側で切断すると、5-HT による無呼吸反応は完全に消失した。しかし、両側の上咽頭神経分枝部より末梢側（以下頸部）で切断すると、5-HT による無呼吸反応は減弱するが消失しなかった。両側頸部迷走神経切断後、2-methyl-5-HT による無呼吸反応は減弱したが、 α -methyl-5-HT による無呼吸反応は完全に消失した。 C_L については、5-HT ($25\mu\text{g}/\text{kg}$) による C_L の著しい低下（対照値の16.7%）は、両側の頸部迷走神経切断により53%まで、節状神経節より中枢側の切断により67%まで回復したが、完全な回復はみられなかった。

以上の成績から、5-HT の静脈内投与は主として呼吸運動の停止による無呼吸反応を用量依存性にもたらし、その機序は、上咽頭神経分枝部よりも末梢側に存在する 5-HT₂ 受容体と、節状神経節自体を含みそれより末梢側に存在する 5-HT₃ 受容体を作用点として迷走神経求心路が関与していることが示唆された。さらに、5-HT は用量依存性に気管支収縮反応をもたらす、この反応には 5-HT₂ 受容体が関与しており、これは、5-HT の直接的作用および迷走神経を介した神経性機序によるものであり、5-HT 誘発無呼吸反応にも一部関与していることが示唆された。

本論文は、5-HT の呼吸抑制反応について、関与する受容体サブタイプと反応部位も含めて解明したものであり、学位論文としての価値が認められるものである。