

# 視床下部が呼吸調節機構において果たす役割

## —呼吸困難感知覚機序解明に向けた検討—

福士勇人 (PT)<sup>1)</sup>, 岡田泰昌 (MD)<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 独立行政法人国立病院機構村山医療センター臨床研究部

キーワード：呼吸困難感, 視床下部, 呼吸調節

### はじめに

慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患に罹患した患者は、労作時に体内酸素レベルが低下し、呼吸困難感を感じることが少なくないが、低酸素状態における呼吸困難感の知覚機序は未だ解明されていない。従来、低酸素呼吸応答の機序は、下部脳幹内にある呼吸ニューロンを中心に考えられてきたが<sup>1)</sup>、近年、低酸素換気応答には下部脳幹だけでなく、より高位の脳および間脳も重要な役割を果たしていることが明らかにされつつある<sup>2-4)</sup>。しかし、呼吸調節機構を背景とした呼吸困難感の知覚機序への視床下部の関与については、現時点では、ほとんど解明されていない。

そこで、本研究では、呼吸困難感の知覚機序解明のための基礎的検討として、末梢からの入力のない新生ラットの摘出視床下部-脳幹-脊髄標本を用いた *in vitro* 実験を行い、呼吸調節機構における視床下部の役割を検証した。

### 対象および方法

本研究は村山医療センター動物実験委員会の承認を受けて実施した。

実験には、新生 Wistar ラット (P0-1) から作製した摘出視床下部-脳幹-脊髄標本を用いた (n=10)。まず、深麻酔下で新生ラットから視床下部、脳幹および脊髄を一塊として取り出し、摘出視床下部-脳幹-脊髄標本作製し、計測チャンバーに入れ、酸素95%-二酸化炭素5%で平衡させた人工脳脊髄液 (塩化ナトリウム 124 mM, 塩化カリウム 5.0 mM, リン酸二酸化カリウム 1.2 mM, 塩化カルシウム 2.4 mM, 塩化マグネシウム 1.3 mM, 炭酸水素ナトリウム 26 mM, グルコース 30 mM, pH 7.4, 26~27℃) で灌流して生存性を維持しつつ、横隔神経に連なる第4頸髄前根より吸気性神経出力を記録した (Suzue, 1984)<sup>5)</sup>。

標本をチャンバー内に入れ、酸素95%-二酸化炭素5%で平衡させた人工脳脊髄液 (normal 液) で20分間灌流した後、計測を開始し、20分間、吸気神経活動を計測した。その後、標本をチャンバー内に固定したまま、視床下部をスプリングシザーで切り落とし、切断後も

連続して20分間、吸気神経活動を計測し、解析した。

各標本の1分間あたりの吸気神経のバースト数を分時呼吸数とし、切断前の分時呼吸数は計測開始後15~20分までの1分間あたりのバースト数で、切断後の分時呼吸数は計測開始後25~30分までの1分間あたりのバースト数で、それぞれカウントした。

視床下部切断前、および視床下部切断後の分時呼吸数を平均値±標準偏差で表し、両群の分時呼吸数の比較には対応のあるt検定を用いた。有意水準は5%とした。

### 結 果

視床下部切断前の分時呼吸数は  $3.1 \pm 1.2$  回/分、視床下部切断後の分時呼吸数は  $2.2 \pm 1.2$  回/分であり、視床下部切断後の分時呼吸数は、切断前よりも有意に少なくなっていた ( $p = 0.01$ )。

### 考 察

末梢からの入力のない摘出視床下部-脳幹-脊髄標本を用いた実験において、視床下部切断は、標本の分時呼吸数を減少させていた。このことは、視床下部が呼吸増強性の役割を担っていることを示唆する。Finkらは、覚醒したネコを用いた実験で、視床下部を含む間脳を切除すると呼吸量が減少することを報告しているが<sup>6)</sup>、今回の実験結果はこの報告に合致している。

これまで、電気生理学的なアプローチや神経薬理的なアプローチから、視床下部の中でも paraventricular nucleus, perifornical area, dorsomedial hypothalamus などの領域が、低酸素換気応答や高二酸化炭素換気応答をはじめとする呼吸調節に関与していることが報告されている<sup>7-11)</sup>。今回の実験からは、視床下部のどの領域が呼吸神経出力の調節に貢献しているかを特定できなかったが、今後は、より詳細な領域の同定が必要になると考えられる。

### 結 論

視床下部は、呼吸出力を増強させる役割を担っている。

### 文 献

- 1) Neubauer JA, Melton JE, *et al.*: Modulation of respiration during brain hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 1990; 68: 441-451.
- 2) Fukushi I, Takeda K, *et al.*: Effects of arundic acid, an astrocytic modulator, on the cerebral and respiratory functions in severe hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol.* 2016; 226: 24-29.
- 3) Fukushi I, Takeda K, *et al.*: Blockade of astrocytic activation delays the occurrence of severe hypoxia-induced seizure and respiratory arrest in mice. *J Comp Neurol.* 2020; 528: 1257-1264.
- 4) Fukushi I, Yokota S, *et al.*: The role of the hypothalamus in modulation of respiration. *Respir Physiol Neurobiol.* 2019; 265: 172-179.
- 5) Suzue T: Respiratory rhythm generation in the *in vitro*

- brain stem-spinal cord preparation of the neonatal rat. *J Physiol*. 1984; 354: 173-183.
- 6) Fink BR, Katz R, *et al.*: Suprapontine mechanisms in regulation of respiration. *Am J Physiol*. 1962; 202: 217-220.
  - 7) Reddy MK, Patel KP, *et al.*: Differential role of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in modulating the sympathoexcitatory component of peripheral and central chemoreflexes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005; 289: R789-R797.
  - 8) King TL, Ruyle BC, *et al.*: Catecholaminergic neurons projecting to the paraventricular nucleus of the hypothalamus are essential for cardiorespiratory adjustments to hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015; 309: R721-R731.
  - 9) Fortuna MG, Stornetta RL, *et al.*: Activation of the retrotrapezoid nucleus by posterior hypothalamic stimulation. *J Physiol*. 2009; 587: 5121-5138.
  - 10) Iigaya K, Horiuchi J, *et al.*: Blockade of orexin receptors with Almorexant reduces cardiorespiratory responses evoked from the hypothalamus but not baro- or chemoreceptor reflex responses. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012; 303: R1011-R1022.
  - 11) Dampney RA: Central mechanisms regulating coordinated cardiovascular and respiratory function during stress and arousal. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015; 309: R429-R443.

#### 発表実績

##### 【書籍等出版物】

- 1) Okada Y, Yokota S, Fukushi I: Anatomy and Physiology of Respiratory Control System: How Are Respiratory Controlling Cells Communicating in the Brain? In: Yamaguchi K (Ed): *Structure-Function Relationships in Various Respiratory Systems*. Springer, Boston, MA, 2020, pp. 3-22.

##### 【原著論文】

- 1) Onimaru H, Yazawa I, Takeda K, Fukushi I, Okada Y: Calcium Imaging Analysis of Cellular Responses to Hypercapnia and Hypoxia in the NTS of Newborn Rat Brainstem Preparation. *Frontiers in Physiology*. 2021; 12: 645904.
- 2) Fukushi I, Nakamura M, Kuwana S: Effects of wearing facemasks on the sensation of exertional dyspnea and exercise capacity in healthy subjects. *PLoS One*. 2021; 16: e0258104.

- 3) Fukushi I, Takeda K, Pokorski M, Kono Y, Yoshizawa M, Hasebe Y, Nakao A, Mori Y, Onimaru H, Okada Y: Activation of Astrocytes in the Persistence of Post-hypoxic Respiratory Augmentation. *Front Physiol*. 2021; 12: 757731.

##### 【総説】

- 1) Fukushi I, Pokorski M, Okada Y: Mechanisms underlying the sensation of dyspnea. *Respiratory Investigation*. 2021; 59: 66-80.

##### 【学会発表】

- 1) Fukushi I, Kono Y, Takeda K, Yokota S, Onimaru H, Pokorski M, Okada Y: Astrocytes play an active role in persistence of respiratory augmentation in the recovery phase after hypoxic exposure. *Experimental Biology 2020 Meeting*, April 2020.
- 2) Okada Y, Yoshizawa M, Fukushi I, Takeda K, Kono Y, Hasebe Y, Koizumi K, Toda T: Role of Microglia in Ventilatory and Blood Pressure Responses to Acute Hypoxia. *Experimental Biology 2020 Meeting*, April 2020.
- 3) Fukushi I, Takeda K, Pokorski M, Yazawa I, Okazaki S, Kono Y, Yoshizawa M, Yokota S, Onimaru H, Okada Y: Astrocytic activation is necessary for post-hypoxic persistent respiratory augmentation. *The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society*, July 2020.
- 4) Onimaru H, Yazawa I, Fukushi I, Takeda K, Okada Y: Calcium imaging analysis of cellular responses to hypercapnia and hypoxia in the NTS of newborn rat brainstem preparation. *The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society*, July 2020.
- 5) Fukushi I, Yokota S, Takeda K, Terada J, Okada Y: Suppression of hypercapnic ventilatory response by suvorexant (Belsomra (R)). *The 60th Annual Meeting of the Japanese Respiratory Society*, September 2020.
- 6) 福士勇人, 武田湖太郎, Mieczyslaw Pokorski, 横田茂文, 岡田泰昌: アストロサイトは低酸素負荷後の呼吸増強を持続させる. *Symposium: 呼吸中枢の解剖と生理: 呼吸のリズム形成と低酸素応答機構研究の新展開*. 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会合同大会. 2021年3月. Web開催.
- 7) Fukushi I, Takeda K, Pokorski M, Kono Y, Yoshizawa M, Hasebe Y, Nakao A, Mori Y, Onimaru H, Okada Y: Astrocytes mediate the post-hypoxic persistent respiratory augmentation. *Experimental Biology 2021 Meeting*, April 2021.