

反射性循環調節における交感神経活動制御機構

富樫 広子* 吉岡 充弘* 齋藤 秀哉*

はじめに

血圧や体液量の変化は、主として頸動脈洞や大動脈弓に存在する高圧系の圧受容体および低圧系の圧・容量受容体である心肺受容体によって感知され、頸動脈洞神経、大動脈減圧神経および迷走神経を求心路として中枢神経系に伝えられる。これら末梢からの情報は中枢内のいくつかの神経回路を経て統合され、脊髄中間質外側部に存在する交感神経節前線維細胞体に伝えられる¹⁾。交感神経遠心性活動を同時記録することによって、交感神経間の刺激反応性の違いが血管収縮性線維と非血管運動性線維を中心に報告されてきた²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。しかしながら、心臓および腎臓交感神経という相補的な機能を持つ神経間についても、脳虚血や化学受容体の興奮に対して異なった応答を示すことが報告されており⁷⁾⁸⁾、交感神経間の反応性の違いを一元的に説明することはできない。

本稿では反射性循環調節における交感神経活動制御機構について、急性出血に対する心臓、腎臓および副腎交感神経間の反応性の違いを指標として行った我々の研究を紹介する。

実験方法の概要

α -chloralose と urethane によって麻酔した15週齢前後のウィスター系雄性ラットを使用した。大腿動脈にカニューレを挿入し、血液を2、5および10 ml/kg 体重の割合で注射筒内に流出させた後10分間保持した。動脈圧および心拍数をモニターしながら、右房圧、心臓、腎臓および副腎交感神経遠心性活動あるいは腎臓交感神経求心性活動を記録した。一部のラットについては、副腎静脈血中へのカテコールアミン分泌速度をHPLC-ECD法にて測定した⁹⁾。また、レーザー式組織血流計を用いて、腎および副腎組織血流量を測定した。実験は原則としてガラミンによる不

表1 5 ml/kg hemorrhage による循環動態および交感神経活動の変化

	n	before	time after hemorrhage (min)		
			2	5	10
血圧 (mmHg)	8	90.5±4.2	-29.6±4.8	-24.1±4.6	-17.8±5.3
心拍数 (b.p.m)	8	413.6±9.8	-22.1±7.5	-19.2±7.7	-25.2±10.6
右房圧 (mmHg)	6	4.6±1.1	-1.2±0.8	-1.4±0.9	-1.2±0.7
組織血流量 (%)					
副腎	3	100	96.0±4.2	95.9±2.2	97.0±4.0
腎臓	9	100	74.0±5.6	76.3±6.6	85.2±4.6
交感神経活動 (%)					
副腎	7	100	158.9±17.7	174.3±23.0	157.4±13.2
腎臓 遠心性	8	100	67.5±6.2	69.3±9.8	59.4±9.3
求心性	5	100	65.3±16.3	72.1±16.3	54.0±17.5

mean±S.E.M.

*北海道大学医学部薬理学第一講座

動化後、人工呼吸器による調節呼吸条件下に行った。

実験成績

出血による循環動態変化 (表1) :

出血 (2-10 ml/kg 体重) により動脈圧は出血量に依存して急激に低下し、出血5分後以降は徐々に出血前の血圧に戻る傾向を示した。一方、心拍数は10分間の出血の間持続的に減少した。また右心房も出血量に依存して低下した。

レーザー式組織血流計にて測定した腎血流量は、5 ml/kg 体重の出血によって出血前の約75%まで減少した。この腎血流量の減少は血圧の低下の程度にほぼ平行し、同側の大内臓神経切断後にもみられたことから、主として還流圧の低下に伴った受動的な血流量減少と考えられた。副腎組織血流量は、5 ml/kg 体重の出血に対して有意な反応を示さなかった。

出血による交感神経活動変化 (表1) :

出血 (2-10 ml/kg 体重) により、腎臓交感神経遠心性放電発射頻度 (RNA) は軽度増加した後、出血量に依存して減少した。また、下心臓交感神経活動 (ICNA) も、10 ml/kg 体重の出血により約30%減少した (図1)。一方、副腎交感神経活動 (ANA) は出血後徐々に増加し、同時に副腎からのエピネフリン分泌の亢進が認められた。

腎臓からの求心性放電発射頻度は出血による血圧の低下に依存して減少し、5 ml/kg 体重の出血では約30%の減少を示した。

出血による交感神経活動変化における神経性および体液性因子の検討 :

出血による循環動態変化に伴う ICNA, RNA および ANA の変化において、動脈圧受容器あるいは心肺受容器からの入力がかどのように関与しているのかを明らかにする目的で、その求心路である頸動脈洞神経、大動脈減圧神経および迷走神経を切断し、各求心路の相対的寄与についての評価を試みた (図2)。

心肺受容器からの求心性線維を含む迷走神経を上喉頭神経との分岐部にて両側性に切断 (vagotomy) すると、出血による ICNA ならびに RNA の減少はほぼ完全に抑制された。それに対して ANA の増加は有意に抑制されたが、無処置対照群に比較すると依然有意の増加を示した。

動脈圧受容器からの主要な求心路である頸動脈洞神経および大動脈減圧神経の切断 (sino-aortic denervation; SAD) によって、出血による ANA の増加反応は消失し、逆に抑制反応に転じた。それに対して RNA の減少は SAD 処置によって影響を受けず、SAD に vagotomy 処置を加えることによって vagotomy 単独と同程度に抑制された。ICNA についても、RNA と同様の結果が得られた。

ラットでは大動脈減圧神経が主として圧受容器由来の線維を含むのに対して、頸動脈洞神経は化学受容器からの線維をも含むことが知られている¹⁰⁾。そこで頸動脈洞神経活動 (CSNA) に対する出血の影響を調べた。CSNA は 5 ml/kg 体重の出血により減少し、10 ml/kg 体重の出血により増加した (図3)。前者は出血による血圧の低下

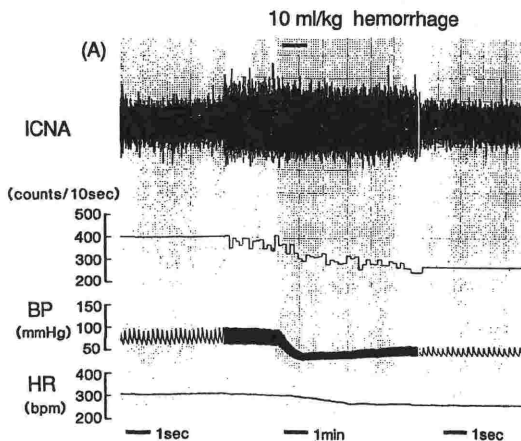


図1 出血による下心臓交感神経活動の変化

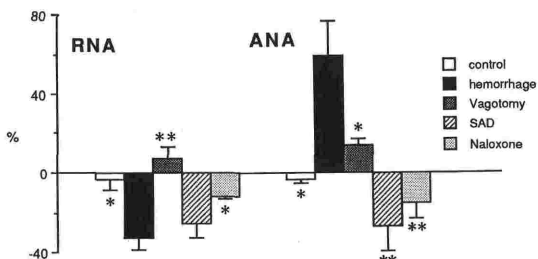


図2 出血による腎臓および副腎交感神経活動変化とそれに対する除神経ならびに naloxone 前処置の影響
 値は5-9匹の平均値±標準誤差
 *p<0.05, **p<0.01 vs hemorrhage

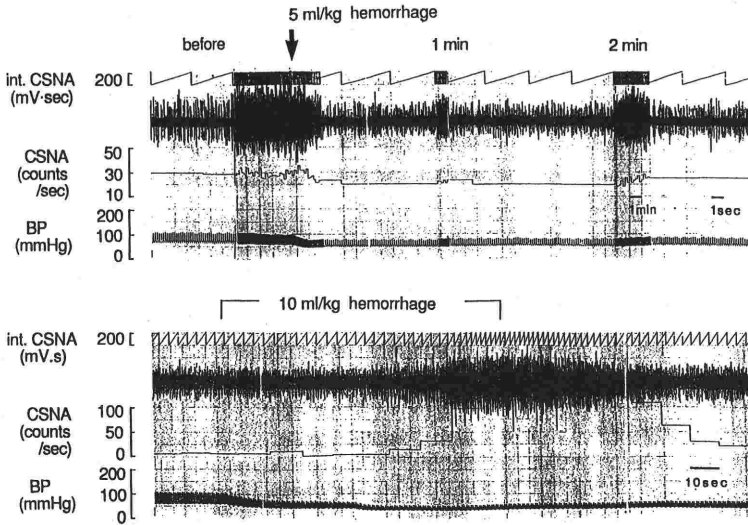


図3 出血によるラット頸動脈洞神経活動変化

に伴った圧受容体への減負荷による放電発射頻度の減少であり、後者は血圧が最低値を示した後にCSNAが増加しその後血圧の上昇がみられていることから化学受容器刺激による興奮反応と考えられた。

出血による循環動態の変化は視床下部一下垂体-副腎系を賦活し、種々の神経・体液性因子の遊離を引き起こす。そこでオピオイドペプチドが出血による交感神経の反応をどのように修飾するかについて検討した。オピオイド受容体の非選択的拮抗薬, naloxone (10 mg/kg, i. v.) の前処置は、出血による血圧や心拍数の変化に影響を与えることなく, RNA および ANA の反応を抑制した(図2)。また、出血により遊離されるオピオイドペプチドの一つである β -endorphin の脳室内投与 (1 nmol/rat) によって、ANA の増加が認められた。

考 察

血圧の低下を伴った急性出血は、ラットにおいて RNA および ICNA を抑制し、ANA を増加させた。これらの反応に対する vagotomy および SAD 処置による効果の違いは、ICNA および RNA の抑制反応には心肺受容体からの迷走神経求心路の関与が大きいこと、ANA の増加反応には迷走神経求心路に加えて動脈圧受容体求心路が関与しており、しかも後者の寄与が大であること

を示している。頸動脈閉塞による頸動脈圧の低下は、副腎からのカテコールアミン分泌を高める¹¹⁾。また、迷走神経切断によって副腎からのカテコールアミン分泌は変化せず、頸動脈圧受容体の除神経を併せ実施することによって増加する。副腎カテコールアミン分泌は主として ANA に依存することが知られており⁹⁾、上記 Engelandらの成績¹¹⁾は、出血に対する副腎交感神経の反応には迷走神経および頸部圧受容器からの入力が必要であるとの我々の成績を支持する。

副腎交感神経は非血管性の線維の割合が高く、放電の多くは腎臓交感神経とは異なり心周期に同調しない。しかしながら、ラット副腎交感神経には節前のみならず血管運動性神経の性質を持つ節後線維が含まれることが知られている¹²⁾¹³⁾。後者は出血に対して腎臓交感神経と同様の挙動を示し¹⁴⁾、髄質のみならず皮質血流変化を介してカテコールアミンや皮質ステロイドの遊離や合成を調節している可能性が示唆されている。

腎臓交感神経は解剖学的に副腎に近接した神経節に起始し、しかもその節前線維細胞体は副腎交感神経と同じ脊髄分節レベルに存在する。しかし、一般に節前交感神経は複数の異なった機能を有する節後神経を同時に支配することはないとされており、腎臓交感神経の節前線維と副腎神経についてもその細胞体の大部分が異なった分布を示すことが報告されている¹⁵⁾。

反射性循環調節において ICNA および RNA は類似した反応を示すことが多い。急性出血による循環動態変化に対しても両交感神経は概ね同様の反応性を示した。しかし、家兎では視床下部に両交感神経に相反する反応を引き起こす部位の存在が知られており¹⁶⁾、ラットについても両交感神経の制御機構に異なった中枢神経回路が含まれる可能性がある。

出血による RNA および ANA の反応が naloxone 前投与によって抑制されたことから、腎臓および副腎神経の反応性の違いにはオピオイド受容体機構が関与している可能性が示唆された。Delle ら¹⁷⁾ は、麻酔ラットに morphine を静脈内投与すると RNA の抑制と ANA の増加が観察され、いずれも naloxone 前処置によって減弱することを報告している。また、迷走神経切断によって前者は興奮反応に転じ、後者の興奮反応は増強する。このことは、オピオイド受容体を含む迷走神経求心路が腎臓および副腎交感神経活動を抑制的に調節していること、中枢にはオピオイド受容体を介する両交感神経活動促進機構が存在することを意味する。事実、 β -endorphin の脳室内投与は ANA を増加させた。また、交感神経-副腎系を部位局在性をもって調節する中枢部位の一つと考えられている視床下部室傍核 (paraventricular-nuclei; PVN) への β -endorphin を投与により末梢血中エピネフリンが選択的に分泌されることも報告されている¹⁸⁾。この様なオピオイド受容体を介する中枢と末梢からの入力様式の違いが、出血に対する両交感神経の反応性の違いに寄与している可能性がある。

最近、Badoer ら¹⁹⁾ は Fos を神経興奮のマーカーとして、ラットに出血性低血圧刺激を加えた際に賦活化される中枢部位を免疫組織化学的に検討した。その結果、PVN ならびに延髄腹外側部、孤束核、area postrema などいずれも心血管系や体液の調節にとって重要な部位に Fos 蛋白が発現した。特に area postrema などの脳室周囲器官は血液脳関門を欠き、しかも angiotensin II や AVP などの結合部位が密に存在するとから、出血によって増加したこれら循環血中のホルモンの標的部位となる可能性があり、神経性および体液性循環調節の接点として注目すべき部位と考えられる。

結 語

循環調節において中心的役割をなす心臓、腎臓および副腎交感神経について、その活動制御機構を急性出血時の循環動態変化に対する反応性と求心性神経入力様式の違いならびにオピオイド受容体機構の関与の点から明らかにした。

反射性循環調節における交感神経活動制御機構の多様性は、このような刺激反応性の違い²⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾からばかりではなく同調性の面³⁾⁷⁾からも支持されてきた。交感神経制御機構は形態学的、神経化学的、機能的に固定化されたものではなく、交感神経相互の関係は末梢からの入力様式や中枢神経回路の変化を含め可塑的なものとの考えられる²⁰⁾。今後、循環調節機構に関する研究が、病態時における交感神経制御機構の変化や液性因子との関連性といった観点から一層進展することが期待される。

文 献

- 1) Strack, A. M., Sawyer, W. B., Hughes, J. H. et al.: A general pattern of CNS innervation of the sympathetic outflow demonstrated by transneuronal pseudorabies viral infections. *Brain Res.* 491:156-162, 1989.
- 2) Jänig, W., and McLachlan, E. M.: Identification of distinct topographical distributions of lumbar sympathetic and sensory neurons projecting to end organs with different functions in the cat. *J. Comp. Neurol.* 246:104-112, 1986.
- 3) Kenney, M. J., Barman, S. M., Gebber, G. L. et al.: Differential relationships among discharges of postganglionic sympathetic nerves. *Am. J. Physiol.* 260:R1159-R1167, 1991.
- 4) Koyama, S., Sawano, F., Matsuda, Y. et al.: Spatial and temporal differing control of sympathetic activities during hemorrhage. *Am. J. Physiol.* 262:R579-R585, 1992.
- 5) Ninomiya, I. and Irisawa, H.: Non-uniformity of the sympathetic nerve activity in response to baroreceptor inputs. *Brain Res.*, 87:313-322, 1975.
- 6) Togashi, H., Yoshioka, M., Tochihara, M. et al.: Differential effects of hemorrhage on adrenal and renal nerve activity in anesthetized rats. *Am. J. Physiol.* :H1134-H1141, 1990.
- 7) Kocsis, B., Fedina, L. and Pasztor, E.: Two-phase change of sympathetic rhythms in brain ischemia, Cushing reaction, and asphyxia. *Am. J. Physiol.* 256:R120-R132. 1989.
- 8) Kollai, M., Koizumi, K. and Brooks, C. McC.: Nature of differential sympathetic discharges in chemoreceptor reflexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75:5239-5243, 1978.

- 9) Togashi, H.: Central and peripheral effects of clonidine on the adrenal medullary function in spontaneously hypertensive rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **225**:191-197, 1983.
- 10) Sapru, H. N. and Krieger, A. J.: Carotid and aortic chemoreceptor function in the rat. *Exercise Physiol.* **42**:344-348, 1977.
- 11) Engeland, W. C., Zippe, C. D. and Gann D. S.: Identification of carotid vascular receptors that control adrenal catecholamine secretion in dogs. *Am. J. Physiol.* **262**:R872-R878, 1992.
- 12) Dibona, G. F.: The functions of renal nerves. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **94**:75-181, 1982.
- 13) Dorward, P. K., Burke, S. L., Jänig, W. et al.: Reflex responses to baroreceptor, chemoreceptor and nociceptor inputs in single renal sympathetic neurones in the rabbit and the effects of anaesthesia on them. *J. Auton. Nerv. Syst.* **18**: 39-54, 1987.
- 14) Carlsson, S., Skarphedinsson, J. O., Delle, M. et al.: Reflex changes in post- and preganglionic sympathetic adrenal nerve activity and postganglionic sympathetic renal nerve activity upon arterial baroreceptor activation and during severe haemorrhage in the rat. *Acta Physiol. Scand.* **144**:317-323, 1992.
- 15) Jensen, I., Pilowsky, P., Llewellyn-Smith, I. et al.: Sympathetic preganglionic neurons projecting to the adrenal medulla and aorticorenal ganglion in the rabbit. *Brain Res.* **586**:125-129, 1992.
- 16) Okada, Y. and Ninomiya, I.: Different cardiac and renal inhibitory and excitatory areas in rabbit hypothalamus. *Am. J. Physiol.* **244**:H832-H838, 1983.
- 17) Delle, M., Thorén, P., Skarphedinsson, J. O. et al.: Differentiated responses of renal and adrenal sympathetic nerve activity to intravenous morphine administration in anesthetized rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **253**:655-660, 1990.
- 18) Jin, C. and Rockhold, R. W.: Sympathoadrenal control by paraventricular hypothalamic β -endorphin in hypertension. *Hypertension* **18**:503-515, 1991.
- 19) Badoer, E., McKinley, M. J., Oldfield, B. J. et al.: Distribution of hypothalamic, medullary and lamina terminalis neurons expressing Fos after hemorrhage in conscious rats. *Brain Res.* **582**: 323-328, 1992.
- 20) Kummer, W.: Neuronal Specificity and plasticity in the autonomic nervous system. *Ann. Anat.* **174**:409-417, 1992.