

セロトニンによる化学受容器内Ca²⁺の変化

Serotonin-mediated changes in intracellular calcium of arterial chemoreceptors

磯 中 理 沙*, 川 上 倫*, 横 山 拓 矢**, 山 本 欣 郎**, 日 下 部 辰 三***

Risa ISONAKA*, Tadashi KAWAKAMI*, Takuya YOKOYAMA**
Yoshio YAMAMOTO** and Tatsumi KUSAKABE***

末梢性動脈系化学受容器である頸動脈小体の化学受容活性は、各種伝達物質によりコントロールされていることが既に報告されているが、なかでもセロトニン (5-HT) により興奮性に調節されていることを明らかにされている。近年我々は、頸動脈小体内の化学受容細胞と血管周囲の交感神経線維に、5-HT合成酵素 (Tryptophan hydroxylase 1, TPH1) および5-HT輸送蛋白 (Serotonin transporter, SERT) が存在することを免疫組織化学により示した。このうち交感神経線維が、これらの酵素により5-HTを合成・分泌することにより頸動脈小体内の細動脈を収縮させ、血流調節を介して間接的に化学受容機能を調節していると考えられる。本研究では、頸部交感神経幹の低酸素応答を調べると共に、頸動脈小体内の血管に対する5-HTの作用を、細胞内Ca²⁺濃度の変動を指標として解析を試みた。

Wistarラットの頸動脈小体内の化学受容細胞と血管の分布を確認するために、SYN (synaptophysin) とASMA (alpha-smooth muscle actin) に対する抗体で免疫染色を行った。次に、頸部交感神経幹の活動を電気生理学的に記録し、10%酸素の負

荷時に神経活動の変化を調べた。また、頸動脈小体から分離した直径20μm以下の細動脈にCa²⁺指示薬Fluo-4を負荷し、共焦点レーザー顕微鏡により5-HTに対する血管平滑筋の細胞内Ca²⁺濃度 ([Ca²⁺]_i) の変動を解析した。さらに、前頸神経節におけるTPH1、TPH2、SERTの発現をRT-PCRおよび免疫組織化学により検討した。

免疫染色像から、化学受容細胞周囲には小血管が、周辺部には径のやや大きな血管が確認できた (図1)。電気生理学的記録では、頸部交感神経幹は低酸素負荷中に発火頻度が上昇した。細胞内Ca²⁺イメージングに供試した細動脈は紡錘形の平滑筋細胞が血管を輪状に取り巻いており正常な組織構造を維持していた。静止状態において示していた。5-HTによって一部の平滑筋細胞に一過性あるいは間歇的な[Ca²⁺]_i上昇が認められた (図2)。RT-PCRでは、前頸神経節においてTPH1、TPH2、SERTのmRNA発現が認められた。免疫組織化学では、前頸神経節に存在する大部分の神経節細胞においてTPH1およびSERTに対する免疫反応性が観察された。

これらの実験結果から、頸部交感神経幹は低酸

* 北里大学医学部生理学 (Department of Physiology, Kitazato University School of Medicine)

** 岩手大学農学部獣医細胞システム学

(Laboratory of Veterinary Biochemistry and Cell Biology, Faculty of Agriculture, Iwate University)

*** 国土館大学体育学部スポーツ医科学科 (Department of Sport and Medical Science, Kokushikan University)

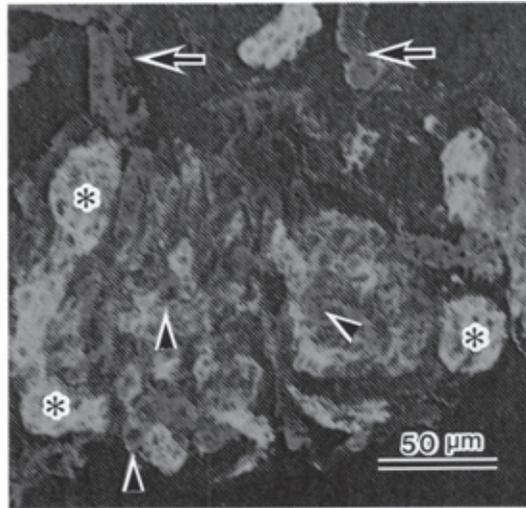


図1 ラット頸動脈小体内の化学受容細胞 (*), 径の大きい血管 (矢印) と小血管 (矢頭) の分布を示す免疫組織化学像.

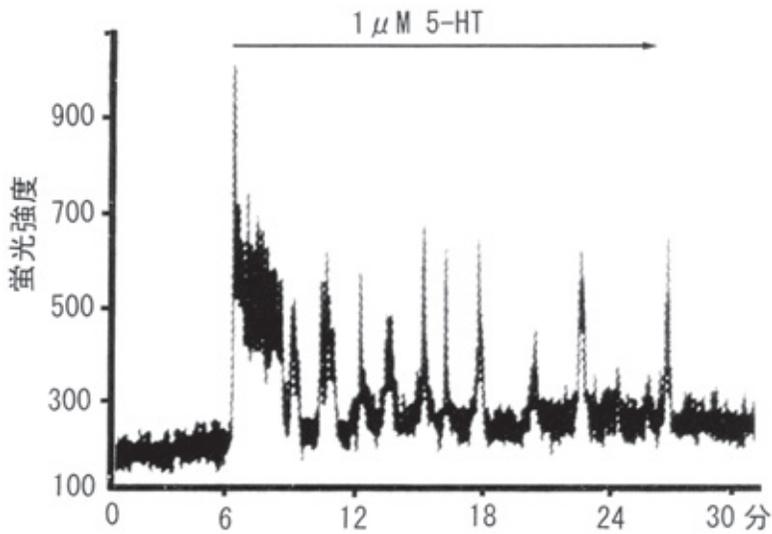


図2 セロトニンにより引き起こされる血管平滑筋や周皮細胞にみられる $[Ca^{2+}]_i$ の変化

素による活動増加を示し、頸動脈小体内の交感神経は5-HTによって細動脈収縮に関与していると考えられた。すなわち、頸動脈小体では、交感神経の5-HTにより組織血流量を低下させることにより化学受容活性を増強する可能性があることが推察された。

本研究は国士舘大学体育学部体育研究所・平成30年度研究助成ならびに、一部は日本学術振興会・平成30年度科学研究費（基盤研究C）助成により行なわれた。