

P-33. 単一球形囊一次求心性線維の投射様式

(生理学第二) ○今川美登里、佐藤 斎、
内野善生

(目的) 耳石器は卵形囊と球形囊からなり、直線加速度および頭頸部の傾きを感知し眼球運動および姿勢を制御している。球形囊は主に重力方向の直線加速度を感知する。変性法により調べられた球形囊由来一次求心性線維は外側核、下核 およびグループ y に主に投射している(Gacek 1969)が、単一ニューロンレベルの研究はなされていない。今回球形囊一次求心性単一線維の軸索に horseradish peroxidase (HRP) を注入し、その投射様式を単一ニューロンレベルで調べたので報告する。

(方法) 麻酔下のネコを用い、球形囊神経だけを残り他の前庭神経全てを切断した後、球形囊神経を選択的に双極性に刺激し、これに反応する一次求心性単一ニューロンの軸索にHRPを注入した。18-26時間後灌流固定し、脳幹を取り出した。連続凍結切片を作成し、diaminobenzidine で反応させコンピュータシステムを用い再構築した。

(結果および考察) 注入した8個の単一ニューロンのうち4個の単一ニューロンを再構築した。4例とも外側核外側で上行枝と下行枝に分かれ、約500 μm 間隔で軸索側枝を派生していた。2例の上行枝は上核尾側部に投射していたが、他の2例の上行枝は外側核吻側に投射し、上核への投射はなかった。下行枝は4例とも下核尾側端付近まで伸び、外側核および下核内で数本の側枝を派生し、ブトンが存在した。半規管系一次求心性線維の投射は前庭神経核内に限られるが(Sato et al 1989)、球形囊一次求心性線維は前庭神経核以外にも投射していた。1例は三叉神経脊髄路核に、もう1例は外転神経核直下の網様体まで側枝を伸ばしブトンも存在した。前庭神経核以外への軸索投射は卵形囊系で明らかであり(Uchino et al 1994, 1996, Imagawa et al 1996)、半規管系と耳石系の明確な相違点である。球形囊一次求心性単一線維の投射が知られているグループ y には4個の単一ニューロンすべてで投射は見られなかった。

※P-34.

神経細胞内Ca²⁺調節機構に主作用点を有する高次脳機能障害改善薬の意義

薬理学 原 一恵, 武田弘志, 松宮輝彦

高齢化社会に移行してきた近年、脳疾患治療薬の開発は急を要する課題の一つとなっている。最近の研究から、脳神経機能の恒常性維持に無機イオン類、殊にCa²⁺の重要性が明らかになり、その細胞内濃度の異常増量が細胞毒性ないしアポトーシスの発症起因となることが証明されつつある。このことからCa²⁺ channel modulatorsが神経機能の恒常性維持に有効である可能性が示唆されている。欧米では、カルシウム拮抗薬について中枢効果を期待した検討が行われているが、従来報告されてきた脳神経細胞におけるカルシウム拮抗薬の阻害濃度は心筋や骨格筋と比較してほぼ同程度であり、血液脳関門透過性は低いと考えられてきたことから、中枢神経系でのカルシウム拮抗薬の臨床効果は疑問視されてきた。

本研究は、カルシウム拮抗薬の脳機能障害治療薬としての可能性を模索することを目的として行った。実験には初代培養小脳顆粒細胞を用い、細胞内Ca²⁺調節機構に主作用点を有するDHP系カルシウム拮抗薬のうち、*in vivo*で向精神作用の認められたnicardipine, nifedipineおよびnimodipineの高カリウム刺激による細胞内Ca²⁺の異常増量に対する阻害効果を細胞内カルシウム画像解析装置を用いて測定した。画像解析法に適した細胞に改良し、画面内でFura-2の取り込みの良い細胞を選択し、個々の反応を個別に測定し、細胞本来の反応を正確に捉えることができるようになった。その結果、測定感度が上昇し、IC₅₀が従来の μM からnM以下と、カルシウム拮抗薬のCa²⁺異常増量に対する阻害効果は中枢神経細胞ではより低濃度で発現することが明らかとなった。このうちnimodipineは循環器系に対する作用が最も弱く、中枢への移行がnifedipineより良いことから、細胞毒性をもたらすCa²⁺異常流入を抑制し細胞保護的に作用する脳機能障害治療薬としての可能性が改めて示唆された。