

報道解禁日時：2020年5月8日（金）18時00分

Press Release(R2/5/8)

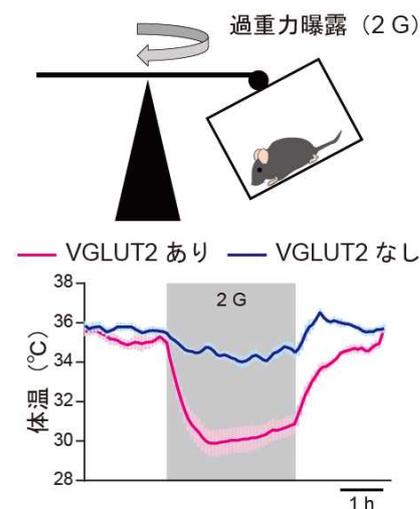
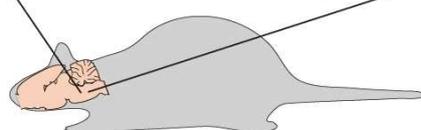
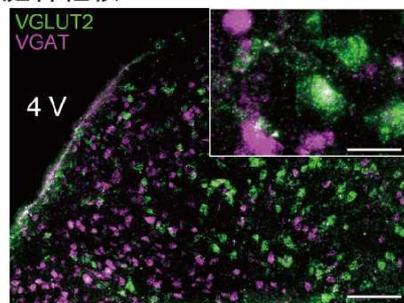
前庭神経核のグルタミン酸作動性神経細胞が 前庭系を介する低体温応答に関与していることを発見

岐阜大学大学院医学系研究科神経統御学講座生理学分野の安部力准教授と森田啓之名誉教授は、前庭系*を介する低体温応答に前庭神経核のグルタミン酸作動性神経細胞が関与していることを初めて発見しました。この神経細胞をウイルスベクターにて除去すると、過重力曝露による低体温応答が軽減しました。さらに、あらかじめこの神経細胞の刺激トレーニングを行っても、同様の軽減効果がみられました。過重力曝露による低体温応答は交感神経を介していることから、本発見は、宇宙飛行士や高齢者で見られる前庭-交感神経反射の応答性低下メカニズム解明につながるものと期待されます。本研究成果は、英国の国際誌「Communications Biology」（電子版）に2020年5月8日付（日本時間18時）に掲載される予定です。

*前庭系：平衡感覚を司るシステム

- VGLUT2: グルタミン酸作動性神経細胞
- VGAT: GABA 作動性神経細胞

前庭神経核



【研究成果のポイント】

- 過重力曝露による低体温応答には、末梢前庭器の慢性刺激による交感神経活動低下が関与している。
- 過重力曝露による低体温応答には、橋・延髄領域の前庭神経核におけるグルタミン酸作動性神経細胞が関与している。
- 前庭系の可塑には、前庭神経核グルタミン酸作動性神経細胞の関与が考えられる。

【研究の背景】

- 側頭骨内の内耳（骨迷路）にある前庭系の末梢器官は耳石器と半規管で構成されています。球形嚢と卵形嚢から成る耳石器は、感覚細胞上の感覚毛と耳石とのずれにより重力（直線加速度）および頭位を認知します。一方、互いにほぼ直角をなす外側、前および後半規管で構成される半規管は、感覚毛が管腔内のリンパ流を感知することで3軸の回転加速度を認知します。
- 前庭系を介する反射には、種々の体動に伴う頭部運動に対し視線を安定に保つ前庭-動眼反射や姿勢制御に関与する前庭-脊髄反射があります。
- 最近の研究から、前庭系を介する交感神経反射（前庭-交感神経反射）の存在も明らかになってきており、この反射は、姿勢変化時の動脈血圧応答、体温や骨・筋代謝の調節に関与しています。

【研究の目的】

- 本研究の目的は、中枢における橋・延髄領域の前庭神経核に注目し、光遺伝学（オプトジェネティクス）や化学遺伝学（ケモジェネティクス）などの新しい技術を用いて、前庭系を介する体温応答の中核メカニズムを明らかにすることです。

【研究の成果】

- 前庭系が正常なマウスを過重力（2G）に曝露すると約6度の体温低下がみられ、この応答は末梢前庭器の破壊によって消失しました。また2G曝露により血中カテコラミン濃度が低下することから、前庭系を介する体温低下は交感神経系の抑制によるものだということがわかりました。
- 光遺伝学の技術を用い、前庭神経核のグルタミン酸作動性神経細胞もしくはGABA作動性神経細胞を光刺激により興奮させると身体の傾き（グルタミン酸：同側、GABA：反対側）がみられました。このことから、前庭神経核のグルタミン酸作動性神経細胞およびGABA作動性神経細胞は姿勢制御に関与していることがわかりました。
- 化学遺伝学の技術を用い、前庭神経核のグルタミン酸作動性神経細胞もしくはGABA作動性神経細胞を興奮させると、グルタミン酸作動性神経細胞の刺激により約6度の体温低下がみられた。一方、GABA作動性神経細胞の刺激では体温変化はみられませんでした。このことから、前庭系を介する体温低下には前庭神経核のグルタミン酸作動性神経細胞が関与していることがわかりました。
- 前庭神経核のグルタミン酸作動性神経細胞をウイルスベクターにて除去すると、2G曝露による低体温応答が軽減しました。さらに、あらかじめ化学遺伝学の技術にてこの神経細胞を興奮させると、2日後の2G曝露による低体温応答が軽減しました。このことから、2G曝露による低体温応答には前庭神経核のグルタミン酸作動性神経細胞が関与していることがわかりました。

【今後の展開】

前庭系は非常に可塑性の強い器官として知られています。日常の活動量が低下した高齢者や宇宙で長期滞在をした宇宙飛行士において、末梢前庭器への重力変化入力減少が前庭－交感神経反射の応答性低下を引き起こしているという報告があります。この結果、起立性低血圧および転倒のリスクが増加します。本研究の成果により、前庭－交感神経反射における前庭神経核グルタミン酸作動性神経細胞の関与が明らかになりました。さらに、この神経細胞の刺激トレーニングが交感神経を介する体温応答に有効であることがわかりました。今後は、前庭神経核のグルタミン酸作動性神経細胞を特異的に刺激できるようなヒト前庭電気刺激法 (GVS: Galvanic Vestibular Stimulation) の適切なパラメータを確立することで、高齢者や宇宙飛行士に対する前庭可塑防止法の確立を目指していきます。

【論文情報】

論文タイトル: VGLUT2-expressing neurons in the vestibular nuclear complex mediate gravitational stress-induced hypothermia in mice

著者: Chikara Abe, Yusuke Yamaoka, Yui Maejima, Tomoe Mikami, Shigefumi Yokota, Akihiro Yamanaka, and Hironobu Morita

doi: 10.1038/s42003-020-0950-0

URL: <https://www.nature.com/commsbio/>

【研究支援】

本研究は科研費（新学術領域 15H05940, 18H04974, 基盤研究(C) 18K06850, 19K07283）、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団、加藤記念バイオサイエンス振興財団、中富健康科学振興財団、持田記念医学薬学振興財団、第一三共生命科学研究振興財団および宇宙航空研究開発機構（JAXA）の支援を受けました。

【本件に関する問い合わせ先】

<研究に関すること>

岐阜大学大学院医学系研究科神経統御学講座生理学分野

安部 力 准教授

電話：058-230-6300

E-mail: chikara@gifu-u.ac.jp

<報道担当>

岐阜大学管理部総務課広報係

電話：058-293-3377

E-mail: kohositu@gifu-u.ac.jp