

9250 口腔内食塩摂取情報と腎機能調節機構との連関に関する神経生理学的研究

助成研究者:真貝 富夫(新潟大学 歯学部)

共同研究者:宮岡 洋三(新潟大学)

近年、我々はラットの口腔内に極く少量の水を与えると尿量増加が起こること、一方、高張食塩水を口腔後方部へ与えると逆に尿量の減少が生ずることを報告した。この現象は、飲水時に水や食塩水が腸管から吸収される以前に、口腔から咽喉頭にかけての領域からの感覚情報によって尿量調節が開始されることを示し、一種の見込み制御であり、味覚情報による反射性調節の観点から興味ある事実である。しかしながら、この利尿と抗利尿を誘起するメカニズムについてはまだ明らかではない。そこで本研究では、口腔内への水、および食塩水刺激により生ずる利尿と抗利尿がどの味覚神経の働きによるのか、また、腎への作用に腎交感神経が関与するのか否かを明らかにするため実験をおこなった。

まず、味覚神経の電気刺激による尿量変化を調べた。麻酔し背位に固定したウサギの尿管にカニューレを挿入し、尿量を測定した。上喉頭神経に電気刺激(40 Hz, 1 V, 1 ms)を1分間与えると尿量増加が起こり、刺激後20-40分で尿量は最大となった。一方、舌咽神経の刺激では尿量が減少し、上喉頭神経刺激と逆の効果を示した。次に、麻酔したラットを用い、腎交感神経活動を記録し、食塩水の口腔内投与と味覚神経の電気刺激(10-40 Hz, 1 V, 1 ms)を行い、腎交感神経活動の変化を調べた。口腔の舌咽神経支配領域に0.5 M食塩水を投与すると(この場合、鼓索神経と上喉頭神経は両側切断してある)、腎交感神経活動は次第に増大し、血圧も上昇した。一方、水の同領域への投与では腎交感神経活動には殆ど変化がなかった。舌咽神経を40 Hzで30秒間電気刺激すると、腎交感神経活動は刺激開始後すぐに増大し、増大量は刺激継続中に次第に減弱した。一方、上喉頭神経の支配領域である喉頭蓋粘膜に水を少量滴下すると腎交感神経活動は減少し、血圧もわずかに低下した。上喉頭神経を40 Hzで30秒間電気刺激すると腎交感神経活動は減少した。

以上のことから、口腔内食塩摂取による尿量減少には舌咽神経が関与していること、また、水摂取による尿量増加には上喉頭神経が寄与することが明らかになった。さらに、口腔からの食塩水と水摂取情報は腎交感神経活動にも影響を与え、食塩水刺激は舌咽神経を介して腎交感神経活動を増大させ、水刺激は上喉頭神経を介して腎交感神経活動を減少させることが明らかになった。腎機能調節において、舌咽神経と上喉頭神経が相反的效果をもつことは興味あることである。

9250 口腔内食塩摂取情報と腎機能調節機構との連関に関する神経生理学的研究

助成研究者:真貝 富夫(新潟大学 歯学部)

共同研究者:宮岡 洋三(新潟大学)

1. 研究目的

近年、我々は、ラットの口腔内に極く少量の水を与えると尿量増加が起こること、一方、高張食塩水を口腔後方に与えると逆に尿量の減少が生じることを報告した。この現象は、飲水時に水や食塩水が腸管から吸収される以前に、口腔から咽喉頭にかけての領域からの感覚情報によって尿量調節が開始されることを示し、一種の見込み制御であり、味覚情報による反射性調節の観点から興味ある事実である。我々は更にヒトにおいても同様の実験を行ない、口腔領域からの水摂取情報により尿量増加が起こり、食塩摂取情報により尿量減少が生じることを報告した。しかし、この利尿と抗利尿に関与する口腔内受容器は何か、その分布する領域、支配する神経は何かなどは不明であり、更にはその反射経路および腎機能の調節機構の問題は未解決である。

一方、我々は味覚神経である鼓索神経と舌咽神経、喉頭を支配する上喉頭神経の塩味溶液および水刺激に対する応答特性を調べ報告している。これらの神経はそれぞれ特徴のある応答特性を持ち、鼓索神経と舌咽神経はともにNaCl刺激に対して強く応答するが、濃度-応答曲線は異なる。上喉頭神経は水に対して最も強く応答し、NaCl濃度が高まると応答量は減少する。これらの事実から、味覚情報による腎機能調節において味覚神経が担う役割は、それぞれの神経によって相違することが推察される。そこで本研究では口腔内からの食塩および水摂取情報が腎交感神経活動にいかなる影響を及ぼすかを調べると共に、それぞれの味覚神経によって、尿量および腎交感神経活動に与える効果に相違があるか否か検討した。

2. 研究方法

2.1 尿量測定と味覚神経の電気刺激

実験には食餌および水を自由に与えた体重 2.5-3.8 kg のウサギを使用した。ウレタン (1.0 g/kg) あるいはペントバルビタール (40 mg/kg) で麻酔したウサギを背位に固定し気管カニューレを挿入した。左側尿管に挿入したカテーテルから落下

する尿の滴下間隔を記録し、尿1滴の量とから尿量を算出した。特別の場合を除き右側尿管は結紮した。電気刺激（40 Hz、1 V、1 ms、1 min間）の実験には舌咽神経と上喉頭神経を用いた。

2.2 腎交感神経活動の記録と食塩水・水の口腔内刺激および味覚神経の電気刺激

この実験にはウィスター系ラット（体重 250-300 g）を用い、使用する1時間前まで飼料と水を自由に与えた。ペントバルビタール（40 mg/kg、ip）で麻酔した動物を背位に固定後、気管カニューレを挿入し、大腿動脈で血圧を測定した。開腹して腎神経を分離したあと切断し、中枢側の切断端から遠心性神経活動を記録した。神経インパルスは増幅後積分（ $\tau = 0.3$ 秒）し、レコーダに記録した。また、パルス・カウンターで5秒毎の放電数を計測した。味覚神経の電気刺激（1 V、1 ms、10-40 Hz）と食塩水と水による口腔内あるいは喉頭内刺激を行なった。電気刺激実験では舌咽神経、鼓索神経および上喉頭神経を分離、切断し、中枢側を30秒間電気刺激した。液体による口腔内刺激では約30秒間口腔内に注入し、30-60秒間そのままとし、その後洗浄した。刺激領域を限定するために一部の味覚神経を切断した後に刺激を行なった。

3. 研究結果

3.1 味覚神経の電気刺激による尿量変化

Fig. 1 は上喉頭神経と舌咽神経に1分間、40 Hzで連続刺激を与えた時の尿量変化を示す。刺激前20分間は尿量には目立った変動は見られなかった。上喉頭神経の電気刺激により尿量増加が起こった（Fig. 1 左）。刺激開始から尿量増加の出現するまでの時間は使用した動物の個体により多少変動したがほぼ5-10分であった。刺激後20-40分で尿量は最大となり、その後その増加状態が持続するものと元のレベルに向かうものがあった。一方、舌咽神経の電気刺激によっては尿量減少が生じ、上喉頭神経刺激と逆の効果を示した（Fig. 1 右）。尿量の減少は刺激後10分以内に現われ30-40分で最大となり、その後は次第に回復に向かった。

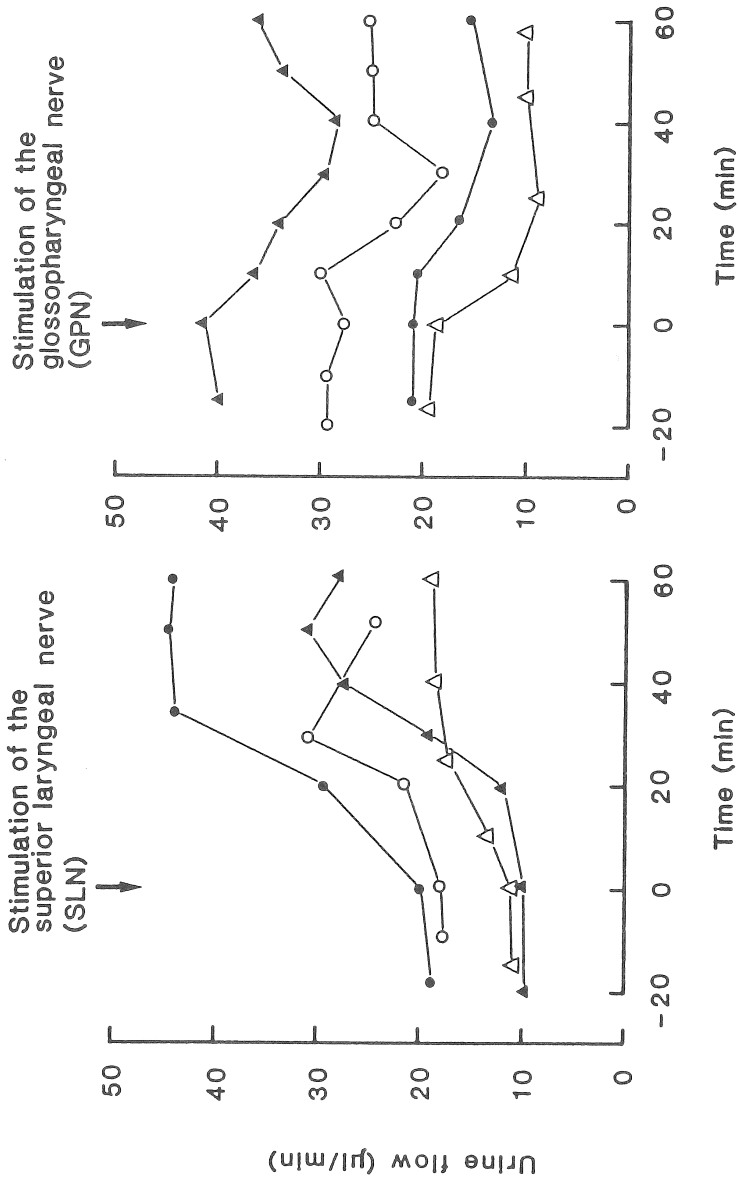


Fig. 1. Changes in urine flow induced by electrical stimulation of the superior laryngeal nerve and the glossopharyngeal nerve (1 v, 1 ms, 40 Hz). Stimulation was applied for 1 min.

3.2 腎交感神経の味覚情報による変化

3.2.1 舌咽神経を介する効果

Fig. 2 は、口腔の舌咽神経支配領域に 0.5 M食塩水と水を 30 秒間投与したときの腎交感神経活動と血圧の変化を示す。この実験では鼓索神経と上喉頭神経は両側で切断しており、主に舌咽神経支配領域が刺激の対象となっている。食塩水の口腔内投与により腎神経活動は次第に増大し、血圧もそれに伴って上昇した (Fig. 2 左)。投与終了後も食塩水は口腔内に残存しているため活動量の増大はしばらく持続した。一方、水の同領域の投与では腎神経活動には殆ど変化はなかった (Fig. 2 右)。

Fig. 3 は舌咽神経を 20 Hzと 40 Hzで 30 秒間電気刺激したときの腎交感神経の変化を示している。この神経の電気刺激により神経活動は著しく増大した。刺激開始後すぐに増大したが、刺激継続中にも拘らず増大効果は減弱しはじめた。神経活動の増減の様子は積分波形と 5 秒間の放電数とで殆ど同様であった。

3.2.2 上喉頭神経を介する効果

Fig. 4 は喉頭の上喉頭神経支配領域を水と生理的食塩水 (0.16 M) で刺激した時の腎交感神経活動の変化を示す。この実験では喉頭蓋を露出してその粘膜表面に注射針から刺激液を滴下した。腎神経活動は水刺激によって減少した (Fig. 4 左)。また、血圧もわずかに低下した。しかし、0.16 M食塩水刺激では腎神経活動と血圧に殆ど変化はなかった (Fig. 4 右)。

Fig. 5 は上喉頭神経を 20 Hzと 40 Hzで 30 秒間電気刺激したときの腎神経活動の変化を示している。電気刺激により神経活動は減少した。刺激開始後直ちに減少しはじめ、終了後には弱いリバウンド様の増大がみられた。

3.3 血圧変化

Fig. 6 は味覚神経の電気刺激が血圧に及ぼす影響を調べたものである。上喉頭神経の刺激では、刺激開始と共に血圧は下降し、終了すると速やかに元のレベルに戻った。刺激により腎神経活動は減少した。一方、舌咽神経の電気刺激では血圧は上昇し、腎神経活動は増加した。

3.4 刺激頻度効果

Fig. 7 に示すように腎神経活動の変化は電気刺激頻度を変えると増減の度合は変化した。放電数は刺激前 15 秒間の数と刺激開始後 15 秒間の数とを比較した。舌咽神経刺激では 10 Hzで 56 %の増加、20 Hzで 71 %の増加が観察された。一方、上喉頭神経刺激では 20 Hzで 28 %、30 Hzで 30 %の減少が見られた。

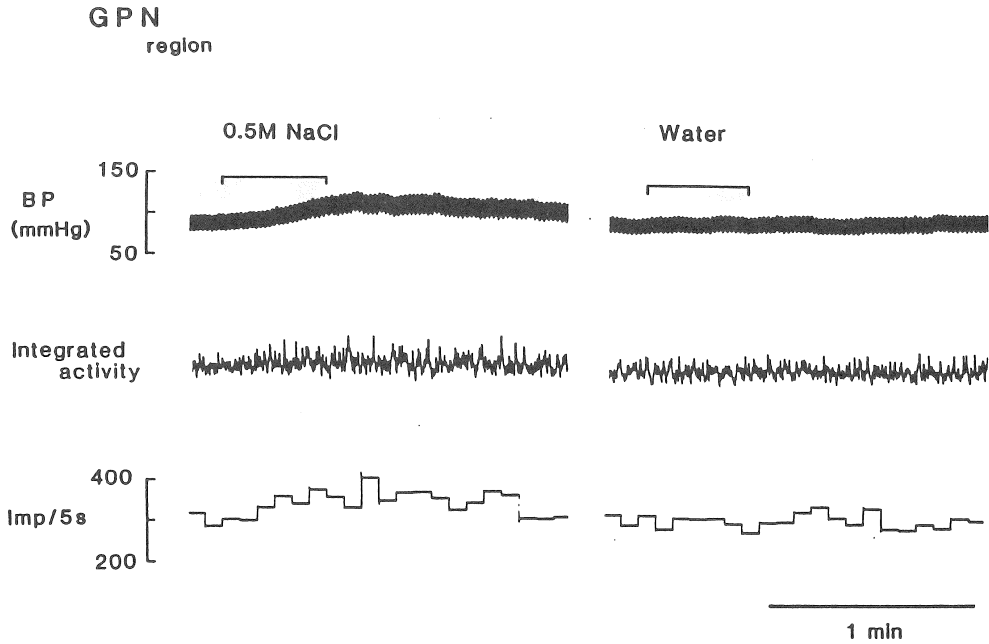


Fig. 2. Changes in renal sympathetic nerve activity (middle and lower records) and blood pressure (BP) induced by application of 0.5 M NaCl and water into the region of the oral cavity innervated by the glossopharyngeal nerve.

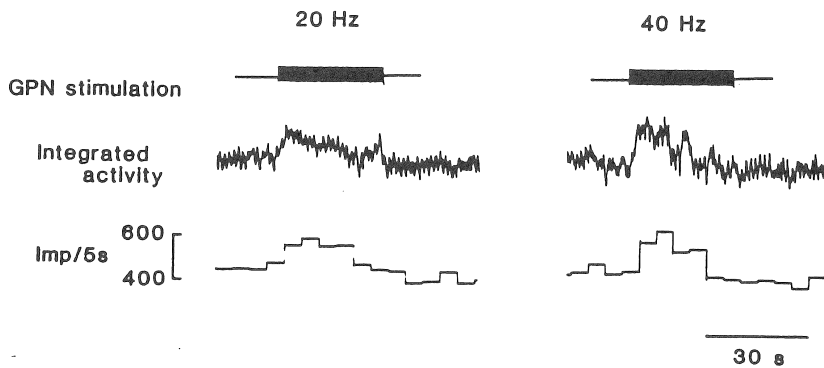


Fig. 3. Changes in renal sympathetic nerve activity induced by electrical stimulation of the glossopharyngeal nerve.

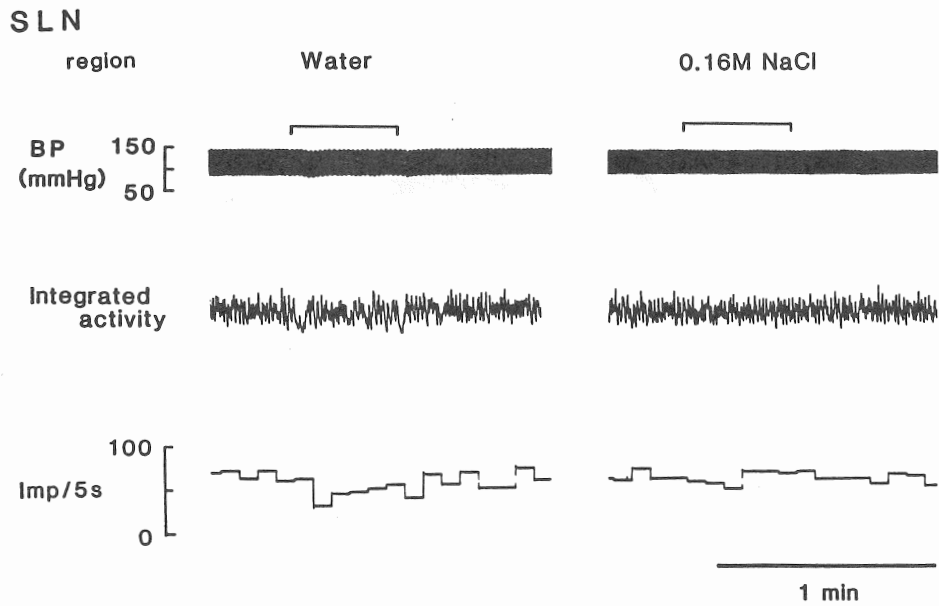


Fig. 4. Changes in renal sympathetic nerve activity (middle and lower records) and blood pressure (BP) induced by application of water and 0.16 M NaCl to the larynx which was innervated by the superior laryngeal nerve.

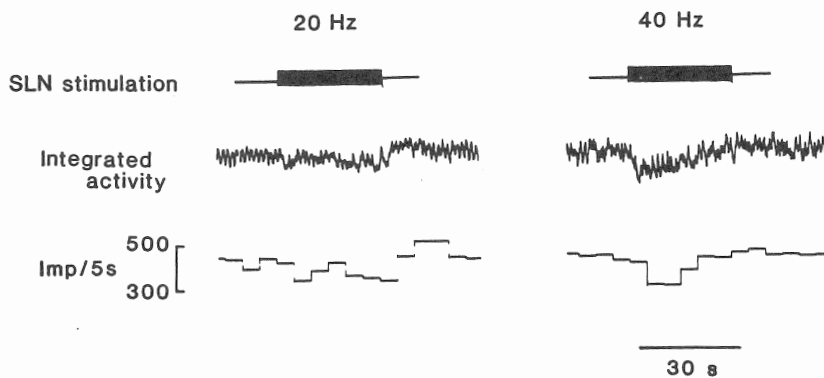


Fig. 5. Changes in renal sympathetic nerve activity induced by electrical stimulation of the superior laryngeal nerve.

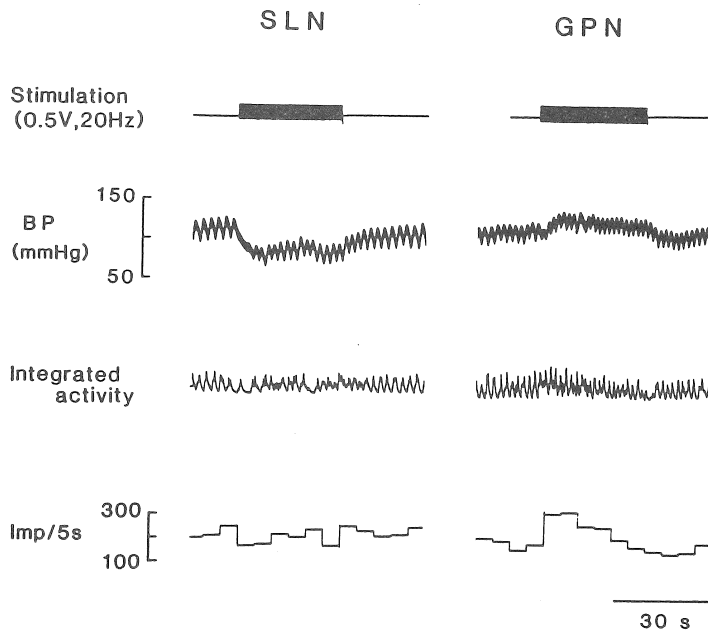


Fig. 6. Changes in arterial blood pressure (BP) and renal sympathetic nerve activity induced by electrical stimulation of the superior laryngeal nerve (SLN) and the glossopharyngeal nerve (GPN).

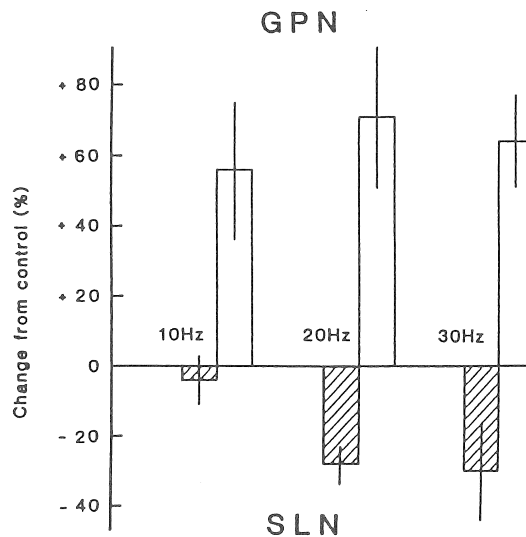


Fig. 7. Average percentage changes of renal sympathetic nerve activity in response to electrical stimulation of the glossopharyngeal nerve (GPN) and the superior laryngeal nerve (SLN) at 10 Hz, 20 Hz and 30 Hz. (n=5, mean \pm SD).

4. 考察

本研究は味覚神経からの情報が尿生成に強く影響を与えること、しかも、その働き方には味覚神経間で相違があることを示した。神経束の電気刺激において上喉頭神経は利尿効果をもつのに対し、舌咽神経は逆に抗利尿効果を示した。両神経のこの生理的機能の差はそれぞれの神経の食塩と水に対する応答特性を考えると理解し易い。すでに述べたように、舌後方を支配する舌咽神経は食塩に感受性をもつ線維(塩線維)を多く含み、高張食塩水に強く応答するが水には応答しない。一方、上喉頭神経は水感受性線維(水線維)を多く含み、水に対して最も強く応答し、食塩濃度が高まると応答は減弱し、等張および高張食塩水には殆ど応答しない。すなわち、両神経は応答特性においても相反的である。このことは、尿生成機構に対して、両神経が異なった働きをすることとよく対応する。食塩摂取時には舌咽神経経由の情報に抗利尿を誘起し、水摂取時には上喉頭神経経由の情報によって利尿が起こると推察される。尚、舌咽神経と同様に、塩線維を含み、舌前方を支配する鼓索神経の性質および働きについては本報告では省略する。

本研究はまた、舌咽神経が支配する領域への高張食塩水の刺激は腎交感神経活動を増大すること、一方、上喉頭神経が支配する喉頭への水刺激は同神経活動を減少することを示した。この反射に、両神経が介在していることは、両神経の電気刺激による腎交感神経活動の変化の実験が支持している。舌咽神経と上喉頭神経は尿生成におけると同様に腎交感神経活動に対しても相反的である。この反射効果も、舌咽神経中の塩線維と上喉頭神経中の水線維の働きによるものと思われる。

本研究の結果をまとめてTable 1に示した。舌咽神経と上喉頭神経の尿量と腎交感神経活動に対する働きの相違が明瞭である。血圧に対する効果も示してあるが、舌咽神経刺激は血圧を上昇させ、上喉頭神経刺激は下降させる効果があった。このことから、舌咽神経と上喉頭神経の尿量と腎交感神経活動に対する効果が血圧の変化に起因するものでないことが推察される。

5. 今後の課題

本研究では口腔内への塩味と水刺激が尿量の調節機構および腎交感神経活動に反射的に働くこと、また、舌咽神経と上喉頭神経は相反的效果をもつことを明らかにした。しかし、食塩と水摂取情報による腎交感神経活動変化と尿量変化との因果関係については本研究からは明らかでない。今後は尿量だけでなく、尿浸透圧や尿中Na濃度への影響についても調べる必要がある。さらにまた、食塩摂取情報による

腎機能調節の反射中枢機構についても検討が必要である。特に、自律神経機能とのかかわりが深いとされる橋結合腕傍核の役割について調べてみたい。

Table 1. Effects of stimulation of the glossopharyngeal nerve (GPN) and the superior laryngeal nerve (SLN) on urine flow, renal sympathetic nerve activity (RNA) and arterial blood pressure (BP).

		Urine flow	RNA	BP
GPN	Elect. stim.	—	+	+
	NaCl (0.5M)	—	+	+
	Water	+	±	±
SLN	Elect. stim.	+	—	—
	Water	+	—	—
	NaCl (0.16M)	+	±	±

+: increase

—: decrease

+: a little increase

±: no effect

Effect of oral afferent signals in association with salt ingestion on renal function

Tomio SHINGAI and Yozo MIYAOKA

Department of Oral Physiology, Niigata University School of Dentistry

Summary

This study was designed to examine gustatory effects on renal function. In particular, functional differences between taste nerves were investigated in the regulation of urine flow and renal sympathetic nerve activity. Urethane- or pentobarbital-anesthetized rabbits and rats were used.

Electrical stimulation (40 Hz, 1 V, 1 ms) of the glossopharyngeal nerve (GPN) for 1 min decreased urine flow. On the contrary, the stimulation of the superior laryngeal nerve (SLN) increased urine flow. The maximal diuretic or antidiuretic effect appeared about 30 min after the stimulation. The effect of electrical stimulation (10-40 Hz, 1 V, 1 ms) of the GPN or the SLN on renal sympathetic nerve activity was examined. The stimulation of the GPN increased the nerve activity, whereas the stimulation of the SLN decreased it. The changes in the nerve activity occurred at the start of stimulation and lasted during application of it. The gustatory effect of salt and water ingestion into the oral cavity on renal nerve activity was also examined. An application of a hypertonic NaCl solution (0.5 M) to the posterior part of the tongue enhanced the nerve activity, whereas an application of water to the larynx reduced it.

These results suggest that oral afferent signals in association with salt or water ingestion modulate renal function. Salt-sensitive fibers contained in the GPN and water-sensitive fibers in the SLN may contribute to the neural regulation of renal function.