

微小重力とラット辺縁系ニューロン活動：パラボリック航空機実験

東医歯大
長崎大
日本女子大
㈱フィジオテック
㈱ダイヤモンドエアーサービス
㈱日本宇宙フォーラム

桑井康宏
ゼレド・ジョージ、池田 通、戸田一雄
木本万里
小笠原将大
福島玄三
鈴木ひろみ、藤島 徹

Response of rat limbic system to microgravity during parabolic flight

*Yasuhiro Kumei, Jorge Zeredo, Tohru Ikeda, Mari Kimoto, Masahiro Ogasawara,
Genzo Hukushima, Hiromi Suzuki, Tohru Hujishima, and Kazuo Toda*

Tokyo Medical and Dental University, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8549
Nagasaki University, Sakamoto, Nagasaki 852-8588
Japan Women's University, Mejirodai, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8681
Physio-Tech Co., Ltd., Iwamotocho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0032
Diamond Air Service, Inc., Toyoyama-cho, Nishikasugai-gun, Aichi 480-0293
Japan Space Forum, Ohtemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004
E-Mail: kumei.bch@tmd.ac.jp

Abstract: We examined the microgravity effects on the neuronal activities of rat limbic system, using the parabolic flight by airplane. Particualrly, our aim was to find the sensitive part of the limbic system that respond to microgravity by measuring the spontaneous firing of neurons in hippocampus, hypothalamus, dentate gyrus, and amygdala. 4 days before flight, rats underwent surgical operation for implantation of micro-electrodes that were attached with transmitter. The neuronal activities (spontaneous firing) were measured by telemetry and data were stored into PC as digital data. Data recording was conducted throughout the flight. We found that significant increase of spontaneous firing was observed only in the hypothalamus, and not in hippocampus, amygdala, or dentate gyrus. Hypothalamus might be a primarily sensitive site to microgravity.

Key words; microgravity, hypothalamus, parabolic flight, limbic system, neuronal activity

宇宙では記憶、学習、認知、情動などの高次脳機能にどのような影響を与えるのだろうか、また視床下部を中心とするストレス応答とどのような関係があるのだろうか、まったく知られていない。従来の我々の研究では、ラットを2G高重力に曝露すると、直ちに、視床下部弓状核などで、ニューロンの発火頻度が上昇し、内因性オピオイドによる鎮痛効果が誘導されることがわかった。また海馬や扁桃体では、ラットが2G高重力に曝露されると直ちにシナプス伝達効率が上昇することがわかった。視床下部と海馬や扁桃体との間には相互の入出力関係が構築されており、重力変化の感知に関与していると考えられる。しかしこれらの辺縁系の間で、重力変化に対するニューロン応答のメカニズムは全く不明である。

本研究では、高次脳機能との関係を明らか

にするためのアプローチとして、ニューロンの自発放電活動を指標として、微小重力に鋭敏に反応するラット辺縁系の部位を特定することを試みた。ダイヤモンドエアーサービス社の小型ジェット機 (MU-300) を用いてパラボリックフライトを行い、成熟ウィスター雄ラットの辺縁系ニューロンの自発放電活動を測定した。フライト4日前にタングステン電極を脳内に埋め込む手術を施した (図1a)。電極に取り付けた発信器を通して、テレメトリにより、ラット脳内の辺縁系4カ所 (海馬、視床下部、歯状回、扁桃体) における細胞外ユニット活動のアナログデータを無線送信し、近傍の高感度アンテナで受信 (図1b)。アンプおよびインタフェースを介してデジタル変換データとし (図1c)、微小重力曝露およびその前後の高重力曝露、さらに離着陸を含むフライト全行程にわたってコ

ンピュータに記録し(図 1 d)、フライト実験を終了した。

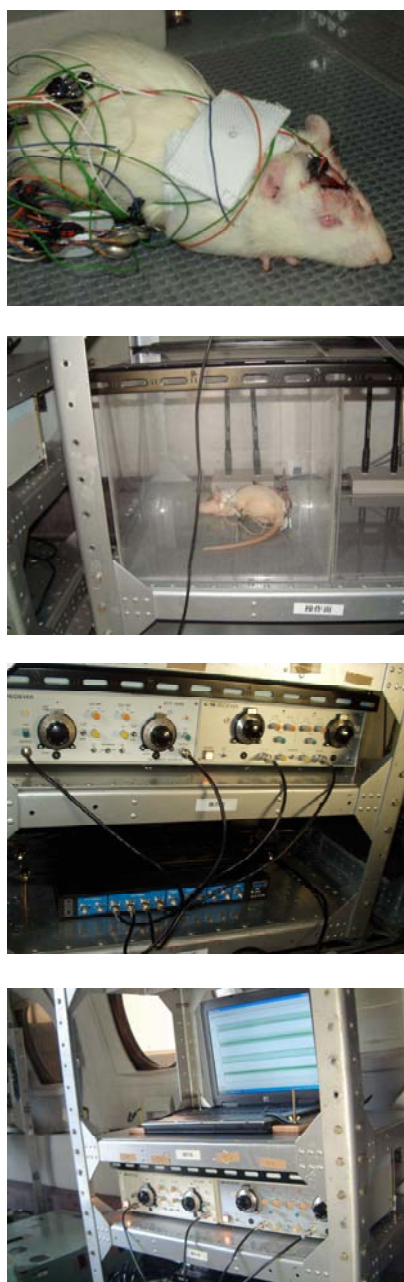


図 1 航空機に搭載したラット辺縁系の
テレメトリックシステム
上から順に

- 図 1 a 電極埋込みと送信機装備
- 図 1 b ケージ内ラットと受信用アンテナ
- 図 1 c アンプ・インタフェース
- 図 1 d パソコンへのデータ保存

結果

パラボリックフライトでは、0.1G 以下の低重力に対してラットはケージ底面より約 10cm 浮上したが、従来のラットパラボリックフライト実験テーマで報告されていたようなラットの急激な浮上およびケージ天井への衝突などは一切見られなかった。ラット辺縁系においては、海馬、視床下部、扁桃体、歯状回とそれぞれ部位特異的なニューロン活動を示した。1G 付近の通常飛行から、高重力として低重力への応答、さらに通常飛行へのリカバリーのフライト過程で、辺縁系の中でも特に視床下部での応答が、重力変化に瞬時に応答してスパイク活動が変化(増加)することが示された(図 2)。

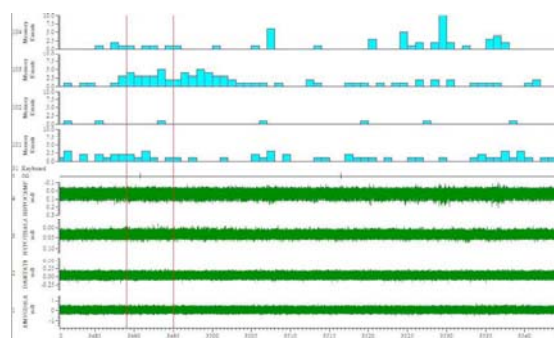


図 2 辺縁系 4 カ所における自発放電活動

ラットは対照(無電極)ラット、測定(電極装着)ラットともフライト中、低重力前の高重力、そして低重力、さらにその後の通常重力への回復期での高重力曝露の一連の過程において、大きな興奮は観察されず、比較的落ち着いた状態であった。実験システム、ハードウェアはすべての実験期間を通して正常に作動した。第 1 日目から第 3 日目までの実験期間中、すべてのフライト全行程で、ラット脳内辺縁系の 4 カ所のニューロン活動のテレメトリ記録に成功した。またフライト中の低重力曝露前後の高重力曝

露については、通常の約 2 G 曝露を避け、最大でも約 1.4 G 以下になるよう特別のフライトプログラムによって行われた。

パラボリックフライト中のラット辺縁系ニューロン活動のテレメトリ記録（図 2）は第 2 日目のフライトで、横軸は記録開始からの時間経過（秒）3489 秒から 3495 秒までの約 6 秒間 0.1 G 以下の低重力に曝露されたことを示す。下段半分のグラフはラット辺縁系 4 部位（上から順に海馬、視床下部、歯状回、扁桃体）の粗データ（ニューロンのスパイク活動、単位 μV ）を示し、上段半分のヒストグラムは下段半分の辺縁系 4 部位でのニューロン活動を毎秒当たりのスパイク頻度として示したものである。

視床下部では低重力曝露に伴い放電頻度が増加した。3 日連続の実験では第一日目のみ late response が見られ、第 2 日目あるいは第 3 日目では見られなかった。他の辺縁系 3 箇所（海馬、歯状回、扁桃体）では、低重力と関連した放電活動は認められなかった。また低重力前後に発生する高重力の影響は認められなかった。

今回のパラボリックフライト実験では、扁桃体での最大放電頻度の変化は見られなかった。スパイクの放電頻度の変化がなくても細胞内の電位変化（たとえば脱分極変化があるがスパイク閾値に達しない）は生じている可能性があるが、これを証明するためには細胞内記録が必要であり、本実験系では不可能である。またわれわれはすでに 2 G 高重力曝露により、ラット entorhinal から扁桃体への興奮性伝達が増強されること（LTP 発現）を確認しており、今回のパラボリックフライトによる微小重力曝露では扁桃体での興奮性上昇が予想されたが、結果的には微小重力による自發放電活動の変化は観察されなかった。

将来、ラットの視床下部を中心として辺縁系の間で、重力変化に対するニューロナルな信号の質的・量的変化が、どのような時間的経過で相互に関連して発現するのかを解析し、情動

や学習・記憶との関連で微小重力応答のメカニズムを明らかにする計画である。

本研究は（財）日本宇宙フォーラムの公募地上研究の助成によって行われた。