



Title	迷走神経上神経節ならびに下神経節における温度センサーの分布
Author(s)	佐藤, 匡; 今待, 賢治; 矢島, 健大 他
Citation	北海道歯学雑誌, 46, 14-17
Issue Date	2025-09-15
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/96138
Type	journal article
File Information	46_04.pdf



総 説

迷走神経上神経節ならびに下神経節における温度センサーの分布

Distribution of thermosensitive receptors in the jugular and nodose ganglia

北海道大学 大学院歯学研究院 口腔機能解剖学教室

佐藤 匡 今待 賢治

矢島 健大 高橋 茂

は じ め に

迷走神経は脳幹の延髄から起こり、頭蓋骨の頸静脈孔を通る際に迷走神経上神経節をつくり、頭蓋骨の直下にて下神経節を形成する^{1, 2)}。その周辺で、硬膜枝・耳介枝・咽頭枝などの枝を出し、その後さまざまな枝を出しながら、一部は横隔膜を抜けて腹部に達する²⁻⁴⁾。これらは胸部内臓や腹部内臓の副交感性神経支配を有するほか、喉頭部の筋を支配する運動神経を有している^{2, 4)}。さらに、上述の2つの神経節は感覚ニューロンを内包している神経節で、それぞれに異なる性質の感覚ニューロンが存在している⁵⁻⁷⁾。逆行性トレーサーを用いた研究により、この2つの神経節から送り出される感覚神経線維の分布が明らかになっている。例えば、外耳道の皮膚や咽頭に逆行性トレーサーを投与するとその多くは迷走神経上神経節のニューロンがトレースされるが、下神経節にはあまりみられない⁸⁻¹⁰⁾。一方、軟口蓋に逆行性トレーサーを投与すると、迷走神経上神経節から下神経節にわたって広い範囲のニューロンに運ばれる^{9, 11)}。また、肝臓や胃や腸に逆行性トレーサーを投与すると、迷走神経下神経節にトレースされる¹²⁻¹⁵⁾。このことから、迷走神経上神経節には三叉神経節や脊髄神経節などと同様に、体性感覚にかかわるニューロンが存在し、迷走神経下神経節のニューロンは内臓感覚を感知していることがうかがえる。感覚ニューロンでは痛覚、温度感覚など様々な感覚情報を分けて感知するためにイオンチャネルを用いており、同じ神経節内でもニューロンによって異なるイオンチャネルを有している。そこで、本稿においては迷走神経上神経節と下神経節のもつ温度センサーについて紹介させていただく。

迷走神経上神経節ならびに下神経節に分布する高温センサー

温度センサーは低温から高温まで、さまざまな温度領域に反応するものが知られているが、体温よりも高温に反応

するセンサーがいくつか報告されている。まず、43℃以上の高温で活性化するtransient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1) があげられる。TRPV1はカルシウム透過性の陽イオンチャネルであり、当初カプサイシンの受容体として1997年に発見されvanilloid receptor subtype 1 (VR1) と命名された¹⁶⁾。TRPV1は43℃以上の熱刺激の他、酸刺激、トウガラシの主成分であるカプサイシンによって活性化される^{16, 17)}。感覚神経節のニューロンはその大きさから小型・中型・大型の3つに分けられ、大きさによって異なる機能があると考えられている¹⁶⁻²⁰⁾。迷走神経上神経節では約60%のニューロンがTRPV1の免疫反応性を示し、そのほとんどが小型から中型のニューロンである^{10, 21-23)}。侵害受容マーカーであるcalcitonin gene-related peptide (CGRP) との共発現ニューロンも豊富で、侵害受容に関係しているものと示唆される¹⁰⁾。一方、下神経節では約70%のニューロンがTRPV1の免疫反応性を示し、そのほとんどが小型から中型のニューロンであるが、上神経節とは異なりCGRPとの共発現はほとんどみられない^{10, 21-23)}。TRPV1含有ニューロンについては、逆行性神経トレーサーを用いた実験手法により末梢分布が解明されている。迷走神経の感覚神経支配領域で頭頸部に着目すると、外耳道皮膚や咽頭に分布するニューロンは迷走神経上神経節に多く存在している。外耳道皮膚に分布するニューロンの約70%がTRPV1陽性細胞であるのに対し、咽頭では半数以下であった¹⁰⁾。

TRPV2はVR1の同類として発見され、当初vanilloid receptor subtype 1-like receptor (VRL-1) と1999年に名付けられた¹⁸⁾。TRPV2はTRPV1より高温の52℃以上の熱刺激や圧力に対するセンサーとして働いている^{18, 24)}。迷走神経上神経節や下神経節ではどちらも10%未満のニューロンがTRPV2を有しており、それらは中型から大型のニューロンである²⁵⁾。末梢支配は他の神経節との合算での報告が多いため詳細は割愛させていただく。

TRP channel subfamily M member 3 (TRPM3) は

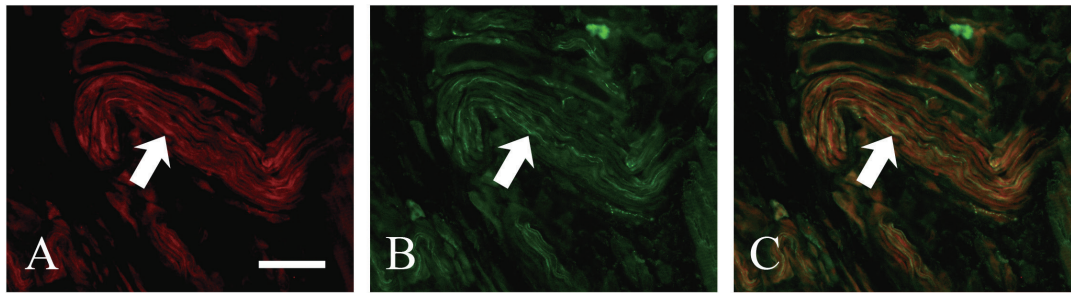


図1 外耳道におけるTRPV1 (A), CGRP (B) とmerge (C) の神経線維。TRPV1を含む神経線維が外耳道に分布し、矢印に示すTRPV1陽性神経線維はCGRPも発現している。スケールバー (A) は50 μ mを示す。(A) - (C) は同部位、同倍率である。

TRPV1とは異なるファミリーである²⁶⁾。TRPM3の明確な温度閾値はないと考えられているが、TRPM3欠損マウスの三叉神経節ニューロンはコントロールマウスに比べ43°C以上の熱刺激に応答するニューロンが減少していた²⁷⁾。このことから、TRPM3も高温に対するセンサーの一つと考えられる。迷走神経上神経節では約三分の二、下神経節では四分の三のニューロンがTRPM3を有している¹⁰⁾。これらのニューロンは主に小型から中型で、どちらの神経節でもTRPM3陽性ニューロンの約70%はTRPV1も有していた。CGRPとの共存関係では、上神経節ではTRPM3陽性ニューロンの40%以上はCGRPを有していたが、下神経節ではわずかであった¹⁰⁾。逆行性トレーサーを用いた研究により外耳道皮膚に分布するニューロンの多くはTRPM3を有していた。これらのことから、体性感覚神経を有する上神経節ではTRPM3もTRPV1と同様に熱刺激に対するセンサーとして働いていると考えられる。TRPV1と異なる点として、神経節内のニューロン以外の細胞であるサテライトグリア細胞もTRPM3を有しているが、その作用は不明である。

迷走神経上神経節ならびに下神経節に分布する低温センサー

体温よりも低い温度に応答するセンサーはTRPV1の発見から数年遅れて報告された。その一つである、TRPM8は2002年に2つのグループによって発見された^{28, 29)}。TRPM8はTRPM3と同じグループに分類されるが、8~28°Cの冷刺激に対するセンサーとして機能するほか、メントールによって活性化するイオンチャネルである。迷走神経上神経節では約10%のニューロンがTRPM8を有しているが、下神経節では発現していない²¹⁾。TRPM8陽性ニューロンは主に小型のニューロンで、CGRPとの共発現もほとんどみられない^{8, 30)}。逆行性トレーサーを用いた末梢支配を調べた研究では、咽頭での発現が多く約3割のニューロンがTRPM8を有していた⁸⁾。しかし、咽頭粘膜でのTRPM8陽性神経線維の分布密度は一様ではなく、軟口蓋の後部や咽頭と口腔との境界領域では多く分布していた⁸⁾。このこ

とから、嚥下時に体性感覚として迷走神経上神経節を介して、冷刺激を感知しているものと示唆される。

TRPチャネルの別のファミリーであるTRP ankyrin 1 (TRPA1) は2003年に冷刺激によって活性化される新しいチャネルANKTM1 (TRP-like Channel) として報告された³¹⁾。脊髄神経系や三叉神経系ではTRPM8陽性ニューロンには発現しておらず、TRPV1陽性ニューロンの一部がTRPA1を有していた。TRPA1は17°C以下の冷刺激³¹⁾のほか、マスタード³²⁾に対するセンサーとして働いている。迷走神経上神経節や下神経節では、約3割のニューロンがTRPA1を有している²¹⁾。食道に分布する下神経節ニューロンが上神経節ニューロンに比べTRPA1アゴニストに対して強く活性する報告されている³³⁾。TRPM8は下神経節で発現していないことから、TRPA1は冷刺激を内臓感覚として感知しているものと示される。さらに別のTRPチャネルのファミリーであるTRP canonical 5 (TRPC5) は25°Cから37°Cの冷刺激に対して活性化するチャネルである³⁴⁾。迷走神経下神経節では、全てのニューロンがTRPC5を有しているという報告がみられる³⁵⁾。

温度センサーを利用した臨床応用

TRPV1チャネルを活性化するカプサイシンは嚥下障害において臨床応用されている。その一つであるカプサイシン含有フィルムは、食事の前に摂取すると嚥下反射の促進効果が得られ、誤嚥のリスクが軽減される³⁶⁾。また、外耳道にカプサイシン軟膏を塗付すると、嚥下障害患者の声門閉鎖や咳反射を含む嚥下機能が改善するという報告もみられる³⁷⁾。このメカニズムとして、上述した外耳道や咽頭に軸索を伸ばしている迷走神経上神経節の感覚ニューロンが関与していることが示唆される。これらを裏付けるように、実験動物のみならず(図1)、ご遺体を用いた研究でもヒト外耳道皮膚にTRPV1陽性神経線維が観察されている³⁸⁾。さらに、外耳道の感覚神経の由来と考えられるヒト迷走神経上神経節のニューロンにもTRPV1の発現が認められた³⁸⁾。これらのことから、カプサイシン軟膏による外耳道への刺

激やカプサイシン含有フィルムによる咽頭への刺激が、周囲に分布するTRPV1含有神経を活性化し、迷走神経上神経節のニューロンを介して、嚥下反射が誘発され、嚥下障害が改善していることが示唆された。

おわりに

本稿では迷走神経の機能のうち温度感覚を感知するセンサーについて神経節での分布や末梢支配について概説した。これらのセンサーは胸部内臓や腹部内臓のほか、外耳道や咽頭など口腔顔面領域にその末梢枝を伸ばし、下神経節では内臓感覚を上神経節では体性感覚を感知し、その情報を中枢神経へ伝えているものと推察される。現在までの研究により温度センサーの分布やその機能が明らかになり、一部は臨床応用もされていることから、今後ますます応用研究がすすむことと期待される。

参考文献

- 1) Ichikawa H, Jacobowitz DM, Winsky L, Helke CJ: Calretinin-immunoreactivity in vagal and glossopharyngeal sensory neurons of the rat: distribution and coexistence with putative transmitter agents. *Brain Res* 557:316-321, 1991.
- 2) Standring S, Berkovitz BKB, Collins P, Wigley C (Eds): Neck in GRAY'S Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice ed 39, 557-565, Elsevier, London, 2005.
- 3) Sato D, Sato T, Urata Y, Okajima T, Kawamura S, Kurita M, Takahashi K, Nanno M, Watahiki A, Kokubun S, Shimizu Y, Kasahara E, Shoji N, Sasano T, Ichikawa H: Distribution of TRPVs, P2X3, and parvalbumin in the human nodose ganglion. *Cell Mol Neurobiol* 34:851-858, 2014.
- 4) Standring S, Johnson D, Shah P, Collins P, Wigley C (Eds): Mediastinum in GRAY'S Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice ed 39, 977-994, Elsevier, London, 2005.
- 5) Luts A, Uddman R, Grunditz T, Sundler F: Peptide-containing neurons projecting to the vocal cords of the rat: retrograde tracing and immunocytochemistry. *J Auton Nerv Syst* 30:179-191, 1990.
- 6) Hayakawa T, Kuwahara-Otani S, Maeda S, Tanaka K, Seki M: Calcitonin gene-related peptide immunoreactive sensory neurons in the vagal and glossopharyngeal ganglia innervating the larynx of the rat. *J Chem Neuroanat* 55:18-23, 2014.
- 7) Undem BJ, Chuaychoo B, Lee MG, Weinreich D, Myers AC, Kollarik M: Subtypes of vagal afferent C-fibres in guinea-pig lungs. *J Physiol* 556:905-917, 2004.
- 8) Sato T, Fujita M, Kano M, Hosokawa H, Kondo T, Suzuki T, Kasahara E, Shoji N, Sasano T, Ichikawa H: The distribution of transient receptor potential melastatin-8 in the rat soft palate, epiglottis, and pharynx. *Cell Mol Neurobiol* 33:161-165, 2013.
- 9) Sasaki R, Sato T, Yajima T, Kano M, Suzuki T, Ichikawa H: The distribution of TRPV1 and TRPV2 in the rat pharynx. *Cell Mol Neurobiol* 33:707-714, 2013.
- 10) Yajima T, Sato T, Shimazaki K, Ichikawa H: Transient receptor potential melastatin-3 in the rat sensory ganglia of the trigeminal, glossopharyngeal and vagus nerves. *J Chem Neuroanat* 96:116-125, 2019.
- 11) Ichikawa H, Sugimoto T: Peptide 19 in the rat vagal and glossopharyngeal sensory ganglia. *Brain Res* 1038:107-12, 2005.
- 12) Ellison JP, Clark MG: Retrograde axonal transport of horseradish peroxidase in peripheral autonomic nerves. *J Comp Neurol* 161:103-113, 1975.
- 13) Lundberg JM, Dahlström A, Larsson I, Pettersson G, Ahlman H, Kewenter J: Efferent innervation of the small intestine by adrenergic neurons from the cervical sympathetic and stellate ganglia, studied by retrograde transport of peroxidase. *Acta Physiol Scand* 104:33-42, 1978.
- 14) Carobi C: Vagal afferent innervation in regenerated rat liver. *Experientia* 46:50-53, 1990.
- 15) Osman S, Tashtush A, Reed DE, Lomax AE: Analysis of the spinal and vagal afferent innervation of the mouse colon using neuronal retrograde tracers. *Cell Tissue Res* 392:659-670, 2023.
- 16) Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389:816-824, 1997.
- 17) Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AI, Julius D: The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 21:531-543, 1998.
- 18) Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M, Brake AJ, Julius D: A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature* 398:436-441, 1999.
- 19) Ichikawa H, Sugimoto T: VRL-1-immunoreactive primary sensory neurons in the rat trigeminal nervous system. *Neuroscience* 101:719-725, 2000.

- 20) Ichikawa H, Sugimoto T: The co-expression of VR1 and VRL 1 in the rat vagal sensory ganglia. *Brain Res* 980:293-296, 2003.
- 21) Hondoh A, Ishida Y, Ugawa S, Ueda T, Shibata Y, Yamada T, Shikano M, Murakami S, Shimada S: Distinct expression of cold receptors (TRPM8 and TRPA1) in the rat nodose-petrosal ganglion complex. *Brain Res* 1319:60-69, 2010.
- 22) Sato T, Yajima T, Saijo S, Shimazaki K, Nishitani T, Hoshika T, Nishitani Y, Ichikawa H, Mizoguchi I, Fukunaga T: Distribution of alpha-synuclein in the rat cranial sensory ganglia, and oro-cervical regions. *Ann Anat* 238:151776, 2021.
- 23) Sato S, Sato T, Yajima T, Tachiya D, Takahashi T, Nogami S, Saito M, Yamauchi K, Ichikawa H: Distribution and anti-nociceptive function of endomorphin-1 in the rat cranial sensory ganglia. *Biomed Res* 45:77-89, 2024.
- 24) Muraki K, Iwata Y, Katanosaka Y, Ito T, Ohya S, Shigekawa M, Imaizumi Y: TRPV2 is a component of osmotically sensitive cation channels in murine aortic myocytes. *Circ Res* 93:829-38, 2003.
- 25) Ichikawa H, Sugimoto T: Co-expression of VRL-1 and calbindin D-28k in the rat sensory ganglia. *Brain Res* 924:109-112, 2002.
- 26) Grimm C, Kraft R, Sauerbruch S, Schultz G, Harteneck C: Molecular and functional characterization of the melastatin-related cation channel TRPM3. *J Biol Chem* 278:21493-21501, 2003.
- 27) Vriens J, Owsianik G, Hofmann T, Philipp SE, Stab J, Chen X, Benoit M, Xue F, Janssens A, Kerselaers S, Oberwinkler J, Vennekens R, Gudermann T, Nilius B, Voets T: TRPM3 is a nociceptor channel involved in the detection of noxious heat. *Neuron* 70:482-494, 2011.
- 28) McKemy DD, Neuhausser WM, Julius D: Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 416:52-58, 2002.
- 29) Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, Earley TJ, Dragoni I, McIntyre P, Bevan S, Patapoutian A: A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 108:705-715, 2002.
- 30) Staaf S, Franck MC, Marmigère F, Mattsson JP, Ernfors P: Dynamic expression of the TRPM subgroup of ion channels in developing mouse sensory neurons. *Gene Expr Patterns* 10:65-74, 2010.
- 31) Story GM, Peier AM, Reeve AJ, Eid SR, Mosbacher J, Hricik TR, Earley TJ, Hergarden AC, Andersson DA, Hwang SW, McIntyre P, Jegla T, Bevan S, Patapoutian A: ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell* 112:819-829, 2003.
- 32) Jordt SE, Bautista DM, Chuang HH, McKemy DD, Zygmunt PM, Högestätt ED, Meng ID, Julius D: Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature* 427:260-265, 2004.
- 33) Brozmanova M, Ru F, Surdenikova L, Mazurova L, Taylor-Clark T, Kollarik M: Preferential activation of the vagal nodose nociceptive subtype by TRPA1 agonists in the guinea pig esophagus. *Neurogastroenterol Motil* 23:e437-e445, 2011.
- 34) Zimmermann K, Lennerz JK, Hein A, Link AS, Kaczmarek JS, Delling M, Uysal S, Pfeifer JD, Riccio A, Clapham DE: Transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 5 (TRPC5) is a cold-transducer in the peripheral nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:18114-18119, 2011.
- 35) Glazebrook PA, Schilling WP, Kunze DL: TRPC channels as signal transducers. *Pflugers Arch* 451:125-30, 2005.
- 36) 後藤拓朗, 村田尚道, 前川享子, 神田ゆう子, 小林幸生, 森 貴幸, 宮脇 卓也, 江草 正彦: カプサイシン含有フィルム摂取による嚥下反射促進効果. *日摂食嚥下リハ会誌* 17:209-216, 2013.
- 37) Kondo E, Jinnouchi O, Ohnishi H, Kawata I, Nakano S, Goda M, Kitamura Y, Abe K, Hoshikawa H, Okamoto H, Takeda N: Effects of aural stimulation with capsaicin ointment on swallowing function in elderly patients with non-obstructive dysphagia. *Clin Interv Aging* 9:1661-1667, 2014.
- 38) Atsumi K, Yajima T, Tachiya D, Kokubun S, Shoji N, Sasano T, Ichikawa H, Sato T: Sensory neurons in the human jugular ganglion. *Tissue Cell* 64:101344, 2020.