

縫線核破壊および神経毒投与による セロトニン減少のサーカディアンリズム発達への影響

高橋 清 久 (国立精神・神経センター疾病研究第三部)
大井 健 (国立精神・神経センター疾病研究第三部)
林 綱 治 (東京都神経研解剖発生)

小児自閉症では睡眠覚醒リズムの発達障害が認められている。一方、サーカディアンリズムの発現には視交叉上核が必須のものであることが、動物実験から知られている。この核には中脳の縫線核からのセロトニン系神経終末が豊富に存在している。そこでセロトニン系がサーカディアンリズムの発達に重要な役割を演じている可能性が考えられるため、幼若期中脳縫線核を外科的あるいは薬理的に破壊し、数種のサーカディアンリズムの発達を観察した。

1. 方法

飼育室にてスプラグドリー系ラットを交配せしめ、出生後5日目の新生児の背側または腹側縫線核を熱凝固により破壊した。また同じ時期に5,7-Dehydroxytryptamine(5,7-DHT)50UGを側脳室に投与し、セロトニン系神経終末部の破壊を行なった。離乳前後より自発行動量、飲水量、摂食量、コルチコステロン分泌などのリズムを計測した。自発行動量の測定には室町器械製アニメックスオートを用い、血中コルチコステロンの測定には蛋白質結合法を用いた。採血は尾部先端切開法により行ない、同一ラットを繰り返し使用した。

生後4および8週令で脳を取り出し、脳内特殊部位でのセロトニン含量を高速液体クロマトグラム法にて計測した。

2. 結果

セロトニン含量

背側縫線核破壊ラットでは前頭葉皮質および線条体で80%、視床下部で50%の低下を認めた。一方、腹側縫線核破壊ラットでは海馬で75%、前頭葉皮質で30%、線条体および視床下部で50%の低下をみた。ところが偽手術

群においても、線条体で50%、前頭葉皮質および海馬で70-75%の低下があり、偽手術が背側あるいは腹側縫線核に損傷をあたえている可能性が示唆された。また、5,7-DHT処置ラットでも部位によって差があったが、50-90%のセロトニン含量の低下が認められた。行動リズム

生後4-5週令で自発行動リズムをアニメックスオートを用いて測定したところ、三群とも暗期で80%以上の運動量を示し、明らかな明暗リズムが認められた。しかし、背側縫線核破壊ラットでは一日の全行動量は偽手術群と有意差は認められなかったものの、明期において破壊群がコントロール群に比べ、行動量が有意に多かった。これに対し、腹側縫線核破壊ラットおよび5,7-DHT処置群では全行動量、明期および暗期での行動量ともに対照群と有意差はなかった。明暗リズムという点では三群ともあきらかに暗期で80%以上の運動量を示し、正常なリズムが認められた。

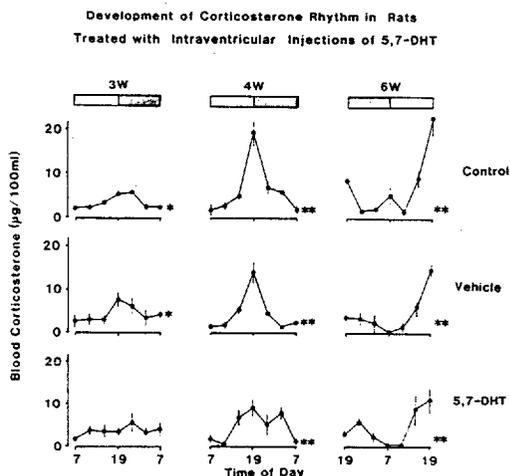
飲水リズム

生後6週令および4-5月令で飲水リズムを計測した。いずれの群でも明らかな明暗リズムが認められ、暗期の飲水量は一日の80%以上を占めた。ところが、二回の測定時ともに背側縫線核破壊ラットでは偽手術群に比べ、また腹側縫線核破壊ラットでは全く手術をおこなわなかった群(正常対照群)に比べ一日量および暗期の飲水量に有意の低下がみられた。腹側縫線核破壊ラットの偽手術群でも正常対照群に比べ有意の減少を示し、破壊群に対して6週令では有意に多い飲水量を示したが、4月令では有意差が認められなかった。一方、5,7-DHT処置ラットでは対照群にくらべ全く差が認められず、縫線核破壊ラットと比べ極めて対照的であった。

副腎皮質ホルモン分泌リズム

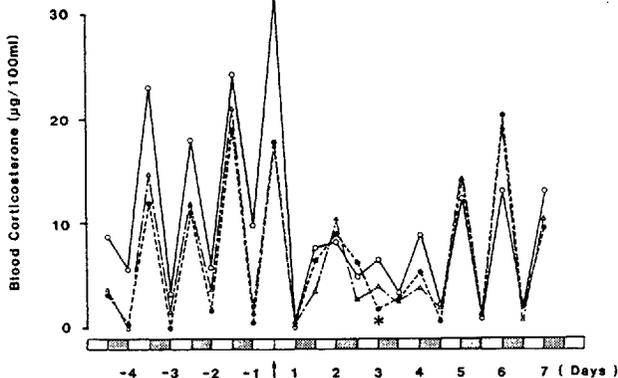
生後6-10週令でコルチコステロン分泌リズムを調べたところいずれの群でも振幅、位相ともに対照群と変わらぬパターンが認められ(第一図)

た。ところが5,7-DHT処置ラットで生後3,4,6週と週令をおってみてみると、偽手術群および正常対照群が3週ですでにリズムが発現しているのに対して処置群では4週で初めてリズムが出現し、リズム発達のおくれを示した。



第一図 5,7-DHT 処置ラットのコルチコステロンリズムの発達
 正常対照群(上段)、溶媒投与群(中段)、5,7-DHT投与群(下段)の生後3,4,6週令における、血中コルチコステロンレベルの24時間変動。星印はANOVAにより有意差がみとめられたものを示す。

Re-entrainment of Blood Corticosterone Rhythm after acute Reversal of Lighting Cycle



第二図 明暗逆転後のコルチコステロンリズムの再同調
 正常対照群(白丸実線)、溶媒投与群(三角破線)、5,7-DHT投与群(黒丸点線)三群のコルチコステロンレベルの昼夜差の変化。矢印の時点を明暗を逆転している。前二群は三日目で暗期開始時のレベルが明期開始時のレベルより有意に高いが、5,7-DHT 処置群では低値を示しており(星印)、リズムの再同調が遅れている。

明暗逆転への再同調

明暗リズムを急激に逆転し、新たな明暗に対するリズムの再同調を飲水行動を指標として観察した。背側および腹側縫線核破壊群では対照群に比べ（後者では正常対照群）、再同調に1-2日の遅れがみられた。しかし、5,7-DHT処置群ではそれが認められず、対照群、処置群ともに明暗の逆転後4日後に再同調が認められた。ところが、コルチコステロン分泌リズムを指標とした場合には5,7-DHT処置群でもあきらかに一日のおくれが認められた。（第二図）

3. 考察

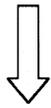
本実験で外科的破壊によった場合でも、神経毒による破壊でもセロトニン系への侵襲はサーカディアンリズムの発現を阻止することはなかった。従って、セロトニンがリズム発現に必須のものであるとは考えられない。

しかしながら、両群ともいくつかの計測値に異常が認められ、これらの処置が正常な行動発現へ影響を持つことが明らかにされた。もっとも特徴的なことは、縫線核破壊群で飲水量の低下が長期にわたって見られたことである。腹側縫線核破壊の偽手術群でもこれがみられたことは、電極の挿入という操作によって背側縫線核が部分的に破壊された結果であろう。それは偽手術群でセロトニン含量が、特に線条体で低下していた事実からも考えられることであり、組織学的検索でも一部に破壊像が認められた。これにたいして5,7-DHT処置ラットでは飲水量の低下は認められなかった。この事実は縫線核破壊群に見られた飲水量の低下がセロトニンの低

下以外の要因によるものであることを示唆している。近年Wallacelindは縫線核とSubfornical Organとの間にアンギオテンシンニューロンとセロトニンニューロンのサーキットが存在することを示しており(Wallacelind R. Brain Res 384:250-261)、縫線核破壊がこのアンギオテンシンニューロンを破壊し、その結果飲水量が低下したという可能性が考えられる。

明暗を急激に逆転したさいに飲水リズムの逆転に縫線核破壊群で遅延がみられたが、5,7-DHT処置群では対照群とのあいだに差が認められなかった。このことも新しい明暗サイクルへの同調がセロトニン系以外の要因が関与していることを示唆している。しかしながら、コルチコステロンリズムに関しては、5,7-DHT処置ラットで再同調のおくれを認めたことから、セロトニン系も同調機構に関与している可能性は十分であろう。

5,7-DHT処置ラットでコルチコステロンリズムの発現に遅れがみられたことは、セロトニン系がこのリズムの発現に重要な役割を演じていることを示唆している。Bankyらは、5,7-DHTを視交叉上核に直接投与した際には、コルチコステロンリズムの発現がみられないことを報告している。(Banky et al. Brain Res 369:119-124, 1986)またこの現象はコルチコステロンに限って見られるもので、他のホルモンのリズムにはみられなかったという。今回の実験ではコルチコステロンリズムの消失はなかったが、その発現が遅れたことはBankyらの報告と軌をいつにする所見と思われる。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



小児自閉症では睡眠覚醒リズムの発達障害が認められている。一方、サーカディアンリズムの発現には視交叉上核が必須のものであることが、動物実験から知られている。この核には中脳の縫線核からのセロトニン系神経終末が豊富に存在している。そこでセロトニン系がサーカディアンリズムの発達に重要な役割を演じている可能性が考えられるため、幼若期に中脳縫線核を外科的あるいは薬理的に破壊し、数種のサーカディアンリズムの発達を観察した。