

脳幹の化学刺激と筋緊張の抑制

森 茂 美 (旭川医科大学医学部第二生理)

高草木 薫 (旭川医科大学医学部第二生理)

松 山 清 治 (旭川医科大学医学部第二生理)

自閉症児では睡眠リズムの異常や姿勢・歩行運動を含めた運動異常の発現することが報告されている。睡眠リズムについてみると、rapid eye movement sleep (REM-sleep)は脳波の覚醒波と四肢筋の atonia で特徴づけられる (REM-sleep with atonia)。この現象に対して最近になると REM-sleep without atonia という現象が注目されている。Hendrick, Morrison と Mann (1982) らはネコで橋の一部に傷害を加えると、ネコが REM-sleep 様の脳波などを示すのに、立ち上がり歩行運動することを報告している。またヒトでも REM-sleep with atonia に似た病像を呈することが観察されている (Hobson, personal Communication)。私共はこれまで除脳ネコ decerebrate cat を用いて歩行運動や姿勢制御に関連する脳幹や脊髄の神経機構を解析してきた。そして脳幹の中に筋トーマスの抑制を誘発する神経機構が存在することを、神経解剖学的立場として機能神経生理学的立場から同定することに成功している。除脳ネコでこの神経機構を activate すると atonia が誘発できる。私共が同定したこの神経機構は REM-sleep 中にみられる atonia との関連において最近注目を集めている (Morrison と Reiner; 1985, Hobson, Lydic と Baghdoyan; 1986, Mori と Ohta, 1986)。本報告では私共が同定した筋トーマスの抑制神経機構に焦点を絞り、その神経解剖学的・機能神経生理学的特徴について報告する。

1. 神経解剖学的解析

同定できた神経機構は図1Aのようにまとめられる。吻側橋網様核 nucleus reticularis pontis (PoO) にある一部の細胞群は、

その下行性軸索を橋中心被蓋野の背側部 dorsal part of tegmental field in the pons (DTF) を介して延髄の巨大細胞性網様核 nucleus reticularis gigantocellularis (Gc) に投射する。さらに Gc 核の細胞は腰髄レベルまで下行性軸索を投射する。これらの成績は逆行性および選択的な順行性標識物質である HRP や PHA-L (phaseolus vulgaris leucoagglutinine) を用いて得たものである (Ohta, Kimura と Mori, in preparation)。またこの図に示していないが左側の PoO 核に PHA-L を注入すると、右側の PoO 核部位にも投射線維が同定できる。また一側の Gc 核に HRP を注入すると、反対側の PoO 核部位により多くの細胞が標識される。またその場合に標識細胞のほとんどが中型・小型の細胞であった。このような神経機構の特徴から、一側の PoO 核を activate すると両側性の効果が得られることが推定される。なお神経細胞や神経線維の標識実験は中枢無傷ネコで行なったが、筋トーマスの抑制現象は除脳ネコを用いて解析したので、脳幹に焦点を合わせてその神経機構を模式的に示した。

2. 電気生理学的解析

この解析は除脳ネコで行なった。除脳ネコの頭部を脳定位固定装置に固定し、ネコに反射直立姿勢をとらせた (Sakamoto, Atsuta と Mori, 1986)。その際に後肢に発生する筋トーマスの大きさは、force transducer で計測される床反力と後肢の代表的な抗重力筋から記録される EMG で測定した (図1B)。この状態で橋中心被蓋野の背側部 DTF を連続微小刺激すると long-lasting suppression

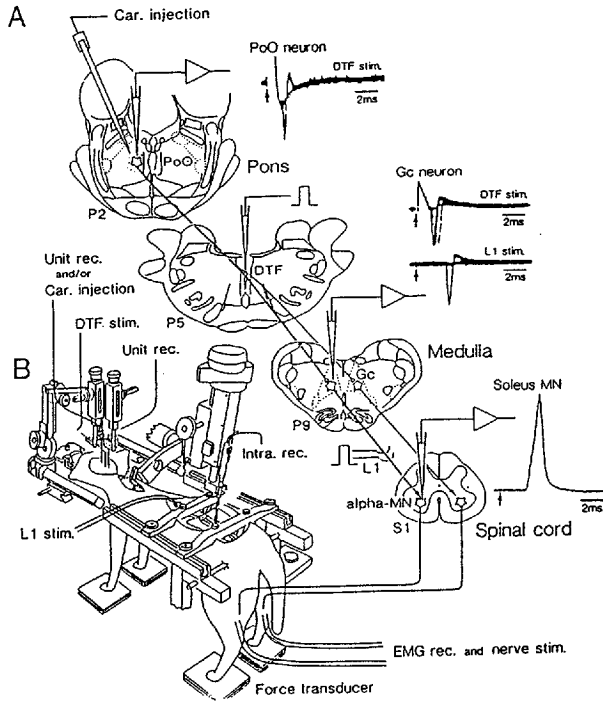


図1 筋トーンの抑制機構

A: 脳幹・脊髄の神経機構と神経生理学的に同定できたPoO細胞およびGc細胞の発射様式。

このGc細胞はDTF部位の単一刺激で順行性に、腰髄L1部の刺激で逆行性に応答した。

B: 実験方法の模式図。 脳幹のニューロン活動および後肢筋支配アルファ運動細胞の活動は、除脳ネコに誘発される姿勢変化との対応において解析した。

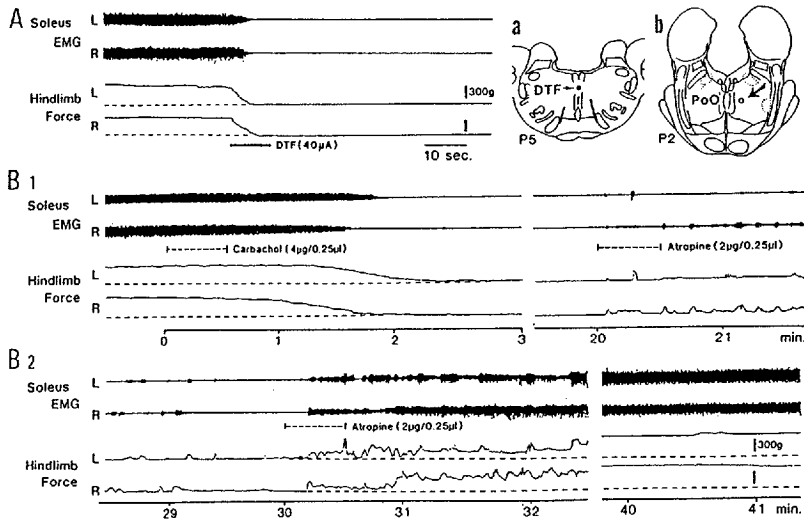


図2 筋トーンのsettingにおよぼす電気刺激と化学刺激の効果

A: 電気刺激で誘発される抑制効果

B: 化学刺激で誘発される抑制効果。 B1およびB2の記録は連続記録の一部である。挿入図のa、bに電気刺激部位(DTF)およびcarbacholの注入部位(PoO)を示した。

of postural muscle tone (atonia) が後肢に誘発できる (Moriら, 1982)。DTF部位を同定した後に、PoO細胞やGc細胞の活動電位を細胞外から導出し、DTF部位に単発刺激を加えると、PoO細胞は逆行性 antidromic に発射する。なおGc細胞は第一腰髄に刺激を加えると逆行性にも応答する (図1Aの挿入図)。この応答潜時から脊髄投射線維の伝導速度は平均約92m/秒と推定された。また図1Bの状態、後肢筋内の神経線維を選択的に刺激することにより、アルファ運動細胞を逆行性に fire させ、またその target muscle を同時に同定できる。これらの成績は神経解剖学的に推定される筋トーンの抑制機構を電気生理学的な立場からも追跡したものである。

3. 機能神経生理学的解析

1.2.の成績から筋トーンの抑制系を構成するその起始細胞群 cells of origin はPoO核部に存在することが明らかになった。またその場合PoO核細胞の一部は cholinceptive and cholinergic であることが推定されている (Kimuraら, 1981)。この点に注目して long-lasting cholinomimetic agent resistant to acetylcholinesterases である carbachol を一側PoO核内に focal injection してみた。この方法は一般に chemical microstimulation と呼ばれる。Injectionした量は $1.6 \mu\text{g}/0.1 \mu\text{l}$ から $4.0 \mu\text{g}/0.25 \mu\text{l}$ である。単純な計算によると、この injection量では150-250ケの cholinceptive なPoO細胞が activate されるものと考えられる。この実験では第一に chemical microstimulation で誘発される効果を electrical microstimulation で誘発される効果と比較し、第二に carbachol-induced effects が atropine sulfate の focal injection で阻害されるのかどうか解析した。

図2は同一の除脳ネコから得た代表的な成績である。実験条件は図1Bと同様である。除脳ネコは反射直立時に体幹を支えるだけの筋ト-

ーンを発生する。そのとき両側後肢のヒラメ筋は持続的な発射活動を示し、その筋活動に対応したレベルの床反力を発生する (図2A)。その状態で橋中心被蓋野の背側部DTFを連続微小刺激すると (aの矢印部)、筋活動は両側性にゆっくりと抑制され床反力も減少する。抑制された筋トーンのレベルはDTFの刺激を止めても回復しない。すなわち long-lasting suppression of postural muscle tone (atonia) が誘発された。約2分後に耳介刺激 pinna stimulation を連続して加えるとこの抑制効果は次第に消失し、筋トーンのレベルはDTF刺激前のレベルに回復した (図B1の最初の部分)。次にこの状態で右側PoO核部位に carbachol を約30秒の時間経過で focal injection した。注入側のヒラメ筋活動と床反力のレベルは Carbachol の注入終了後に次第に減弱し、約1分30秒後に筋活動は完全に消失した。そして左側ヒラメ筋活動と床反力も右側肢の変化に対応しながら次第に抑制され減弱した。このように両側後肢の筋トーンは carbachol の注入開始から2分30秒後以内に完全に抑制された。この状態では耳介刺激を加えても筋トーン上に何の促進効果も誘発できなかった。

次に atropine sulfate の効果を解析した (図2B1)。 $2 \mu\text{g}/0.25 \mu\text{l}$ の atropine を carbachol の注入部位に約20分後、30分後に focal injection した。またこのとき耳介刺激も併用した。第一回目の atropine 投与時、耳介刺激により両側ヒラメ筋には twitch-like contraction が誘発された (図2B1)。しかしこの筋収縮は断続的であった。第二回目の atropine 投与時にも第一回目と同様な耳介刺激を加えた。この場合に twitch-like contraction の強さとその頻度は有意に増加し、tetanic contraction の状態に近くなった (図2B2)。そして約40分後に両側後肢の筋トーンは carbachol 注入開始前のレベルまで回復した。そしてこの状態は耳介刺激を併用しなくとも持続した。この成績は carbachol が PoO細胞を selective に activate したこと、また atropine

sulfateはcarbacholのcompetitive antagonistであることから、atropineはcarbacholの作用を阻害する方向に働き、その結果筋トーンスはCarbachol注入前のレベルまで回復したものと考えられる。この推定はcarbacholの投与前には比較的silentであったPoO細胞やGc細胞が、一側PoO核内へのcarbacholのfocal injectionでそれらの発射頻度をtonicに増加すること、またそれらの効果はatropine sulfateのfocal injectionで抑制されるという実験成績からも支持される。

考察

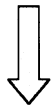
1. 除脳ネコを実験モデルとしてpostural muscle toneのlong-lasting suppressionを誘発する脳幹の神経機構が同定できた。この神経機構からの最終出力路は延髄の巨大細胞性網様核nucleus reticularis gigantocellularisから始まる腹側網様体脊髄路ventral reticulospinal tractである。この出力路とREM-sleep with atoniaの際のpostural suppressionを誘発する出力路が、その一部を共有するの否かについては今後の解析を必要とする。しかしREM-sleep without atoniaは橋の吻側

網様核部nucleus reticularis pontis oralisを破壊すると発現する。そしてこの部には筋トーンスの抑制系を構成する起始細胞が存在している。これらの成績を総合すると、REM-sleep with atoniaの際に、今回報告した抑制系が機能している可能性が考えられる。

2. 吻側橋網様核中にfocal injectionしたcarbacholはムスカリン様アセチルコリン受容体muscarinic acetylcholine receptor mACh-Rの中でも、とくにM2 receptorに対して強く作用している可能性が考えられる。このようなmACh-Rは主として副交感神経支配器官の細胞膜上に存在して、副交感神経の興奮によりその末梢から遊離されたAChと結合してその細胞に反応をひきおこす。しかし最近ではmACh-Rが器官臓器ばかりではなく中枢神経系においても多量に存在し、それらが運動機能・摂食行動・体温調節に関与していることが明らかにされつつある。またムスカリン様伝達が学習・記憶のメカニズムにおいても重要であるという考え方が出されている。したがって本研究で試みたchemical stimulationなどの解析手法は、異常運動の発現機序を解析するための新しい研究手法になるものと考えられる。

参考文献

- 1) Hendricks, J.C., Morrison, A.R. and Mann, G.L. (1982) Different behaviors during paraboxical sleep without depend on pontine lesion site, *Brain Research* 239;81-105
- 2) Morrison, A.R. and Reiner, P.B. (1985) A dissection of paradoxical sleep In: *Brain Mechanisms of sleep*. ed. D.R. McGinty, et al. pp.97-110, Raven Press, New York
- 3) Hobson, J.A., Lydic, R. and Baghdoyan, H.A. (1986) Evolving concepts of sleep cycle generation: From brain centers to neuronal populations. *Behavioral and Brain Sciences* 9;371
- 4) Mori, S. and Ohta, V. (1986) Proposed model of postural atonia in a decerebrate cat. *Behavioral and Brain Sciences* 9;415
- 5) Sakamoto, T., Atsuta, Y. and Mori, S. (1986) Long-lasting excitability changes of solues a-motoneuron induced by midpontine stimulation in decerebrate, standing cat. *Journal of Neurophysiology* 55;449-468
- 6) Mori, S., Kawahara, K., Sakamoto, T., Aoki, M. and Tomiyama, T. (1982) Setting and resetting of level of postural muscle tone in decerebrate cat by stimulation of brain stem. *J. Neurophysiol.* 48;737-748
- 7) Kimura, H., McGeer, P.L., Peng, J. H. and McGeer, E.G. (1981) The central cholinergic system studied by choline acetyltransferase immunohistochemistry in the cat. *Journal of Comparative Neurology* 200:151-201



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



自閉症児では睡眠リズムの異常や姿熱・歩行運動を含めた運動異常の発現することが報告されている。睡眠リズムについてみると、rapid eye movement sleep(REM-sleep)は脳波の覚醒波と四肢筋の atonia で特徴づけられる(REM-sleep with atonia)。この現象に対して最近になると REM-sleep without atonia という現象が注目されている。Hendrick, Morrison と Mann(1982)らはネコで橋の一部に傷害を加えると、ネコが REM-sleep 様の脳波などを示すのに、立ち上がり歩行運動することを報告している。またヒトでも REM-sleep with atonia に似た病像を呈することが観察されている(Hobson, personal Communication)。私共はこれまで除脳ネコ decerebrate cat を用いて歩行運動や姿熱制御に関連する脳幹や脊髄の神経機構を解析してきた。そして脳幹の中に筋トーヌスの抑制を誘発する神経機構が存在することを、神経解剖学的立場そして機能神経生理学的立場から同定することに成功している。除脳ネコでこの神経機構を activate すると atonia が誘発できる。私共が同定したこの神経機構はREM-sleep中にみられる atonia との関連において最近注目を集めている(Morrison と Reiner; 1985, Hobson, Lydic と Baghdoyan; 1986, Mori と Ohta, 1986)。本報告では私共が同定した筋トーヌスの抑制神経機構に焦点をしばり、その神経解剖学的・機能神経生理学的特徴について報告する。