

大脳皮質の生後発達とセロトニン線維

滋賀医科大学解剖学教室、内科学教室*

前田 敏 博 藤 宮 峯 子 木 村 宏

脳内モノアミンの機能を考えるとき、神経伝達物質あるいは修飾物質として興奮の伝達に関与するもの、神経ホルモンとして液性情報の伝達に関与するもののほかに、神経機構の形成・発達に関与することが挙げられる。最後の考えについて、かなり長い議論を経たが結論はでない。

現在までの研究をふり返ってみると、ある発達段階においてアミンを除去すると、その後どのような異常が脳内に起るかを追求めた。そして形態学的異常を中心にその有無を議論した。ところが、はっきりとした異常が認められたのは、最終結果ではなく、発達の過程であった。これは方法論的な問題もあるが、アミンの意義そのものを示していると考えられ、より高次の神経機能の発達との関係を示唆している。

一方、この分野の研究はすべてカテコラミンについて行われて来た。カテコラミン、なかんずくノルアドレナリンの働きは、成体においても慢性、非特異的な面が強い。それに対しもう一つの脳内モノアミンであるセロトニンは特異的、必須的な働きを示す場合が多い。したがってセロトニンと脳の発達との関係を研究できれば、かなり具体的な事実をつかむであろうことが期待できる。

最近の免疫組織化学の発達によって、セロトニンニューロンの全貌を可視化することができるようになり、上記研究を具体化することが可能となった。そこで本研究では、まず正常の脳発達においてセロトニン入力、如何なる過程と関連しているかを調べることを目的とした。前述のように、アミン入力は脳の発達の過程と強く関係していることが想像されるからである。ある特定の発達過程との関係をつかむことができれば、つぎの段階としてこの兩者について実験的研究を行い、より高次の神経機構の発達との関係を追求することが予定できる。

研究計画

動物としては正常マウスを用い、生直後から生後10日までの動物の脳を、セロトニン免疫組織化学で染色し、とくに大脳皮質へのセロトニン入力線維の分布、性状について、光学顕微鏡ならびに電子顕微鏡を用い詳細に観察する。その結果にもとづく実験的研究は次年度行う。

研究経過

胎児を含めて未熟動物脳の免疫組織化学を理想的に行うために、固定から染色に至るまでの多数のステップを検討し、一次抗体を数万～数十万倍に稀釈して用い得る特異的染色法を確立した。なお、抗体の特異性がセロトニンのホルムアルデヒド縮合物質：βカルボリンに対して最も高いことを確認し、この性質を利用して抗体の産生および組織の固定法を考案した。

この方法を用い染色されたセロトニンは、縫線核群の細胞体と脳・脊髄内のいたるところに発達しつつある線維として認められた。大脳皮質を生後日数を追ってこまかく観察し、領域によって異なる層に、ある時期だけ一過性に濃密な線維集団を作り、その後慢性分布に変わり成熟像に近づいて行く事を発見した。そこで今回は、大脳皮質の知覚運動野のうち、前背側部と後外側部の両野における生後変化を検討した。

研究結果

胎生時すでに大脳内に進入していたセロトニン線維は、生後太い線維となって皮質下板内を接線方向に走り、前頭葉から後頭葉へ、また頭頂葉から側頭葉への二方向へ順次分布して行くが(図1a)、その出現や集中の部位、時期などは領野により異なる。

知覚運動野前背側部

大脳皮質中でもっとも早く（生後3日）皮質板下層に進入し、そこで濃密な線維叢を作る（図2 a、b）。外側部への移行部では、まだ皮質下板内にも線維束がみられるので、内側部では表層（皮質板下層）のみに、かつ外側部ではそれに加えて下層（皮質下板）の2層の線維叢がみられる。

生後5日になると、下層のものは細く疎になり、皮質板のもののみが残る（図3 b）。そのころになるとその層に匹敵して細胞層が分離して来、7日になるとより明瞭となり、その下層の細胞とはっきり区別され第四層として分類できるようになる。セロトニン線維は依然として叢をなすが、5日に比して繊細な終末となる（図4 a）。

生後10日になると第四層の細胞層は完成した観を呈し、一方セロトニン線維は完全に細い疎なものとなり叢としては認められなくなる（図5）。

知覚運動野後外側部

前内側部に比べ皮質板への進入は遅れ、3日ではその一部がみられるにすぎないが（図2 a）、5日になると皮質板のみに集中してみられる（図3 a）。こ

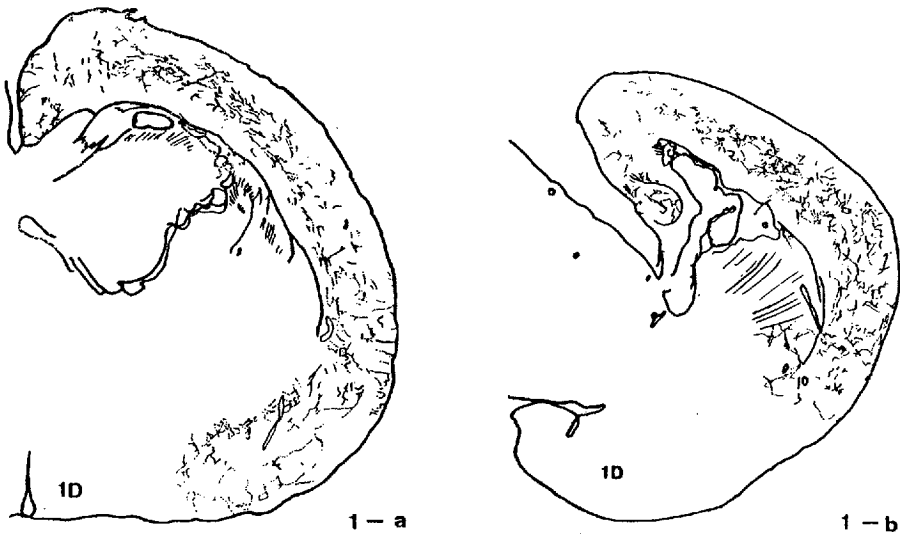
の領野の線維叢は特徴的で、一塊りづつ不連続に存在し、いわゆるバレル構造をなしている。

7日になると、この層の細胞集団がかなり明確に分離できるようになり、セロトニン線維終末は細くなるがバレル構造を持続する（図4 b）。

生後10日になると、バレル細胞集団に対するセロトニン線維終末は細く疎となり、特別な叢としては認められなくなる（図5）。

以上の結果をまとめると、両領野とも第四層形成時に一過性の濃厚なセロトニン入力がかかることになる。とくに知覚運動野の後外側部での第四層は、バレル様細胞集団をなして、その一塊りは口周囲のヒゲの一本に対応したものであることがよく知られている。つまり第四層は知覚入力を視床よりもっとも濃厚に受けるところである。

とくに知覚領野における神経回路の発達には、その過程において知覚入力が必要な役割を果たすとされている。したがって、今回調べたマウス大脳皮質の知覚運動野第四層も、その発達初期の過程で知覚入力の影響を強く受けている筈である。形態学的に第四層が分離し、あるいは細胞集団をなす過程には、



図一 生後1日マウス脳前頭断(a)と矢状断(b)におけるセロトニン線維。線維は皮質下板を接線方向に走り、若干のものは皮質板下層に進入しつつある。カメラランダ。

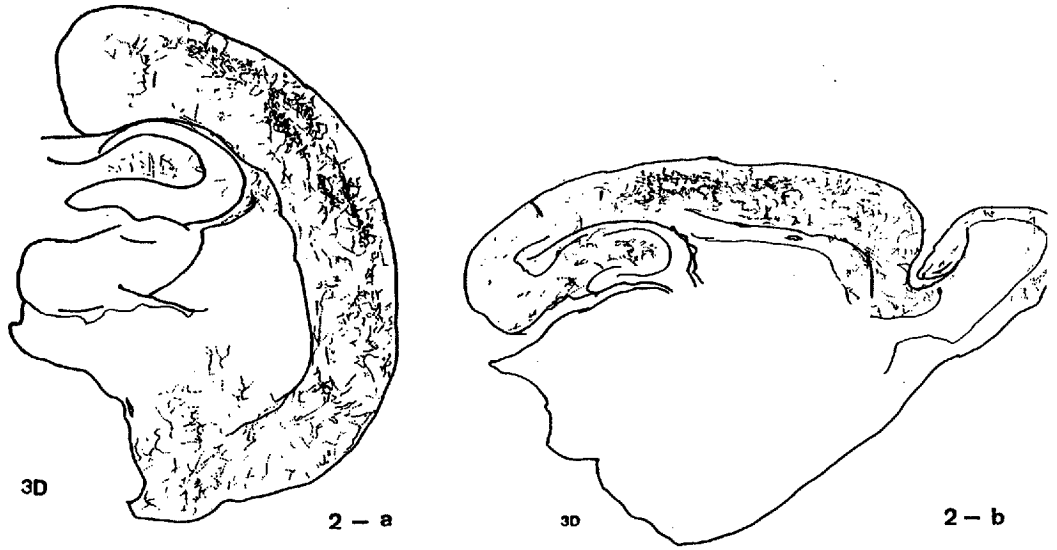


図-2 生後3日マウス脳前頭断(a)と矢状断(b)におけるセロトニン線維。知覚運動野前背側部では線維は皮質板下層に叢を作り、その外側は2層に分れた叢がみられ移行時期と思われる。カメラルンダ。

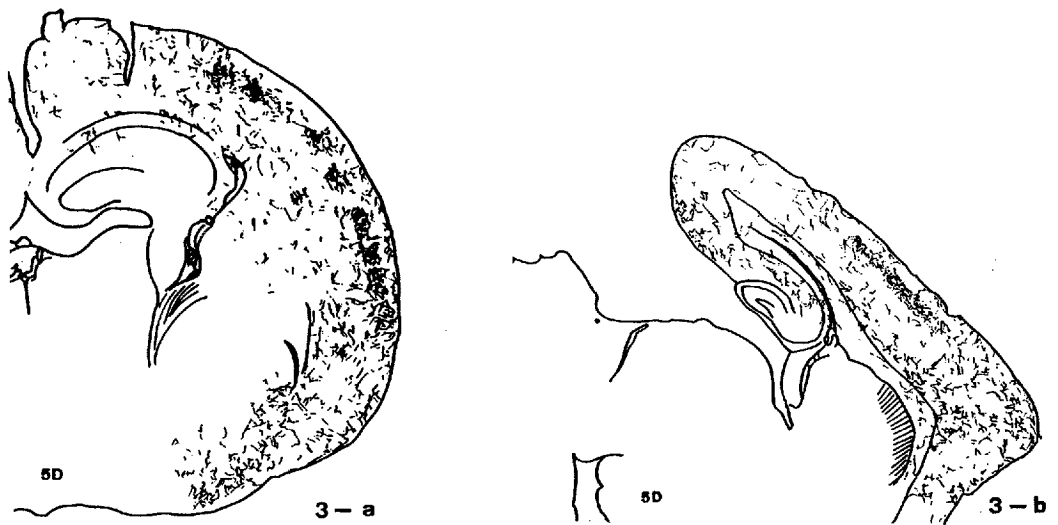
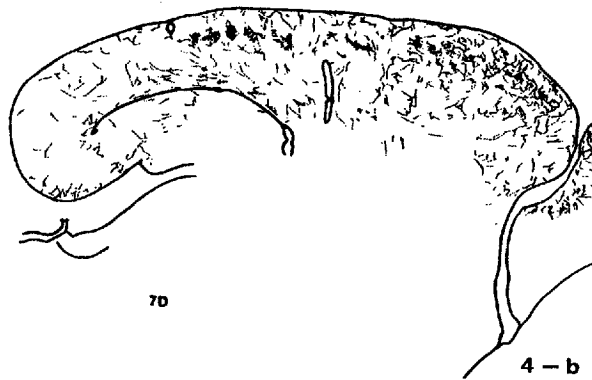
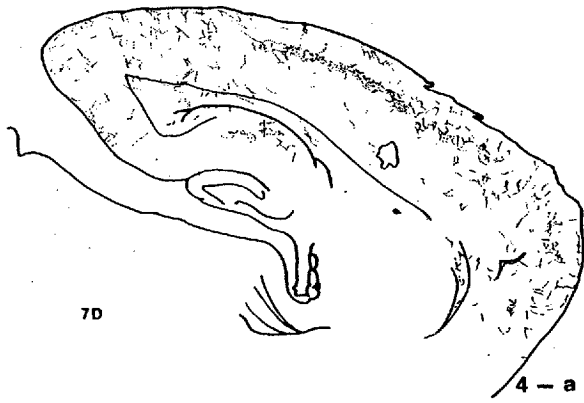
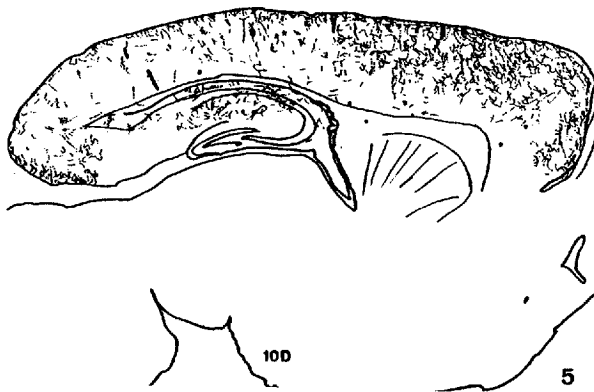


図-3 生後5日マウス脳前頭断(a)と矢状断(b)におけるセロトニン線維。知覚運動野後腹側部で線維がパレル様集団をなしてみられる(a)。前背側部を切る内側矢状断で見ると、皮質板下層に微細な終末で構成される叢がみられる(b)。カメラルンダ。



図一4 生後7日マウス脳矢状断内側(a)と外側(b)におけるセロトニン線維。知覚運動野背内側部では、より微細となった線維による叢がほぼ分離した第四層に集中してみられる(a)。後腹側部ではパレル様線維集団がみられるが、5日に比べ線維は微細である。カメラルンダ。



図一5 生後10日マウス脳の矢状断におけるセロトニン線維。知覚運動野全域にび慢性の細線維が分布し、ほぼ成熟像に近い。後頭葉には未だセロトニン線維は少ししか進入していない。カメラルンダ。

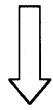
知覚入力の果す力が非常に大きいことが想像される。事実、生後すぐにマウスのヒゲを除去しておく、皮質第四層におけるパレル様細胞集団は出現しない。

本研究の結果、この第四層分化の臨界期にセロトニン線維が濃厚に入力を与え、しかもそれがその時期に限られる一過性のものであることが分り、まことに興味深い。このような現象はカテコラミンではあまりみられないことで、おそらくセロトニン特異的とも考えられる。さらに、知覚入力と密接な関係を持って機能していることが考えられ、今迄のように、アミンと脳の発達を直接的なものとみなして来たことが、誤りであることを示している。知覚入力に対して何等かの一例えばその阻害—影響を持つものか、あるいは逆に知覚入力によって影響されて、

ついで第四層神経回路の発達に働きかけるものなのかは分らないが、知覚入力、セロトニン入力、神経回路の発達の三者が相関関係をもつことが予想される。したがって今後の研究は、この三者のバランスを少しづつ壊すことによって、出て来る解答を注意深く観察する必要があるであろう。

来年度以降、知覚入力としてヒゲ知覚、視覚を選び、それぞれ対応する知覚領の発達とセロトニン入力の相関を調べることにより、高次神経機能の発達と脳内モノアミンの関係を考え、ひいては自閉症発症機構の解明の一助としたい。

本研究の一部は昭和59年度日本解剖学会総会で報告する。



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



脳内モノアミンの機能を考えるとき、神経伝達物質あるいは修飾物質として興奮の伝達に関与するもの、神経ホルモンとして液性情報の伝達に関与するもののほかに、神経機構の形成・発達に関与することが挙げられる。最後者の考えについて、かなり長い議論を経たが結論はでていない。