

手綱脚路による脳内モノアミン ニューロンの調節

融 道 男* 西 川 徹**,** Bernard Scatton***

自閉症における脳内神経伝達の障害については未知の部分が多いが、患児にみられる精神運動機能や睡眠覚醒リズムの異常に基づいて、セロトニンおよびドーパミンニューロンの障害が含まれるものと推測されている²¹⁾。したがって、これらのモノアミンニューロンの調節機構について検討することは、自閉症の病態を解明する一助になりうると考えられる。

上行性脳内セロトニンニューロンの起始核である背側および正中縫線核、あるいはドーパミンニューロンの細胞体が存在する黒質ならびに腹側被蓋野は、いずれも主要な求心性神経線維の一群を手綱核から反屈束を介して受けている^{1,11)}。また、手綱核とこれらのモノアミンニューロンの起始核との間には多シナプス性の神経連絡も多いといわれる^{10,11)}。一方、手綱核には前脳のセロトニンあるいはドーパミン神経終末の豊富な部位から、視床髄条を介して直接、間接の神経入力がある^{8,10)}。さらに、手綱核の破壊や電気刺激はこれらのモノアミンニューロンの活動性を変化させ^{1,14,24,25)}、全身投与したドーパミン作動薬や拮抗薬が手綱核に著明な糖利用率の変化をもたらすことも明らかにされている¹⁰⁾。このような事実から、手綱脚路（反屈束）はセロトニンおよびドーパミンニューロンを調節する神経回路の1つと考えられてきたが、十分な研究はなされていない。

本研究では、手綱脚路による脳内モノアミンニューロンの活動性制御の性質を検討する目的で、ラットを用い、薬物の局所注入および脳部位の破壊により手綱脚路あるいは視床髄条の神経活動を遮断した後、脳内モノア

ミン代謝の変化を調べた。

方 法

実験動物は、Sprague-Dawley 雄性ラット（200～240g）を用いた。脳部位の破壊およびガイドカニューラの装着は、ペントバルビタール麻酔下〔30 mg/kg、腹腔内投与（i.p.）〕で脳定位固定装置を用いて行った。

手綱核および視床髄条の電気凝固による破壊には、単極性ステンレス電極（外径 0.35 mm）を使用した。各座標と通電の条件は以下に示すとおりである。手綱核：A+4.0, V+5.1, L±0.6 (König-Klippel の図譜¹³⁾)、電極の長さ 0.5 mm、電流 3.5 mA、通電時間15秒、視床髄条：A+5.3, V+4.85, L±0.7, 0.25 mm, 3.7 mA, 8秒。また、手綱核に細胞体をもつニューロンを選択的に破壊する目的で、外側手綱核内（A+4.0, V+4.9, L±0.7）にイボテン酸（10 μg/0.5 μl/3 min）を注入した。対照群の動物では、電極あるいは注入針をそれぞれの座標よりも 3 mm 上方まで挿入、通電あるいは薬物の注入は行わなかった。脳組織の破壊状態は、クレシルバイオレットで染色した脳切片の光学顕微鏡的観察と、手綱核を経由するアセチルコリンニューロンの終末部である脚間核のアセチルコリン合成酵素（コリンアセチルトランスフェラーゼ：CAT）活性の測定によって確認した。

薬物の脳内局所注入は既報に従い¹⁸⁾、無麻酔下で動物を拘束し、実験の5～7日前に装着しておいたステンレス製ガイドカニューラ（外径 0.8 mm）から注入針（外径 0.45 mm）を挿入することにより行った。テトロドトキシン（TTX）、硫酸アトロピン、塩酸ナロキソンサブスタンス P 拮抗剤 [(D-Arg¹, D-Pro², D-Trp^{7,9}, Leu¹¹)-サブスタンス P¹⁹⁾] およびサブスタンス P 抗血清は生理的食塩水に溶解し、注入針とポリエチレンチューブで連結したハミルトンマイクロシリンジを使って注入した。注入部位の座標（König-Klippel の図譜¹³⁾）、注

* 国立武蔵療養所神経センター疾病研究第3部
(M. Tohr, Division of Psychobiology, National
Center for Nervous, Mental and Muscular
Disorders)

** 東京医科歯科大学医学部神経精神医学教室

*** Department of Biology, Synthélabo-L.E.R.S.

入量および注入時間を以下に示す。視床縴条：A+5.9, V+4.85, L±0.8, 0.25 μ l/3 min, 反屈束：A+6.4, V+4.8, L±0.85 (ただし注入針は垂直軸に対して後方30度の角度をもつ), 0.5 μ l/3 min, 脚間核：A+3.5, V+3.4, L 0, 0.5 μ l/3 min (後方45度)。注入針は薬物注入終了後さらに1分間留置した。TTX 投与群に対する対照群は、ガイドカニューラをつけ TTX 投与群と同様の条件下で拘束した動物とし、神経線維束への機械的刺激を避けるため注入針の挿入は行わなかった。TTX の神経活動に対する効果を確認するため、反屈束内のアセチルコリンニューロン活性の指標として²⁰⁾断頭時の脚間核内アセチルコリン濃度を測定した。脚間核内への薬物注入実験における対照群は、生理的食塩水を注入した動物とした。注入部位はすべての動物で 200 μ m の前額断脳切片を作製して確かめた。注入液の拡散については、一部の動物にメチレンブルーを含んだ薬物溶液を注入し、脳切片上でその着色領域を検討した。

動物は一定時間後に断頭し、内側前頭葉皮質、側坐核、嗅結節、線条体、海馬、視床下部などを氷上でただちにとり出してドライアイス上で凍結させ、生化学的測定まで -80°C で保存した。脚間核はクライオカット中で、200 μ m の前額断脳切片から 0.9 mm のステンレス製パンチを使って切り出した。

セロトニンニューロンの活動性の指標としては、m-ヒドロキシベンジルヒドラジン (NSD-1015, 100 mg/kg, i.p.) による芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害後30分間の5-ヒドロキシトリプトファン (5-HTP) の脳内蓄積量を測定した。ドーパミンニューロンの活動は、ドーパミンの最終代謝産物であるホモバニリン酸 (HVA) 量および α -メチルパラチロシン (α -MT 250 mg/kg, i.p.) によるチロシン水酸化酵素阻害後のドーパミン消費を測定することにより検討した。

5-HTP, ドーパミン, HVA は Semerdjian-Rouquier らの方法²²⁾に従い、電気化学式検出器付高速液体クロマトグラフを用いて測定した。アセチルコリン量は Guyenet らの方法⁹⁾の変法²⁰⁾, CAT 活性は Fonnum の方法⁶⁾, 蛋白質量は Lowry ら¹⁵⁾の方法に従って測定した。

データの統計処理には、Student の t-test あるいは一元分散分析に基づく多重比較法 (Duncan の方法) を用いた。

結 果

1) セロトニン代謝の変化

TTX を両側の反屈束内に注入して (片側に 50 ng ずつ) 110分後、線条体、視床下部、海馬などにおいて、5-HTP 蓄積量が対照群より有意に減少していた (図

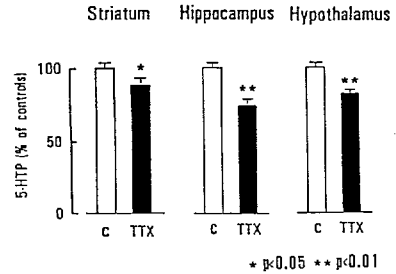


図 1 テトロドトキシン (TTX) の反屈束内注入後 110 分における脳内 5-HTP 蓄積量の変化。平均値±標準誤差 (n: 13~21)。対照群の 5-HTP 値 (ng/g)。線条体; 176.4±10.7, 海馬; 152.4±6.0, 視床下部; 341.1±18.4

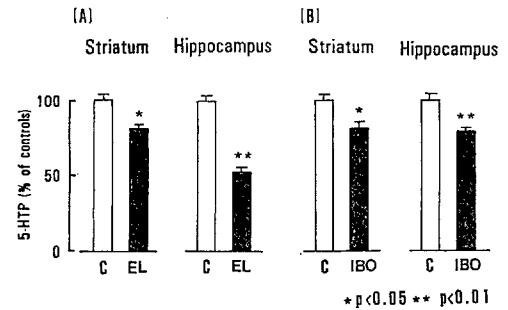


図 2 電気凝固 (A: EL) またはイボテン酸 (B: IBO) による手綱核破壊後 7 日 (A) または 8 日 (B) における脳内 5-HTP 蓄積量の変化。平均値±標準誤差 (n=7~20)

1)。手綱核を電気凝固法により破壊して 6 日後、あるいはイボテン酸を外側手綱核に注入して 7 日後の動物でも同様に、線条体および海馬の 5-HTP 蓄積量が対照群より有意に抑制されていた (図 2)。これに対して、両側の視床縴条を破壊して 6 日後では、線条体の 5-HTP 蓄積量が対照群の 118% に増加していた [対照群: 191.9±9.4(8), 視床縴条破壊群: 228.3±9.6*(8) ng/g; 平均値±標準誤差 (n), *p<0.05]。

TTX を反屈束内に注入した 78 分後、脚間核内のアセチルコリン量を調べると対照群の 160% に増加しており、反屈束内を下行するアセチルコリンニューロンの活動性が著しく抑制されたことを示していた [対照群: 2.10±0.14(9), TTX: 3.37±0.12*(10); n moles/mg protein, 平均値±標準誤差 (n), *p<0.001]。これは、TTX が反屈束内の神経活動を遮断したことを支持する所見と考えられる。

手綱核の電気凝固による破壊巣は、内側および外側手綱核に及んでいたが、イボテン酸を注入した動物では、外側手綱核で神経細胞の著明な脱落がみられたのに対

し、内側手綱核の細胞にはほとんど変化が認められなかった。脚間核内の CAT 活性は、手綱核を電気凝固したラットでは対照群の10%に低下していたが〔対照群：472±23 (10), 電気凝固群：51±3*(10), n moles/h/mg protein, 平均値±標準誤差 (n), *p<0.001〕, イボテン酸投与群では有意な変化を示さず〔対照群：466±18 (10), イボテン酸注入群：473±24 (10)〕, イボテン酸は外側手綱核を通過する神経線維には損傷を与えていないことを示していた。

2) ドーパミン代謝の変化

反屈束に TTX を注入して78分後、脳内 HVA 量の著明な上昇がみられ、内側前頭葉皮質では対照群の 197%, 側坐核281%, 嗅結節211%, 線条体では 220% となった (図3)。視床髄条に TTX を注入して78分後でも同様に脳内ドーパミン代謝の亢進が認められ、HVA 量は内側前頭葉皮質では対照群の204%, 側坐核292%, 嗅結節187%, 線条体では224%であった (図3)。

チロシン水酸化酵素活性阻害後のドーパミン量を比較すると、TTX を投与して78分後では側坐核、嗅結節、線条体において対照群より有意に低い値を示した (図4)。内側前頭葉皮質では、TTX を投与して78分後には対照群と差がみられなかったが、30分後においては他の部位と同様にドーパミン量が対照群より有意に低かった (図4)。

ムスカリン性アセチルコリン受容体の拮抗薬であるアトロピン 0.4 μg あるいは 1 μg を脚間核に局所注入すると、2時間後に内側前頭葉皮質および側坐核で HVA 量の有意な増加が認められたが、嗅結節と線条体では生理的食塩水投与群に比して有意な変化はなかった (図

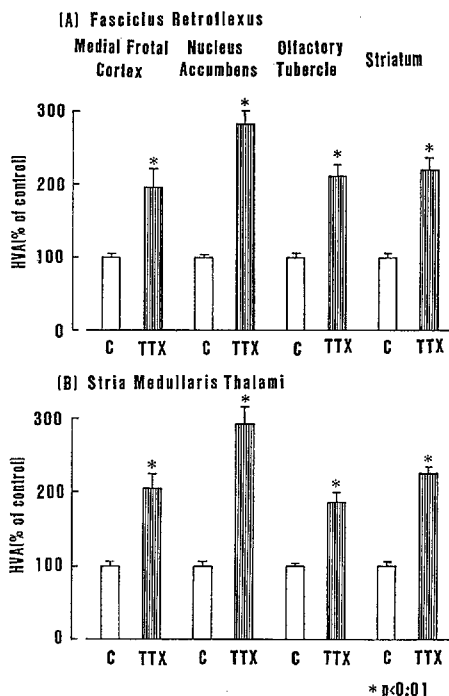


図3 テトロドトキシン (TTX) の反屈束内 (A) あるいは視床髄条内 (B) 注入78分後における脳内 HVA 量の変化。平均値±標準誤差 (n=7~10)。対照群の HVA 量 (ng/g) (A): 内側前頭葉皮質; 36.0±2.2, 側坐核; 486.7±21.2, 嗅結節; 353.6±23.8, 線条体; 635.9±9.0, (B): 内側前頭葉皮質; 38.5±1.9, 側坐核; 499.0±28.8, 嗅結節; 362.5±8.0, 線条体; 793.4±48.8

表1 Lack of effect of intra-interpeduncular nucleus infusion of SP antagonist and antiserum on HVA levels in discrete brain areas of the rat

Time after injection (min)	Drug	Dose	HVA (ng/g)			
			Medial frontal cortex	Nucleus accumbens	Olfactory tubercle	Striatum
60	Saline	—	64.6±3.8 (100)	459.5±36.9 (100)	349.5±16.3 (100)	713.2±55.4 (100)
	(D-Arg ¹ ,D-Pro ² ,D-Trp ^{7,9} ,Leu ¹¹) SP	0.3 μg	70.4±4.5 (115)	459.5±43.3 (100)	369.7±18.5 (106)	767.2±55.3 (108)
	(D-Arg ¹ ,D-Pro ² ,D-Trp ^{7,9} ,Leu ¹¹) SP	3 μg	75.3±3.5 (117)	484.6±46.1 (105)	384.3±20.8 (110)	777.5±51.1 (109)
	SP antiserum	1:10 (v/v)	70.3±4.1 (109)	468.7±23.5 (102)	345.6±12.5 (99)	641.4±29.5 (89)
120	Saline	—	70.3±6.9 (100)	514.9±46.3 (100)	313.3±22.7 (100)	753.4±62.5 (100)
	SP antiserum	1:10(v/v)	80.3±4.3 (114)	462.8±23.4 (90)	353.5±21.5 (113)	823.4±46.1 (109)

mean±S.E.M. n=6~8 (): percentages of respective controls

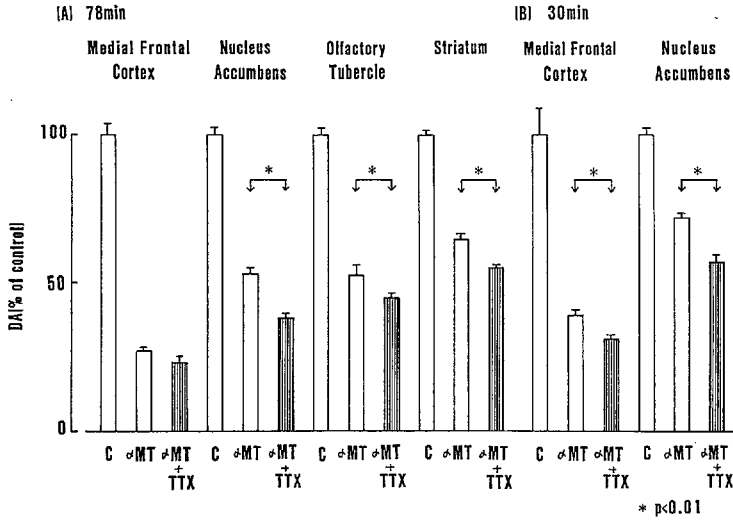


図4 テトロドトキシン (TTX) の反屈束内注入後78分 (A) または30分 (B) における脳内ドーパミン (DA) 利用率の変化。 α -MT (250 mg/kg) は TTX 注入の10分前に腹腔内投与した。Cは α -MTを投与していない対照群を示す。平均値 \pm 標準誤差 (n=10~17)。対照群 (C) の DA 値 (ng/g)。(A): 内側前頭葉皮質; 121.3 \pm 4.5, 側坐核; 9827.2 \pm 329.1, 嗅結節; 8815.8 \pm 201.8, 線条体; 12341.1 \pm 210.3, (B): 内側前頭葉皮質; 117.8 \pm 9.6, 側坐核; 11060.1 \pm 230.2

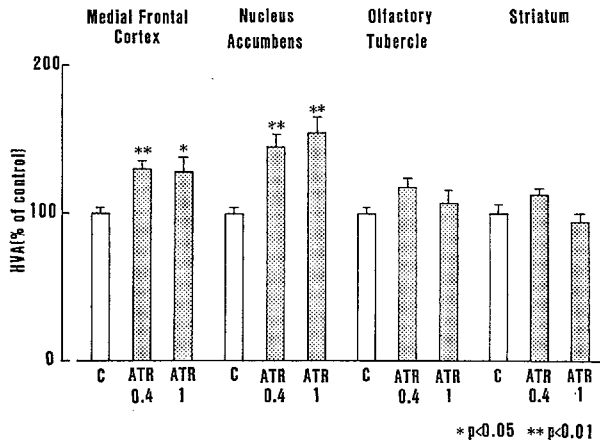


図5 アトロピン (ATR) の脚間核内注入後の脳内 HVA 量の変化。平均値 \pm 標準誤差 (n=7~16)。生理食塩水投与群 (C) の HVA 量 (ng/g)。内側前頭葉皮質; 62.7 \pm 2.5, 側坐核; 873.5 \pm 55.9, 嗅結節; 404.6 \pm 20.0, 線条体; 1175.1 \pm 46.2

5)。

モルヒネ様ペプチドの拮抗薬, ナロキソン 20 μ g を30分ごとに2回脚間核内に注入すると, 嗅結節と側坐核で HVA 量の有意な上昇がみられた (図6)。5 μ g の2

回投与では, いずれの部位でも生理的食塩水投与群の HVA 量と有意な差がなかった (図6)。

脚間核内に, サブスタンス P 抗血清や痙攣を惹起しない量のサブスタンス P 拮抗薬を注入しても, 内側前頭葉

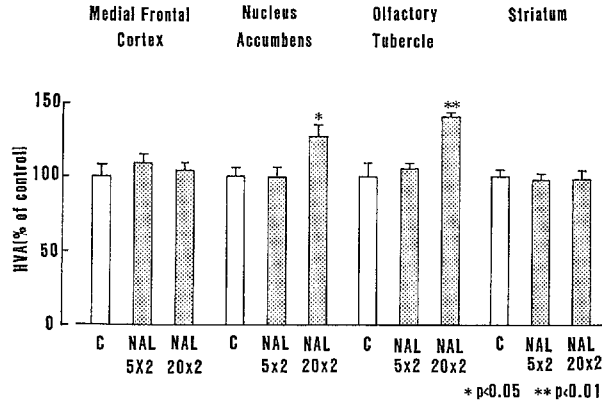


図6 ナロキソン (NAL) の脚間核内注入後の脳内 HVA 量の変化。平均値±標準誤差 (n=6~7)。生理食塩水投与群 (C) の HVA 量 (ng/g)。内側前頭葉皮質; 56.5±4.8, 側坐核; 964.6±53.0, 嗅結節; 526.7±45.2, 線条体; 1260.3±70.2

皮質, 側坐核, 嗅結節および線条体では HVA 量に有意な変化は生じなかった (表 1)。

考 察

以上の結果から, 手綱脚路の神経活動が急性あるいは慢性に阻害されると, 中脳より上行するセロトニンおよびドーパミンニューロンの活動性が変化することが明らかとなり, これらのモノアミンニューロンを調節する神経回路としての手綱脚路の重要性が示唆された。

TTX を局所注入して手綱脚路の神経活動を急性に遮断すると, 脳内セロトニンニューロンの活動性が低下したことから, この経路中にはセロトニンニューロンの働きを緊張性に促進するニューロンが含まれていると考えられる。セロトニンニューロンの活動性の低下は, 主に背側縫線核からのセロトニンニューロンが分布する線条体²⁾, 正中縫線核からセロトニン神経支配を受ける海馬²⁾, 両縫線核から線維を受ける視床下部²⁾においても共通に認められることから, 中脳縫線核群から上行するセロトニンニューロンはほとんどが, 手綱脚路より促進性影響を受けているといえよう。手綱核を電気凝固によって破壊してもセロトニンニューロンの活動性が低下し, さらに, 外側手綱核の神経細胞体をイボテン酸によって選択的に破壊した動物でも同様の現象がみられたことを考え合わせると, セロトニンニューロンに対して促進性調節を行うニューロンは, 外側手綱核より反屈束内を下行していると推測される。この仮定は, 視床髄条を電気凝固により破壊して手綱核より吻側で神経線維を離断すると, セロトニンニューロンの活動性はむしろ高まることから支持される。

今回の結果に対して, Speciale ら²⁴⁾は両側の手綱核を電気凝固法により破壊すると, 背側縫線核で1週間以上持続する 5-ヒドロキシインドール 酢酸 (5 HIAA) の増加を認めた。しかし, 線条体, 正中縫線核では 5 HIAA 濃度に変化がなく, 脚間核の CAT 活性が対照群の 60% までしか低下していないことから考えて, 本研究で得られた破壊薬とは性質が異なる可能性があり, 直接対比することはむずかしいと思われる。一方, 手綱核を電気刺激すると背側および正中縫線核の電気活動が著しく抑制されることが知られているが²⁵⁾, これは手綱核から縫線核群へ促進性のものばかりでなく抑制性の入力も存在することを示す所見と考えられる。

本研究の結果から想定された促進性ニューロンの化学伝達物質については, さらに検討が必要である。手綱核破壊後に背側縫線核でサブスタンス P が有意に減少すること²⁶⁾, 正中縫線核にサブスタンス P を注入すると海馬で 5 HIAA 量が増大すること²⁷⁾ などから, サブスタンス P がこの促進性制御に関与している可能性がある。

セロトニンニューロンとは対照的に, 脳内ドーパミンニューロンは手綱脚路によって緊張性に抑制性制御を受けている結果が得られた。すなわち, TTX の反屈束内注入により, 中脳皮質系, 中脳辺縁系, 黒質線条体系いずれのドーパミン神経終末においても HVA 量が著明に増加し, ドーパミン代謝が亢進していることを示していた。この時, 同時にドーパミン消費も促進されていたことから, 腹側被蓋野あるいは黒質から上行するドーパミンニューロンの脱抑制が生じた結果, 神経末端からのドーパミン放出が盛んになり, ドーパミン代謝が著しく亢進したと理解することができる。さらに, TTX を視

床髄条に注入しても、反屈束への注入と同様に脳内ドーパミン代謝の亢進が生じた。したがって、ドーパミンニューロンを抑制するニューロンとしては、手綱核に細胞体をもつものばかりでなく、視床髄条から手綱核への入力および手綱核を通過する線維も含めて考える必要がある。ただし、今回の実験だけでは、ドーパミンニューロンの抑制に関係するニューロンが、手綱脚路を上行するものか下行するものかについて判別することは困難である。

外側手綱核を電気刺激すると、腹側被蓋野および黒質のドーパミン細胞体の活動が抑制される報告があり⁴⁾、手綱脚路がドーパミンニューロンに対して抑制的制御を行っていることを示す点で今回のデータと一致する。Lipopranskiら¹⁴⁾も、手綱核破壊7日後に内側前頭葉皮質で選択的にドーパミン代謝が亢進することを見出した。側坐核、嗅結節、線条体などで変化がみられなかったのは、破壊後ドーパミンニューロンに対して代償的調節が働いたためと推測される。

手綱脚路のドーパミンニューロンに対する緊張性抑制性制御に関与する神経伝達物質を調べる手段の1つとして、この経路を下行するニューロンの終末部に種々の拮抗薬を局所注入してドーパミン代謝を検討する方法がある。免疫組織学あるいは破壊実験から、アセチルコリンおよびサブスタンスP作動性ニューロンが、手綱脚路を通過して脚間核とその周辺の腹側被蓋野に終末を形成していることが明らかにされている^{5,17,26)}。また、最近ではモルヒネ様ペプチドニューロンも反屈束を下行して脚間核に終わると推定されている¹¹⁾。本実験では、アトロピンの脚間核内注入によって内側前頭葉皮質と側坐核でドーパミン代謝が亢進し、ナロキソンでは側坐核と嗅結節でHVA量の増加が認められた。したがって、手綱脚路によるドーパミンニューロンの抑制性制御の一部は、ムスカリン性コリン性伝達やモルヒネ様ペプチド性神経伝達によって行われている可能性がある。

これに対して、脚間核内に注入したサブスタンスP拮抗薬や抗血清は脳内ドーパミン代謝に変化を与えず、サブスタンスPニューロンはおそらく手綱脚路による抑制性調節には関与していないと思われた。Bannonら²⁾は、サブスタンスP抗血清を腹側被蓋野に注入すると、それ自体は脳内ドーパミン代謝には影響しないが、フットショックストレスによる中脳皮質系ドーパミンニューロンの活性化は完全に阻止することを報告しており、腹側被蓋野に注入したサブスタンスPにより移所運動量の増加が生ずること²³⁾を考え合わせると、サブスタンスPニューロンはドーパミンニューロンに対してむしろ相性促進性に作用しているといえる。

手綱脚路に含まれるニューロンとしては、ほかにLH-RH、興奮性アミノ酸ニューロンなどがあげられ、ソマトスタチン、コレシストキニンなどのペプチドニューロンの存在も考えられている。脚間核付近にはニコチン性アセチルコリン受容体も証明されており、ドーパミンに対する抑制作用の生化学的性質についてはより詳細な検討が必要と思われる。また、手綱脚路を下行して黒質に分布する神経線維の性質についての分析も重要である。

以上のように、これまで手綱脚路の神経活動遮断後のセロトニンおよびドーパミンニューロンの変化の機構について独立に検討を加えてきたが、今後はさらに、両モノアミンニューロンの相互作用も考慮して研究を進めなくてはならないであろう。

謝辞：サブスタンスP抗血清を供与して下さったSynthelabo-L.E.R.S., Dr. Oblinに深謝いたします。

文 献

- 1) Aghajanian, G.K. and Wang, R.Y.: Habenular and other midbrain raphé afferents demonstrated by a modified retrograde tracing technique. *Brain Research*, 122: 229-242, 1977.
- 2) Azmitia, E.C. and Segal, M.: An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphé nuclei in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 179: 641-667, 1978.
- 3) Bannon, M.J., Elliott, P.J., Alpert, J.E., Goedert, M., Iversen, S.D. and Iversen, L.L.: Role of endogenous substance P in stress-induced activation of mesocortical dopamine neurons. *Nature*, 306: 791-792, 1983.
- 4) Christoph, G.R., Leonzio, R.J. and Wicox, K.S.: Electrical stimulation of the lateral habenula inhibits single dopamine-containing neurons in the substantia nigra and ventral tegmental area. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 292: 10, 1983.
- 5) Fibiger, H.C.: The organization and some projections of cholinergic neurons of the mammalian forebrain. *Brain Research Reviews*, 4: 327-388, 1982.
- 6) Fonnum, F.: Radiochemical assays for choline acetyltransferase and acetylcholinesterase (Marks, N. and Rodnight, R. eds.), *Research Methods in Neurochemistry*, Vol. 3, Plenum Press, New York, 1975, pp. 253-275.
- 7) Forchetti, C.M., Marco, E.J. and Meek, J.L.: Serotonin and γ -aminobutyric acid turnover after injection into the median raphé of substance P and d-ala-met-enkephalin amide.

- J. of Neurochem., 38: 1336-1341, 1982.
- 8) Greatrex, R.M. and Phillipson, O.T.: Demonstration of synaptic input from prefrontal cortex to the habenula in the rat. *Brain Research*, 238: 192-197, 1982.
 - 9) Guyenet, P.G., Agid, Y., Javoy, F., Beaujouan, J.D., Rossier, J. and Glowinski, J.: Effect of dopaminergic receptor agonists and antagonists on the activity of the neostriatal cholinergic system. *Brain Research*, 84: 227-244, 1975.
 - 10) Herkenham, M. and Nauta, W. J. H.: Afferent Connections of the habenular nuclei in the rat. A horseradish peroxidase study, with a note on the fiber-of-passage problem. *J. Comp. Neurol.*, 173: 123-146, 1977.
 - 11) Herkenham, M. and Nauta, W. J. H.: Efferent connections of the habenular nuclei in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 187: 19-48, 1979.
 - 12) Herkenham, M. and Pert, C. B.: In vitro autoradiography of opiate receptors in rat brain suggests loci of "opiatergic pathways". *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 77: 5532-5536, 1980.
 - 13) König, J.F.R. and Klippel, R.A.: *The rat brain*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1963.
 - 14) Lisoprawski, A., Harve, D., Blanc, G., Glowinski, J. and Tassin, J.P.: Selective activation of the mesocortico-frontal dopaminergic neurons induced by lesion of the habenula in the rat. *Brain Research*, 183: 229-234, 1980.
 - 15) Lowry, O.H., Rosebrough, M. J., Farr, A.L. and Randall, R.J.: Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193: 265-268, 1951.
 - 16) McCulloch, J., Savaki, H.E. and Sokoloff, L.: Influence of dopaminergic systems in the lateral habenular nucleus of the rat. *Brain Research*, 194: 117-124, 1980.
 - 17) Mroz, E. A., Brownstein M. J. and Leeman, S. E.: Evidence for substance P in the habenulo-interpeduncular tract. *Brain Research*, 113: 597-599, 1976.
 - 18) Nishikawa, T. and Scatton, B.: Evidence for a GABAergic inhibitory influence on serotonergic neurons originating from the dorsal raphé. *Brain Research*, 279: 325-329, 1983.
 - 19) Rosell, S., Bjorkroth, U., Xu, L.-C. and Folkers, K.: The pharmacological profile of a substance P (SP) antagonist. evidence for the existence of subpopulations of SP receptors. *Acta Physiol. Scand.*, 117: 445-449, 1983.
 - 20) Scatton, B. and Worms, P.: Tolerance to increases in striatal acetylcholine concentrations after repeated administration of apomorphine dipivaloyl ester. *J. Pharm. Pharmacol.*, 31: 861-863, 1979.
 - 21) 瀬川昌也: 自閉症への小児神経学的アプローチ—睡眠障害の病態生理からの考察—。発達障害研究, 4: 184-197, 1982.
 - 22) Semerdjian-Rouquier, L., Bossi, L. and Scatton B.: Concurrent determination of 5-hydroxytryptophan, serotonin and 5-hydroxyindole acetic acid in rat and human brain and biological fluids by reversed-phase high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J. Chromatog.*, 218: 663-670, 1981.
 - 23) Stinus, L., Kelley, A.E. and Iversen, S.D.: Increased spontaneous activity following substance P infusion into A 10 dopaminergic area. *Nature*, 276: 616-618, 1978.
 - 24) Speciale, S. G., Neckers, L. M. and Wyatt, R. J.: Habenular modulation of raphé indolamine metabolism. *Life Sci.*, 27: 2367-2372, 1980.
 - 25) Stern, W. C., Johnson, A., Bronzino, J. D. and Morgane, P. J.: Neuropharmacology of the afferent projections from the lateral habenula and substantia nigra to the anterior raphé in the rat. *Neuropharmacology*, 20: 979-989, 1981.
 - 26) Vincent, S. R., Staines, W.A., McGeer, E. G. and Fibiger, H. C.: Transmitters contained in the efferents of the habenula. *Brain Research*, 195: 479-484, 1980.

abstract

Studies on Regulation of Cerebral Serotonergic and Dopaminergic Transmission Exerted by Habenulo-interpeduncular Pathways

Michio Tohru, Tohru Nishikawa and Bernard Scatton

In order to investigate possible roles of the neuronal fibers coursing through the habenulo-interpeduncular pathways (fasciculus retroflexus)

in the regulation of ascending serotonergic and dopaminergic neurons, serotonin or dopamine metabolism was studied in the rat after the

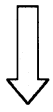
acute or chronic interruption of neuronal activity in the fasciculus by the pharmacological manipulation or lesion of the habenula.

An acute cessation of the impulse flow in the fasciculus retroflexus induced by the local application of sodium channel blocker, tetrodotoxin reduced 5-hydroxytryptophan accumulation by 15~20% in the striatum, hypothalamus and hippocampus. Similarly both electrolytic and ibotenate induced lesion of the habenula diminished the 5-hydroxytryptamine synthesis in these serotonergic nerve terminals.

In comparison, the local infusion of tetrodotoxin into the stria medullaris thalami or fasciculus retroflexus increased homovanillic acid levels in the medial frontal cortex (intra-stria medullaris infusion, +104%, intra-fasciculus retroflexus infusion, +97%), nucleus accumbens (192%, 181%), olfactory tubercle (+87%, +111%) and striatum (+124%, +120%), 78 min later. Furthermore, the blockade of the impulse flow

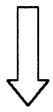
in the fasciculus retroflexus accelerated dopamine utilization in the four regions and L-dihydroxyphenylalanine accumulation in the nucleus accumbens and striatum. Interruption of cholinergic or opioid peptidergic transmission in the habenulo-interpeduncular pathways by means of intra-interpeduncular nucleus infusion of atropine or naloxone also activated mesocortical or mesolimbic dopamine neurons, but local injection of substance P antagonist or substance P antiserum into the nucleus failed to affect dopamine metabolism.

The present results indicate that ascending serotonergic neurons undergo a tonic facilitatory influence exerted by the habenulo-interpeduncular pathways, and that dopaminergic neurons receive a tonic inhibitory control through the pathways. Cholinergic and opioid peptidergic neurons, but not substance P inputs, descending in the pathways might be involved in the tonic inhibition of dopaminergic transmission.



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



自閉症における脳内神経伝達の障害については未知の部分が多いが、患児にみられる精神運動機能や睡眠覚醒リズムの異常に基づいて、セロトニンおよびドーパミンニューロンの障害が含まれるものと推測されている(21)。したがって、これらのモノアミンニューロンの調節機構について検討することは、自閉症の病態を解明する一助になりうると考えられる。上行性脳内セロトニンニューロンの起始核である背側および正中縫線核、あるいはドーパミンニューロンの細胞体が存在する黒質ならびに腹側被蓋野は、いずれも主要な求心性神経線維の一群を手綱核から反屈束を介して受けている(1,11)。また、手綱核とこれらのモノアミンニューロンの起始核との間には多シナプス性の神経連絡も多いといわれる(10,11)。一方、手綱核には前脳のセロトニンあるいはドーパミン神経終末の豊富な部位から、視床髄条を介して直接、間接の神経入力がある(8,10)。さらに、手綱核の破壊や電気刺激はこれらのモノアミンニューロンの活動性を変化させ(4,14,24,25)、全身投与したドーパミン作動薬や拮抗薬が手綱核に著明な糖利用率の変化をもたらすことも明らかにされている(6)。このような事実から、手綱脚路(反屈束)はセロトニンおよびドーパミンニューロンを調節する神経回路の1つと考えられてきたが、十分な研究はなされていない。本研究では、手綱脚路による脳内モノアミンニューロンの活動性制御の性質を検討する目的で、ラットを用い、薬物の局所注入および脳部位の破壊により手綱脚路あるいは視床髄条の神経活動を遮断した後、脳内モノアミン代謝の変化を調べた。