

大脳皮質の発達とセロトニン入力

前田 敏博* 藤宮 峯子** 木村 宏*

緒言

私どもは本研究班の一員として、セロトニンニューロンと大脳皮質発達について研究してきた。この2年間に於いてマウス、ラットの大脳皮質体性知覚野でのセロトニン終末の一過性集団形成について報告してきた¹⁻³⁾。この特異な現象は第4層形成に先行するもので、知覚受容細胞の発達を調節する可能性について論じた。

一方、下位脳幹におけるセロトニン合成細胞体の研究を、トリプトファン投与と鋭敏な免疫組織化学とを組み合わすことにより、その形態分化、移動のみならずセロトニン合成酵素の発達を含めて行ってきた⁴⁾。

一連のセロトニンニューロンの発生学的研究を通じて明らかとなったことは、従来の研究はおのおのの系に関して詳しく調べるのを目的としているので、総合的観察・考察に欠けるうらみのあることであった。生体の発生・発達は自らのもつ方向性と他との相互作用によって進行するものである。中枢神経系の発達も例外ではありえない。ただこの系が高度の分化をとげるがゆえに、個々のニューロン系の特異性発現の見事に圧倒されがちとなる。しかし特異性が高ければ高いほど、全体的調和をとるための調節系が必要となるはずである。下位脳幹は生命を保つ必須の神経系であるとともに、高位中枢に対する調節機構でもある。その調節機構の主役がアミンおよびコリン作動系である⁵⁾。これらは成熟脳で機能するのみならず、高位中枢の発達に対しても深い関わりをもつに違いない⁶⁾。

本研究はこの3年間の研究で得られた結果を、セロトニン細胞体の分化・発達、大脳皮質セロトニン入力線維

の発達、皮質細胞との結合様式の発達、受容細胞の発達について関連づけて総合的にまとめたものである。

材料と方法

胎生14日以降生後2週までのウイスター系ラットを用いた。胎児の研究にはすべて母体にMAO阻害剤パーズリン(100 mg/kg)とトリプトファン(100 mg/kg)を投与した。2時間後に胎児を取り出し、灌流固定を行った。左心室より4%パラホルムアルデヒド、0.5%グルタルアルデヒド、0.2%ピクリン酸を含むリン酸緩衝液(pH 7.4)を灌流の後、脳を取り出し、上記灌流液よりグルタルアルデヒドを除く溶液で2日間浸漬固定した。クリオタット切片(10 μ)あるいはビプラトーム切片(50 μ)を作成し、セロトニン免疫組織化学を行った⁷⁾。光顕用には0.1% Triton Xを含む溶液を、電顕用にはこれをまったく含まない溶液を使用した。発色反応にはDAB-ニッケルを用い⁸⁾、電顕試料はその後オスミウム固定、エポキシ樹脂包埋を行った。大脳皮質における観察は体性知覚野(SmI)で行った。

結果

1) 発達期体性知覚野へのセロトニン入力

後述するように胎生期すでにセロトニン線維は皮質に到達している。より早く進入した“辺縁系経路”のものは帯状回および梨状葉、嗅内野を尾方へ走りながら、生後2日までに太い線維を新皮質内へ送る。背内側の帯状回を走るものの一部は、最表層を走って皮質第1層に進入し外側へ向かう。深層を走る線維は縦走する線維群より分枝したものと思われ、皮質下板を主に接線方向に走る。大きなバリコンティーをもち、その先端には成長端(growth cone)のごとき構造がみられる。原則的にはまったく同様な進入様式が腹外側の梨状葉・嗅内野線維群からも起こり、深層のものは主として外包に沿って走り

* 滋賀医科大学解剖学教室(T. Maeda, Department of Anatomy, Shiga University of Medical Science)

** 滋賀医科大学第2内科学教室

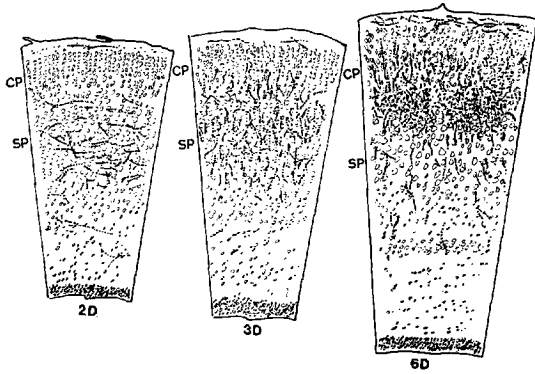


図1 ラット大脳皮質へのセロトニン線維の進入を示す図。Triton Xが加えてある。体性知覚野(SmI)前背内側部の皮質下板(SP)へ“辺縁系経路”からのセロトニン入力が入り(生後2日:2D)、生後3日になると皮質下板表層に微細な線維の集団をつくる(3D)。生後6日になると、この集団は消失し、かわってその外側にバレル様集団が出現する(6D)。カメラルンダによるスケッチ。CP:皮質板

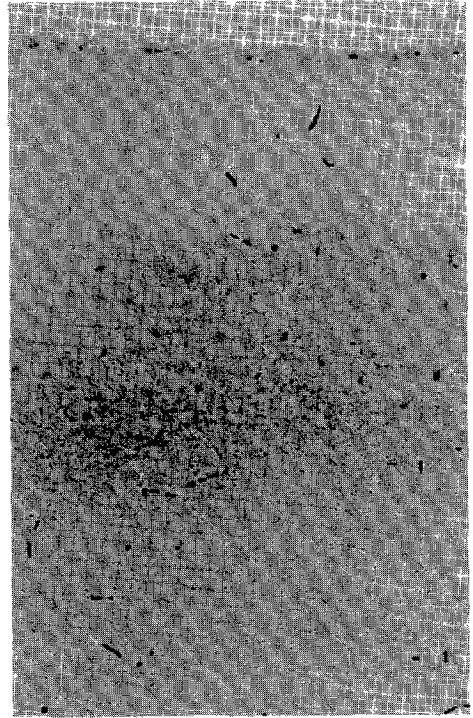


図2 図1-3D(生後3日)の光顕写真。×125

皮質下板に入る。したがって生後2日の体性知覚野(SmI)を前額断で見ると、皮質下板を太いバリコーズ線維が接線方向に走り、それから上下に分かれる線維を含めて皮質(SmI)の内側、外側で濃度の差はあまり認められない。中央部では成長端から判断して両方から由来すると思える線維が混在している。皮質板には、ほとんど線維は進入しないので、その層が抜けて見え、その上の第1層縁帯に再び太いバリコーズ線維が横走する。図1-2Dは前背内側領域の当該線維をスケッチしたものである。

一方、“内包経路”を通る線維は狭義の内包ではなく、被殻のはば中央を前後に扇状に貫く線維束の中を走って脳梁に入る。この線維はまことに微細でかつ“辺縁系経路”のものとは異なり、非バリコーズ型の滑らかな線維を主体としている。生後2日の脳では、SmI 背内側部で皮質に入るように見える線維束もあるが、これ以上追跡することは困難である。

免疫染色のすべての段階から Triton X を除去すると、太い陽性線維が見えにくくなるのと逆に、微細な顆粒状構造が染色される。Triton X を加えたものとの差は生後2日をもっともはなはだしく、3日、6日では両者とも同様な微細顆粒構造が観察され、より遅くなると Triton X 除去ではほとんど陽性構造をみることはできない。後述するように電子顕微鏡で観察すると、この構

造はすべて特定の終末線維または終末であることがわかる。生後2日の SmI でみると、上記太いバリコーズ線維と異なり、場所による分布の濃度差が激しく、前背内側部の皮質下板がもっとも濃密で外側にいくに従って薄くなる。皮質下板でも上層が濃く下層は幾分粗である。

生後3日になると、2日までに見られた SmI 内の太いバリコーズ線維はまったく消失し、かわって微細なバリコジティーとそれらを結ぶ細い線維が出現する。これは Triton X 処置においても明瞭に認められ、SmI 前背内側部とそれに続く外側部の皮質下板上層に濃密な集団を形成する(図2)。セロトニン求心線維も“辺縁系経路”のものは細くなり腹外側(嗅内野、外包)ではわからなくなるのに対し、“内包経路”は免疫陽性度を増し、被殻、脳梁内に明瞭に束をなして走るのが認められる。SmI 前背内側部では脳梁から集団で進入する像も観察される。

この微細な終末様線維の集団は皮質の発達とともに外側へ移り、生後6日になると前背内側部の集団は消え、その外側 SmI にあるバレル野に一致して不連続な団塊をつくる。また生後3日ですでにこの線維集団から上方の皮質板内へ伸びる線維が多数みられたが、6日ではさらに著明となりカラム様の集団となる(図1-6D)。

2) 皮質求心性セロトニンニューロンの発達

胎生14日までに中脳峽窩(isthmus)の尾方に出

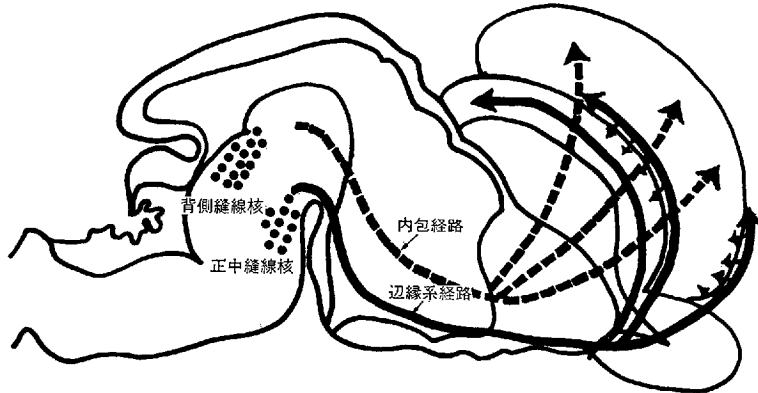


図3 大脳皮質へ投射する2系統のセロトニンニューロンを示す模式図。より早期に進入するのは正中線維核から起始し中隔を通り帯状回を走るものと外側にふって嗅内野へ入る線維群（“辺縁系経路”）である。背側縫線核より起こる線維は、より遅れて線条体を貫いて脳梁に入る（“内包経路”）。

現したセロトニン細胞体は、上行線維を伸ばしながら腹側へ移動し、正中縫線核や橋縫線核を形成する。その間線維は成長を続け胎生15日で端脳基部に達し、17日までに中隔部で反回して皮質へ入り脳梁上部の帯状回を後方へ走る。この上行線維には途中外側に向かうものがあり、レンズ核ワナなどから梨状葉・嗅内野へ進入する。さらに前脳基底部最吻側で皮質最表層へ出る線維が同様に反回して皮質内を走り上記両線維群と連絡する。とくに嗅内野へは濃密に進入する。この線維群は嗅球や海馬へも同時に連絡するので、著者らはこれを“辺縁系経路”とよんでいる。したがって周生期の脳皮質を前額断で見ると背内側と腹外側の2カ所に線維群がある。この両群から太いバリコーズ線維が出て中間にある新皮質の皮質下板内を走ることは前述のとおりである。

一方、胎生15日になると中脳峽窩の吻側に最後のセロトニン細胞体の集団が出現し、わずかに移動するのみで背側縫線核をつくる。この細胞集団からの上行線維は“辺縁系経路”の背側を通り、胎生18日に線条体（基底核隆起）を前後に開く扇状に貫いて新皮質へ向かう。これを私どもは“内包経路”とよんでいる。両経路はその起始細胞と発達の仕方に明らかな違いがある。さらに周生期における線維の性状、免疫陽性度に違いのあることもすでに述べた。この両経路を模式的に図3に示してある。

3) 発達期皮質ニューロンとセロトニンニューロンの結合

最初に述べたごとく生直後のセロトニン含有終末様構造物は、Triton X で処置することなく免疫陽性を示す。とくに SmI 前背内側部では明瞭である。したがってこ

表1 ラット体性知覚領野(SmI)前背側部におけるセロトニン終末の発達

生後日数		2日	3日	6日
皮質板	軸索-樹状突起	遠位 0	22(4)	44(27)
		近位 0	11(2)	15(4)
	軸索-細胞体	0	18(0)	22(1)
皮質(表層)	軸索-樹状突起	遠位 51(2)	32(4)	21(12)
		近位 6(0)	20(1)	7(6)
	軸索-細胞体	16(0)	18(0)	8(1)
皮質(深層)	軸索-樹状突起	遠位 34(2)	50(2)	
		近位 10(2)	13(2)	
	軸索-細胞体	4(0)	18(1)	

数字はすべて、電顕写真で終末と判定されたものの実数で、()内は典型的非対称型シナプスをつくる終末の数を示している。6日深層は数えられていない。

の領野における免疫陽性構造を生後2、3、6日 Triton X 無処置試料で電顕的に観察した。

免疫染色されるものはすべて線維および終末である。シナプス小胞の存在、膜間隙の開大などの特徴から終末とみなしうるものを数え、まとめたのが表1である。

皮質板は細胞体が密集する場所で、あたかも上皮のごとく細胞同士が接着している（図4 a）。生後2日ではこの間隙に進入するセロトニン線維はほとんどない。3日になると細胞間隙が開いて線維が入り込むようになりその一部が免疫陽性を示す。皮質板下部にみられるもっとも初期と思えるものは、やや広い板状の構造をしてい

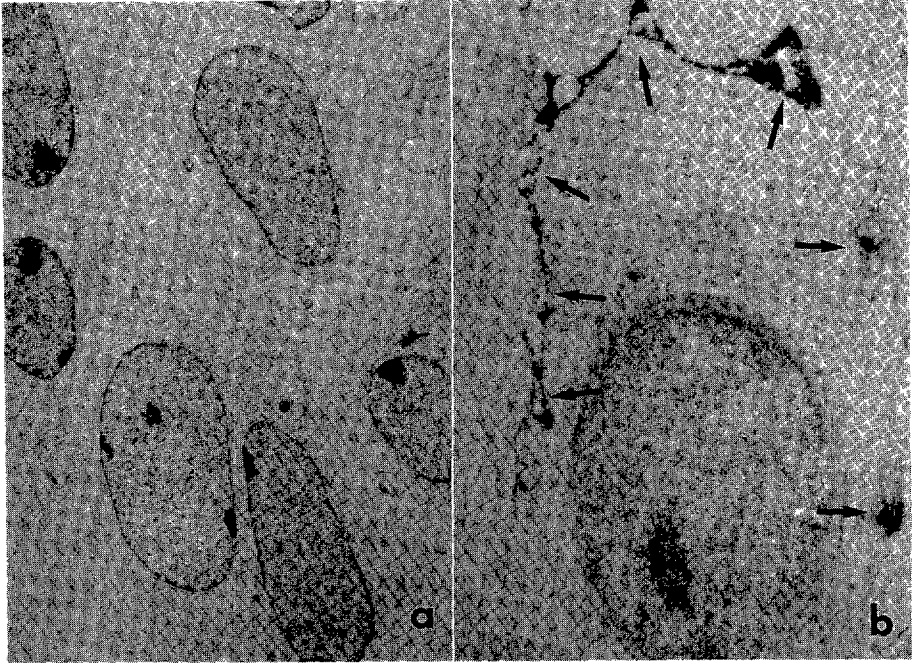


図 4 生後3日の皮質板の電顕写真。皮質板上部は細胞体が密接している(a)。皮質板下部では細胞間隙がやや広がり、その間にセロトニン線維が入り込む(b:矢印)。a×5,300, b×23,000

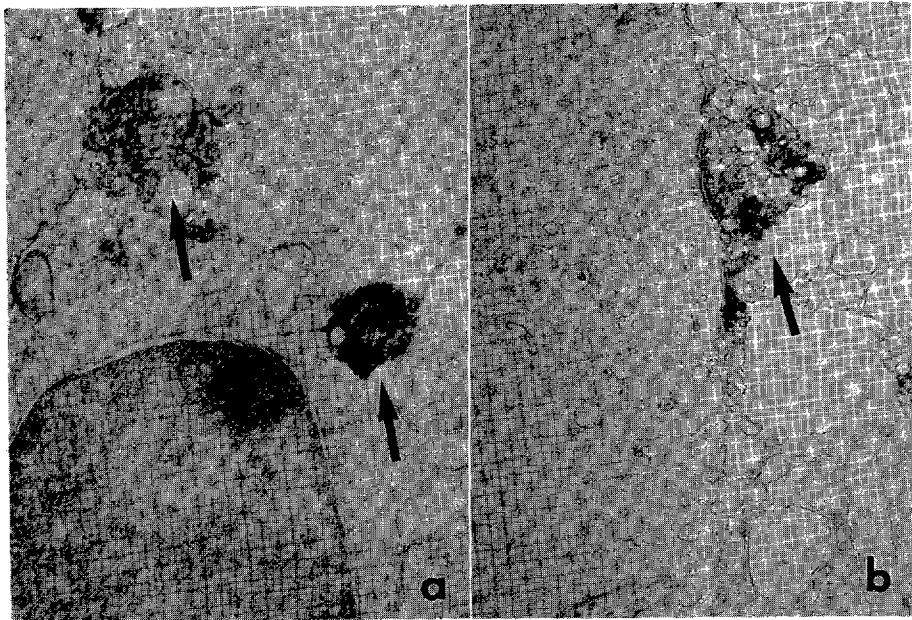


図 5 生後3日皮質板下部の電顕写真。細胞間隙に入り込んだ線維は膨らんで軸索-細胞体終末を形成する(a:矢印)。太い樹状突起(近位)と結合するものにまれに典型的非対称型シナプスがみられる(b:矢印)。a×25,500, b×23,000

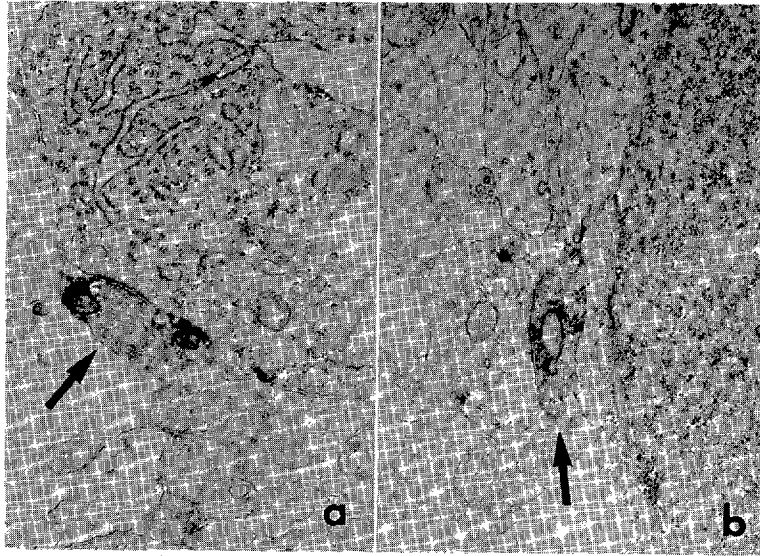


図 6 生後6日体性知覚野 SmI のセロトニン終末を示す電顕写真。皮質下板表層 (a : 軸索-細胞体終末, 矢印) にも皮質板 (b : 軸索-樹状突起, 矢印) にも典型的非対象型シナプスが增加する。a × 16,000, b × 20,000

るようで、あたかも細胞間を押し広げるように進入している像がある (図 4 b)。ついで線維の膨らみがシナプス様の構造を示す層があり、細胞体と接触するものが多い(35%)のが特徴である。

逆に、皮質下板では生後2日にすでに多くのシナプスがあり、しかも細い樹状突起(遠位)と接触するものが多い。この傾向は深層ほど著しく、細胞体と接するもの8%、遠位樹状突起と接するもの71%である。

発生が進むにつれて、深層の細胞体表面にもセロトニン終末がかなりみられる(生後3日, 22%)。一方、皮質板の細胞は発達とともに皮質下板へ移行するので、6日の皮質下板表層をみると軸索-樹状突起が増加している。しかも細い樹状突起との接触の増加が目立っている(3日皮質板: 43% → 6日皮質下板表層: 58%)。

シナプスの形態をみると、軸索-細胞体接触はその時期と場所を問わずほとんどが対称型である。観察したすべてのもの(104個)のうち、非対称型は3%にすぎない(図 6 a)。非対称型シナプスをつくるものはほとんどが軸索-樹状突起のものであるが、発達が進むほど多くなっていて、生後6日では皮質板で53% (図 6 b)、皮質下板表層で68%の高率を示している。しかしながら深層のシナプス形成にもこれが適用できるかどうかは、生後6日の観察を欠いているので、現在のところ不明である。

以上を簡単にまとめてみると、皮質ニューロンに対するセロトニン入力シナプス形成には2種類があり、1つは細胞体に始まり樹状突起へ広がるものと、他は樹状

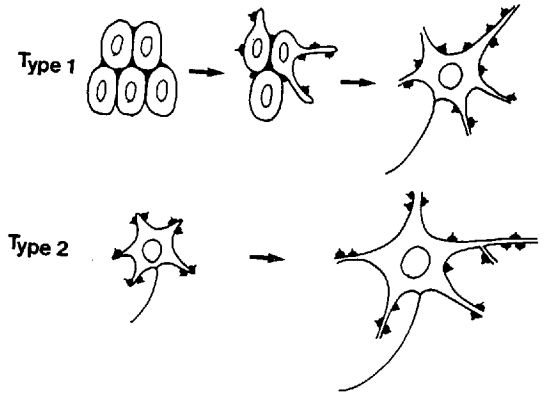


図 7 体性知覚野にみられる2種類のセロトニン終末発達様式を示す模式図。皮質板へ入る線維は細胞間隙に進入し、軸索-細胞体終末をつくり、受容細胞の発達とともに軸索-樹状突起シナプスが增加する (Type 1)。最初から皮質下板に散在する皮質ニューロンに終末するものは、まず樹状突起にシナプスをつくり、やがて細胞体との結合があらわれる (Type 2)

突起に始まり細胞体へ波及するものである。前者が生後皮質板から遊離して発達する皮質ニューロンに対するものであり、後者は生後すでに深層に散在性に位置するものに対する入力である。接触構造の多くが典型的シナプスの形態を示すのは生後6日してからである。これを模式的に示したのが図 7 である。

考 察

アミンニューロンが非常に未熟な大脳皮質に線維を送る事実は、皮質発達になんらかの影響をもつことを強く暗示している⁶⁾。成熟脳の脳幹の重要な機能の1つに高位中枢機能の調節があり、アミンニューロンはその重要な一員である⁵⁾。同様に高位中枢の発達にもまた調節機構となっている可能性はないだろうか。この魅力的な発想を深く追求するには、まだ多くの「アミン入力と受容ニューロン」についての詳細な情報が必要とされる。私どもは従来よりこの両者の関係が、正常な発達段階でどのようにして行われるのかについて形態学的に調べてきた。本研究もその一部であるが、主として入力を送るセロトニンニューロンの分化発達、セロトニンシナプスの形成、受容皮質ニューロンの発達三者の関係を調べたものである。

大脳皮質に進入するセロトニンニューロンには“辺縁系経路”と“内包経路”の2群が存在することが明らかとなった。セロトニンニューロンの発生学的研究からすでにこの2経路そのものは明らかとされていたが、それがどの細胞群より起こるものかはわからなかった^{3,9)}。本研究では母体血中のトリプトファン濃度を上昇させ、かつ鋭敏な免疫組織化学的手法を用い、この2系統が異なる細胞集団に起始することを見出した。

胎生14日までに中脳に出現した細胞群が主となって正中縫線核をつくり、その上行線維は胎生15日、すでに終脳基部に達し、胎生17日には嗅球、海馬などの辺縁系構造に濃密に投射する。一方、胎生15日中脳峡前部に現われる細胞群は背側縫線核をつくるが、胎生17日ではその上行線維はまだ基底核隆起(線条体)内側部に達しているにすぎない。胎生18日には隆起を貫く線維となって前後に開く扇状をなして皮質に向かうが、線維が微細であることもあって皮質への進入は不確である。このように発生、発達、投射のずれで両者をはっきりと区別できるので、前者を“辺縁系経路”、後者を“内包経路”とよぶことにする。

“辺縁系経路”を通る線維は胎生時皮質へも早期進入するが、それらはすべて辺縁系皮質に限られる。つまり背内側部の中間皮質と腹外側部の古皮質とである。生後になるとこれらは帯状回、嗅内野内線維となるが、前者は吻尾方向に走る線維束のまま残るのに対して、後者は発達した線維網となる。生後2日までに両者より線維が伸びて、その間に位置する新皮質へ進入する。そのころの“内包経路”は脳梁内にはみられるが皮質内への進入は確かではなく、明瞭にそれが認められるのは生後3日である。したがってラット体性知覚野へのセロトニン入力は

2相性で、まず最初に粗大な線維よりなる“辺縁系経路”が進入し、遅れて“内包経路”が微細な線維を送り込み、以後爆発的に終末形成が行われる。2相目が始まる生後2~3日は本領野にとって、その前背内側領域より第4層形成が始まることと合わせて発達の臨界期であると考えられる。

生後2日の体性知覚野 SmI は皮質板が密着する細胞層であるので線維の進入する余地はほとんどない。したがって細胞が粗な皮質下板に外来性線維は存在し、セロトニン線維も例外でない。この時期にみられる太いパニコーズ線維はほぼ間違いなく“辺縁系経路”のものであろう。問題は皮質下板にみられる多数のセロトニン終末である。これらは Triton X 除去を行うと著しく増加する。同様の現象は成熟脳の GABA 含有終末にもみられ、おそらく物質の終末内存在様式を反映しているものと思われる。セロトニンにとってはこれが幼若型存在様式と思われ、生後2週以降は Triton X 処置なしでは終末の観察は困難となる。生後2日では“辺縁系経路”からの入力線維が皮質下板に多数みられるのに対し、内包経路のものへの進入は確かめられないところから、おそらく生後2日までの SmI 前背内側領域に起こるシナプス形成は“辺縁系経路”ニューロンによるとするのがもっとも考えやすい。

生後3日になると明らかに“内包経路”のセロトニン線維が皮質内に進入しているのが観察される。SmI 前背内側部では皮質下板に出現する線維集団に脳梁を離れる多数の微細線維が直接連なっている。したがって、この時期のセロトニン終末の主体は背側縫線核-“内包経路”であり、正中縫線核-“辺縁系経路”の多くは深層にとどまるものと思われる。発達に伴い外側へ移動し SmI 内にバレル様構造を一過性につくるセロトニン終末も主に前者の系によるものであろう。

昨年度までの研究で上記一過性セロトニン線維の濃密な終末集団は、体性知覚野の重要な構成要素である第4層の顆粒細胞形成に先行して起こることを報告してきた¹⁻³⁾。この入力線維が背側縫線核に起始することを強く示唆する本研究の結果は神経生物学的にまことに面白い。背側縫線核に対する入力は生後急速に増加し、生後5日ですでに成熟脳のシナプス量の半分近くに達する¹⁰⁾。このことからすると、第4層形成に関与するセロトニン入力はすでに他の神経性情報の影響下にあることになる。

さらにこのニューロン系のシナプス形成をみると、生後6日の軸索-樹状突起結合で53~68%の高率で典型的非対称型シナプスがつくられる。一般にアミンニューロンの終末は成熟脳では非対称型を示すものは少なく、

この型のシナプスは発達初期に多くみられる¹¹⁾。本研究で観察されたセロトニン含有終末もやがて典型的形態を失うものと想像されるが、神経性情報の関与を考慮に入れるとまことに興味深い。

一方、正中縫線核起原と考えられる皮質下板深層でのシナプス形成はおそらく胎生時から始まっていると考えられるにもかかわらず、生後3日になっても非対称型シナプスは軸索-樹状突起結合の6%にすぎない。本研究では6日以降が観察されていないので断定することは避けたいが、少なくとも周生期長対称型シナプスにとどまるものと思われる。本核への入力発達をみると、周生期の生後5日まではほとんど増加せず、生後2週でようやく背側縫線核のそれに追いつくとされる¹⁰⁾。このことは上記“内包経路”入力の終末形成が神経性情報の関与と関連する可能性をより強く支持するものであると同時に、セロトニン入力の第1相が神経性情報とは異なるもの、たとえば遺伝性情報と関係することも示唆している。そう考えると、胎生時皮質下板にすでにシナプス形成が行われ、出生時のシナプス中約30%を占めるといわれるアミン終末の意味するところが、おぼろげながら理解できる範囲に近づいてきたように思える。

セロトニンニューロンの大脳皮質への2相性入力は、受容細胞との結合の発達様式にも違いを生じさせている。図7に示すごとく皮質下板に発達早期に始まるものは、樹状突起に始まり細胞体周囲へと結合が広がるのに対し、遅れて皮質板から遊離してくる細胞に結合するものは逆に細胞体に広く接触することから始まる。その意味するところはわからないが、情報伝達により効率のよい細胞体への入力様式が、両者とも神経性情報が関わり合いをもつところに始まることは興味深い。

いずれにしても、私どもは今まで発達段階におけるアミン入力を画一的にとらえ過ぎてきた。早期入力にとらわれ過ぎたためである。本研究によって発達中の大脳皮質体性知覚領域へのセロトニン入力は2相性であることが判明した。必然的に同じセロトニンニューロンでも神経生物学的意義は異なることが示唆された。本研究の結果は今後の研究の発展に重要な意味をもつものと思われる。

結 語

ラット大脳皮質知覚野 (SmI) セロトニン受容細胞の発達、セロトニン入力の発達および入力セロトニン細胞体の発達の三者を関連づけて研究した。

1) 大脳皮質へのセロトニン入力は2相性の発達を示す。より早く進入するのは正中縫線核に起始し“辺縁系経路”をたどるもので、背側縫線核に起こり“内包経路”

を通るものは、より遅れ皮質へ至る。

2) “辺縁経路”ニューロンは周生期皮質下板で皮質細胞と結合を開始し、“内包経路”ニューロンは生後遅れて皮質板へ進入を開始する。

3) “内包経路”ニューロンは生後一過性に皮質板表層に終末集団をつくる。これは皮質第4層顆粒細胞層の形成に先行する。

4) 終末形成の様式も2経路で異なり、“辺縁経路”のものは樹状突起に始まり細胞体に広がるのに対し、“内包経路”のものは細胞体に始まり、遅れて樹状突起に終末をつくる。

5) この2相性セロトニン入力のもつ神経生物学的意義は異なるものと思われる。

文 献

- 1) 前田敏博, 藤宮峯子, 木村 宏: 大脳皮質の生後発達とセロトニン線維. 厚生省心身障害研究・昭和58年度報告書, 第3分冊. 発達神経学的にみた自閉症の予防と治療に関する研究, 1983, pp. 39-43.
- 2) 前田敏博, 藤宮峯子, 木村 宏: 大脳皮質の発達とセロトニンニューロン II. 未熟脳のセロトニン終末. 厚生省心身障害研究・昭和59年度報告書, 第3分冊. 発達神経学的にみた自閉症の予防と治療に関する研究, 1984, pp. 53-57.
- 3) Fujimiya, M., Kimura, H. and Maeda, T.: Postnatal development of serotonin nerve fibers in the somatosensory cortex of mice studied by immunohistochemistry. *J. Comp. Neur.*, 246: 191-201, 1986.
- 4) Fujimiya, M., Kitahama, K., Kimura, H. and Maeda, T.: Early development of serotonin neuron in the rat brain as studied by immunohistochemistry combined with tryptophan administration. *Brain and Development* (in press.)
- 5) 前田敏博: 脳幹のアミン系とコリン系の形態学. *神経研究の進歩*, 30: 302-313, 1986.
- 6) 前田敏博: アミンニューロンと神経発生. *病理と臨床*, 3: 948-954, 1985.
- 7) Takeuchi, Y., Kimura, H. and Sano, Y.: Immunohistochemical demonstration of the distribution of serotonin neurons in the brain stem of the rat and cat. *Cell Tissue Res.*, 224: 247-267, 1982.
- 8) Hancock, M.B.: Visualization of peptide-immunoreactive processes on serotonin-immunoreactive cells using two-color immunoperoxidase staining. *J. Histochem. Cytochem.*, 32: 311-314, 1984.
- 9) Lidov, H.G.W. and Molliver M.E.: An immunohistochemical study of serotonin neuron development in the rat; Ascending pathways and terminal fields. *Brain Res. Bull.*, 8: 389-430, 1982.

- 10) Lauder, J.M. and Bloom, F.E.: Ontogeny of monoamine neurons in the locus coeruleus, raphe nuclei and substantia nigra of the rat. *J. Comp. Neur.*, 163: 251-264, 1974.
- 11) Kashiba, A., Hashimoto, H., Kimura, H. and

Maeda, T.: Postnatal alterations in noradrenaline nerve terminals in the periventricular hypothalamus of the rat. *Acta Histochem. Cytochem.*, 15: 685-700, 1982.

abstract

Development of Cerebral Cortex and Serotonin Input

Toshihiro Maeda, Mineko Fujimiya and Hiroshi Kimura

Development of serotonin input to the cerebral cortex was studied with collective reference to that of origin cells and pathways, that of receiving cortical cells and that of their connections.

Wister rats from 14 days of gestation to 2 weeks after birth were used. The fetal brains examined in this study were all received DL-tryptophan through maternal systemic administration (100 mg/kg). Serotonin was visualized by immunohistochemistry with and without Triton X for light and electron microscopic studies, respectively. Observation of the cortex was done mainly in the somatosensory area (SmI).

Serotonin innervation develops with two phases to the cerebral neocortex. The earlier input occurs through the limbic structures such as the septum and cingulum and the entorhinal cortex, while the later innervation via the fiber bundles traversing the striatum. Thus, we propose the designation of "limbic" and "internal capsule" pathway for the former and the latter, respectively.

The "limbic pathway" arises from the raphe cells which appear just caudal to the isthmic fovea before 15 days of gestation and migrate ventralwards to form the nucleus raphe medianus. It invades the SmI both from the cingulum and from the entorhinal area with thick varicose fibers throughout the subplate where they begin to form connections with disseminated cortical neurons up to postnatal 2 days.

It is at the 3rd day of postnatal life when the invading fibers to the SmI from the "internal capsule" pathway can be recognized with certainty. They are very fine fibers rather smooth than the former and make an aggregation of a large amount of terminals in superficial layer of the subplate. The origin of this pathway is the nucleus raphe dorsalis which develops latest in the periaqueduct just rostral to the isthmic fovea at the 15th day of embryo.

The aggregation of terminal fibers is transient

and it disappears in the dorsomedial SmI area at 1 week after birth. Instead, smaller sized aggregations are found more laterally in the SmI. A large number of fine varicose fibers ascend into the cortical plate and make an appearance of separated column. Accordingly they seem to correspond to the barrel field of the somatosensory-cortex. After disappearing and/or dispersing these dense terminal fibers, the cell bodies loaded by them appear to transform into the granular cells of the IV layer successively in the ventrolateral direction.

The two pathways also show different manner in synaptogenesis at their terminals. The "limbic pathway" neurons which enter earlier the dorsomedial SmI from the cingulum come in contact first with the dendrites of the subplate neurons and later with their cell bodies. Meanwhile very fine terminal fibers, coming from the "internal capsule pathway" to invade later at the 3rd day SmI, make contact first with the cell bodies assembled in deep layer of the cortical plate which show epitheloid structure. While these immature cells develop extending the dendrites, the axo-dendritic type synapses increase in number.

The brain stem plays an important role, adding to the neural mechanism essential for living of organism, as a modulator of higher neural functions. This may be also the case in the developing brain. The aminergic neurons have long been considered to take great part in this role though no definite conclusion is reached.

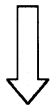
The present study revealed that there are two modes in the initiation of serotonin innervation to the cerebral neocortex. The cell bodies of origin of each system are also different in stage of differentiation as well as in synapse receiving rate. Taking together, it is likely that the "internal capsule pathway" transmits already polysynaptic impulses via the nucleus raphe dorsalis when the serotonin input makes dense contact transiently

with the premature granule cells in the developing somatosensory cortex. At the same time, the premature cells certainly receive the other input through the thalamo-cortical pathway. Therefore the somatosensory cortical neurons, the granule cells in the lamina IV in particular, may develop in early stage under two different neural influences: one is somatosensory from environment and another is aminergic from the lower brain stem. The latter may be designated as initiation of regulatory or modulatory function of the brain stem to the higher nervous system.

What is, then, the primary serotonin input through the "limbic pathway" in terms of trans-

mission or influence? The nucleus raphe medianus must still remain mostly free from afferent innervation, when its serotonin projection begins synaptogenesis with the cortical neurons in the deep layer. It seems natural to suppose that some information other than neural impulses is conveyed through the "limbic pathway" of serotonin neurons.

In conclusion, the two phases in ontogenesis of serotonin input to the early developing cortex revealed in this study possibly suggest that cortical maturation undergoes at early period not only neural but also non-neural influences such as genetical information derived from the lower brain stem.



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



緒言

私どもは本研究班の一員として、セロトニンニューロンと大脳皮質発達について研究してきた。この2年間に於いてマウス、ラットの大脳皮質体性知覚野でのセロトニン終末の一過性集団形成について報告してきた(1-3)。この特異な現象は第4層形成に先行するもので、知覚受容細胞の発達を調節する可能性について論じた。

一方、下位脳幹におけるセロトニン合成細胞体の研究を、トリプトファン投与と鋭敏な免疫組織化学とを組み合わせることにより、その形態分化、移動のみならずセロトニン合成酵素の発達を含めて行ってきた(4)。

一連のセロトニンニューロンの発生学的研究を通じて明らかとなったことは、従来の研究はおおのこの系に関して詳しく調べるのを目的としているので、総合的観察・考察に欠けるうらみのあることであった。生体の発生・発達は自らのもつ方向性と他との相互作用によって進行するものである。中枢神経系の発達も例外ではありえない。ただこの系が高度の分化をとげるがゆえに、個々のニューロン系の特異性発現の見事さに圧倒されがちとなる。しかし特異性が高ければ高いほど、全体的調和をとるための調節系が必要となるはずである。下位脳幹は生命を保つ必須の神経系であるとともに、高位中枢に対する調節機構でもある。その調節機構の主役がアミンおよびコリン作動系である(5)。これらは成熟脳で機能するのみならず、高位中枢の発達に対しても深い関わりをもつに違いない(6)。

本研究はこの3年間の研究で得られた結果を、セロトニン細胞体の分化・発達、大脳皮質セロトニン入力線維の発達、皮質細胞との結合様式の発達、受容細胞の発達について関連づけて総合的にまとめたものである。