

大脳皮質体性知覚野セロトニン入力の発達

前 田 敏 博 (滋賀医科大学第一解剖)

藤 宮 峯 子 (滋賀医科大学第二内科)

木 村 宏 (滋賀医科大学第一解剖)

下位脳幹は生命を保つ必須の神経系であるとともに、高位中枢を調節、制御する機構でもある。この考えは意識、覚醒と睡眠など成熟した脳における機能から作られて来たものであるが、発達段階にある脳においても同様なことがあるであろう。さらに進んで高位中枢の発達そのものを調節しているのではないだろうか。

成熟脳における下位脳幹調節機構のうちもっとも広範かつ強力なものとしてセロトニンニューロンがあげられる。このニューロンはまたノルアドレナリンニューロンとともに早期に発達中の大脳皮質へ進入することが知られている。

私共は近年このセロトニンニューロンに注目してその発生を大脳皮質との発達と関連づけて調べて来た。その結果発達早期の大脳皮質へ進入し皮質下層の発達と関係するセロトニンニューロンと、より遅れて皮質へ進入し皮質の主体が皮質板より新たに発達して来る時期に接触を開始するセロトニンニューロンの2種が分離出来ることを見出した。後者は成熟脳において主に背側縫線核を作るニューロン群であり、その皮質ニューロンへの初期接触は体性知覚野第4層顆粒細胞においてもっとも著明である。

したがって本研究は後期発達セロトニンニューロン群について、1)細胞体の発生移動、2)上行性軸索の発達、3)体性知覚野への進入、4)顆粒細胞層でのバレル様構造の形成の詳細を調べ記述したものである。

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(100mg/kg)とトリプトファン(100mg/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(PH7.4)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。クリオスタット切片(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。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、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)後期セロトニンニューロン群の発生

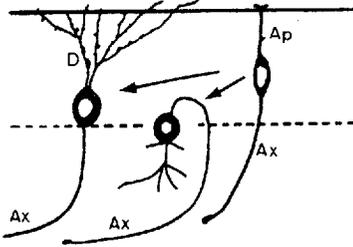
ラット脳におけるセロトニンニューロン群の発生は胎生14日(頂尾長11mm)で2分され、胎生13日(7mm)以降それ迄に発生して来る初期群と、胎生15日にはじめて発生する後期群とに分たれる。

後期群は中脳屈の尾背側ある切れ込み“中脳峽窩”(fovea isthmi)の吻側に胎生15日にほぼ一勢に出現するが1部“峽窩”より尾側に胎生14日に出現するものがある(尾側部)。

尾側部の免疫陽性の神経芽細胞は上方にのびる尖頂突起(apical process)の肥大した先端を脳室壁につけたままの状態下方へ軸索突起を延ばし始める。ついで多くの芽細胞は尖頂突起を脳室から離し、上衣細胞層内を回転しながら外套層へ移動する(図1)。

それに対して後期群の主体をなす吻側部は胎生15日に強免疫陽性の幼若型神経芽細胞として最初に認められる。尾側部のものと同様尖頂突起を脳室壁につけて出現するが、多くのもの

第1図

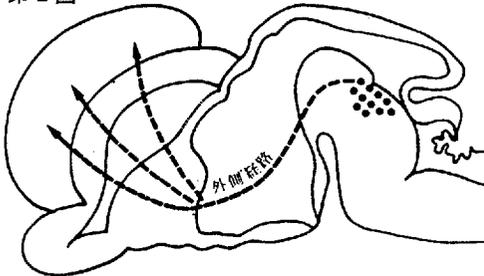


はそれをつけたままか、あるいは離しても回転しないか半回転にとどまり、背方へバリコース状の樹状突起を発達させる。このバリコース状樹状突起は脳室内に進入し脳室内にひろがる。(図1)細胞体も殆んど移動せず上衣細胞層内に長くとどまっている。腹方へ伸びた軸索突起は吻側へ向う途中、側枝を脳室内へ進入させ前記樹状突起の線維と一緒に脳室内セロトニン線維網を作る。

2) 外側上行セロトニン線維束の発達

胎生14日迄に発生した早期セロトニン群からの上行線維(内側セロトニン線維束)は胎生15日ですでに終脳基部に達しているが、同時期、後期セロトニンニューロン群からの線維はようやく上行を開始する。上行線維は細い免疫陽性線維として内側前脳束の背側を走り、終脳基部で外側へ向い、胎生18日に基底核隆起(線条体)を前後に開く扇状に貫くが大腦皮質へは胎生期進入しない(図2)。

第2図



早期ニューロン群からの線維と比べ微細な線維が伸長するのが特徴であるが、これらの線維は生後2日迄は脳梁中にとどまり生後3日になって大腦皮質へ大量に進入する。

3) 体性知覚野への外側セロトニン線維束からの入力

生後2日迄の大腦皮質はその深層(皮質下板: Subplate)に集中して早期ニューロン群(内側セロトニン線維束)からの入力が見られるが、生後3日になるとこれに加え後期ニューロン群(外側セロトニン線維束)からの微細な線維が大量に進入する。

生後3日の体性知覚野(Sm1)の細胞構築をみると、皮質細胞が疎に存在する皮質下板と、その上層の皮質細胞が密集合する皮質板(cortical plate)より成り立っている。その頃の皮質下板は将来の皮質深層(5.6層)を、また皮質板は2~4層を作る。

進入した外側束よりのセロトニン線維は皮質板下層の上皮様に密接する皮質板細胞の間に入り込み、ところどころ大きくふくらみ細胞体をつつむようになるところもある。セロトニン線維または終末様構造に多数とり囲まれた細胞体は上皮様細胞層から遊離し下方へ移動しながら第4層の顆粒細胞をかたちづくる。セロトニン線維との接触は樹状突起の発達とともにそれとの接着となり、典型的非対称型シナプスを形成する。セロトニン免疫陽性構造は生後3日から10日にかけて体性知覚野(Sm1)の第4層を形成する領域に一致して微細な線維終末の集合としてみられる。生後10日以降6層形成の終了とともにこの集合は消失し、全層にび慢性にひろがる。

4) バレル様構造の形成

体性知覚野(Sm1)における細胞構築の発達には吻側から尾側へ、背側から腹側への2つの軸に従って進行する。したがって第4層形成時におこるセロトニン終末の一過性集合はその軸の方向に出現、消失して行く。

最初背側部にみられた終末集合は順次外側へ移り生後6日になると体性知覚腹外側部において幾つかの塊りを形成する。これは丁度クチヒゲに対応してこの領域に作られる細胞集団“バレル”と酷似するので、バレル様構造と呼ぶ。

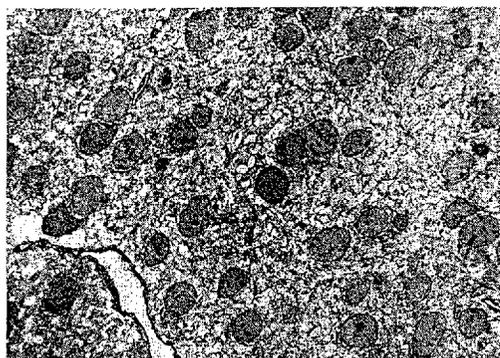
これを接線方向切片で詳しく観察するとバレル様構造の周囲から数本のやや疎大なバリコース線維が中心迄入り、その他は非常に微細な終末様免疫陽性構造が充満している。顆粒細胞体は染色されないのでもところによっては細胞体を点

状構造物がとりまいてるようにみえる。

生後6日の体性知覚野外腹側部の半薄切片(100~200 μ m)を電子顕微鏡(フィリップスCM12)で観察すると、セロトニン終末にバレル様集合を受ける細胞集団はかなり未熟な形態を示す神経細胞よりなり、2~3個の細胞がしばしば一部接し合っている(図3)。

セロトニン免疫陽性構造の多くは微細な(1~2 μ m)終末様軸索であり、細胞間で他の突起の間に埋もれている。その一部は軸索樹状突起シナプスを形成しているが、大半のものでシナプスは明らかでない(図3)。細胞体に接着する終末もたまたみられるがその際細胞体は未熟で細胞質は少ない。

第3図



考察

大脳新皮質6層構造のうち、第1、5、6層は系統発生的に古い層であり、原始皮質の分子層、錐体細胞層および多形細胞層に相当すると考えられている。したがって第2~4層は新皮質になってはじめて出現する細胞層である。私共の近年の研究により、早期に脳幹後部に発生するセロトニンニューロンが胎生時すでに古い層に進入しシナプス形成を行うのに対して、新しい層へのセロトニン入力にはラット、マウスでは生後に起る事象であり、その起始細胞の発生も後期に行われるものであることが明らかとなった。この両者の示す見事なまでの平行関係は単に系統発生を個体発生が反映したものとは考え難く、大脳皮質の発達と強く関係していることを示唆している。とくに新しい皮質層の発

達が一皮質層を形成した神経細胞からの分化によっていること、これがラット、マウスでは生後に行われること、これと平行するセロトニン入力が一過性に集中することなどから、このセロトニン入力は新しい皮質層の形成あるいは機能的発達と関連することが考えられる。逆に新皮質の機能的発達異常に強い意味を持つのはこの後期発達セロトニンニューロン群であると考えられる。本研究はこの背景に立ってラット脳で後期発達セロトニンニューロンの発生の詳細を免疫組織化学を用いて観察したものである。

本研究で明らかとなった第一は細胞体の発生が他と異なり、移動、回転をあまり行わずかつ樹状突起を脳室にまで伸ばすものがあることである。これはこのニューロン群が生後神経性の情報を受けながら新皮質へ入力を送るだけでなく、おそらく液性情報とも関係していることを意味しているように思われる。

つきに従来我々の観察では知覚野第4層の形成時にセロトニン入力はまず細胞体とついで発達して来る樹状突起とシナプスを形成していたのが、今回第4層のもっとも強い特徴を持つと思われるバレル様構造では、その中間的とも言える典型的シナプス構造を持たない終末が細胞間に充満することを観察した。この構造は成熟脳のアミン終末では一般的に認められるが、発達初期では今までみられなかったものである。この事実もおそらく入力レベルにおいても神経性のみならず自由終末的に液性情報物質としてセロトニンが発達に関与する可能性を示唆している。これはバレル様構造で著明に現われたもので、他の体性知覚野あるいは他の領野でも起っていることが予想される。この点に関しては本研究は予報的なものであり、セロトニンニューロン、液性情報、新皮質の発達についてより本格的な取り取りを期待したい。

最後にヒトとの比較を考えると、一般にラットの出生時はヒトの胎生6ヶ月に、ヒトの出生時はラットの生後10日に相当すると言われる。細胞の増殖、移動、層形成などからみたものである。しかし、新皮質の発達を考えるには他からの、とくに外界からの入力が必要な役割を果

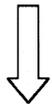
している事を無視してはいけない。したがって相当時期を機械的にあてはめることは危険で、ラットの生後における現象はヒトにおいては胎生時のみならず生後にもおよんでいる可能性を考えるべきであろう。セロトニン入力 of 発達においても、サル of 皮質第4層では生後60日にもっとも濃厚な支配がおこることが報告されている。ヒト of 新皮質 of 発達障害とセロトニン入力 of 臨界期を考えるうえで興味深い。

結語

新皮質を特徴づける皮質板からの細胞分化と強く関連する後期セロトニン入力 of 発達を詳細に調べ、幾つかの特徴を見出した。もっとも興味ある所見は当該セロトニンニューロンへの入力、皮質への出力ともに液性情報とのかかわりをうかがわせるものであった。

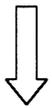
参考文献

- 1) Foote, S.L. and Morrison, J.H. : Postnatal development of laminar innervation patterns by monoaminergic fibers in monkey (*macaca fascicularis*) primary visual cortex. *J.Neurosci.*, 4 : 2667-2680, 1984.
- 2) Fujimiya, M., Hosoda, S., 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 & Develop.*, 8 : 335-342, 1986.
- 3) 前田敏博、藤宮峯子、木村宏 : 大脳皮質 of 発達とセロトニン入力。昭和60年度研究総括報告書., pp33-41, 1985



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



下位脳幹は生命を保つ必須の神経系であるとともに、高位中枢を調節、制御する機構でもある。この考えは意識、覚醒と睡眠など成熟した脳における機能から作られて来たものであるが、発達段階にある脳においても同様なことがあるであろう。さらに進んで高位中枢の発達そのものを調節しているのではないだろうか。

成熟脳における下位脳幹調節機構のうちもっとも広範かつ強力なものとしてセロトニンニューロンがあげられる。このニューロンはまたノルアドレナリンニューロンとともに早期に発達中の大脳皮質へ進入することが知られている。

私共は近年このセロトニンニューロンに注目してその発生を大脳皮質との発達と関連づけて調べて来た。その結果発達早期の大脳皮質へ進入し皮質下層の発達と関係するセロトニンニューロンと、より遅れて皮質へ進入し皮質の主体が皮質板より新たに発達して来る時期に接触を開始するセロトニンニューロンの2種が分離出来ることを見出した。後者は成熟脳において主に背側縫線核を作るニューロン群であり、その皮質ニューロンへの初期接触は体性知覚野第4層顆粒細胞においてもっとも著明である。

したがって本研究は後期発達セロトニンニューロン群について、1)細胞体の発生移動、2)上行性軸索の発達、3)体性知覚野への進入、4)顆粒細胞層でのバレル様構造の形成の詳細を調べ記述したものである。