

乳幼児突然死症候群の脳幹における カテコラミン神経細胞およびサブ スタンスP陽性神経線維の発達 (分担研究：乳幼児突然死症候群に関する研究)

高嶋幸男, 山内秀雄, 福水道郎

要約：乳幼児突然死症候群（SIDS）の脳幹の延髄腹外側におけるカテコラミン神経細胞と橋におけるサブスタンスP（SP）の発達について検討した。SIDSでは、延髄網様体や迷走神経核と同様に、延髄腹外側でも樹状突起スパインは対照より持続して増加し、SP陽性線維はSIDSの橋で増加していた。これらの観察はSIDSの延髄呼吸神経細胞の成熟の遅滞ならびに求心性SP神経細胞活動の増加を示唆し、慢性低酸素症の結果であるとともに、呼吸循環調節に関与しているとも考えられる。

見出し語：乳幼児突然死症候群，神経伝達物質，カテコラミン，サブスタンスP

乳幼児突然死症候群（SIDS）は乳児死亡の大きな原因であり、多くは生後1-4カ月に睡眠中に起こる。SIDSの一部は死亡前に呼吸調節の異常があり、病理学的には脳幹にグリオーシス、樹状突起スパインの残存や髄鞘低形成が認められる。タイロシンハイドロキシラーゼ（TH）はカテコラミンを合成する酵素である。カテコラミン含有神経細胞は延髄腹外側と孤束核にある。これらの部位は自律神経調節、延髄腹外側表面の化学受容機能など循環調節に重要な役割を持っている。延髄のカテコラミン含有神経細胞の発達障害はSIDSの呼吸循環調節の異常に関係している。サ

ブスタンスP（SP）は中枢神経の一次感覚神経細胞に認められるペプチド神経伝達物質の一つである。これは循環機能を調節し、特殊な感覚に関与する。また、呼吸神経細胞の膜を脱分極させ、セロトニンの効果を増加させる。しかしながら、SIDSにおけるSPの意義は分かっていない。

われわれは前にSIDSでは延髄の網様体、迷走神経背側核と孤束核に樹状突起スパインが残存しており、これは呼吸の神経調節の発達遅延を示唆していることを報告した。この報告ではSIDS乳児の脳幹の延髄腹外側におけるカテコラミン神経細胞と橋におけるPSの発達について述べる。

【対象と方法】

SIDS 14例と対照20例の延髄の新鮮組織を剖検時に採取し、ゴルジ染色をおこなった。対照例は死産、呼吸障害、非チアノーゼ型先天性心疾患および事故の症例である。対照例の10例はSIDS例に年齢が一致した症例である。すべて、死亡から剖検までの時間は20時間以内であり、神経病理学的には軽度の脳室上下出血や脳浮腫以外には正常であった。ゴルジ染色では、新鮮組織を直ちにゴルジ固定液に入れた。樹状突起スパインは延髄腹側の紡錘型あるいは三角型の神経細胞の最低10個について、すでに報告した方法を用いて、樹状突起上25ミクロン毎のスパイン数で計測した。SIDS 20例と対照12例の延髄、橋と中脳のホルマリン固定後パラフィン切片をTHおよびSP抗体でPAP免疫組織化学的に染色した。一次抗体に切片を一晩incubateした。統計学的検討はstudent's t testで行った。

【結果・考察】

1) 延髄腹外側のカテコラミン神経細胞。

延髄中央レベルのTH免疫組織化学的染色では、TH陽性神経細胞の列は延髄の腹外側から迷走神経孤束核と背側核の方へ広がっていた。この延髄腹外側および背側の神経細胞は紡錘型および三角形を呈し、その体部と樹状突起の軸は主に腹外側から背内側へ配列していた。

2) 延髄腹外側のカテコラミン神経細胞の樹状突起発達。

延髄の上部のゴルジ染色では、紡錘型あるいは三角型の神経細胞は腹外側から背内側へ長軸を伸ばしていた。長い樹状突起は腹外側へ広がっていた。この樹状突起の広がりには化学受容器と呼吸中

枢の経神経性連結を示唆している。

エピネフリンおよびノルエピネフリンは動脈血圧およびその他の自律や痛覚機能を調節する中枢神経伝達物質として働くと考えられている。ヒトのTH陽性神経細胞もまた、迷走神経孤束核や延髄外背側核のノルアドレナリンやアドレナリン細胞から出る広範な上行神経系を作り、自律的および行動的な機能に役割を果たしている。視床下部および視床核への放射は神経内分泌機能を自動調節し、これは睡眠覚醒サイクルと関連している。このように、カテコラミン神経細胞系の発達は睡眠時無呼吸や突然死の発生に重要と考えられる。

正常対象の発達の研究では、延髄腹外側核の紡錘型と三角形の神経細胞は在胎24週ですでによく発達し、その樹状突起は次の4週間すぎまで伸展していた。延髄腹外側の紡錘型および三角形の神経細胞について、長い樹状突起のスパインを計測した。その密度は在胎24週には比較的少なく、年齢とともに次第に増加した。しかしながら、スパイン密度は延髄の大型細胞核、迷走神経背側核ならびに孤束核と同様に、出生後急速に減少した。

3) SIDSの延髄腹外側神経細胞の樹状突起発達。

一方、延髄腹外側の神経細胞の体部と樹状突起はSIDS例ではよく発達し、樹状突起スパインは保たれ、年齢一致の対照より増加していた。

前の研究では、樹状突起スパインの正常な年齢的減少の遅延はSIDSの50ないし80%の網様体大型神経細胞および迷走神経核でみられた。延髄腹外側の樹状突起スパインの検討でも、スパイン数は対照では生後年齢とともに減少し、SIDSでは対照より増加していることが分かった。

SIDSにおけるスパインの増加は呼吸を調節する網様体や迷走神経核のみでなく、延髄腹外側のカテコラミン神経細胞でも発達が遅滞していることを示唆している。

このように、延髄腹外側のカテコラミン神経細胞の樹状突起の成熟遅滞はSIDSの神経性呼吸支配、呼吸調節および覚醒反応などの睡眠覚醒機構と関連しているように思う。SIDSでの形態学的変化の原因は不明であるが、樹状突起の成熟遅滞はSIDS延髄のフェニルエタモラミンNメチルトランスフェラーゼやドーパミンベータヒドロキシラーゼ活性の減少と関連していると考えられる。これらの異常は突然死の発生機構を示唆しているように思う。

4) SIDSの橋におけるSP免疫染色性の増加。

脳幹被蓋部の樹状突起スパインの増加は慢性低酸素症によるかもしれない。もう一つの可能性として、これは上位の神経性調節センターからの刺激によって未熟な機能が持続しているためとも考えられる。

表. SIDS児の橋におけるサブスタンスPの免疫組織化学

	SIDS (N=26)	対照 (N=12)
SP陽性	19**	2
SP弱陽性	3	5
SP陰性	6	5

** : p < 0.01

免疫組織化学的に、SP陽性線維は対照乳児では三叉神経脊髄路や契状束に認められる。しかしながら、陽性線維はSIDSの橋で有意に増加していた(表)。最近、SPは低酸素で増加し、末梢化学受容器および恐らく求心性線維が脳幹へ入るところで低酸素性ドライブに働くことが分かっている。推測ではあるが、橋におけるSPの増加は上位の呼吸調節中枢の異常機能に関係しているとも考えられる。さらに、一部のSIDSは死亡前に微小な自律神経異常や行動異常を持っている。このような微小徴候はまた脳幹の異常な樹状突起や神経伝達物質の発達に関係していると考えられる。

【文献】

1. Takashima S, Mito T: Neurological adaptation in the neonate. Early Human Development 29:171-175, 1992.



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



要約:乳幼児突然死症候群(SIDS)の脳幹の延髄腹外側におけるカテコラミン神経細胞と橋におけるサブスタンス P(SP)の発達について検討した。SIDS では、延髄網様体や迷走神経核と同様に延髄腹外側でも樹状突起スパインは対照より持続して増加し、SP 陽性線維は SIDS の橋で増加していた。これらの観察は SIDS の延髄呼吸神経細胞の成熟の遅滞ならびに求心性 SP 神経細胞活動の増加を示唆し、慢性低酸素症の結果であるとともに、呼吸循環調節に関与しているとも考えられる。