

＜シンポジウム 18—3＞辺縁系をめぐって

辺縁系と自律神経系

上山 敬司¹⁾ 仙波恵美子²⁾

(臨床神経 2010;50:1003-1006)

Key words : ウイルストレーサー法, c-Fos発現, 扁桃体内側核, エストロゲン

はじめに

辺縁系は辺縁皮質(島皮質, 帯状回, 梨状葉, 海馬), 皮質下の扁桃体, 中隔核, 視床下部などをふくめた総称である。自律神経系は交感神経系と副交感神経系からなり, 内臓へ分布する遠心性神経として, 呼吸, 循環, 消化, 代謝, 体温調節, 排尿などを調節する。交感神経の節前神経細胞は, 第8頸髄から第3腰髄側柱の中間外側核 IML に存在する。副交感神経の節前神経細胞は中脳の動眼神経副核 Edinger-Westphal 核, 延髄の上・下唾液核, 迷走神経背側核, 疑核と仙髄の IML に存在する。これらの節前神経細胞には, 延髄や視床下部の諸核から入力がある。上位の辺縁系を刺激すると自律神経活動の変化がみられるところから, 辺縁系から節後神経細胞まで, いくつかのシナプスを介して連絡していることは明らかであるが, ウイルストレーサー法や c-Fos 発現の検討からこれらの連絡がしだいに明らかにされている。

偽狂犬病ウイルス (PRV) は, 神経終末から取り込まれ, 逆行性に軸索輸送され, 感染した神経細胞内で増殖し, さらにその神経とシナプス結合している, より高次の神経細胞に感染していく。したがって PRV を末梢の神経節に投与して感染させ, 経時的に PRV に感染した神経細胞を検出すれば, 階層的な神経支配形態を観察できる。交感神経節に PRV を投与すると, 最初に IML の交感神経節前神経細胞に PRV が集積し, 次に脳幹や視床下部の神経細胞に PRV の感染が進み, 最終的に高次の神経系の細胞がラベルされる¹⁾²⁾。一方, ストレス負荷により自律神経活動の変化とともに, 大脳皮質, 辺縁系, 間脳, 脳幹の特定の領域の神経細胞で, c-Fos 発現が有意に増加する³⁾。これらは PRV でラベルされる自律神経の高次中枢神経の領域とほぼ重なる。つまりストレス負荷により, これらの高次中枢神経細胞が興奮し, 末梢自律神経系への出力が増えることが示唆される。

トレーサー法と Fos 発現の組み合わせによる, 中枢自律神経系の概要

Fig. 1 に, 不動化ストレス (immobilization stress : IMO) 負

荷で有意に c-Fos 発現が変化する領域, PRV を交感神経節あるいは副腎髄質に投与して, 経シナプ的にラベルされる神経核群, および扁桃体内側核に逆行性トレーサー CTb を投与後, IMO 負荷後の c-Fos と二重染色を mapping した結果を示す。IMO ストレスは無麻酔, 無鎮静下で, ラットを直ちに背臥位にして, 四肢を粘着テープで固定する方法で, このモデルでは, 交感神経—副腎髄質系が強く活性化され, 負荷開始直後から血中エピネフリンが優位に, ノルエピネフリンも大幅に上昇し, 負荷中も高いレベルを保つが, 負荷終了後にはすみやかに減少する⁴⁾。

PRV でラベルされる神経細胞は, 脳幹の血管運動中枢で知られている吻側腹外側網様核, 巨大細胞網様核, 外側傍巨大細胞網様核, 淡蒼縫線核, 大縫線核, A5 ノルアドレナリン神経, 背外側被蓋核, 青斑核, 中脳水道周囲灰白質, 背側縫線核, 脚傍核, 視床下部の諸核, 内側手綱核, 不確帯, 辺縁系の梨状回, 海馬 CA3, CA1, 扁桃体海馬域, 皮質核, 内側核, 中心核, 外側中隔核, Broca の対角帯核, 分界条床核, 側核, 嗅内野, 島皮質に分布する¹⁾²⁾。これらの領域は, ストレス負荷により, c-Fos 発現が有意に変化する³⁾⁵⁾。このような領域の神経細胞が興奮し, いくつかのシナプス連絡を介して, 末梢交感神経—副腎髄質系への出力がおこると考えられる。

一方, CTb でラベルされる扁桃体内側核へ入力する神経核は, 注入の同側の島皮質, 梨状葉, 下辺縁皮質, Broca の対角帯, 背側内梨状核, 分界条床核, 扁桃体基底内側核, 扁桃体皮質核, 扁桃体—梨状野移行部, 海馬 CA1, 不確帯, 外側脚傍核, 青斑核である。これらの多くは脳幹の血管運動中枢や視床下部の諸核を除く, PRV でラベルされ, かつ Fos 発現が変化する領域と一致する。このうち背側内梨状核と, 海馬 CA1 以外の諸核では CTb と c-Fos との二重陽性神経細胞をみとめ, とくに扁桃体基底内側核, 扁桃体皮質核では, 多数の二重陽性神経細胞が観察された。

扁桃体垂核間の相互連絡

扁桃体は, 内側核, 中心核, 皮質核, 基底内側核, 基底外側核の垂核に分類される⁶⁾。それぞれの垂核間で相互連絡があるが, 中心核には, 他の垂核からの入力が集まる。さらに視床室

¹⁾和歌山県立医科大学医学部解剖学第一講座〔〒641-0012 和歌山市紀三井寺 811-1〕

²⁾同 第二解剖

(受付日 : 2010 年 5 月 22 日)

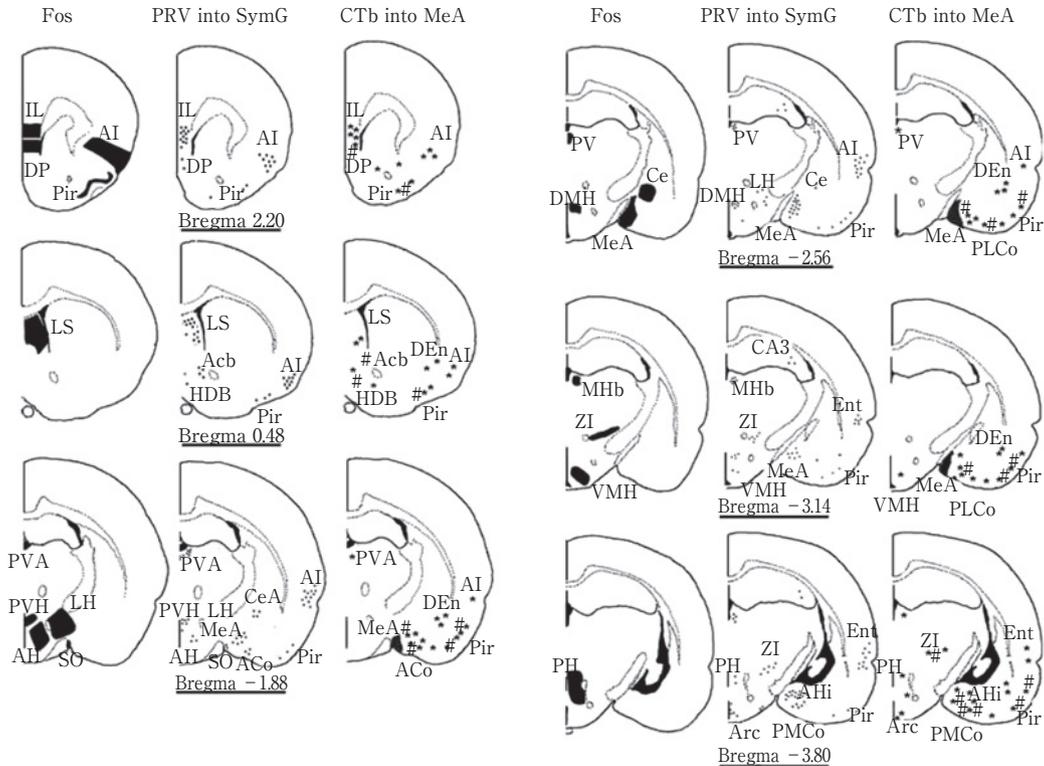


Fig. 1 それぞれの脳の冠状断面で、右より順に、不動化ストレス (immobilization stress : IMO) 負荷で有意に c-Fos 発現が変化する領域, PRV を交感神経節あるいは副腎髄質に投与して、経シナプ的にラベルされる神経核群、および扁桃体内側核に逆行性トレーサー CTb を投与後、IMO 負荷後の c-Fos と二重染色を mapping した結果を示す。CTb の図では、* は CTb 単独陽性神経細胞の分布、# は CTb と c-Fos の二重陽性神経細胞の分布を示す。

Acb, accumbens nucleus; ACo, anterior cortical amygdaloid nucleus; AH, anterior hypothalamic area; AHi, amygdalohippocampus; AI, agranular insular cortex; AP, area postrema; Arc, arcuate nucleus; CA3, field CA3 of hippocampus; CeA, central amygdaloid nucleus; DMH, dorsomedial hypothalamic nucleus; DP, dorsal peduncular cortex; DR, dorsal raphe nucleus; Ent, entorhinal cortex; IL, infralimbic cortex; LH, lateral hypothalamic area; LS, lateral septal nucleus; MeA, medial amygdaloid nucleus; MHb, medial habenular nucleus; posterior hypothalamic area; Pir, piriform cortex; PMCo, posterolateral cortical amygdaloid nucleus; PVA, paraventricular thalamic nucleus, anterior part; PVH, paraventricular hypothalamic nucleus; PVT, paraventricular thalamic nucleus, posterior part; PVP, paraventricular thalamic nucleus, posterior part; VMH, ventromedial hypothalamic nucleus; VTM, ventral tuberomammillary nucleus; ZI, zona incerta.

傍核、内側膝状体核、内側・外側脚傍核(腕傍核)など、感覚情報の中継核からの入力も集まる。脚傍核(腕傍核)は、孤束核、三叉神経脊髄路核、脊髄後角から内臓情報や侵害受容情報を受けている。これに対応して、心理的ストレスでは内側核で、身体的ストレスでは中心核で c-Fos が発現する³⁾。

扁桃体内側核から視床下部の諸核への投射

視床下部前核、内側視索前野、視床下部室傍核、視床下部背内側核、視床下部腹内側核、視床下部室周囲核、脳弓周囲野、視床下部外側核、弓状核、視床下部後核のいずれに CTb を投与しても、扁桃体内側核、とくに腹側部がラベルされる。

エストロゲンとストレス応答の関係

エストロゲン受容体 ER は脳にも存在し、性行動、認知、自律神経機能に関与する。たとえば閉経後にストレスに対する交感神経-副腎髄質系の反応が亢進し、エストロゲンを補充することで改善することが臨床的に報告されている⁷⁾。実験動物でもエストロゲンが交感神経-副腎髄質系機能を抑制し、迷走神経機能を亢進させることが報告されている⁸⁾。

扁桃体内側核は、PRV で強くラベルされる自律神経中枢であり、エストロゲン受容体が強く発現する。またストレス負荷で扁桃体内側核や視床下部室傍核では c-Fos 発現がみとめられ、エストロゲンレベルが増加すると c-fos mRNA レベルが低下する。また下流にあたる副腎や心臓における c-fos mRNA

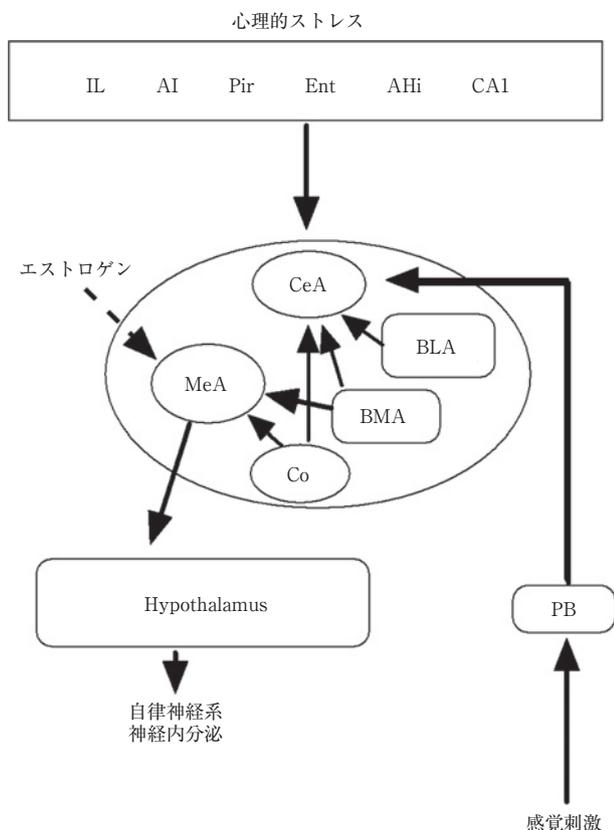


Fig. 2 辺縁系と自律神経系の連絡.

AHi, amygdalohippocampus; AI, agranular insular cortex; BMA, basomedial amygdaloid nucleus; BLA, basolateral amygdaloid nucleus; CA1, field CA1 of hippocampus; CeA, central amygdaloid nucleus; Co, cortical amygdaloid nucleus, Ent, entorhinal cortex; IL, infralimbic cortex; MeA, medial amygdaloid nucleus; PB, parabrachial nucleus; Pir, piriform cortex

レベルも低下する⁹⁾¹⁰⁾.

まとめ

心理的な情報は下辺縁皮質、島皮質、嗅周囲皮質、嗅内野、扁桃体海馬域、海馬から扁桃体全域に入力する。一方、末梢の感覚情報は脚傍核(腕傍核)を介して、扁桃体中心核に入力する。扁桃体内での処理を経て、内側核から視床下部の諸核に投射する。内側核は性ホルモン感受性であり、エストロゲンはストレスによる自律神経系や神経内分泌の活動を抑制する

(Fig. 2).

文献

- 1) Jansen ASP, Farwell DG, Loewy AD. Specificity of pseudorabies virus as a retrograde marker of sympathetic preganglionic neurons: implications for transneuronal labeling studies. *Brain Res* 1993;617:103-112.
- 2) Westerhaus MJ, Loewy AD. Central representation of the sympathetic nervous system in the cerebral cortex. *Brain Res* 2001;903:117-127.
- 3) Senba E, Ueyama T. Stress-induced expression of immediate early genes in the brain and peripheral organs of the rat. *Neurosci Res* 1997;29:183-207.
- 4) Kvetnansky R, Goldstein DS, Weise VK, et al. Effects of handling or immobilization on plasma levels of 3,4-dihydroxyphenylalanine, catecholamines, and metabolites in rats. *J Neurochem* 1992;58:2296-2302.
- 5) Ueyama T, Tanioku T, Nuta J, et al. Estrogen alters c-Fos response to immobilization stress in the brain of ovariectomized rats. *Brain Res* 2006;1084:67-79.
- 6) Knapska E, Radwanska K, Werka T, et al. Functional internal complexity of amygdala: focus on gene activity mapping after behavioral training and drugs of abuse. *Physiol Rev* 2007;87:1113-1173.
- 7) Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, et al. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. *Circulation* 2001;103:2903-2908.
- 8) He XR, Wang W, Crofton JT, et al. Effects of 17 beta-estradiol on the baroreflex control of sympathetic activity in conscious ovariectomized rats. *Am J Physiol* 1999;277:R493-498.
- 9) Ueyama T, Ishikura F, Matsuda A, et al. Chronic estrogen supplementation following ovariectomy improves the emotional stress-induced cardiovascular responses by indirect action on the nervous system and by direct action on the heart. *Circ J* 2007;71:565-573.
- 10) Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, et al. Catecholamines and estrogen are involved in the pathogenesis of emotional stress-induced acute heart attack. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1148:479-485.

Abstract**Limbic system and autonomic nervous system**

Takashi Ueyama, M.D., Ph.D.¹⁾ and Emiko Senba, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Anatomy and Cell Biology, Wakayama Medical University School of Medicine

²⁾Department of Anatomy and Neurobiology, Wakayama Medical University School of Medicine

The viral transneuronal labeling method using pseudorabies virus (PRV) is an ideal technique for identifying the central sites that regulate the sympathetic nervous system. Regions were identified in limbic system such as extended amygdaloid complex, lateral septum, infralimbic, insular, ventromedial temporal cortical regions, as well as in several hypothalamic and brain stem nuclei. Emotional stress causes rapid and transient expression of immediate early genes (IEGs) such as c-Fos in the brain, and the monitoring of IEGs has enabled the visualization of the neurocircuitry of stress. By a comparison of the data from the separate PRV and c-Fos neuroanatomical labeling techniques, the central sites which regulate emotional stress-induced sympathoadrenal activation can be deduced. Estrogen receptors are expressed in the brain, where estrogen modulates central nervous function and autonomic nervous function. Estrogen attenuated the stress-induced c-Fos expression in medial amygdaloid nucleus, paraventricular hypothalamic nucleus; these same regions contain central sympathetic neurons and neurons with immunoreactive estrogen receptors.

(Clin Neurol 2010;50:1003-1006)

Key words: Viral neurotracing, Expression of c-Fos, medial amygdaloid nucleus, estrogen
