

Title	外側手綱核から三叉神経中脳路核への投射とその機能
Author(s)	大原, 春香
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/52329">https://doi.org/10.18910/52329</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論文内容の要旨

氏名 ( 大原 春香 )

論文題名

外側手綱核から三叉神経中脳路核への投射とその機能

## 論文内容の要旨

**背景**

三叉神経中脳路核 (**Vmes**) ニューロンは、咀嚼筋感覚と歯根膜感覚を中枢に伝達し、顎運動などの頭頸部の運動にかかわっている。**Vmes**ニューロン細胞体は脳内に存在するので、その細胞体で他の脳部位からの入力を受けて、ニューロン活動が修飾されている可能性がある。我々は、大脳皮質の体性感覚運動野ではなく、自律神経系にかかわる前頭前皮質の直接投射を受けることを解明した (Iida et al. 2010 *Neuroscience*)。また、自律神経系にかかわる視床下部、扁桃体、縫線核などからの直接投射も報告されている。しかし、自律神経関連脳部位から**Vmes**ニューロンへの投射の詳細とその機能は不明な点が多い。

外側手綱核 (**Lateral habenula, LHb**) は、ストレスや痛みなどの不快刺激時にみられる負の情動に関与するので、**Vmes**ニューロンが担う頭頸部の運動の制御にもかかわる可能性が考えられる。しかし、**LHb**ニューロンが**Vmes**ニューロンに投射するとの報告はない。そこで本研究では、ラットを用い (1) **LHb**から**Vmes**ニューロンへの直接投射の有無とその投射様態、(2) 間接投射の存在の可能性、(3) 直接投射がストレス負荷時に働くことの解明をめざした。

**方法**

Wistar系雄性ラットを用い、sodium pentobarbitalの腹腔内注入による全身麻酔下で行った。組織侵襲部へはlidocaineの局所投与を行った。

**実験 1: 逆行性トレーサーである Fluorogold (FG) のVmesへの注入**

動物を脳定位固定装置に装着した。FGを封入したガラス管微小電極を、咬筋神経の電気刺激で記録される誘発電位を指標にして**Vmes**に刺入した。FGを**Vmes**に注入した。その5日後に深麻酔下でparaformaldehyde溶液にて灌流固定した。脳を摘出し冠状切片を作成した。FGの呈色は、FG抗体とABC法を用いた。**LHb**などに存在する標識ニューロンを観察した。

**実験 2: 順行性トレーサーであるbiotinylated dextranamine (BDA) のLHbへの注入**

脳定位固定装置に装着後、BDAを封入したガラス管微小電極を、脳図譜を参考にして**LHb**に刺入した。BDAを**LHb**に注入した。その5-7日後に深麻酔下で灌流固定し、脳を摘出して冠状切片を作成した。BDAの呈色はABC法を用いた。**Vmes**を含む中脳と橋に存在する標識軸索を観察した。

**実験 3: ストレス負荷によるLHbニューロンの賦活の検索**

実験1と同様に**Vmes**にFGを注入した。その5日後に深麻酔下で灌流固定したもの (コントロール群) と、その灌流固定の2時間半前から直前までの間、拘束ストレスを与えたもの (ストレス群) の2群に分けた。両群とも

に、脳を摘出し冠状切片を作成した。ニューロンの活性化の指標となるc-Fosの呈色は、c-Fos抗体とABC法を用いた。その後、実験1と同様にFG抗体とABC法（DAB反応ではnickel ammonium sulfateを除いた）にてFGを呈色した。細胞質がFG標識され、同時に核がc-Fos陽性のLHbニューロン（double-labeled neurons）を含む、LHbなどに存在する標識ニューロンを観察した。

## 結果

### 実験 1： FGのVmesへの注入

FGがVmesの尾側部に注入された動物で、FG標識されたニューロンがLHbに多数認められた。標識ニューロンは、LHbの近傍では、室傍核にも少数認められたが他の核（内側手綱核、視床背内側核など）には認められなかった。LHbでは、その吻尾的全長にわたって両側性に認められたが、わずかに注入側優位であった。また多くの標識ニューロンが背側縫線核と大縫線核に、少数が正中縫線核、不確縫線核、淡蒼縫線核に認められたが、rostronuclear tegmental nucleus (RMg)には認められなかった。

### 実験 2： BDAのLHbへの注入

BDAがLHbに注入された動物で、BDA標識された軸索と終末が、注入と同側優位の両側性に、中脳と橋の正中線寄りにより多く認められた。Vmesの吻尾的全レベルで標識が認められた。Vmes核内では、対比染色されたVmesニューロンの細胞体の近傍に少数の軸索が走行し、細胞体とのコンタクトも認められた。RMgに最も密集した標識軸索と終末が認められた。背側縫線核、正中縫線核にも多数認められたが、大縫線核、淡蒼縫線核、不確縫線核には標識はほとんど認められなかった。

### 実験 3： ストレス負荷で賦活化されたc-Fos陽性ニューロンの分布

ストレス群では、c-Fos陽性ニューロンは、両側性にLHb全体に広がって多数存在した。RMgにも認められたが、その吻側部に少数のみであった。縫線核群（背側縫線核、正中縫線核、大縫線核、淡蒼縫線核、不確縫線核）にも少数認められた。コントロール群では、c-Fos陽性ニューロンは、LHb内では両側性に少数個のみ認められ、これらはストレス群と比較して極めて少数であった。背側縫線核と淡蒼縫線核には少数認められたが、RMgと正中縫線核、大縫線核、不確縫線核には認められなかった。

### VmesへのFG注入によってFG標識されたニューロンでc-Fos陽性のもの（double-labeled neurons）の分布

ストレス群2匹においてdouble-labeled neuronsが認められた。これらは、FGのVmesへの注入でFG標識された全LHbニューロン数の14.2%であった。これに対しコントロール群2匹では、極めて少数のdouble-labeled neuronsがLHbに認められた。これらは、FGのVmesへの注入でFG標識された全LHbニューロン数の0.59%であった。この結果は、Vmesに投射するLHbニューロンには、ストレス負荷によってc-Fosを同時に発現する（ストレス負荷によって賦活化される）ニューロンが存在することを示す。

## 考察と結論

本研究によって、LHbからVmesへの直接投射の存在が明らかになった。この投射は、拘束ストレス時に働くことが明らかになった。また、LHbからVmesへの、縫線核またはRMgを介した間接投射が存在することが示唆された。顎運動を含む頭頸部の運動制御に、LHbからVmesへの投射路を介してストレスが影響を与えている可能性が示された。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 大 原 春 香 )		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授 吉 田 篤
	副 査	教授 丹 羽 均
	副 査	准教授 豊 田 博 紀
	副 査	講師 田 中 晋
<b>論文審査の結果の要旨</b>		
<p>咀嚼筋感覚と歯根膜感覚を受容し、顎運動などにかかわっている三叉神経中脳路核ニューロンは、自律神経系にかかわる脳部位からの直接投射を受けることが報告されているが、その詳細は未だ不明である。そこで本研究は、ラットを用い、ストレスなどで生じる負の情動に関与する外側手綱核から三叉神経中脳路核ニューロンへの投射とその機能の解明をめざした。</p> <p>本研究によって、外側手綱核から三叉神経中脳路核への直接投射が存在し、この投射が拘束ストレス時に働くことが明らかになった。また、縫線核または <b>rostronuclear tegmental nucleus</b> を介した外側手綱核から三叉神経中脳路核への間接投射の存在が示唆された。</p> <p>以上より本研究は、顎運動を含む頭頸部の運動制御にかかわる脳内伝達機構を研究する上で重要な知見を与えるものであり、博士(歯学)の学位を授与するに値するものと認める。</p>		