

〈総説〉

内側手綱核の線維結合

細谷安彦¹

Fiber Connections of the Medial Habenular Nucleus

Hosoya Yasuhiko¹

Abstract

The neural connections of the medial habenular nucleus (MHN) were reviewed. The main descending afferent to MHN originates from the septal complex, such as the septofimbrial and septotriangular nuclei. In addition to the septal complex, we showed that the bed nucleus of the stria medularis thalami was a new afferent source to MHN. The efferent of the MHN descends the core of the fasciculus retroflexus and terminates in the interpeduncular nucleus and the median raphe of the midbrain. These neural connections of the MHN are implicated in a sleep-wakefulness and a food intake.

Key words : medial habenular nucleus, afferents, efferents

はじめに

我々の終脳には、系統的に非常に古い構造が保存されている。なかでも、嗅脳や視床下部を含めた辺縁系はよく知られている。古い皮質の帯状回や海馬が皮質下の扁桃体、視床下部、間脳の一部と強い線維結合で結ばれているので、全体をまとめて辺縁系とよんでいる。辺縁系の働きは、種の保存、生命の維持、記憶などに関係している。

間脳の上部、すなわち、視床上部には、辺縁系に属していて、非常に古い、手綱とよばれる構造がある。手綱は馬を御するときのいわゆる「たづな」を思わせる構造で、騎手が手にする部分にあたる1)手綱交連と、そこから前に伸びる二本の紐、すなわち2)視床髄条、神経細胞の集団である3)手綱核の三者からできている。視床髄条と手綱核は間脳実質の一部を構成しているが、手綱交連は間脳実質から後方に離れ、遊離して、正に手綱を思わせる構造となる。手綱交連は両側の手綱核を結ぶとともに、扁桃体や海馬を結ぶ交連線維で構成されている。

手綱は系統的に古い動物で発達し、新しい動物で

は比較的小さく、退化的である。手綱には嗅覚に関係した脳の領域からの線維と、運動の調節に関わる基底核からの投射があることから、嗅覚と摂食行動¹⁾、さらに睡眠²⁾や痛覚³⁾などとも関係した構造と考えられている。

形態学的には割合簡単な構造であるにもかかわらず、このように重要な機能をもつと推測され、それ故に、神経結合学の観点から、手綱がどのような他の脳部と線維連絡をしているのかを知ることは機能を考える上で最も基礎的な情報となる。現在、我々は内側手綱核の発生起源を検索中なので、その資料を加えながら、内側手綱核を中心に、これまでに報告された線維結合を解説し、加えて、予測されてきた機能の背景を簡単に紹介する。

手綱と手綱核

脊椎動物の祖先とも言うべき原索動物のナメクジウオには手綱はないが、脊椎動物の最も下位に位置する無顎類に属する門口目のヤツメウナギで手綱が作られ、その後の系統樹を構成する動物の全てに保

1. 筑波大学医療技術短期大学部 〒305-8577 茨城県つくば市天王台1-1
1. College of Medical Technology and Nursing, University of Tsukuba, Ibaraki.

存され、われわれヒトでも立派な手綱が存在する⁴⁾。ラットを例に、間脳上部にみられる視床髄条と手綱核を図1に示した。

手綱は多くの動物で左右の大きさが違う。無顎類では左右が一緒になって正中に一つの手綱核を作るが、魚類、両生類では左右非対称の大きさを示す。有尾両生類では左右非対称だが、無尾類では左右が同じ大きさである。哺乳類では左右の大きさが同じである⁴⁾。その理由付けはなされていない。

手綱核は細胞が密集した内側手綱核と視床髄条の腹側に直接接した外側手綱核とに分けられる(図1)。内側手綱核は外側手綱核にくらべて、細胞の密度が高く、暗調にみえる。細胞の分布密度から、背側部と腹側部に分けられている。外側手綱核は細胞の分布状態から、内側部と外側部の二部に分けられている。しかし、近年、Andreas等(1999)⁵⁾はカテコールアミンやセロトニンをはじめ、色々なペプチドの分布状態と線維結合の状態とを手がかりに細かな亜核に分ける試みとして、内側手綱核を5亜核に、外側手綱核を10亜核に分けている。手綱核内に、新しく見つかる伝達物質など、化学物質の分布を表現するのに、今後は、彼らの分類が使われることになるかもしれない。

手綱核への入力

軸索末端の終末部に与えられたワサビペルオキシダーゼ(HRP)はインパルスの流れとは逆に、その神経細胞体に向かって流れ、核のある細胞体にたまる。過酸化水素と発色基質を入れた溶液で反応させると、HRPを取り込んだ細胞が発色し、その場所が分かる。HRP法とよび、この方法を使って、神経核や皮質の入力起源となる細胞を探ることが出来る。それまでの研究方法は、脳の一部を破壊して、そこから伸びた変性線維を硝酸銀で染めていた。この方法では入力起源と予想される領域を次から次に破壊して、目的とする神経核に変性線維が出るかどうかを探ることになり、大変な労力と時間を使う。手綱の神経回路を調べるのに、HRP方法を、最初に適用したのはHerkenhamとNauta(1977)⁶⁾であった。使用動物はラットである。内側手綱核へHRPを注入すると、陽性細胞が対角帯の水平脚、マイネルトの基底核、外側視床下野に少数出現し、中隔には非常に沢山の陽性細胞が出現する。中隔では海馬交連の背側にある、中隔脳弓核と中隔三角核が主要な入力起源となる。対側中隔の同名核からの入力もごく少数ある。外側手綱核、内側視索前野、外側視床下野、中脳縫線核とその近傍、橋の縫線核、橋の背外側被蓋

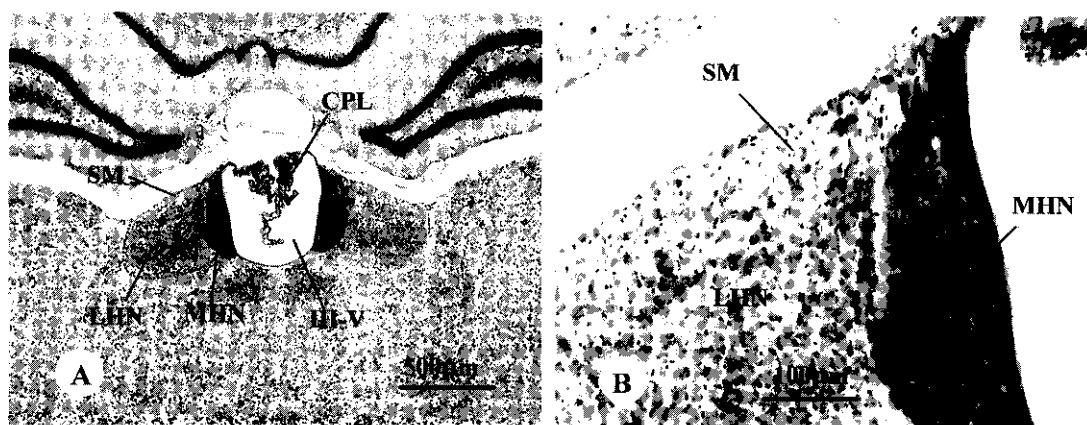


図1. ニッスル染色を施した、ラットの手綱を示す、光学顕微鏡写真

A: 間脳上部、第Ⅲ脳室(Ⅲ-V)の上端に接した手綱で、視床髄条(SM)、内側手綱核(MHN)、外側手綱核(LHN)が区別される。CPL:脈絡叢

B: Aの一部拡大

核に、少数であるが陽性細胞が存在する。外側手綱核へHRPを注入し、その入力起源を探ると、内側手綱核よりも入力起源は広範囲にわたっていることが分かる。入力と同側優位で、対側からは少ない。HRP陽性細胞が見られる領域は対角帯の水平脚、無名質、外側視索前野、外側視床下野、脳弓固囲核、脚内核、反屈束に接した腹側被蓋野、正中縫線核、背外側被蓋核である。このうち最も出現する細胞が多いのは脚内核で、標識も強い。脚内核はサルやヒトの淡蒼球内節に相当し、大脳基底核の一つである。HRPが外側手綱核とそれに接した視床髄条に注入されると、梨状葉皮質と嗅結節にも陽性細胞が出る。視床髄条にHRPが注入された例では内側手綱核と外側手綱核へ注入例を合わせた領域に陽性細胞が出現する。

その後、HRP法よりも感度がよい、レクチンを用いたHRP、コレラ毒素B、コレラ毒素Bを付けたHRP、そしてfluorogoldなどの蛍光色素を使った逆行性標識法が開発され、使われるようになり⁷⁾、HerkenhamとNauta (1977)⁶⁾の結果が追試されている。

外側手綱核への入力をコレラ毒素Bをつかって調べたLi等 (1993)⁸⁾によれば、標識細胞の出現はより広範囲で、標識の強さと標識された細胞の数は多くなるが、基本的にはHerkenhamとNauta (1977)⁶⁾の結果と同じであると報告されている。これら逆行性標識法に加えて、³Hで標識したアミノ酸やレクチンをつかった順行性標識法による結果を総合すると、側坐核^{8, 9)}を含めた中隔領域^{10, 11, 12, 13)}、視索前野と視床下部、脚内核または淡蒼球内節^{14, 15)}、腹側被蓋野、縫線核を含めた中心灰白質、青斑核を含めた橋被蓋¹⁶⁾が入力起源である。

HRP法よりも感度の高い逆行性標識法をつかって、これまでに、内側手綱核への入力起源が調べられていなかったため、われわれはコレラ毒素Bを内側手綱核へ注入して(図2A)、その入力起源を検索した。その結果、中隔では中隔脳弓核と中隔三角核に多数の陽性細胞(図2B)が、内側・外側中隔核、対角帯に少数の標識細胞が出現し、中隔に由来する入力は同側優位で、中隔脳弓核および中隔三角核であることが再確認できた。中隔に接する分界条床核には標識細胞が出現しないが、前交連床核と視床髄条床核にも沢山の標識細胞が両側性に出現する(図2C)。これまでに、前交連床核と視床髄条床核が内側手綱核へ投射するとの報告はなされていない。さらに、視床髄条床核に見られる標識細胞と標識線維は、尾側に行くに従い数は少なくなるが、分界条の

背側に接して尾側へと追求でき、外側膝状体の内葉に連続するように見えた。視床髄条床核の標識細胞は、両側性に、同じ程度に出現することから、視床髄条床核を構成する細胞は、手綱交連を通り、対側の内側手綱核へ投射する交連細胞であると結論できた。その他に、外側視床下野、腹内側視床下核、背内側視床下核、後視床下野、中脳灰白質、背側縫線核、正中縫線核、青斑核からは、同側優位の投射がある。この中では視床下部から内側手綱核への投射が強い。HerkenhamとNauta (1977)⁶⁾とは違い、橋の背外側被蓋核には陽性細胞は出現せず、入力起源となり得ないことが分かった。

内側手綱核の出力

ラットをつかった、オートラジオグラフィ法による研究¹⁷⁾では、内側手綱核に由来する出力は反屈束の中心に芯を作って走り、脚間核に投射し、ごく一部の線維は中脳と橋の縫線核に投射することが示されている。一方、外側手綱核からの出力線維は反屈束の周辺部を走り、脚間核の背側に到達し、ここから腹側被蓋野、黒質、中脳網様体、中脳中心灰白質、上丘深層、正中縫線核、背側縫線核へ、また、上行性の投射は内側前屈束を走り、視床下部、視索前野、無名質、側坐核と対角帯に挟まれた領域に投射する。外側手綱核からの投射は同側優位で、両側性である。内側手綱核および外側手綱核の出力線維は手綱の中に入ることはない。Araki等 (1987)¹⁸⁾は順行性標識物質として植物レクチンの一つ、インゲンマメ凝集素(Phaseolus vulgaris Leucoagglutinin, PHA-L)を使い、外側手綱核の出力線維を調べたが、視床正中核群への投射のあることを新たに示した以外、オートラジオグラフィ法によるものと同じ結果を得ている。内側手綱核からの投射をPHA-L法で調べた研究はこれまでなされていない。光学顕微鏡のレベルで行われているオートラジオグラフィ法では銀粒子の集まりを線維や終末に相当するものとして解釈するが、しかし、銀粒子は³Hで標識したアミノ酸がその場所に存在することを示しているだけである。それ故、終末がその場所で実際に形成されているかどうかを判断することはきわめて難しい。神経細胞がPHA-Lを取り込んで、標識されれば、線維の形態がこと細かく染め出されるので、内側手綱核の出力について、HA-L法による検索が是非とも必要である。

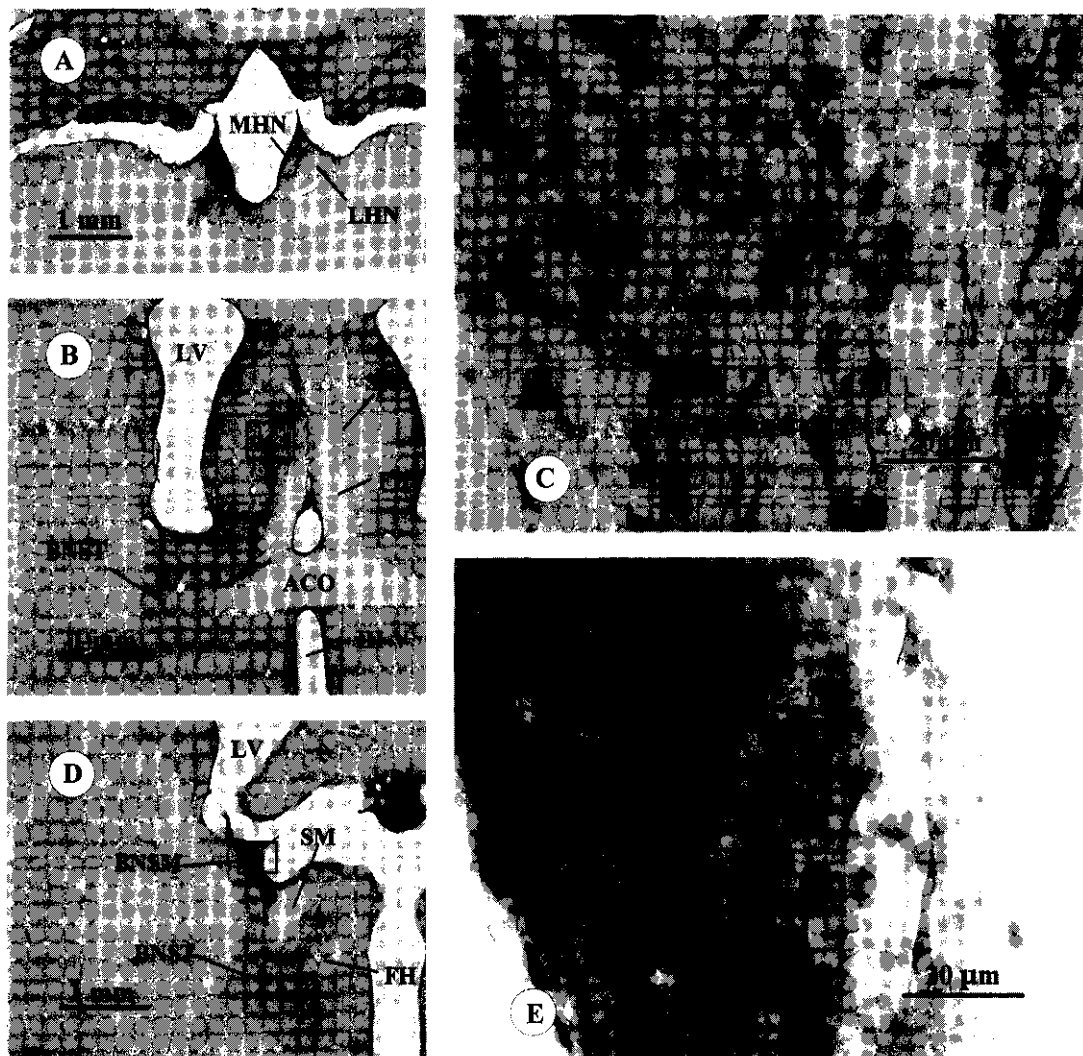


図2. コレラ毒素Bによって標識された領域と細胞を示す，光学顕微鏡写真

- A：コレラ毒素Bの注入部，内側手綱核にほぼ限局して注入されている。
- B：中隔脳弓核（SFN）に出現した標識細胞，同側優位に出現する。
- C：Bの一部拡大，卵円形の細胞体から1ないし2本の樹状突起が対極に出る。
- D：視床髄条床核（BNSM）に出現した標識細胞。
- E：Dの一部拡大，細胞は卵円形であるが，樹状突起の形態が不明瞭，周囲に終末を思わせる砂粒状の反応産物が見える。
- ACO：前交連，BNST：分界条床核，FH：脳弓，LV：側脳室

内側手綱核の働きと化学伝達物質

手綱核にはカテコールアミン、セロトニン、アセチルコリンをはじめ、いくつかのペプチドが見いだされている。内側手綱核の腹側部にはコリン作動性細胞が存在し¹⁹⁾、同時にニコチン様受容体を持っている²⁰⁾。この領域のコリン作動性細胞は反屈束を通過して、脚間核に投射する。そのため、内側手綱核を破壊すると、脚間核のアセチルコリンとコリンアセチルトランスフェラーゼの量が減る²¹⁾。反屈束を破壊しても、脚間核内のアセチルコリン量が減り、同時にレム睡眠の時間が79%までに少なくなるので、アセチルコリンを伝達物質として使う、この系は睡眠覚醒機構に関係すると考えられ²⁾ている。

内側手綱核をはじめ、腹内側視床下核、弓状核、梨状葉、嗅皮質にレプチン受容体mRNAが発現する²²⁾。内側手綱核ではレプチン受容体をもつ細胞が核の内側部に局在し、同時にニューロペプチドYも持つ²³⁾。レプチンはコレシストキニン受容体を介して食餌行動を抑える働きがあるペプチドで、腹腔内に注入すると、ラットでは摂取する餌の量が減少する²⁴⁾。また、マウスで24時間の断食をすると、痩せマウスでは内側手綱核や内側視床下核にレプチン受容体mRNAの発現が見られるが、レプチンのない肥満マウスでは見られない²⁵⁾との報告があり、内側手綱核が内側視床下核とともに、摂食行動の神経回路に組み込まれていると考えられている。

内側手綱核に投射する中隔脳弓核、中隔三角核、前交連床核の構成細胞は免疫組織化学的にアデノシンを持ち²⁶⁾、さらに内側手綱核にはアデノシン受容体が存在する²⁶⁾。また、中隔三角核と中隔脳弓核にはカルレチニン陽性細胞が存在し、破壊すれば、手綱からATPの放出が80%減少し²⁷⁾、カルレチニン陽性線維が同側で殆ど消失する²⁸⁾。アデノシンとカルレチニンが同じ細胞に共存しているのか、それぞれが違った細胞に含まれているのかは分からない。今回、我々は交叉性に内側手綱核を結ぶ視床髄条床核のあることを見いだした。しかし、視床髄条床核にはアデノシンやカルレチニンがあるとの報告は今のところない。その伝達物質は、現在のところ、不明であるが、内側手綱核で検出されるアデノシンやカルレチニンとの関係はないと考えられる。その他に、ガラニン受容体²⁹⁾、ソマトスタチン受容体³⁰⁾が内側手綱核に見つかっている。

まとめ

この総説では内側手綱核の線維結合を中心に解説した。内側手綱核は中隔脳弓核、中隔三角核などからの入力を強く受け、反屈束を通して、下位の脚間核に強く働きかけている。すなわち、辺縁系と中脳とを結び、睡眠と覚醒、食餌行動の調節に当たっていると考えられる。形態学的には中隔脳弓核、中隔三角核そして視床髄条床核が内側手綱核の働きを左右するカギの役割を果たしていると思われるが、今のところ、中隔脳弓核や視床髄条床核への入力が前脳のいかなる領域に由来するかが不明のままである。今後はコレラ毒素Bをつかった逆行性標識法により、中隔脳弓核、中隔三角核そして視床髄条床核への入力起源を探索し、線維結合を明らかにすることが必要である。

文献

- 1) Northcutt R G, Royce G J: Olfactory bulb projections in the bullfrog *Rana catesbeiana*. *J-Morphol.*, 145, 251-267, 1975.
- 2) Valjakka A, Vartiainen J, Tuomisto L, Tuomisto J T, Oikkonen H, Airaksinen M M: The fasciculus retroflexus controls the integrity of REM sleep by supporting the generation of hippocampal theta rhythm and rapid eye movements in rats. *Brain Res. Bull.*, 47, 171-184, 1998.
- 3) Dafny N, Dong W Q, P-Gomez C, R-Vazquez C, Stanford J, Qiao J T: Lateral hypothalamus: site involved in pain modulation. *Neuroscience*, 70, 449-460, 1996.
- 4) Sarnat H B, Netsky M G: Evolution of the Nervous System. Oxford University Press, London, 1974.
- 5) Andres K H, von Düring M, Veh R: Subnuclear organization of the rat habenular complexes. *J Comp Neurol.*, 407, 130-150, 1999.
- 6) Herkenham M, Nauta W J: Afferent connections of the habenular nuclei in the rat. A horseradish peroxidase study, with a note on the fiber-of-passage problem. *J Comp Neurol.*, 173, 123-146, 1977.
- 7) 細谷 安彦: コレラ毒素Bをつかった神経標識法, 細胞組織化学1997, 179-186, 学際企画, 1997.
- 8) Li Y-Q, Takada M, Shinonaga Y, Mizuno N.: The sites of origin of dopaminergic afferent fibers to the lateral habenular nucleus in the rat. *J Comp Neurol.*, 333, 118-133, 1993.
- 9) Powell E W, Leman R B: Connections of the nucleus

- accumbens. *Brain Res.*, 105, 389-403, 1976.
- 10) Meibach R C, Siegel A : Efferent connections of the septal area in the rat: an analysis utilizing retrograde and anterograde transport methods. *Brain Res.*, 119, 1-20, 1977.
 - 11) Swanson L W : An autoradiographic study of the efferent connections of the preoptic region in the rat. *J Comp Neurol.*, 167, 227-256, 1976.
 - 12) Conrad L C, Pfaff D W : Efferents from medial basal forebrain and hypothalamus in the rat. I. An autoradiographic study of the medial preoptic area. *J Comp Neurol.*, 169, 185-219, 1976.
 - 13) Conrad L C, Pfaff D W : Efferents from medial basal forebrain and hypothalamus in the rat. II. An autoradiographic study of the anterior hypothalamus. *J Comp Neurol.*, 169, 221-261, 1976.
 - 14) Parent M, Levesque M, Parent A : The pallidofugal projection system in primates : evidence for neurons branching ipsilaterally and contralaterally to the thalamus and brainstem. *J Chem Neuroanat.*, 16, 153-165, 1999.
 - 15) Takada M, Tokuno H, Ikai Y, Mizuno N : Direct projections from the entopeduncular nucleus to the lower brainstem in the rat. *J Comp Neurol.*, 342, 409-429, 1994.
 - 16) Jones B E, Moore R Y : Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. II. Autoradiographic study. *Brain Res.*, 127, 25-53, 1977.
 - 17) Herkenham M, Nauta W J H : Efferent connections of the habenular nuclei in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 187, 19-48, 1979.
 - 18) Araki M, McGeer P L, Kimura H : The efferent projections of the rat lateral habenular nucleus revealed by the PHA-L anterograde tracing method. *Brain Res.*, 441, 319-330, 1988.
 - 19) Oh J D, Woolf N J, Roghani A, Edwards R H, Butcher L L : Cholinergic neurons in the rat central nervous system demonstrated by in situ hybridization of choline acetyltransferase mRNA. *Neuroscience*, 47, 807-822, 1992.
 - 20) Quick M W, Ceballos R M, Kasten M, McIntosh J M, Lester R A : Alpha3beta4 subunit-containing nicotinic receptors dominate function in rat medial habenula neurons. *Neuropharmacology*, 38, 769-83, 1999.
 - 21) Kuhar M J, DeHaven R N, Yamamura H I, R-Spacher H, Simon J R : Further evidence for cholinergic habenulo-interpeduncular neurons : pharmacologic and functional characteristics. *Brain Res.*, 97, 265-275, 1975.
 - 22) Huang X F, Lin S, Zhang R : Upregulation of leptin receptor mRNA expression in obese mouse brain. *Neuroreport*, 8, 1035-1038, 1997.
 - 23) Huang X F, Koutcherov I, Lin S, Wang H Q, Storlien L : Localization of leptin receptor mRNA expression in mouse brain. *Neuroreport*, 7, 2635-2638, 1996.
 - 24) Buyse M, Bado A, Daug? V : Leptin decreases feeding and exploratory behaviour via interactions with CCK1 receptors in the rat. *Neuropharmacology*, 40, 818-825, 2001.
 - 25) Staines W A, Yamamoto T, Dewar K M, Daddona P E, Geiger J D, Nagy J I : Distribution, morphology and habenular projections of adenosine deaminase-containing neurons in the septal area of rat. *Brain Res.*, 455, 72-87, 1988.
 - 26) Geiger J D, La Bella F S, Nagy J I : Characterization of nitrobenzylthioinosine binding to nucleoside transport sites selective for adenosine in rat brain. *J Neurosci.*, 5, 735-740, 1985.
 - 27) Sperlagh B, Magloczky Z, Vizi E S, Freund T F : The triangular septal nucleus as the major source of ATP release in the rat habenula : a combined neurochemical and morphological study. *Neuroscience*, 86, 1195-1207, 1998.
 - 28) Wilson J A, Kawaja M D : Distribution of calretinin-immunoreactive septal axons in the normal and deafferented medial habenula of adult rats. *J Comp Neurol.*, 374, 593-606, 1996.
 - 29) Dutriez I ; L-Pourmir I ; Epelbaum J ; Beauvillain J C : Autoradiographic quantitation and anatomical mapping of GTP sensitive-galanin receptors in the guinea pig central nervous system. *J. Chem. Neuroanat.*, 12, 85-104, 1996.
 - 30) Zhang W H. ; Beaudet A ; Tannenbaum G S : Sexually dimorphic expression of sst1 and sst2 somatostatin receptor subtypes in the arcuate nucleus and anterior pituitary of adult rats. *J-Neuroendocrinol.*, 11, 129-136, 1999.