

【第104回生涯教育講座】

皮質下辺縁系による運動制御回路

やす い ゆき ひこ  
安 井 幸 彦

キーワード：辺縁系，扁桃体，視床下部，情動運動，顎運動

はじめに

近年の神経解剖学的研究の進展，すなわち軸索流を用いた新しい標識法の開発とその利用によって，情動機能に関わることが知られている辺縁系領域がそれ自身の下行性運動路を持ち，自律性の反応とともに，骨格筋の反応にも影響を及ぼすことが明らかになってきた。そして，Holstege<sup>1)</sup>によって，いわゆる随意運動の制御に関わる体性運動系 (somatic motor system) に対して情動運動系 (emotional motor system) というシステムの存在が提唱されるに至った。

本稿では，まず情動運動系の概略を述べたあと，とくに顎運動に焦点を絞って，情動運動系の外側系に属する，皮質下辺縁系領域から三叉神経運動核 (motor trigeminal nucleus : Vm 核) への下行路の神経解剖学および神経化学的構成について解説する。

1. 情動運動系の概略

体性運動系は随意運動系 (voluntary motor system) とも呼ばれ，大脳皮質や脳幹から発し

て脊髓前角の介在ニューロンや運動ニューロンに至る神経路からなり，二つのグループ，すなわち内側系と外側系に分けられる<sup>2)</sup>。内側体性運動系の神経線維は体幹筋や肢帯筋を支配する内側運動ニューロン群に連絡するのに対して，外側体性運動系の神経線維は，四肢の筋を支配する外側運動ニューロン群に連絡する。頭部では，内側体性運動系が外眼筋を支配する運動ニューロンに連絡するのに対して，外側体性運動系は口腔顔面筋を支配する運動ニューロンに連絡する。

図1に情動運動系の概要を示す。体性運動系と同様に，情動運動系も内側系と外側系とに区分されるが，その区分の仕方は全く異なる。下位脳幹に存在する内側情動運動系のニューロンは，主に縫線核群 (大縫線核，淡蒼縫線核，および不確縫線核) のセロトニン作動性ニューロン，青斑核の

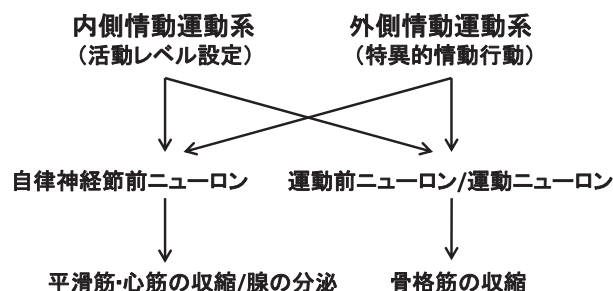


図1 情動運動系の下行性神経路の概略 (Holstege G, 2010より改変引用)

Yukihiko YASUI  
島根大学医学部解剖学・神経形態学  
連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

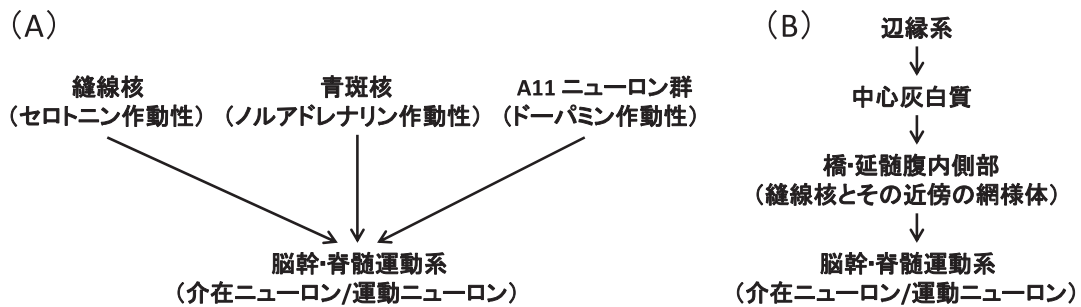


図2 脳幹・脊髄運動系に至る内側情動運動系(A)と内側情動運動系に属する中心灰白質を介する下行性神経路(B) (Holstege G, 2010と Holstege JC, 1966より改変引用)

ノルアドレナリン作動性ニューロン、および A11 ニューロン群に属するドーパミン作動性ニューロンである (図 2 A)。これらのニューロンは脳幹にある脳神経の運動核や感覚核、および脊髄の灰白質全体に広範な投射を行うことによって、口腔顔面や四肢などに特定の運動を起こすのではなく、包括的に運動ニューロンや感覚ニューロンの興奮レベルを設定すると考えられている。下位脳幹の内側情動運動系のニューロンの中で、とくに縫線核群に密な投射をして運動ニューロンの興奮レベルの設定に最も強力な影響を与えているのは中心灰白質 (periaqueductal gray : PAG) である<sup>34)</sup>。PAG へは内側視床下部<sup>3)</sup>や扁桃体中心核 (central amygdaloid nucleus : CeA 核)<sup>6)</sup>などの皮質下辺縁系領域から強い投射があり、辺縁系領域は PAG—縫線核群—脊髄投射路に作用することによって情動行動時の運動ニューロンの興奮レベルの調節に影響を及ぼすと考えられる (図 2 B)。

外側情動運動系は特定の情動行動の形成に関与する運動ニューロンや、それに伴う自律機能の変化に関わるニューロンの活動を制御する投射系である。この投射系においても多くの場合、PAG が重要な役割を演じている<sup>7)</sup>。PAG は CeA 核、外側視床下部などの皮質下辺縁系領域から入力を受ける。そして、PAG からは延髄の顔面神経核

後核下核 (subretrofacial nucleus) を介して交感神経節前ニューロンに連絡があり、血液循環の調節が行なわれる。また、PAG は延髄腹外側部の呼吸ニューロン群を介して横隔膜や肋間筋などの呼吸筋を支配する運動ニューロンに、疑核後核 (retroambiguus nucleus) のニューロンを介して発声やロードシスに関わる筋を支配する運動ニューロンに、それぞれ連絡する (図 3)。なお、われわれは最近、疑核後核に投射する PAG ニューロンはグルタミン酸作動性であり、GABA 作動性の CeA 核ニューロンから対称性シナプスによって入力を受けることを明らかにしている<sup>6)</sup>。

外側情動運動系の線維には、CeA 核、外側視床下部などの皮質下辺縁系領域から起こって橋や延髄の外側被蓋野に終止するものも含まれる (図 3)。橋の外側被蓋野には結合腕傍核や小細胞性網様体 (parvicellular reticular formation: RFp) が含まれ、延髄の外側被蓋野には延髄腹外側部や RFp が含まれる。橋の RFp は延髄の RFp の延長であり、Vm 核の周囲に及ぶ。結合腕傍核や延髄腹外側部には血圧や呼吸の調節など自律神経機能に関与するニューロンが含まれ、橋や延髄の RFp には Vm 核、顔面神経核、舌下神経核などの口腔顔面運動核に直接投射する運動前ニューロ

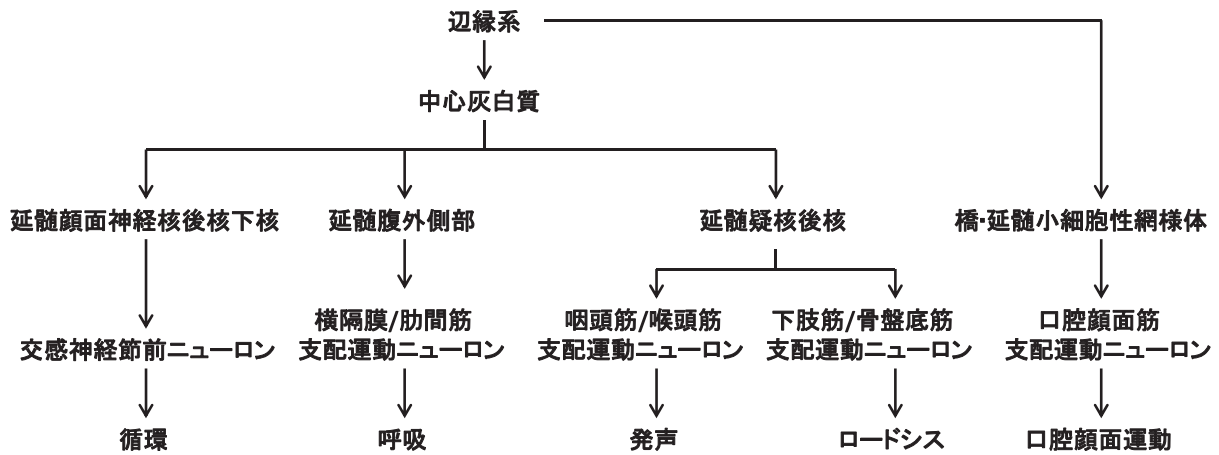


図3 情動運動系の外側系に属する辺縁系からの下行路 (Holstege G, 2010より改変引用)

ンが多数存在する。したがって、皮質下辺縁系領域から外側被蓋野に至る外側情動運動系の線維は自律機能の調節に関与するとともに、運動前ニューロンを介して口腔顔面運動核に作用し、情動行動における口腔顔面運動の制御に関わると考えられる。

## 2. 扁桃体から三叉神経運動核への下行路

扁桃体が性行動や食行動などの本能行動や自律機能の調節に深く関わっていることは以前からよく知られているが、最近では、情動発現の中核としても注目されている。情動発現は、1) 感覚刺激の受容、2) 感覚刺激の生物学的価値の評価、および3) 生物学的価値の評価に基づく情動表出と情動の主観的体験の三つの過程からなると考えられる<sup>8)9)10)</sup>。扁桃体は身体の内外で起こっている出来事、すなわち環境の変化に関する情報を、脳幹、視床、さらには大脳皮質連合野からさまざまな感覚情報として受け取り、海馬体から入力する周囲の状況や文脈などの情報に基づいて、これらの感覚情報が自分にとってどのような意味をもつのか、有益か有害かなどの判断、すなわち生物学的価値の評価を行うという。その結果、情動の主

観的体験と情動の表出が生まれる。情動の主観的体験は怒りや喜びの感情など、心の中で起こっている過程である。一方、情動の表出には情動行動と、これに伴う内分泌反応と自律神経反応がある。情動の主観的体験は扁桃体から大脳皮質への出力が関与し、情動の表出は主に CeA 核から視床下部や脳幹への出力によって形成される。情動行動には顎、舌、および顔面の運動、すなわち口腔顔面運動も含まれるが、以下ではとくに顎運動の制御に関わる扁桃体からの下行路について詳細に述べたい。

顎運動に関わる筋群の多く(側頭筋、咬筋、内側・外側翼突筋、顎舌骨筋、顎二腹筋前腹)は Vm 核の運動ニューロンによって支配され、各筋を支配する運動ニューロンはそれぞれ核内で集合してサブグループを形成している。CeA 核から Vm 核への連絡路における直接投射の可能性は低く、CeA 核から橋や延髄の RFP を介した、Vm 核への二シナプス性神経路の存在が明らかにされている<sup>11)</sup>。順行性標識法と逆行性標識法の併用による研究によって、CeA 核からの線維終末の分布と Vm 核へ投射する運動前ニューロンの分布の一致は、孤束核のすぐ腹側で、三叉神経脊髄路

核の内側の RF p 領域においてとくに顕著であることが明らかとなった (図 4)。そして、この領域において CeA 核線維終末は Vm 核運動前ニューロンと対称性シナプスを形成する。なお、延髄の RF p には顔面神経核や舌下神経核の運動前ニューロンも多数存在しており、これらの運動前ニューロンと CeA 核線維との間にシナプスが形成されている可能性は大きく、今後実証されることが望まれる。

さらに、CeA 核線維は中脳において黒質の外側部<sup>12)</sup>や赤核後野 (retrotrubral field : RRF)<sup>13)</sup>の外側部にも蜜に分布しており、これらの領域に

も橋や延髄の RFp に投射するニューロンが数多く存在することが知られている<sup>14)15)16)</sup>。われわれは、CeA 核の線維終末と RF p に投射する RRF ニューロンの分布の一致を RRF 外側部に認め、この領域において両者の間に対称性シナプスが形成されることを証明した<sup>13)</sup>(図 5)。また、黒質線維が延髄の RFp において Vm 核運動前ニューロンと対称性シナプスを形成することも証明している<sup>17)</sup>。

以上より、CeA 核は直接 RFp の運動前ニューロンに連絡するか、あるいは RRF や黒質を介して RFp の運動前ニューロンに連絡することによ

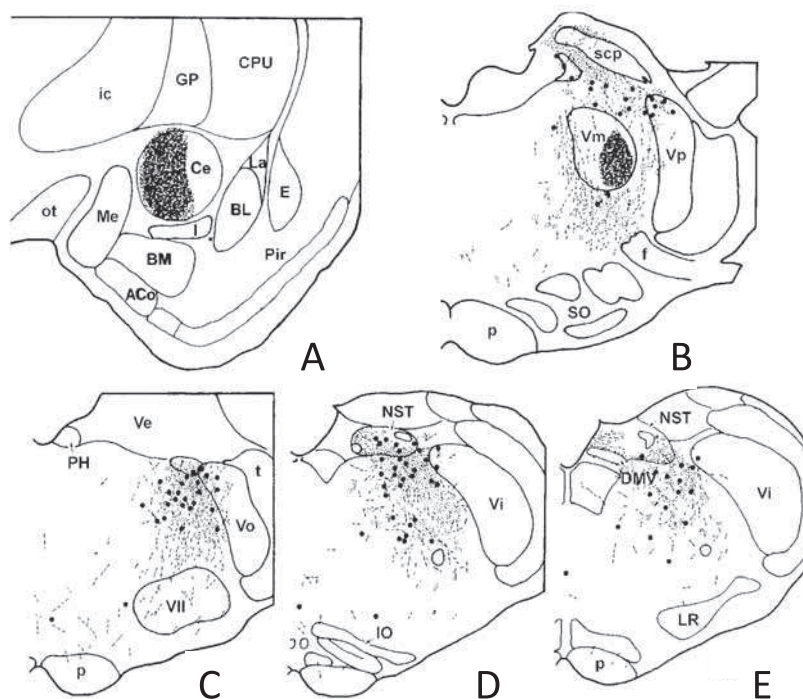


図 4 扁桃体中心核から小細胞性網様体を介して三叉神経運動核に至る神経路

同一ラットの扁桃体中心核に順行性標識物質としてビオチン化デキストランアミンを (A の黒塗りの部分)、三叉神経運動核に逆行性標識物質としてコレラ毒 B サブユニットを (B の黒塗りの部分)、それぞれ注入したときに見られる標識線維 (短線)、標識終末 (黒点) および標識ニューロン (黒丸) の下位脳幹における分布。ACo: 前皮質核, BL: 基底外側核, BM: 基底内側核, Ce: 中心核, CPU: 線条体, DMV: 迷走神経背側核, E: 内梨状葉核, f: 顔面神経, GP: 淡蒼球, Me: 内側核, I: 介在核, ic: 内包, IO: 下オリーブ核, La: 外側核, LR: 外側網様核, NST: 孤束核, ot: 視索, p: 錐体, PH: 舌下神経前位核, Pir: 梨状葉皮質, scp: 上小脳脚, SO: 上オリーブ核複合体, t: 三叉神経脊髄路, Ve: 前庭神経核, Vm: 三叉神経運動核, Vi: 三叉神経脊髄路核中位亜核, Vo: 三叉神経脊髄路核吻側亜核, Vp: 三叉神経主感覚核, VII: 顔面神経核 (Yasui et al., 2004より改変引用)



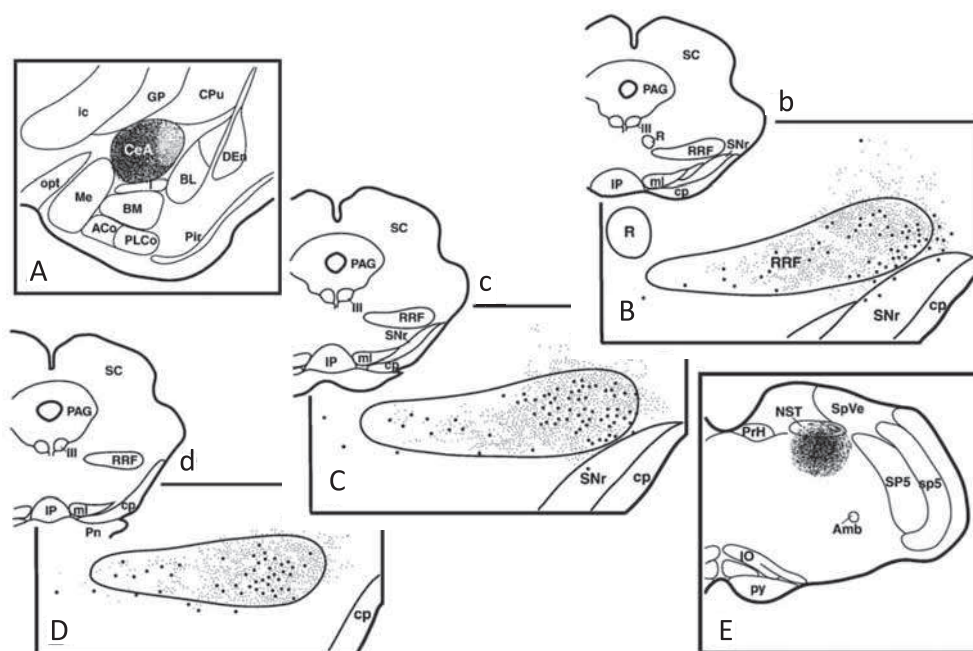


図5 扁桃体中心核から赤核後野を介して小細胞性網様体に至る神経路

同一ラットの扁桃体中心核に順行性標識物質ビオチン化デキストランアミンを (Aの黒塗りの部分)、延髄の小細胞性網様体に逆行性標識物質フルオログールドを (Eの黒塗りの部分)、それぞれ注入したときに見られる標識終末 (黒点) および標識ニューロン (黒丸) の赤核後核における分布 (B-D)。Amb: 疑核, CeA: 扁桃体中心核, cp: 大脳脚, CPu: 線条体 Den: 内梨状葉核, IP: 脚間核, ml: 内側毛帯, opt: 視索, PAG: 中心灰白質, PLCo: 後外側皮質核, Pn: 橋核, PrH: 舌下神経前位核, py: 錐体, R: 赤核, RRF: 赤核後野, SC: 上丘, SNr: 黒質網様部, SpVe: 前庭神経脊髄路核, SP5: 三叉神経脊髄路核, sp5: 三叉神経脊髄路, III: 動眼神経核, 他の略語は図4と同じ。(Tsumori et al., 2010より改変引用)

て、情動行動としての顎運動の制御に関わっていることが考えられる。

### 3. 視床下部から三叉神経運動核への下行路

視床下部は体温調節や自律・内分泌系の調節によって内部環境の恒常性を保つ機能をもつだけでなく、摂食・飲水行動、性行動、睡眠など本能行動の中核、さらには怒りや不安など情動行動の中核としての機能を有している。顎運動をはじめとする情動性口腔顔面運動の制御に働く外側情動運動系の主要な構成要素として視床下部からの下行路がある。

Vm核を含む領域に逆行性標識物質を注入した場合、視床下部では標識されたニューロンが外側

視床下部、とくに後外側視床下部 (posterior lateral hypothalamus: PLH) に多数存在する<sup>18)19)</sup>。PLHは外側視床下部の後部であって、視床下核のすぐ内側方に位置する領域である。一方、順行性標識物質を用いた研究<sup>18)</sup>によれば、橋におけるPLHからの投射線維はVm核にはほとんど見られず、Vm核周囲のRFp、結合腕傍核、および三叉神経中脳路核などに多く認めれる。

Vm核の主要な運動前ニューロンプールである延髄のRFpに対する視床下部からの投射に関しては、Shammah-Lagnadoら<sup>20)</sup>が、PLHを含む外側視床下部に多数の、室傍核小細胞部に少数の、そして背内側核にごく少数のRFp投射ニューロンが存在することを、逆行性標識法によって明ら

かにしている。われわれの研究<sup>21)</sup>でも、RFpへ投射する視床下部ニューロンは外側視床下部、とくにPLHに多数認められた。さらに、PLH線維とVm核運動前ニューロンの分布の一致を孤束核のすぐ腹側で、三叉神経脊髄路核の内側のRFp領域に見出し(図6)、この領域でPLH線維終末とVm核運動前ニューロンとの間に非対称性シナプスが形成されることを証明した。われわれはまた、CeA核からPLH領域へ密な投射があり、この投射線維の一部が延髄の外側被蓋野に投射するPLHニューロンにシナプスを形成することを報告している<sup>22)</sup>。したがって、PLHからRFpを介するVm核への投射路が情動行動とし

ての顎運動の制御に関わっていること、またこの投射路の働きがCeA核の影響下にあることが示唆される。

#### 4. 扁桃体および視床下部から三叉神経運動核へ至る神経路の化学的性質

*in situ* ハイブリダイゼーションを用いた最近の研究によって、CeA核ニューロンのほぼすべてが、グルタミン酸を $\gamma$ -アミノ酪酸(GABA)に変換する酵素であるグルタミン酸デカルボキシラーゼ(GAD) 65 mRNA<sup>23)</sup>とGAD 67 mRNA<sup>6)</sup>に陽性であり、RRFに分布するCeA核ニューロンの軸索終末がGAD免疫陽性であることも確認

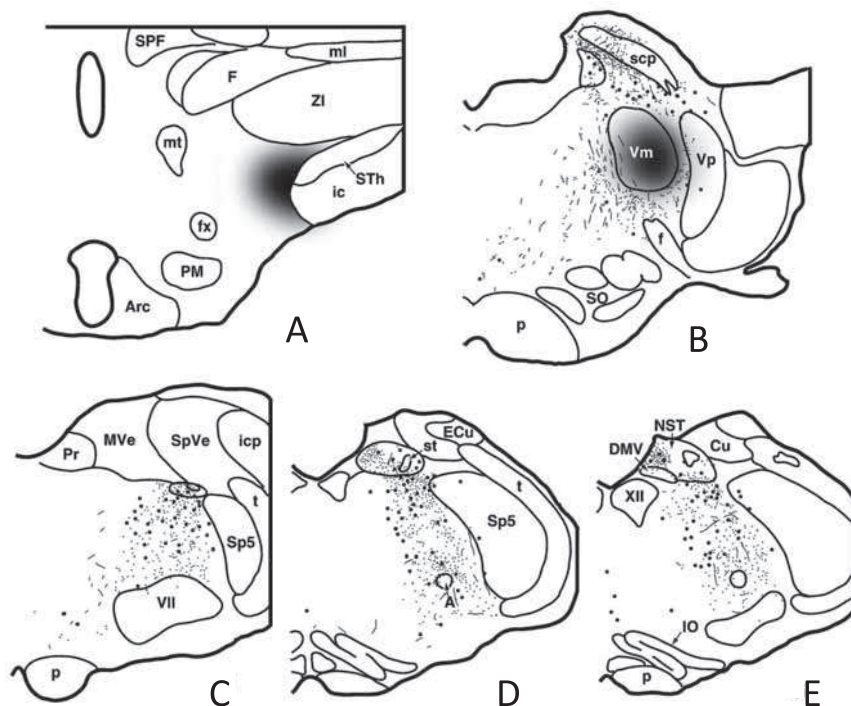


図6 後外側視床下部から小細胞性網様体を介して三叉神経運動核に至る神経路

同一ラットの後外側視床下部に逆行性標識物質(ビオチン化デキストランアミン)を(Aの黒塗りの部分)、三叉神経運動核に逆行性標識物質(コレラ毒Bサブユニット)を(Bの黒塗りの部分)、それぞれ注入したときに見られる標識線維(短線)、標識終末(黒点)および標識ニューロン(黒丸)の低位脳幹における分布を示す。A: 疑核, Arc: 弓状核, Cu: 楔状束核, DMV: 迷走神経背側核, ECU: 外側楔状束核, F: フォレル野, fx: 脳弓, icp: 下小脳脚, mt: 乳頭視床束, MVe: 内側前庭神経核, PM: 乳頭前核, SPF: 束傍下核, Sp5: 三叉神経脊髄路核, STh: 視床下核, ZI: 不確帯, XII: 舌下神経核, 他の略語は図4, 図5と同じ。(Notsu et al., 2008 より改変引用)

されている<sup>13)</sup>。したがって、CeA 核ニューロンは GABA 作動性であると考えられる。

PLH ニューロンを含む外側視床下部ニューロンの多数は小胞性グルタミン酸トランスポーター (VGLUT) 2 mRNA を、少数は VGLUT 1 mRNA を発現する<sup>24)</sup>。さらに、われわれは上述した PLH 線維終末が VGLUT 2 に対して免疫陽性であることを証明している<sup>21)</sup>。したがって、視床下部は少なくともグルタミン酸作動性 PLH ニューロン-RFp-Vm 核路を介して顎運動のコントロールに働いていることが考えられる。なお、睡眠・覚醒や食行動に関わることが明らかとなった外側視床下部のオレキシン (ハイポクレチンともいう) ニューロンの線維終末様構造が Vm 核ニューロンや舌下神経核ニューロンに接する像が光学顕微鏡下で観察されているが、これらの核内に分布するオレキシン陽性線維はまばらであるという<sup>25)26)</sup>。

Vm 核周囲の RFp に投射する黒質ニューロン<sup>15)</sup>や、延髄の RFp に投射する RRF ニューロン<sup>13)</sup>はカテコールアミンの合成酵素であるチロシン水酸化酵素に対して免疫陰性であり、GABA 作動性である可能性が高い。

さらに、Vm 核に投射する RFp ニューロンの約半数は VGLUT 2 免疫陽性、すなわちグルタミン酸作動性の興奮性ニューロンである<sup>27)</sup>が、GAD<sup>27)28)</sup>やグリシン<sup>28)</sup>に免疫陽性を示す抑制性の

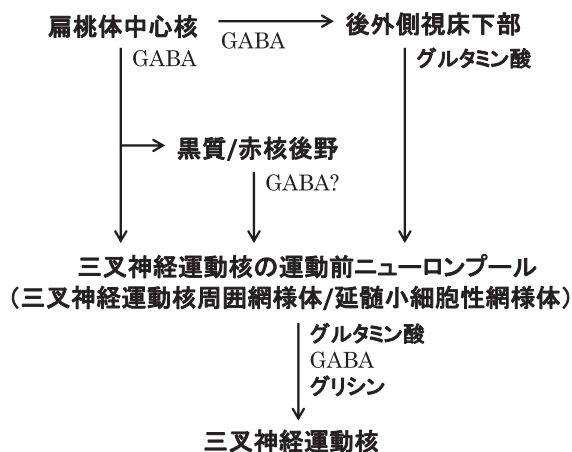


図7 三叉神経運動核に至る外側情動運動系の主な神経路と神経伝達物質

ニューロンも存在することが報告されている。したがって、上述した皮質下辺縁系からの下行路のそれぞれが、興奮性あるいは抑制性のいずれの Vm 核運動前ニューロンとシナプス形成するかを明らかにする必要がある。

### おわりに

以上、情動運動系の構成の概略を述べた上で、情動運動系の外側系を構成する皮質下辺縁系から口腔顔面運動核への下行路について、三叉神経運動核に着目して概説した。図7はその主な神経路の概要図である。これらの神経路がそれぞれ、どのような機能的意義を有しているかの詳細についてはよく分かっていないのが現状であり、今後の研究成果を待たなければならない。

### 参考文献

- 1) Holstege G., The emotional motor system. Eur. J Morphol. 30: 67-79, 1992
- 2) Nicholls J.G., Martin A.R., Wallace B.G., From Neuron to Brain, third edition, Sinauer Associates, Sunderland, 1992
- 3) Holstege J.C., The ventro-medial medullary projections to spinal motoneurons: ultrastructure, transmitters and functional aspects. Prog. Brain Res. 107: 159-181, 1996
- 4) Lakos S., Basbaum A.I., An ultrastructural study of

- the projections from the midbrain periaqueductal gray to spinally projecting serotonin-immunoreactive neurons of the medullary nucleus raphe magnus in the rat. *Brain Res.* 443: 383-388, 1988
- 5) Canteras N.S., Simerly R.B., Swanson L.W., Organization of projections from the ventromedial nucleus of the hypothalamus: a Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study in the rat. *J. Comp. Neurol.* 348: 41-79, 1994
  - 6) Oka T., Tsumori T., Yokota S., Yasui Y., Neuroanatomical and neurochemical organization of projections from the central amygdaloid nucleus to the nucleus retroambiguus via the periaqueductal gray in the rat. *Neurosci. Res.* 62: 286-298, 2008
  - 7) Holstege G., The emotional motor system and micturition control. *Neurol. Urodynamics* 29: 42-48, 2010
  - 8) LeDoux J.E., The neurobiology of emotion. *Mind and Brain*, ed by LeDoux J.E., Hirst W., Cambridge University Press, New York, 1986, pp.301-354
  - 9) LeDoux J.E., Emotion. In *Handbook of Physiology, Section I, The Nervous System, Vol 5, Part 1*, ed by Mountcastle VB, American Physiology Society, Washington, 1987, pp.419-459
  - 10) LeDoux J.E., Emotional networks and motor control: a fearful view. *Prog. Brain Res.* 107: 437-446, 1996
  - 11) Yasui Y., Tsumori T., Oka T., Yokota S., Amygdaloid axon terminals are in contact with trigeminal premotor neurons in the parvicellular reticular formation of the rat medulla oblongata. *Brain Res.* 1016: 129-134, 2004
  - 12) Gonzales C., Chesselet M.F., Amygdalonigral pathway: an anterograde study in the rat with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L). *J. Comp. Neurol.* 297: 182-200, 1990
  - 13) Tsumori T., Qin Y., Yokota S., Niu J.G., Yasui Y., Central amygdaloid axon terminals are in contact with retrorubral field neurons that project to the parvicellular reticular formation of the medulla oblongata in the rat. *Brain Res.* 1306: 18-28, 2010
  - 14) von Krosigk M., Smith A.D., Descending Projections from the Substantia Nigra and Retrорubral Field to the Medullary and Pontomedullary Reticular Formation. *Eur. J. Neurosci.* 3: 260-273, 1991
  - 15) Yasui Y., Nakano K., Nakagawa Y., Kayahara T., Shiroyama T., Mizuno N., Non-dopaminergic neurons in the substantia nigra project to the reticular formation around the trigeminal motor nucleus in the rat. *Brain Res.* 585: 361-366, 1992
  - 16) Yasui Y., Tsumori T., Ando A., Domoto T., Demonstration of axon collateral projections from the substantia nigra pars reticulata to the superior colliculus and the parvicellular reticular formation in the rat. *Brain Res.* 674: 122-126, 1995
  - 17) Yasui Y., Tsumori T., Ono K., Kishi T., Nigral axon terminals are in contact with parvicellular reticular neurons which project to the motor trigeminal nucleus in the rat. *Brain Res.* 775: 219-224, 1997
  - 18) Mascaro M.B., Prosdócimi F.C., Bittencourt J.C., Elias C.F., Forebrain projections to brainstem nuclei involved in the control of mandibular movements in rats. *Eur. J. Oral Sci.* 117: 676-684, 2009
  - 19) McGregor R., Damián A., Fabbiani G., Torterolo P., Pose I., Chase M., Morales F.R., Direct hypothalamic innervation of the trigeminal motor nucleus: a retrograde tracer study. *Neuroscience* 136: 1073-1081, 2005
  - 20) Shammah-Lagnado S.J., Costa M.S., Ricardo J.A., Afferent connections of the parvocellular reticular formation: a horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience* 50: 403-425, 1992
  - 21) Notsu K., Tsumori T., Yokota S., Sekine J., Yasui Y., Posterior lateral hypothalamic axon terminals are in contact with trigeminal premotor neurons in the parvicellular reticular formation of the rat medulla oblongata. *Brain Res.* 1244: 71-81, 2008
  - 22) Tsumori T., Yokota S., Qin Y., Oka T., Yasui Y., A light and electron microscopic analysis of the convergent insular cortical and amygdaloid projections to the posterior lateral hypothalamus in the rat, with special reference to cardiovascular function. *Neurosci. Res.* 56: 261-269, 2006
  - 23) Poulin J.F., Castonguay-Lebel Z., Laforest S., Drolet G., Enkephalin co-expression with classic neurotransmitters in the amygdaloid complex of the rat. *J. Comp. Neurol.* 506: 943-959, 2008
  - 24) Ziegler D.R., Cullinan W.E., Herman J.P., Distribution of vesicular glutamate transporter mRNA in



- rat hypothalamus. *J. Comp. Neurol.* 448: 217-29, 2002
- 25) Fung S.J., Yamuy J., Sampogna S., Morales F.R., Chase M.H., Hypocretin (orexin) input to trigeminal and hypoglossal motoneurons in the cat: a double-labeling immunohistochemical study. *Brain Res.* 903: 257-262, 2001
- 26) Zhang J., Luo P., Orexin B immunoreactive fibers and terminals innervate the sensory and motor neurons of jaw-elevator muscles in the rat. *Synapse* 44: 106-110, 2002
- 27) Travers J.B., Yoo J.E., Chandran R., Herman K., Travers S.P., Neurotransmitter phenotypes of intermediate zone reticular formation projections to the motor trigeminal and hypoglossal nuclei in the rat. *J. Comp. Neurol.* 488: 28-47, 2005
- 28) Li Y.Q., Takada M., Kaneko T., Mizuno N., GABAergic and glycinergic neurons projecting to the trigeminal motor nucleus: a double labeling study in the rat. *J. Comp. Neurol.* 373: 498-510, 1996