

中脳から毛様体筋への副交感神経直接線維

—ネコ及びサルにおける神経解剖学的研究—

木村 真也

北里大学医学部眼科学教室

要 約

毛様体筋を支配する副交感神経線維について毛様体神経節でシナプスを介さない直接線維の存在及びその中枢における神経細胞の分布につきネコ及びサルにおいて horseradish peroxidase (HRP) を用いて検討を行った。ネコ、サルの片眼に虹彩全摘術を行い、約1カ月生存後、同側の毛様体筋に HRP を直接注入した。そして毛様体神経節及び中脳の HRP 標識細胞の分布と形態につき分析をおこなった。ネコ、サル共に毛様体神経節および中脳に HRP 標識細胞が認められ、ネコでは Edinger-Westphal (EW) 核及び Perlia 核に、サルでは Anteromedian (AM) 核、EW 核、Perlia 核に標識細胞が認められた。以上の結果からネコ及びサルの両者において、毛様体神経節を介さない副交感直接線維による支配が存在することが示され、調節機能に關与する副交感神経の一部は毛様体神経節でシナプスをかえずに直接中脳吻側の正中付近の動眼神経副交感神経核から毛様体筋に投射を行っていると考えられた。(日眼会誌 95:1031-1036, 1991)

キーワード：毛様体筋，毛様体神経節，直接線維連絡，HRP (Horseradish peroxidase)，動眼神経副交感神経核

The Parasympathetic Direct Pathway from the Midbrain to the Ciliary Muscle in Cats and Monkeys

Shinya Kimura

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University

Abstract

The visceral, namely the parasympathetic component of the oculomotor complex which directly innervates ciliary muscle was investigated using horseradish peroxidase (HRP) in three cats and three monkeys. A unilateral total iridectomy to abolish innervation to the iris was made in all animals. After 1 month to allow fiber degeneration in the iris, HRP was injected into the ciliary muscle of ipsilateral eye. Distribution of the labeled cells at the midbrain and at the ciliary ganglion was examined. Labeled cells were present in the ciliary ganglion and midbrain in all three cats and three monkeys. In the cat, labeled cells were distributed in the Edinger-Westphal (EW) nucleus and the Perlia nucleus. In the monkey, labeled cells were distributed in the anteromedian (AM) nucleus, the EW nucleus and the Perlia nucleus, respectively. Therefore, the existence of a direct parasympathetic pathway from the midbrain to the ciliary muscles was confirmed in these animals. Based on these

別刷請求先：228 相模原市北里1-15-1 北里大学医学部眼科学教室 木村 真也

(平成2年10月5日受付，平成3年1月19日改訂受理)

Reprint requests to: Shinya Kimura, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University.

1-15-1 Kitasato, Sagami-hara 228, Japan

(Received October 5, 1990 and accepted in revised form January 19, 1991)

observations, it is obvious that accommodation of the eye was innervated partly by a direct pathway from the midsagittal region of the parasympathetic neuron of the oculomotor nuclear complex. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 95: 1031-1036, 1991)

Key words: Ciliary muscles, Ciliary ganglion, Direct pathway, HRP (horseradish peroxidase), Parasympathetic neuron of the oculomotor nuclear complex

I 緒 言

近年種々の哺乳動物において内眼筋（虹彩及び毛様体筋）を支配する副交感神経には毛様体神経節内でシナプスを介さない直接線維が存在することが報告されている。Westheimer¹⁾はサルで電気生理学的実験により動眼神経核及びその本幹、毛様体神経節前線維及び節後線維各々の周波数応答の差を計測した。また毛様体神経内にニコチンを注入し、瞳孔及び調節反応を検討した。その結果、虹彩筋支配神経は毛様体神経節でニューロンをかえるが毛様筋支配神経はニューロンをかえずに直接支配すると報告している。また Jaeger²⁾はウサギとサルで horseradish peroxidase (HRP) を眼球内に注入し、中脳の anteromedian (AM) 核、Edinger-Westphal (EW) 核に HRP 標識細胞を認めた。Parelman³⁾もサルの眼球内に HRP を注入することにより、中脳の AM 核、EW 核及び Perlia 核に HRP 標識細胞を認めている。一方種本⁴⁾はネコで direct pathway が内眼筋と中脳の間が存在し、それが AM 核、EW 核、Perlia 核から起始していると報告している。これらの報告はいずれも内眼筋を支配する副交感神経には毛様体神経節でシナプスを介さない直接線維連絡が存在することを示唆しているが、その直接

線維が内眼筋のうち瞳孔括約筋又は毛様体筋のどちらを支配しているか明らかではない。そこで我々はネコ及びサルで虹彩全摘術を行い虹彩支配神経を変性させた上で毛様体に直接 HRP を注入することにより、中枢から内眼筋のうち毛様体筋のみへの直接線維の存在及び中枢での神経細胞の分布及び形態につき検討した。

II 実験方法

成猫 (2.0~3.0kg) 3匹、カニクイザル (2.5~3.5kg) 3匹を用いた。麻酔はケタラル®を約30mg/kg筋注し、ネプタール®を約25mg/kg腹腔内注入し、ネコ及びサルの虹彩全摘術を行った。ネコでは強角膜輪部切開によりバイポーラで止血を行い、強角膜剪刀にて虹彩を全周切除した。サルでは白内障用のクライオチップを虹彩に当て凝固させた後、虹彩を引きながら摘出した(図1)。このように虹彩全摘出術を行って1カ月生存後顕微鏡下で強角膜輪部より後方約2mmの部位に1mm四方の強膜弁を作成し直視下で50% HRP を毛様筋に10 μ lのマイクロシリンジにて5 μ l注入し、注入後 HRP の漏れが無いことを確認した後、強膜を縫合し更にその上に皮弁を置きアロンアルファーにて接着して結膜を縫合した。約48時間後、生理食塩

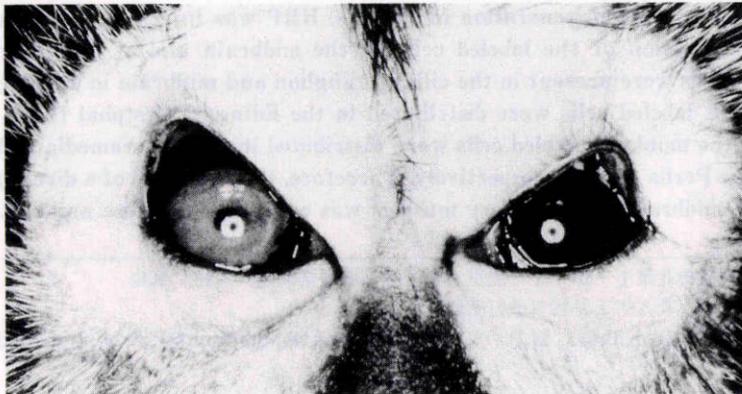


図1 サル左眼虹彩全摘術後の前眼部写真。

水にて心灌流し, 0.5%paraformaldehyde と2.5% glutaraldehyde の混合液で心灌流固定後, さらに20% 蔗糖液で灌流を行い毛様体神経節と中脳の摘出を行った. その後30%蔗糖液で3から4日間浸透保存し毛様体神経節及び脳を30 μ m の連続凍結切片とし, Mesulam TMB 法⁶⁾にて反応させ中性赤にて抗染色した. なお脳は前頭断, 毛様体神経節は縦断連続凍結切片とした. その後明視野及び暗視野下にて観察した.

III 実験結果

ネコ, サル両者いずれにも, 同側の毛様体神経節内に HRP により強く標識された神経節細胞が多数認められた(図 2, 3). 中脳に於いてはネコでは同側の EW 核, Perlia 核に標識細胞を認め, EW 核には約20個と

弱く Perlia 核には約100個と比較的強い標識を認めた. また EW 核の細胞は卵円形か円形であり, その平均細胞体直径は $17.0 \pm 2.0 \mu\text{m}$ であり, EW 核の周辺部に多くしかも中央部から尾側にかけて多い傾向にあった. Perlia 核の細胞は紡錘形をしており, その平均直径は $18.1 \pm 3.2 \mu\text{m}$ であった(図 4, 5). サルに於いては同側の AM 核, EW 核, Perlia 核に標識細胞を認め, 各々40個と同程度の標識細胞を認めた. AM 核での細胞はほとんどが紡錘形で平均直径は $21.4 \pm 4.4 \mu\text{m}$ で, どちらかというと吻側部から中央部に多い傾向があった. EW 核の細胞は卵円形か円形で平均直径は $17.0 \pm 3.4 \mu\text{m}$ であり, Burde⁹⁾のいう Medial Visceral Columnus (MVC) に存在した. また Perlia 核の細胞は紡錘形をしており平均直径は $20.5 \pm 2.6 \mu\text{m}$ であった(図 6, 7). また対照として測定した動眼神経主核の平均直径はネコでは 26.4 ± 4.4 , サルでは 27.0 ± 4.3 と明らかに標識された細胞よりも大きかった(表 1).

IV 考 按

以上の結果からネコ, サル両者において内眼筋を支配する副交感神経には毛様体神経節でシナプスを介さない直接線維連絡が存在することが示唆された. この

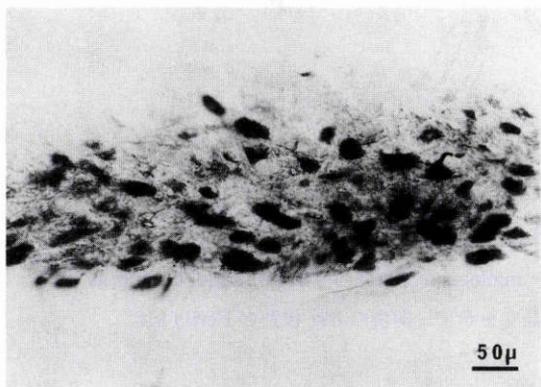


図 2 ネコ毛様体筋 HRP 注入後の毛様体神経節; HRP で標識された毛様体神経節細胞が認められる(明視野, $\times 120$). 染色法は以下すべて中性赤.



図 3 サル毛様体筋 HRP 注入後の毛様体神経節; HRP で標識された毛様体神経節細胞が認められる(明視野, $\times 120$).

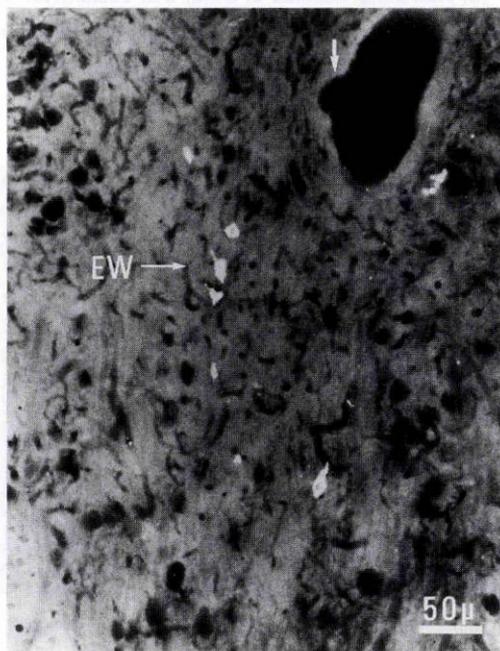
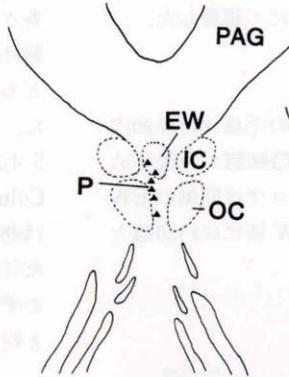
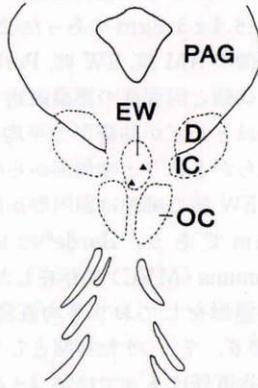
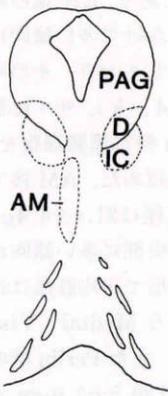


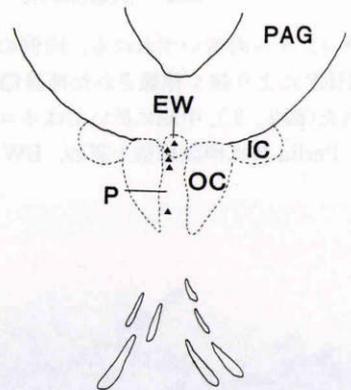
図 4 ネコ毛様体筋 HRP 注入後の EW 核中の中脳標識細胞を示す(暗視野, $\times 180$). 矢印は正中部位を示す. 正中部近く, 白色に染められている.

CAT

Rostral



Caudal



Abbreviations

AM: anteromedian nucleus D: nucleus of Darkschwitch EW: Edinger-Westphal nucleus

IC: interstitial nucleus of Cajal OC: oculomotor complex P: nucleus of Perlia PAG: periaqueductal gray

図5 ネコ毛様体筋 HRP 注入後中脳標識神経細胞の局在を示す；同側の EW 核及び Perlia 核に標識細胞を認める。▲は標識細胞を示す。

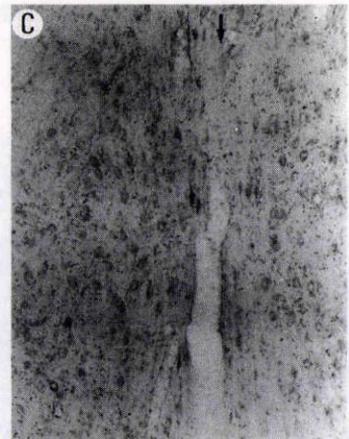


図6 サル毛様体筋 HRP 注入後の中脳標識細胞神経を示す。A: AM 核, B: EW 核, C: Perlia 核 (A 暗視野, B 明視野, C 明視野, ×100) 矢印は正中部位を示す。暗視野では白色に, 明視野では黒色に染められている。

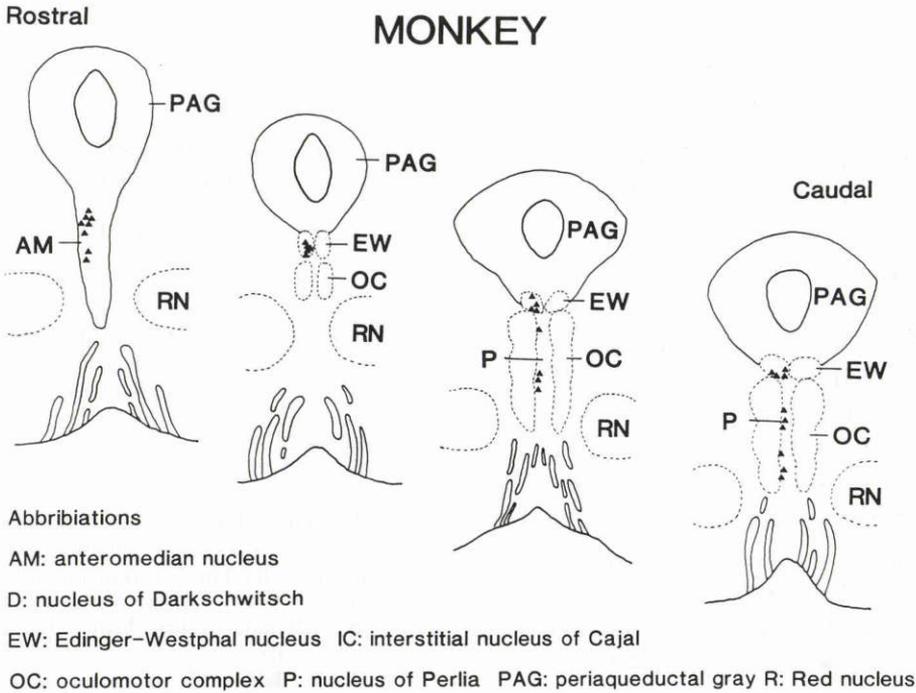


図7 サル毛様体筋 HRP 注入後の中脳標識神経細胞の局在を示す；同側の AM 核, EW 核及び Perlia 核に標識細胞を認める。▲は標識細胞を示す。

表1 ネコ及びサルの中脳標識細胞の形態的特徴と平均細胞直径と偏差値を示す。

	Cat		Monkey	
	size (μm)	shape	size (μm)	shape
AM	—	—	21.4±4.4	spindle
EW	17.1±2.0	oval, round	17.0±3.4	oval, round
Perlia	18.1±3.2	spindle	20.5±2.6	spindle
OC	26.4±4.4	round	27.0±4.3	round

AM: Anteromedian nucleus, EW: Edinger-Westphal nucleus, OC: Oculomotor Complex, Perlia: Perlia nucleus

ことは Jaeger ら²⁾, Parelman ら³⁾, 種本ら⁴⁾の実験結果を支持するものであり, さらに今回の実験で虹彩を摘除したことにより虹彩支配神経の逆行性変性を起こし, 虹彩からの HRP の取り込みを除外できると考えた。従って内眼筋のうち毛様筋への直接線維連絡の存在を初めて証明したといえる。

その理由として内眼筋摘除による毛様体神経節細胞の逆行性変性はネコでは戸張⁷⁾が過去に研究しており, 彼は眼球内容除去後4週間目で核の無構造化を思

わせる所見及び chromatolytic change が起こると述べている。またサルでは Warwick ら⁸⁾が虹彩摘除8~16日後に chromatolytic change が起こると述べており, 虹彩摘除後1カ月生存させたネコ及びサルでは毛様体神経節細胞の逆行性変性を十分おこしていると考えた。このことより虹彩からの取り込みを充分防げたと考えられる。事実ネコでは AM 核の標識が虹彩切除後では欠如しておりこのことを裏付けていると考えられる。また HRP の漏れによる取り込みが常に問題となるが方法で述べたように HRP の漏れは極力防止に努めた。また動眼神経運動核に標識細胞が認められないこと, 結果の再現性などから HRP の漏れはないものと考えた。

一方毛様体神経節内に多数の標識細胞が認められたことは毛様体筋を支配する副交感神経のかかりのものが毛様体神経節内でシナプスを介することを意味している。このことはサルにおいて Westheimer ら⁹⁾が提唱した毛様体筋を支配する副交感神経は全て毛様体神経節でシナプスを換えないということは誤りであり, 毛様体筋を支配する副交感神経には毛様体神経節でシナプスを換えるものと換えないものがあり調節におけ

る何等かの機能分化が存在する可能性があると考えられた。次に中脳における標識細胞の分布であるが、ネコではEW核及びPerlia核に標識細胞を認め、EW核における標識細胞の数は少なく、むしろPerlia核に比較的多くの標識細胞を認めた。種本ら⁴⁾はネコの毛様体にHRPを注入することによりAM核、EW核及びPerlia核に標識細胞を認めているが、虹彩の摘除を行っておらず虹彩からのHRPの取り込みを否定できない。従って今回の我々の実験結果を合わせるとAM核から虹彩への直接線維連絡が存在することが示唆された。このことはHiraokaら⁹⁾の電気生理学的実験結果と一致する。HiraokaらはAM核から虹彩へのconduction timeが毛様体神経節から虹彩へのconduction timeよりも短いことからAM核と虹彩の直接線維連絡が存在する可能性があると報告している。またHultbornら¹⁰⁾はネコで電気生理学的実験を行い、調節に關与する短毛様神経のマスポテンシャルの潜時は瞳孔のものに比べて2msec程度短いことから調節に關与する副交感神経は毛様体神経節内でシナプスを換えずに直接支配する可能性があるとしており我々の実験結果を支持している。一方サルにおいては標識細胞がAM核、EW核及びPerlia核に存在したがこれはJaegerやParelmanらの実験結果と一致した。臨床的にはPonsfordら¹¹⁾、Slamovitsら¹²⁾、大野ら¹³⁾が毛様体神経節前性の動眼神経麻痺に於て早期から瞳孔がメタコリンに対してsupersensitivityを示すことを報告しており、ヒトの動眼神経の瞳孔繊維に關してはその直接線維が存在することが示唆されている。一方調節についてはまだ研究がほとんど行われていないが、奥ら¹⁴⁾は眼窩外傷に合併した内眼筋麻痺の患者を経験し、瞳孔反応よりも調節反応の障害が強く、しかも調節障害の方が瞳孔障害よりも回復が遅れていたことから毛様筋の直接線維支配を考案している。また種本ら¹⁵⁾は片眼性tonic pupilの患者で健眼の調節が瞳孔よりも早期から障害されている事を報告し、毛様体筋の中脳副交感神経直接支配ニューロンの障害を示唆すると考えている。これらの臨床的事実はヒトにおいても毛様体筋を支配する副交感神経に直接線維連絡が存在する可能性がある事を示唆していると考えられる。今後臨床の面から直接路の存在を検討していく必要がある。

稿を終えるにあたり北里大学医学部眼科学教室石川 哲教授のご指導、御校閲を深謝申し上げます。また直接御指導

いただきました向野和雄助教授ならびに新井田孝裕先生、御援助いただきました実験動物センターの諸兄及び電子顕微鏡センターの諸兄に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Westheimer G, Blair SM: The parasympathetic pathway to internal eye muscles. Invest Ophthalmol 12: 193-197, 1973.
- 2) Jaeger RJ, Benevento LA: A horseradish peroxidase study of the innervation of internal structures of the eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 19: 575-583, 1980.
- 3) Parelman JJ, Fay MT, Burde RM: Confirmatory evidence for a direct parasympathetic pathway to internal eye structures. Tr Am Ophth Soc 82: 371-380, 1984.
- 4) 種本康之, 宇賀茂三, 向野和雄, 他: ネコ内眼筋支配副交感神経経路. 日眼会誌 92: 1380-1389, 1988.
- 5) Mesulam MM: Tetramethyl benzidine for horseradish peroxidase neurochemistry: A non-carcinogenic blue reaction product with superior sensitivity for visualising neural afferents and efferents. J Histochem Cytochem 26: 106-117, 1978.
- 6) Burde RM: The visceral nuclei of the oculomotor complex. Trans Am Ophthalmol Soc 81: 532-548, 1983.
- 7) 戸張幾生: 毛様神経節の電子顕微鏡的研究III. 猫の毛様神経節細胞の逆行性変性. 日眼会誌 75: 1446-1451, 1971.
- 8) Warwick RB: The ocular parasympathetic nerve supply and its mesencephalic sources. J Anat (London) 88: 71-93, 1954.
- 9) Hiraoka M, Shimamura M: The midbrain reticular formation as an integration center for the near reflex in the cat. Neurosci Res 7: 1-12, 1989.
- 10) Hultborn H, Mori K, Tsukahara N: Cerebellar influence on parasympathetic neurones innervating intraocular muscles. Brain Res 159: 269-278, 1978.
- 11) Ponsford JR, Bannister R, Paul EA: Methacholine pupillary responses in third nerve palsy and Adie's syndrome. Brain 105: 583-597, 1982.
- 12) Slamovits TL, Miller NR, Burde RM: Intracranial oculomotor nerve paresis with anisocoria and pupillary parasympathetic hypersensitivity. Am J Ophthalmol 104: 401-406, 1987.
- 13) 大野新治, 向野和雄: 動眼神経麻痺の経過中にみられた瞳孔の異常連合運動について. 臨眼 27: 229-239, 1973.
- 14) 奥 英弘, 向野和雄, 石川 哲, 他: 眼窩外傷に合併した内眼筋麻痺の臨床経過. 神経眼科 6: 422-429, 1989.
- 15) 種本康之: Adie 症候群, 広範囲症候群. 日本臨床 45(春期臨時増刊号): 157-158, 1987.