

ラットの子宮と卵巣の神経支配

Nervous Innervation of Uterus and Ovaries in the Rat

花田智子, 内田さえ*, 堀田晴美*, 會川義寛

Tomoko HANADA, Sae UCHIDA, Harumi HOTTA and Yoshihiro AIKAWA

(お茶の水女子大学・人間文化研究科, *東京都老人総合研究所)

1. はじめに

子宮や卵巣などの女性生殖器官の働きが視床下部—下垂体—卵巣系のホルモンにより調節されることは良く知られている。一方、子宮や卵巣には自律神経支配があることが古くから解剖学的に明らかにされているものの、女性生殖器官の自律神経性調節の仕組みについての知見は非常に少ない。近年、ラットを用いた研究から子宮や卵巣を支配する自律神経の働きが明らかにされてきた。子宮の形態にはラットとヒトで部分的な違いはあるものの、子宮や卵巣のホルモン性調節や神経支配様式においてヒトとラ

ットの間には多くの類似点が見られる。本稿では、ラットの子宮と卵巣に分布する自律神経の働きについて解説する。

2. 子宮

(1) 子宮の解剖学的神経分布

子宮は平滑筋壁からなる中空器官で、その腹側には膀胱、背側には直腸がある(図1A)。ヒトの子宮が一つの袋からなるのに対し、ラットの子宮は二つの袋が出口のところで一つになったY字型をしており、たくさんの受精卵が育つ事ができるようになっ

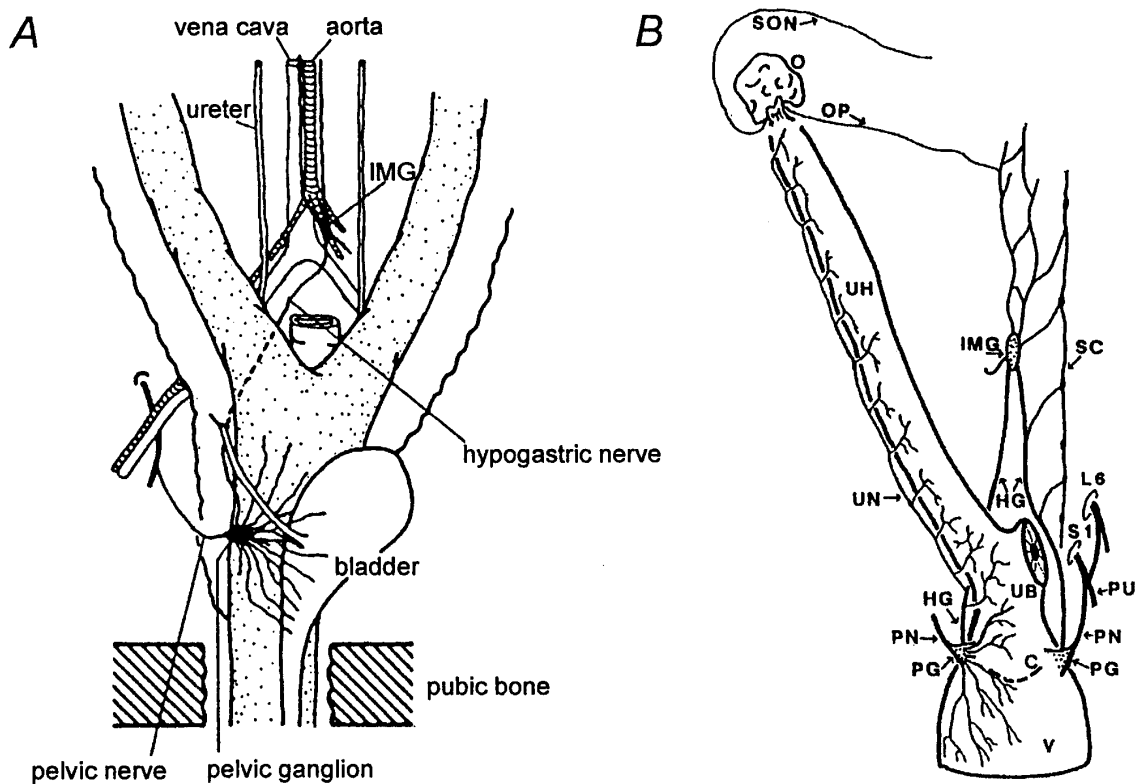


図1 ラットの子宮と卵巣

A:子宮の神経支配 (Berkley et al., 1993 より改変)

B:子宮と卵巣の神経支配 (Papka and Traurig, 1993 より)

PG: 骨盤神経節, C: 子宮頸部, HG: 下腹神経, IMG: 下腸間膜神経節, O: 卵巣, OP: ovarian plexus nerve, PU: 陰部神経, SC: 交感神経幹, SON: superior ovarian nerve, UB: 子宮体部, UH: 子宮角部, UN: 子宮角へ行く神経, V: 膣,

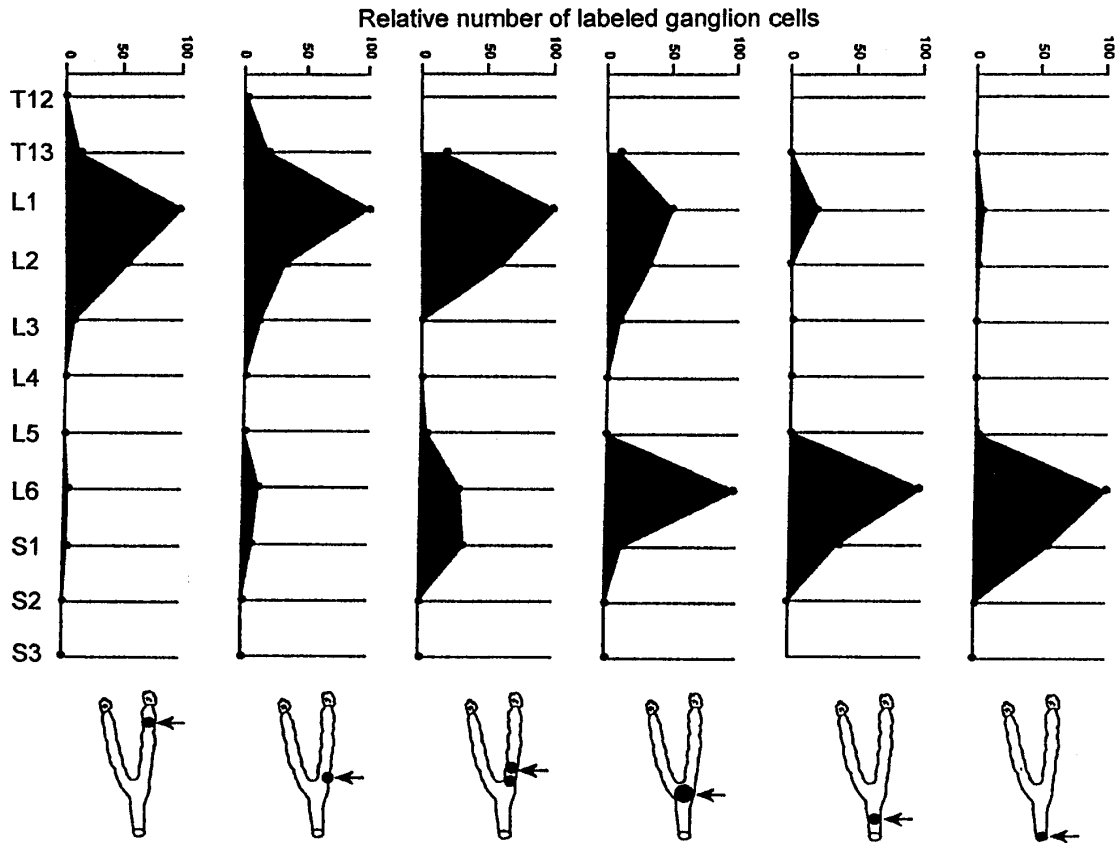


図2 子宮支配の求心性神経の脊髄への入力部位 (Berkley et al., 1993 より改変)

下に示す模式図の●と矢印に示す部位に蛍光色素を注入し、神経を逆行性に輸送され後根神経節で標識されたニューロン数を調べた。最も多く標識された分節のニューロン数を100として、各分節の後根神経節の標識ニューロン数を相対的に示す。左は第12胸髄(T12)から第3仙髄(S3)までの分節を示す。

ている。ラットの子宮は下から頸部 cervix, 体部 body, 角部 horn に分けられる。

ラットの子宮には交感神経(下腹神経 hypogastric nerve)と副交感神経(骨盤神経 pelvic nerve)の支配がある(図1)。いずれの神経も中枢神経系からの情報を子宮に伝える遠心性神経と、子宮からの情報を中枢神経系に伝える求心性神経の両者を含む(Bower, 1966)。子宮を支配する神経の大部分は子宮頸部にある骨盤神経節を経由し、子宮頸部に網の目のように広がりさらに子宮全体に分布する(Berkley et al., 1993)。下腹神経は下部胸髄~上部腰髄(主にL1-L2)に、骨盤神経は第6腰髄~第1仙髄の分節に入出力する(Nedelhaft and McKenna, 1987; Gabella, 1985)。

Berkley et al. (1993)は逆行性トレーサーを用いて求心性神経の支配領域を調べている(図2)。膣から

子宮頸部、子宮体部、子宮角部へ進むにしたがって脊髄の第6腰髄~第1仙髄(L6-S1)から第13胸髄~第3腰髄(T13-L3)の後根神経節に入力する求心性神経の支配へとシフトすることが明らかにされている(図2)。すなわち膣部に近い部位ほど骨盤神経の分布が多くなり、子宮角部に近い部位ほど下腹神経の分布が多くなる。子宮頸部は下腹神経、骨盤神経の両者が分布する。

子宮に分布する神経に含まれる神経伝達物質を免疫組織学的に調べた研究によると、アセチルコリン(ACh)やノルアドレナリン(NA)に加えて、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)などの神経ペプチドに免疫活性を示す線維が、子宮内膜、子宮筋層および子宮血管に分布することが見出されている(Traurig and Papka, 1993)。

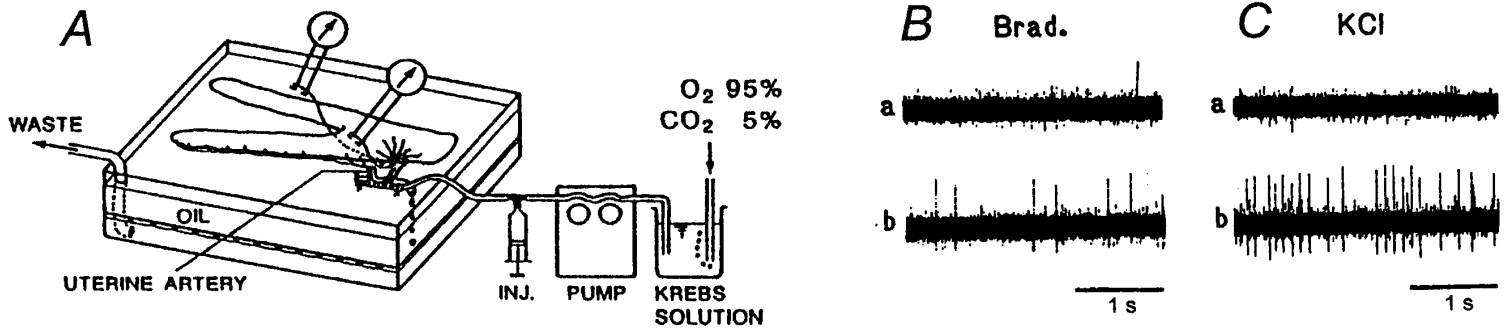


図3 化学的刺激が子宮支配の下腹神経求心性活動に及ぼす影響。
 A:方法を示す模式図 (Berkley et al., 1993 より) . 子宮動脈内に種々の発痛物質を投与する. B:ブラジキニンの投与前 (a) と投与後 (b) の下腹神経の単一求心性活動, C: KCl 溶液の投与前 (a) と投与後 (b) の下腹神経の単一求心性活動. (B, C: Berkley et al., 1988 より改変)

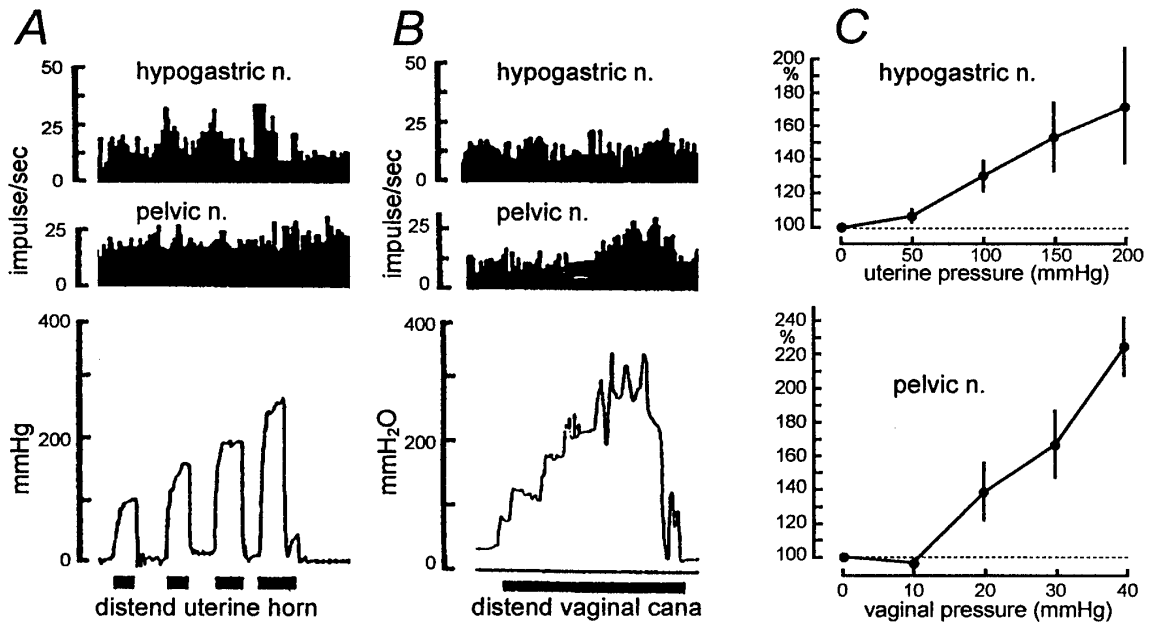


図4 子宮や膣への機械的刺激が子宮支配の下腹神経および骨盤神経の求心性活動に及ぼす影響. (Berkley et al., 1993 より改変)
 A:子宮角部の伸展刺激, B:膣の伸展刺激, C:子宮あるいは膣の伸展強度 (内圧, 横軸) に対する下腹神経 (上段) あるいは骨盤神経 (下段) の求心性活動増加反応の大きさ (縦軸) を示す.

(2) 子宮の求心性神経の役割

子宮や膣に分布する求心性神経は、子宮や膣の伸展、種々の炎症物質・発痛物質、低酸素状態などの情報を中枢神経系に伝えている。

ラットの子宮を摘出した標本を用いて、子宮動脈の灌流液中にブラジキニン、KCl などの発痛物質を微量注入すると、下腹神経の求心性活動が増加する (図3 B,C, Berkley et al., 1987; 1988; 1993) . 子宮支

配の骨盤神経についても、同様の結果が認められている (Berkley et al., 1987; 1990; 1993) . また、高炭酸ガスやシアン化合物 (酸素呼吸を阻害する) を注入して虚血と同様な刺激を与えた際にも、下腹神経、骨盤神経ともに求心性活動が増加する (Berkley et al., 1993) .

麻酔下のラットを用いて、子宮や膣を伸展する刺激を加えると、下腹神経や骨盤神経の求心性活動が

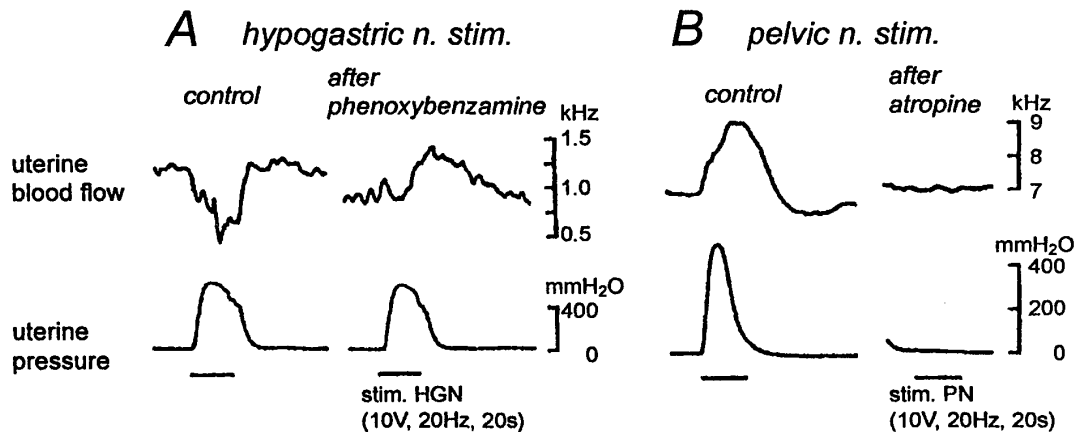


図5 子宮を支配する自律神経遠心性神経による子宮血流と子宮内圧の調節 (Sato et al., 1996 より改変)
 A: 下腹神経 (HGN) の電気刺激, コントロールと α アドレナリン受容体遮断薬 (フェノキシベンザミン) 投与後の反応を示す. B: 骨盤神経 (PN) の電気刺激, コントロールとムスカリン性受容体遮断薬 (アトロピン) 投与後の反応を示す. 上段は子宮血流, 下段は子宮内圧.

高まる (図4, Berkley et al., 1993). 子宮内部に挿入したバルーンを膨らませることによって子宮角部を伸展させると, 子宮内圧が 100mmHg 以上の強い伸展で下腹神経の求心性活動が亢進する. しかし, 子宮角部の伸展刺激では骨盤神経求心性活動は影響を受けない (図4 A, C). 同様に膺を伸展させた場合には, 20mmHg (約 270mmH₂O) 以上の弱い伸展で骨盤神経の求心性活動が増加する. しかし膺伸展刺激では下腹神経の求心性活動は影響を受けない (図4 B, C).

また, 子宮頸部にガラス棒などで機械的刺激を加えると, 下腹神経および骨盤神経の求心性活動が増加する. 骨盤神経は弱い刺激で活動するのに対して, 下腹神経が活動するには強い刺激が必要である (閾値が高い) (Berkley et al., 1993).

これらの結果から, 骨盤神経は主に膺や子宮頸部の触刺激や弱い伸展刺激および侵害刺激の情報を伝えているのに対して, 下腹神経は子宮頸部の強い機械的刺激や, 主に子宮体部から角部にかけての強い伸展刺激などの侵害情報を伝える働きがあると考えられる.

(3) 子宮の遠心性神経の役割

子宮支配の自律神経の遠心性神経は, 子宮平滑筋

の収縮性や子宮血流を調節する (Sato et al., 1996).

麻酔ラットの子宮に動脈血を送る血管に超音波パルスドップラー血流計のプロープを装着して子宮血流を測定し, 下腹神経 (交感神経) を遠心性に電気刺激すると, 子宮血流は減少する (図5 A 左上段). 子宮血流は平均で安静時の 70% 近くまで減少する. この血流減少反応は α アドレナリン受容体の遮断薬投与後, 血流増加反応に転じる (図5 A 右上段). この子宮血流増加は, 更にアセチルコリンのムスカリン性受容体遮断薬を投与すると消失する. したがって, 子宮支配の下腹神経はアドレナリン作動性の血管収縮神経とコリン作動性の血管拡張神経の両者を含むと考えられる (図7 B). 一方, 骨盤神経 (副交感神経) を遠心性に電気刺激すると子宮血流は増加する (図5 B 左上段). 子宮血流は平均で安静時の 125% まで増加する. この血流増加はアセチルコリンのムスカリン性受容体遮断薬投与で消失する (図5 B 右上段). したがって骨盤神経はコリン作動性の血管拡張神経として働くと考えられる (Sato et al., 1996) (図7 B).

麻酔ラットの子宮体部に留置したバルーン内圧を測定することによって子宮の運動 (収縮性) を観察し, 下腹神経あるいは骨盤神経を遠心性に電気刺激すると, いずれの場合も子宮が収縮して内圧が上昇

する (図5 AB 左下段) . これらの子宮収縮はムスカリン性受容体遮断薬投与で消失する (図5 B 右下段) . したがって, 下腹神経および骨盤神経ともにコリン作動性に子宮の収縮性を高める働きを持つと考えられる (Sato et al., 1996) (図7A) .

3. 卵巣

(1) 卵巣の解剖学的神経分布

ラットの卵巣には交感神経と副交感神経 (迷走神経) の支配がある. 卵巣支配交感神経は胸腰髄 (主に下部胸髄) に, 迷走神経は脳幹に入出力する (Burden et al., 1983; Gerendai et al., 1998; 2000) . 卵巣支配神経は卵巣動脈に沿って走行する ovarian plexus nerve と卵巣提策 suspensory ligament に沿って走行する superior ovarian nerve を通って卵巣に至る (図1 B, Papka and Traurig, 1993) . 卵巣支配神経は卵巣の血管, 間質腺, 外卵胞膜に分布するが, 顆粒膜組織や黄体には分布が見られない (Traurig and Papka, 1993)

免疫組織学的研究によるとラットの卵巣には, 密なアドレナリン作動性神経支配とわずかなコリン作動性神経支配がある. その他にニューロペプチド Y (NPY), 血管作動性腸ペプチド (VIP), サブスタンス P (SP), CGRP などの神経ペプチドを含有する神経も見つかっている (Traurig and Papka, 1993)

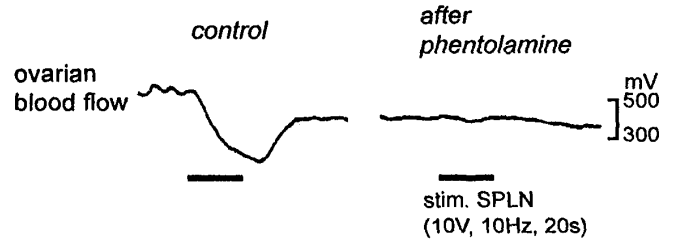


図6 卵巣を支配する自律神経遠心性神経による卵巣血流の調節 (Uchida et al., 2003 より改変) 内臓神経 (SPLN) の電気刺激, コントロールと α アドレナリン受容体遮断薬 (フェントラミン) 投与後の反応を示す.

(2) 卵巣の求心性神経の役割

卵巣の求心性神経が, 子宮の求心性神経と同様に, 卵巣の機械的刺激や発痛物質などの化学的刺激, 低酸素刺激などの情報を中枢神経系へ連絡する働きがあるかどうかについては調べられていない.

(3) 卵巣の遠心性神経の役割

卵巣を支配する交感神経は卵巣の血流を調節する. 麻酔ラットの卵巣血流をレーザードップラー血流計で測定し, 内臓神経 splanchnic nerve (卵巣支配交感神経を含む) を遠心性に電気刺激すると卵巣血流は減少する (図6左, Uchida et al., 2003) . 卵巣血流は平均で安静時の20%近くまで減少する. この血流減少は α アドレナリン受容体の遮断薬投与で消失する

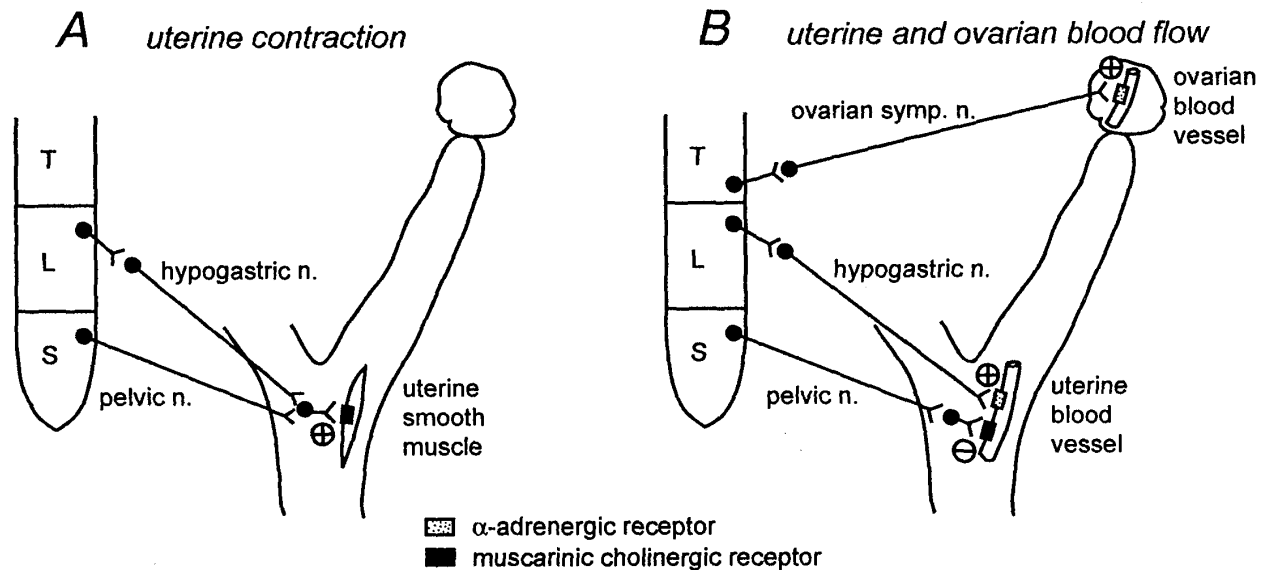


図7 ラットの子宮運動 (A) と子宮および卵巣の血流 (B) の神経性調節を示す模式図 (Sato et al., 1996 より改変) . ⊕ : 収縮, ⊖ : 弛緩

(図6右) . このことから卵巣支配の交感神経はアドレナリン作動性血管収縮神経として働くと考えられる(図7B) . 一方, 卵巣を支配することが知られている迷走神経を遠心性に電気刺激しても卵巣血流には影響が見られない. このことから卵巣支配の副交感神経(迷走神経)は卵巣血管の調節には関与しないと考えられる.

前述のように卵巣支配の神経は血管だけでなく, ホルモンを分泌する働きのある間質腺組織や, 平滑筋組織を含む外卵胞壁にも分布する. したがって性ホルモン分泌や排卵にも神経性調節の関与が予想されるが, これらについても明らかにされていない.

4. おわりに

以上に述べたようにラットを用いた研究から, 子宮や卵巣を支配する神経の働きが明らかにされつつある. 子宮に分布する求心性神経は子宮の触刺激や痛みなどの情報を中枢神経系に伝える. 子宮支配の交感神経遠心性神経は子宮運動を高め, 子宮や卵巣の血流を減少させる. 子宮支配の骨盤神経遠心性神経は子宮運動を高め, 子宮血流を増加させる. 交感神経の緊張が高まることで子宮や卵巣の血流が低下することは, ストレスによる月経周期の乱れや着床障害などにも関連する可能性がある.

女性生殖器官の神経性調節については, 卵巣の求心性神経の働き, 自律神経が卵巣ホルモン分泌や排卵に対する影響, 妊娠時の自律神経の役割など, 今後解明すべき点が多く残されている.

5. 参考文献

- 1) Berkley, K. J., Robbins, A., Sato, Y.: Afferent fibers supplying the uterus in the rat. *J. Neurophysiol.* 59: 142-163, 1988.
- 2) Berkley, K.J., Hotta, H., Robbins, A., Sato, Y.: Functional properties of afferent fibers supplying reproductive and other pelvic organs in pelvic nerve of female rat. *J. Neurophysiol.* 63: 256-272, 1990.
- 3) Berkley, K.J., Robbins, A., Sato, Y.: Uterine afferent fibers in the rat. In: R.F.Schmidt, H. -G. Schaible, C. Vahle-Hinz (ed.) *Fine Afferent Fibers and Pain.* VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, pp. 127-136, 1987.
- 4) Berkley, K.J., Robbins, A., Sato, Y.: Functional differences between afferent fibers in the hypogastric and pelvic nerves innervating female reproductive organs in the rat. *J. Neurophysiol.* 69: 533-544, 1993.
- 5) Bower, E.A.: The characteristics of spontaneous and evoked action potentials recorded from the rabbit's uterine nerves. *J. Physiol. Lond.* 183: 730-747, 1966.
- 6) Burden, H.W., Leonard, M., Smith, C.P., Lawrence, I.E. Jr.: The sensory innervation of the ovary: a horseradish peroxidase study in the rat. *Anat Rec.* 207: 623-627, 1983.
- 7) Gabella, G.: Autonomic nervous system. In: Paxinos, G. (Ed.), *The Rat Nervous System, Vol.2 Hindbrain and Spinal Cord.* Academic Press, Sydney, pp. 325-353, 1985.
- 8) Gerendai, I., Toth, I.E., Boldogkoi, Z., Medveczky, I., Halasz, B.: Neuronal labeling in the rat brain and spinal cord from the ovary using viral transneuronal tracing technique. *Neuroendocrinology* 68: 244-256, 1998.
- 9) Gerendai, I., Toth, I.E., Boldogkoi, Z., Medveczky, I., Halasz, B.: CNS structures presumably involved in vagal control of ovarian function. *J Auton Nerv Syst.* 80: 40-45, 2000.
- 10) Nadelhaft, I., McKenna, K.E.: Sexual dimorphism in sympathetic preganglionic neurons of the rat hypogastric nerve. *Comp. Neurol.* 256: 308-315, 1987.
- 11) Papka, R.E., Traurig, H.H.: Autonomic efferent and visceral sensory innervation of the female reproductive system: special reference to neurochemical markers in nerves and ganglionic connections. In C.A.Maggi ed., *Nervous Control of the Urogenital System,* Harwood academic publishers, Switzerland, pp. 423-466, 1993.
- 12) Sato, Y., Hotta, H., Nakayama, H., Suzuki, H.: Sympathetic and parasympathetic regulation of the uterine blood flow and contraction in the rat. *J. Auton. Nerv. Syst.* 59: 151-158, 1996.
- 13) Traurig, H.H., Papka, R.E.: Autonomic efferent and visceral sensory innervation of the female reproductive system: special reference to the functional roles of nerves in reproductive organs. In C.A.Maggi ed., *Nervous Control of the Urogenital System,* Harwood academic publishers, Switzerland, pp. 103-141, 1993.
- 14) Uchida, S., Hotta, H., Kagitani, F., Aikawa, Y.: Ovarian blood flow is reflexively regulated by mechanical afferent stimulation of a hindlimb in nonpregnant anesthetized rats. *Auton. Neurosci.* 106: 91-97, 2003.