

# サル中枢神経系における神経活性物質の発達

林 基治, 大島 清 (京都大学霊長類研究所)

## (緒言)

中枢神経系の神経細胞の数は、 $10^{10}$ – $10^{11}$ 個と推定されており、その種類は極めて多い。しかしそれぞれの細胞は、特異的な神経伝達物質を産生しているため、伝達物質自身、または伝達物質を産生する酵素類を指標として神経細胞を特徴づけることが可能である<sup>1)</sup>。例えばアセチルコリンやガンマーアミノ酪酸 (GABA) を神経伝達物質として用いる神経細胞は、コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 及び、グルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) を産生している。従って酵素活性を測定したり、抗体を用いた免疫組織化学法によりこれらの細胞を特徴づけることができる。

現在我々は、個体発生において各種の神経伝達物質がどのように発達していくかについて興味を持って研究を進めている。特に神経系の形態がヒトに極めて類似し、また脳機能が高度に発達をとげているマカク属サルの大脳皮質を材料としている。

現在注目しているのは、前脳基底野に細胞体を持ち、大脳皮質へ投射しているコリン作動性神経と大脳皮質内の介在神経として存在している GABA 作動性神経である。従って ChAT 活性の発達を検索することは、大脳皮質へのコリン作動性神経路の発達を観察することを意味し、また GAD 活性の発達を知ることは、介在性の GABA 神経がどのように発達していくかを見ることになる。

## (実験材料と実験方法)

胎生 4 ヶ月 (3 例), 胎生 5.5 ヶ月 (5 例), 成体 (4 例) のニホンザルより大脳皮質各部位を採取し、 $-80^{\circ}\text{C}$  に保存した。

採取した部位は以下の通りである。

- 1) 眼窩前頭前野
- 2) 背側前頭前野
- 3) 運動前野
- 4) 運動野
- 5) 体性感覚野
- 6) 頭項野

- 7) 視覚野
  - 8) 後下側頭回
  - 9) 前下側頭回
  - 10) 上側頭回
  - 11) 扁桃核
  - 12) 海馬
- それぞれの部位を 10 倍量の 50 mM Phosphate buffer でホモゲナイズ後、一部はタンパク量を測定した。

ChAT 活性は、Fonnum の方法<sup>2)</sup>を用い  $0.1\text{ mM }^{14}\text{C-acetyl-1-C}_6\text{O}_A$  を基質とした。GAD 活性は Wilson 等の方法<sup>3)</sup>に従い  $5\text{ mM }^{14}\text{C-L-glutamic acid}$  を基質とした。ChAT 活性で生ずる  $^{14}\text{C-acetylcholine}$  及び GAD 活性で生ずる  $^{14}\text{CO}_2$  を液体シンチレーションカウンター (アロカ LSC-700) で測定した。

## (結果)

### 成体サルにおける ChAT と GAD

成体サルの各大脳皮質内の ChAT と GAD の分布特性の結果を図 1 に示した。

ChAT 活性は、測定した皮質部位では扁桃核が最も高い活性を示し、視覚野が最も低い活性を示した。また、海馬、側頭野、前頭前野等が高い活性を示していた。ChAT 活性の分布の特徴は、皮質部位により異なっていることであつた。

一方 GAD 活性は、皮質部位間でほぼ一様に分布していた。

### ChAT と GAD の発達

胎生 4 ヶ月と 5.5 ヶ月 (満期) 及び成体時における ChAT と GAD 活性の発達を図 2 に示した。

胎生 4 ヶ月において両酵素活性は各皮質内に認められた。ChAT 活性は、胎生 5.5 ヶ月まで増加するが、5.5 ヶ月ですでに成体時と同程度の値を示す部位 (体性感覚野、側頭野) も存在した。一方 GAD 活性は、胎生 4 ヶ月から 5.5 ヶ月までに 1.9 – 3.6 倍と増加し、成体時までに 4.4 倍 (眼窩前頭前野) から 12.4 倍 (視覚

野)と漸次増加した。GAD活性の発達の特徴は、皮質のどの部位でも漸次増加することであった。

(考察)

#### 成体サルにおけるChATとGAD

成体の大脳皮質各部位におけるChAT活性は、扁桃核、海馬、側頭野、前頭前野等において高値を示した。これらの部位は、従来、記憶や学習と深い関係を持つことが知られている。また、近年アルツハイマー型老年痴呆の患者における大脳皮質内のChAT活性は80—95%低下することが報告されている<sup>4)</sup>。これらの事実は、コリン作動性神経が、記憶、学習といった高次の脳機能と深い関連を持つことを示唆するものと考えられる。

一方、GAD活性は大脳皮質各部位において分布がほぼ一様であった。GABA作動性神経は、大脳皮質では主に介在神経として存在し、視床より投射を受けている。また、皮質の錐体細胞へ抑制性のシナプス連絡をしている。GAD活性が皮質部位間ではほぼ一様に分布している事実は、GABAが各皮質内で一様に抑性作用を及ぼしていることを示すものと解釈される。

#### ChATとGADの発達

大脳皮質内のChAT活性の発達は、前脳基底野に細胞体を持つコリン作動性神経路の発達を反映している。

今回の結果、ChAT活性は、胎生4ヶ月ですでに皮質内のどの部位にも認められていた。この事実は、上述の神経路が胎生期の早期に形成されることを示している。またChAT活性は満期の5.5ヶ月まで増加するが、体性感覚野や側頭野においては成体時とほとんど変わらない活性を有していた。つまりこれらの部位では胎生期に神経路の構築は完成しているものと解釈される。以上のことにより記憶や学習と関係深いコリン作動性神経路の形成は、個体発生の早期に行われるものと思われる。

一方GAD活性の発達は、皮質内では主に介在性のGABA作動性神経の発達を示している。今回の研究では、GAD活性は、胎生4ヶ月、

5.5ヶ月、及び成体と漸次増加することが示された。つまりGABA作動性神経は、大脳皮質機能の発達と共に漸次発達していくものと推察された。つまりGAD活性は、大脳皮質発達のよい指標となり得ると思われる。

我々は以前大脳皮質内のVIP、P物質、ソマトスタチン等の神経活性ペプチド類が発達と共に減少する事実を見出ししている<sup>5)</sup>。今回ChATやGAD活性にはそのような現象は見い出されなかった。この事実は、おそらくアセチルコリンやGABAが大脳皮質の発達に際して栄養因子としては作用していないのではないかと推察できるが、更に詳細な検討が必要である。

(引用文献)

1. Krnjević, K., *Physiol. Rev.* 54 (1974) 418—540.
2. Fonnum, F., *J. Neurochem.* 24 (1975) 407—409.
3. Wilson, S. H. et al., *J. biol. Chem.* 247 (1972) 3159—3169.
4. Davies, P., *Brain Res.* 171 (1979) 319—327.
5. Hayashi, M. and Oshima, K., *Brain Res.* 364 (1986) 360—368.

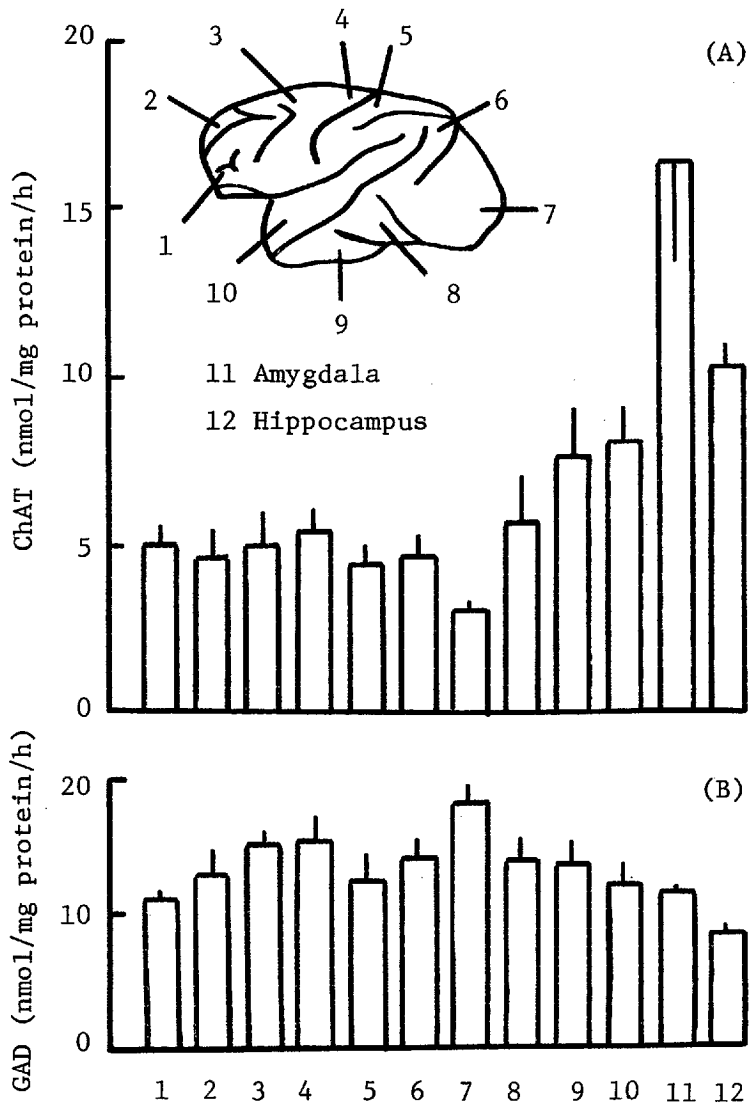


Fig. 1 Specific activities of ChAT (A) and GAD (B) in various cerebral subdivisions in adult Japanese monkey. The results are expressed as the mean of the contents in 4 adult Japanese monkeys and bars indicate S.E.M.

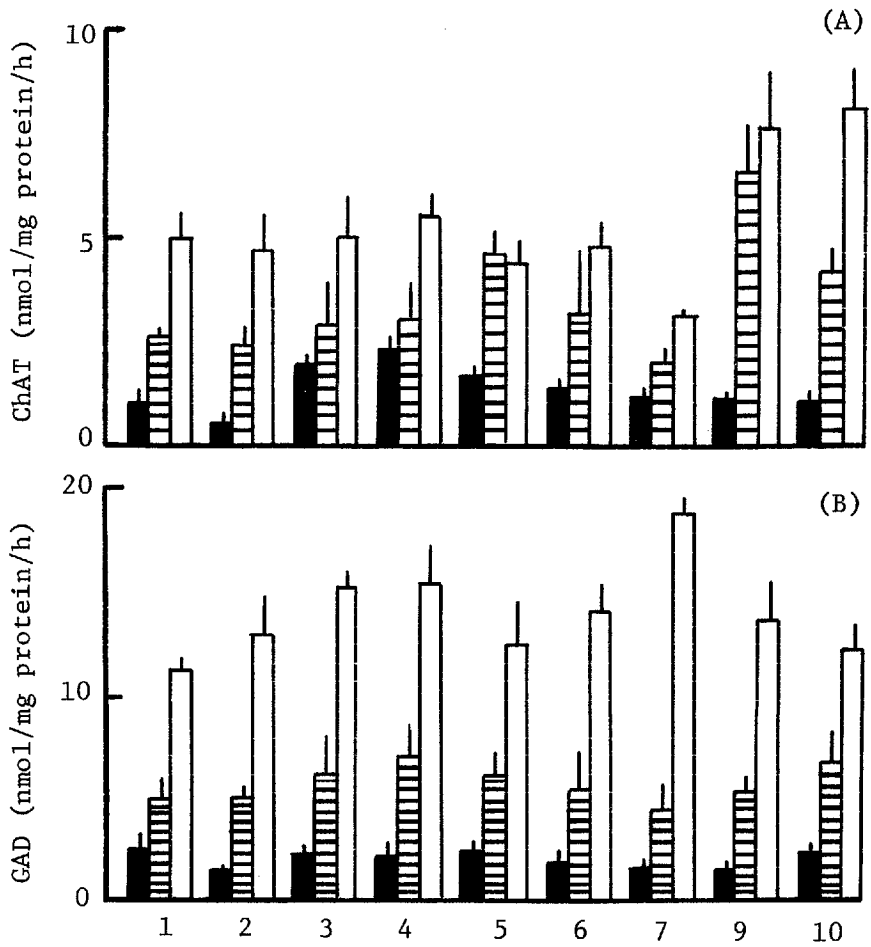
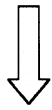


Fig. 2 Specific activities of ChAT (A) and GAD (B) in various cerebral subdivisions in 4-month-old embryo (■), 5.5-month-old embryo (▨) and adult (□). The numbers of the sample were 3 (4-month-old embryo), 5 (5.5-month-old embryo) and 4 (adult). The bars indicate S.E.M.



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用 論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



(緒言)

中枢神経系の神経細胞の数は、10<sup>10</sup>-10<sup>11</sup>個と推定されており、その種類は極めて多い。しかしそれぞれの細胞は、特異的な神経伝達物質を産生しているため、伝達物質自身、または伝達物質を産生する酵素類を指標として神経細胞を特徴づけることが可能である。例えばアセチルコリンやガンマーアミノ酪酸(GABA)を神経伝達物質として用いる神経細胞は、コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)及び、グルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)を産生している。従って酵素活性を測定したり、抗体を用いた免疫組織化学法によりこれらの細胞を特徴づけることができる。

現在我々は、個体発生において各種の神経伝達物質がどのように発達していくかについて興味を持って研究を進めている。特に神経系の形態がヒトに極めて類似し、また脳機能が高度に発達をとげているマカク属サルの大脳皮質を材料としている。

現在注目しているのは、前脳基底野に細胞体を持ち、大脳皮質へ投射しているコリン作動性神経と大脳皮質内の介在神経として存在しているGABA作動性神経である。従ってChAT活性の発達を検索することは、大脳皮質へのコリン作動性神経路の発達を観察することを意味し、またGAD活性の発達を知ることは、介在性のGABA神経がどのように発達していくかを見ることになる。