

## 総 括

瀬川小児神経学クリニック

瀬川 昌也

初年度の研究成果は、以下の如くに総括できる。  
発表の順に従って解説、自閉症病態解明上の意義、将来の展望を記した。

岩川班員は年齢依存性てんかんに睡眠ポリグラフ検査を行い、種々の治療法に対する治療効果と睡眠要素の変化を対比検討し、これ等疾患に於ける中枢カテコラミン代謝を研究した。他に、ネフローゼ症候群について同様の検査をプレドニン投与前後で施行、その睡眠要素の変化を対象とした。

その結果、年齢依存性てんかんには睡眠要素、特に体動要素の検索から中枢カテコラミン神経系の障害が予想されるが、それがステロイド剤及びACTH治療後、ネフローゼ症候群と同質の変化を示した場合は臨床的に改善、ネフローゼ症候群の場合とは異質の（多くは逆方向の）変化を示した症例は治療に抵抗することが認められた。また難治例では徐波睡眠形成過程にも障害があることが示された。岩川班員らは、これ等難治例にみる異常を、乳児期に発症した中枢カテコラミン神経系の障害—低活性—に起因する postsynaptic supersensitivity 及び dopamine-norepinephrine link の異常であるとして、説明を試みた。

田中氏（順天堂大学脳神経内科、瀬川小児神経学クリニック）は、回転運動発作を呈した結節性硬化症についての睡眠ポリグラフ法を用いての神経生理学的検索から、その病態は thalamostriate sulcus 上にある subependymal nodule と同側の線条体が postsynaptic supersensitivity をおこしていることに起因する可能性を突き止めた。興味あることは、この現象—病態—は乳児期に點頭てんかんを経過した症例のみに認められたことである。

岩川班員ら、田中氏らの結果は、點頭てんかん及び Lennox 症候群の病態には、カテコラミン神経系の障害—機能低下—が存在し、その程度及び発症時期により、それが後に postsynaptic supersensitivi-

ty を来し得ることを示唆している。これ等年齢依存性てんかん及び結節性硬化症は自閉症を合併する頻度が高いことも周知の事実である。自閉症、特に症候性自閉症の発現に、早期のドーパミン系神経系の障害に起因する postsynaptic supersensitivity が関与している可能性が示唆される。さらに、岩川班員等の治療有効例と難治例の比較、また、田中氏等の回転発作例と発作緩解例の比較から、postsynaptic supersensitivity を誘発するには、病変の程度及び臨界年齢のあること、また、治療は、受容器が postsynaptic supersensitivity を形成する以前に適確に行なわれて初めて有効であることが示唆される。自閉症を来し得る病変の場合も同様なことが考えられ、可能であれば乳児期早期に病変の初期症状を見出す必要があると云える。

長嶋班員は多系統変性症の病理像を臨床所見、終夜ポリグラフィ—及び血液、髄液の活性アミン値と対比検討した。その結果、これ等症例では青班核に広汎な病変が存在する他、縫線核、特に Nucleus centralis pontis が障害されていることが認められた。これ等縫線核群がセロトニン作動性ニューロンであることは、セロトニン抗血清を用いての免疫染色で明らかにされた。これ等は、人間に於いても縫線核群はセロトニン作動性ニューロンであり、そこに病変があると、睡眠、特に深睡眠の障害及びサーカディアン・リズムの異常が生ずる可能性を示している。瀬川<sup>1)</sup>等は、未熟児、新生児の睡眠中の無呼吸が、睡眠諸要素の発達過程の中で、内因リズムのサーカディアン・リズムへの順応過程の障害—発達遅延—と関係があることを示しているが、多系統変性症にみる無呼吸発作の病態も、縫線核群の障害によるリズム同調機構の障害で説明することもできる。

高橋班員の研究は、ラットに於いても明暗の区別他に母親の育児のリズムがサーカディアン・リズム形成に重要な役割を果すこと、しかも、仔の内在于

ズムは生母のサーカディアン・リズムの影響を受けていること、また、育母のリズムに同調するには、生後4日以内に10日以上育母に接触させる必要のあること、また、接触時間は、通常の哺乳時間帯である明期である必要があることを明らかにした。これは人間においても内因リズムのサーカディアン・リズムへの同調に母親の役割が重要であることを示唆しているが、それが生後のごく初期に、即ち、人間のサーカディアン・リズム形成を4カ月とするならば（ラットは4週）遅くとも1カ月以内に明確なリズムが与えられる必要があることを示している。特に内因リズムの同調機構に障害があることが予想される自閉症では早期に強力なサーカディアン・リズムを与える必要があると云えるが、この場合母子接触時間も考慮すべきことが示された。今後、母親の持つ同調因子が何であるか、明らかにされることが期待される。

自閉症のCT所見では、瘦々側脳室下角の拡大、中心線上の構造異常を見るのが指摘されている<sup>2)</sup>。特に、側頭葉内側の構造、扁桃核の異常は症候性自閉症の一原因として注目され、また、辺縁系ドーパミンニューロンとの関係から、自閉症の病態の解明に重要である。さらに扁桃核はその部位により機能の差があり、下角の拡大を形態的に詳細に記述することが必要となる。しかるに、これまでの研究では、下角の形態に注目した研究はなされていない。

久留班員は、自閉症の症状と扁桃核内の変化の相関を研究する目的で、自閉症及び自閉傾向を有しCT検査を行った89症例のCT像上、主として側脳室側頭角先端の変化に注目、半定量的に所見を判定した。又、成人剖検脳について扁桃核の位置、形態を検討した。今回の検索では、自閉症、又は、自閉傾向を有する症例の多くに下角先端の病変が認められ、中に Nucleus lateralis, Nucleus basalis の pars lateralis に病変があると考えられる症例が認められた。しかし、これまでの我々の研究<sup>2), 3)</sup>から予想された左右差は認められなかった。この点は各症例の症状とCT所見の詳細な解析、年齢、原因疾患を考慮した上で、改めて対比較検討することの必要性を示唆している。特に症候性自閉症の有力な原因の一つである出産時仮死の影響は、扁桃核の形態の詳細な検討により可能となることが期待される。

神経系の発達の初期に性ホルモンは神経系に非可

逆的な変化を齎らし、後の行動の性差に関連することが知られている。新井班員は従来から神経系の性差を形態学的立場から研究、視索前野、扁桃体内側核の神経核の体積、細胞数に差のあること、また、電顕的にこれ等神経核及び視床下部弓状核のシナプス結合パターンに性差のあることを認めている。今回は、本能行動、情動行動、内分泌調節に関与している視床下部腹内側核、扁桃体内側核、分界条床核について検索し、いずれにも構造上の性差を認めた。この性的二型性は生下時には認められず、新生児期に性ホルモンが作用して初めて出現すること、視床下部腹内側核では性ホルモン受容体含有ニューロンの存在する部位のみにシナプスパターンの性差を認めた。これはラットの新生児期における性ホルモンの脳に対する作用が性ホルモン受容体を介し、それを含む系のみに限られる可能性を示唆し、同じく性ホルモン受容体を有するカテコラミン神経系も、発達の初期に同様の影響をうけ、その成長促進、シナプス形成、及びその支配部位に性差を生ずることを予想させる。

前田班員は生後1日目から10日目のマウスを用い大脳皮質の生後の発達とセロトニン線維の動態を知覚運動野前背側部及び同後背側部について詳細に検討した。その結果、セロトニン線維は第四層分化の臨界期に一過性に濃厚な入力を与えることが認められた。またこの過程には知覚入力が重要な役割をなすことが知られているが、この研究は、知覚入力、セロトニン入力、神経回路の発達が相互に密接な関係を有していることを示している。

アミンは神経系の発達過程で重要な役割をなし、神経機構、しかもより高次の神経機構の形成・発達と関係することはこれまで前田等が示していた。この中でセロトニンは、特異的、必須的な働きをなす点で、他のアミンと差のあることが示されている。今回の前田班員の研究から、セロトニン系の発達過程で、知覚入力の重要性、臨界時間のあることが示された。これは、自閉症の病態との関連で注目される。最近ラットでセロトニン1受容体の binding に性差のあることが報告されており<sup>4)</sup>、この系の発達と高次神経機能の発達の関連性の追求は自閉症の病態の解明に寄与することが期待される。

橋本班員は5歳7カ月～8歳9カ月の自閉症男児

4例に睡眠ポリグラフを行った。その結果REM期急速眼球運動の群発出現に関する機構の障害が認められ、継年格的に2回の検索を行った症例の結果から、急速眼球運動群発機構の発達が認められないことを示した。又、神経内分泌学的検索から、インスリン負荷GH分泌反応が全例で異常を示し、症例によりインスリン負荷cortisolの反応、TRH負荷GH及びPRLの反応、GH、PRL、cortisolの分泌リズムの異常などが認められた。橋本班員はこれを①REM睡眠の相性機構の発達障害、②視床下部の機能異常、で説明している。この中、①はOrnitzも指摘するところであり、自閉症児に共通の異常と云える。②に関しては症例による差のあることは重要である。即ち、ここで対象とした症例の年齢層は、自閉症の経過の上で症状が最も多彩であり、脳幹から大脳皮質に至る種々の神経系をまき込んでいると考えられる年代であるからである。今後、症例の既往歴、現症と対比し、症例毎に病変部位を検索、検討することが期待される。

一方星野班員も6歳から10歳の自閉症児6例を対象に5-hydroxytryptophan負荷前後で血中セロトニン濃度、血漿HGH濃度、血漿PRL濃度を検索し、視床下部一下垂体系のセロトニン代謝もしくはセロトニン-カテコラミン代謝の相互作用に何等かの障害があることを示唆している。対象とした自閉症児の年齢層は、サーカディアン・リズムが安定し、経口的に与えた5-hydroxytryptophanのサーカディアン・リズム安定効果、或いは、深睡眠機構の安定効果が失われている時期<sup>5)</sup>であるが、一方では多動、常同行動、或いは極端な甘えと、無意味な乱暴、自傷行為等パニックがみられる時期であり、これは乳児期から低活性のセロトニン系ニューロンに機能的に(部分的に)脱抑制された辺縁ドーパミン系の過剰活動によると考えられている<sup>5)</sup>。星野班員の結果は、同じくセロトニン系神経系の支配下にある視床下部神経系のセロトニンに対する反応性が同様の機序で変調しているためとも説明できる。

星野班員は自閉症症例の中に一度獲得した能力が失われる症例があることに注目、これをknick群とし、その傾向が軽度の症例(疑knick群)、その現象のない症例(非knick群)に分け、それぞれの臨床症状を詳細に検討した。その結果knick現象は1歳1カ

月から2歳6カ月の間にみられ、何等かの環境要因が契機と考えられたものが半数を占めた。又、knick群は非knick群に比して臨床症状の全ての項目で劣っていたが、特に社会性と言語性でそれが目立っていた。星野班員は、この現象を通常的精薄児にはみられない自閉症特有の現象とし、発症の早期徴候とし注目すべきとしている。重要なことは、knickの発症に年齢依存性のあることである。これはknick群に出生時の異常の多いことと考え合わせ、その病変部位の究明に重要な示唆を与える。また、野村氏の報告したRett症候群は年齢依存性の症状の出現及び進行性経過を特徴とし、knick群の病的対象となる疾患と云える。

星野班員はさらに自閉症児で早期から知覚系の異常があることを指摘、RimlandやOrnitzの主張を支持している。Ornitzはこれを知覚神経系の障害として説明しているが、発症の年齢依存性、その他行動異常を考慮すると、セロトニン系神経系の関与している可能性が強い。この点、前田班員の報告が参考になる。また、Corner一派の主張する如く、早期のドーパミン系ニューロンの障害が環境要因の受け入れ、脳の形態的発達を阻害すること、又、橋本班員、星野班員の指摘する如く、視床下部障害による神経ペプチドの異常の可能性も考慮する必要がある。

野村氏(瀬川小児神経学クリニック)は、自閉症、特異な上肢の常同運動、歩行障害、知能障害、脳波異常を有し、進行性に経過、しかも女性のみが発症するという特異な疾患、Rett症候群を報告した。この症候群は、上記症状が一定の順序に従って出現し進行性の経過をとることから、星野班員等の云うknick型経過とも云える。しかし、初発症状としての自閉傾向、サーカディアン・リズム形成遅延、過呼吸が縫線核由来の症状として説明できるが、特異な上肢の常同運動は脳基底核の障害で、また、歩行障害は、ロコモーションの障害であるが、這行が歩行より困難である点から、パーキンソン病の寡動に疑せられる等多彩である。さらに頭囲が1歳頃より増大せず、その後年齢平均に比し進行性に低下することは、乳児期以後の脳の発達が遅滞していることを示す。

最近、発達の早期にドーパミン阻害剤を投与すると、REM期及びその相現象がおちるとともに環境

要因の受け入れが困難となり、大脳の成熟が阻害されることが知られている<sup>17)</sup>。一方、当初減少していたREM期は、その後増加し、通常の発達と逆行する経過をとることが示されている<sup>8), 17)</sup>。これ等は、乳児期後半から、幼児期、学童期のRett症候群の経過と合致する。さらに早期のドーパミン系神経系の障害がサーカディアン・リズム形式を遅らせること(佐藤班員、岩川班員、追加発言)を考えると、Rett症候群の初期症状もドーパミン系神経系の異常で説明できるが、早期からの自閉症行動の出現はドーパミン系障害では認められない。

従って本症候群は、縫線核障害に始まり、ドーパミン系、ノルエピネフリン系(寡動等より)、或いはコリン系ニューロンを含めた多組織にわたる病像が予想されるが、症状出現に順序があること、それが定型的であることは、発達過程においてこれ等神経系相互が密接に関連していることを示し、その解明は自閉症病態の解明に役立つことを示唆している。

自閉症の病態を説明する際、それが年齢依存性を持つことの機序を説明する必要がある。同様に、精神分裂病も思春期に発症するという年齢依存性を有する。後者では脳内ドーパミン神経の伝達過剰がその病態として注目されているが、自閉症に於いても薬物効果から同様の病態が存在することが予想されている。従ってドーパミン神経系を中立ちとして自閉症と精神分裂病の年齢依存性の機序を解明することは両疾患の病態解明に有益である。

融班員は精神分裂病の思春期発症に、思春期に体内で増加する性ホルモンが何らかの機序でドーパミンニューロンを賦活する事実を見出す目的でラットを用い実験を行った。その結果 estradiol の投与により、脳内のドーパミン合成酵素であるチロジン水酸化酵素の活性が変動すること、PMSにより強制的に思春期を発生させた雌性ラットは脳内ドーパミン合成酵素活性やドーパミンまたはその代謝産物に変化を認めなかったが、メタンフェタミンと電気刺激を併用しはじめて行動量が対照群に比して減少すると云う結果を得た。これ等の結果は、性ホルモンが脳内ドーパミン受容体に影響を与え得ることを示すとともに、それが症状として顕性化するには、あらかじめドーパミン系神経系を中心としてニューロン

に障害があることが必要であることを示唆する。ここで注目すべきは Mc Geer 等の線条体ドーパミン合成酵素活性の継年齢変化である。これは10歳以前及び10歳台に発症する脳基底核疾患の好発年齢をこれと対比すると10代を境に症状に差が生ずるとともに、ドーパミン神経伝達の多寡と性差との関係が逆転していることと対応する。さらに、若年性パーキンソニズムの剖検例、動物実験から、幼若脳でのドーパミン系への障害は主として終末部<sup>10), 11)</sup>に、成熟脳でのそれは細胞体に病変を惹起することが知られている<sup>10)</sup>。自閉症と精神分裂病の関係も、辺縁系ドーパミンニューロンの発達と対比し検索することは重要と考えられる。

大脳辺縁系に発する“動機づけ (motivation)”が如何なる経路を経て“運動行動 (motor behavior)”として表現されるかは興味あるテーマであり、近年諸家により研究されている。宇野班員は扁桃核外側基底核キンドリングにより、咀嚼様運動と回旋運動が解発されることを示し、側坐核、尾状核、海馬及び対側尾状核に固定した電極から得た誘発電位から、咀嚼運動は側坐核を介するもの、回旋運動は同側の尾状核を介するものであることを示した。これは直接には側頭葉てんかんにみる oral automatism、また、田中氏らの報告例と類似の回旋運動を伴う側頭葉てんかんの神経回路の実証となるが、中頭蓋窩の病変に起因すると思われる症候性自閉症の病態及び、ニューロサーキットの解明につながるものと云える。また、咀嚼運動時の側坐核の後発射が4—6 Hzであるのに対し、回旋運動時の尾状核の後発射が1—3 Hzであることは、辺縁系に発する刺激は、前脳基底部及び新線条体へそれぞれ特異的に受け入れられ、それぞれの特異的な行動として表現されることを示し、自閉症症状が定型的でありながら多彩であることの実証となる。

佐藤班員はラットの妊娠母体にメタンフェタミンを投与、新生ラットの行動観察、及び脳ドーパミン含有量を測定した。その結果、行動面では運動量のサーカディアン・リズム形成の遅延、及び外部刺激への grouping response の障害が認められ、生化学的には前頭部皮質のドーパミン含有量の減少が見出された。行動面にみる2つの特徴はそれぞれ自閉症にみるサーカディアン・リズム形成の遅延、及び外部環境

との適切な関係の障害と対比することができる。

岩川班員及び渡辺氏（東邦大学小児科，瀬川小児神経学クリニック）は、追加発言としてそれぞれ妊娠中にメチルドーパ及びアポモルフィンを服用した母体より生れた1歳4カ月、7カ月の乳児例を報告、いずれもサーカディアン・リズムの発達遅延を認めている。岩川班員の症例は、1歳頃にサーカディアン・リズムが形成されたが、その年代で行った睡眠ポリグラフで相性要素（体動）、特にREM期の体動の減少が認められた。

佐藤班員の実験例及び2例の臨床例とも、サーカディアン・リズム形成の遅延の他は、明らかな自閉症の症状を示していない。実験的に辺縁系ドーパミンニューロンの破壊が、多動、常同行動を含む行動異常を齎らすことはよく知られており、特にその破壊が発達の早期につくられた場合に、より顕著になると言われる。しかし、注意すべきは早期破壊実験での症状の発現は動物があるレベル以上に成熟して初めて認められることである。実験例、臨床例とも次年度、次々年度と長期の経過による症状及び脳内カテコラミンの動態の変化が明らかにされることが望まれる。特に、第I部で問題となった postsynaptic supersensitivity の形成の臨界年齢が解明されれば、自閉症の予防法、治療法の究明に有力な示唆が得られることとなる。

杉下班員はダイコティック・リスニング検査を用い、自閉症の言語半球について検討を試みた。同様の研究は既に諸家により発表されているが、ダイコティック・リスニング検査の欠点、自閉症児の特徴を考えると自閉症の大脳半球機能を論ずるに足る結果とは言い難い。杉下班員はこれ等の問題点を考慮し、正常者、自閉症児、病的対象の検索から「注意法」を用いての検査が最適との結論に達した。この方法により、自閉症の言語半球、大脳機能分化の遅れの本質の解明、それによる機能分化の発現のための臨界年齢の解明ができれば、自閉症の治療に欠けている高次脳機能の訓練の指針が出されることが期待される。

山下氏（東大脳研生理、瀬川小児神経学クリニック）は表面筋電図を用い自閉症児のロコモーション（這行、歩行）を検討した。その結果、自閉症児には、正常の這行と歩行パターンを示す例もあるが、

多くは上下肢とも生理的屈筋優位のパターン—total flexor pattern—をとるものと、上下肢協調運動を欠くものに分けられた。臨床例について、治療—特に5-ハイドロキシトリプトファン—使用前後の比較検討はなし得なかったが、これ等ロコモーションのパターンはセロトニン或るいはドーパミンニューロンの活性に左右されることが知られている。自閉症の病変の主座の究明、病状の程度の判定、治療効果の客観的判定に有力な臨床症状と言える。

森班員はこれまでの独自の研究で同定された歩行制御中枢（視床下核歩行誘発野と中脳歩行誘発野）と姿勢制御中枢（橋中心被蓋野背側部と腹側部）の機能と脳幹神経機構との対応、特に青斑核と対応して解析し、歩行制御、姿勢制御に対する青斑核の役割を解明する目的で研究をすすめている。今回の研究では、橋中心被蓋野背側部が青斑核、及び青斑下核と密接な線維結合を持つことが明らかとなった。除脳ネコ標本ではこの橋中心被蓋野背側部は stage setter としての役割を有し、これに関与する神経系にノルアドレナリン作動性の青斑核脊髄路とセロトニン作動性の縫線核脊髄路が注目され、これ等の神経系の興奮状態（stage setting）に依存して中脳歩行中枢からの同一強度の興奮が様々な歩容を誘発することが知られている。これ等神経系は睡眠要素を規定する上に重要な働きを持ち、自閉症ではその障害が這行、歩行の異常、睡眠・覚醒リズムの障害を現わすと推察している。これは山下氏の研究の神経生理、解剖学的裏付けとなるとともに、無傷ネコでの研究は、自閉症の這行、歩行の障害が、上位中枢の関与する行動、及び高位皮質機構の障害と如何に関連するかを解明する上で重要な研究と言える。

以上を要約すると、初年度の研究から次の諸点が明らかにされた。

### 1 臨床的事項

- 1) 発達過程で内在リズムが環境リズムに同調するに重要な臨界年齢及び接触期間は児側の要因による。仔は出生前に生みの親のリズムの影響を受けている。リズム同調に有効な親仔の接触は、行動のサーカディアンに規制される（高橋）。
- 2) 幼児期後半から学童期の自閉症児では、REM期の相性機構の発達障害、視床下部の機能異常がある（橋本、星野）。

3) 自閉症の経過にみる獲得能力の喪失(折れ線型経過)は1歳1カ月~2歳6カ月の間にみられる。この傾向を示す症例には周産期障害の既往が多く認められた(星野)。

4) 自閉症児はロコモーションの障害を有し、それには、全身屈筋群優位型と、上下肢交互協調運動障害型がみられた(山下)。

## II 基礎医学的事項

1) セロトニン系神経系は発達過程で特異的、必須的働きをなし、また、その発達に知覚入力がある臨界時間内に与えられることが重要である。特に知覚運動野第4層の分化の臨界期にセロトニン系神経系が一過性に強力な入力を与えることが認められた(前田)。

2) 人間の縫線核群もセロトニン作動性であり、サーカディアン・リズム形成に関与している可能性がある(長嶋)。

3) 本能行動、情動行動、内分泌調節に関与する視床下部腹内側核、扁桃体内核、分界条核に構造上の性差が認められた。また、シナプスパターンの性差は性ホルモン受容体含有ニューロン存在部位でのみ認められた(新井)。

4) 性ホルモンは脳内ドーパミン受容器に影響を与えるが、それが症状として顕性化するには、あらかじめドーパミン系神経系を中心にニューロンの障害があることが必須である(融)。

5) 自閉症は脳CT上扁桃核病変を疑わせる症例が多い(久留)。扁桃核の活動(運動のmotivation)は、新線条体或いは前脳基底部(側坐核)を介し行動(motor behavior)として表現される(宇野)。

6) 胎生期のドーパミン系神経系の障害は、出生後行動のサーカディアンリズム形成を遅延させるが、その他の自閉症症状は顕著ではない(佐藤、岩川一追加発言)。

7) 早期のドーパミン系神経系の障害は後にpostsynaptic supersensitivityを来すが、その発現には障害発症に臨界齢があり、障害の程度も関係する(岩川、田中)。

8) Rett症候群の検索から、発達過程で、セロトニン系、ドーパミン系、ノルエピネフリン系及びおそらくはコリン系神経系が互いに密接な関係を有する可能性が示唆された(野村)。

9) 橋中心被蓋野背側部はstage setterとしての役割を有する。これは青斑核、青斑下核と密接な関係を有している(森)。

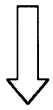
10) 自閉症の高位中枢機能、言語半球の研究には、「注意法」に従うダイコティック・リスニングが有用である(杉下)。

## 文 献

1. 瀬川昌也、井川千鶴子、小木曾正勝：睡眠の発達と無呼吸、小児内科、15:535-540,1983
2. Tanaka, S., Igawa, C. Honda, K. et al.: Computed Tomographic Scan Findings in Early Infantile Autism and Autistic Syndrome-The Pathophysiological Importance of Mesial Temporal Structures. Brain & Development, 5:221, 1983
3. Honda, K., Ogiso, M., Nomura, Y. et al.: The Importance of the Middle Fossa Lesion in Childhood Epilepsy, Epilepsy International Congress. 1981
4. Fischette, C. T., Biegan, A. & McEwen, B. S.: Sex difference in serotonin 1 receptor binding in rat brain. Science, 222(No. 4621). 333-335, 1983
5. 瀬川昌也：自閉症への小児神経学的アプローチ—睡眠障害の病態生理からの考察—発達障害研究、4:184-197,1982
6. Corner, M. A., Mirmiran, M. & Bour, M.: On the Role of Active(REM)Sleep in Ontogenesis of the Central Nervous System. in "Sleep 1980"ed. W. P. Koella, Karger, Basel, 1981. pp236-245.
7. Brenner, E., Mirmiran, M., Uyling, H. B. M. and Van der Gugten, J.: Impaired Growth of the Cerebral Cortex of Rats Treated Neonatally with 6-Hydroxydopamine under different Environmental Conditions. Neuroscience Letters. 42: 13-17, 1983
8. McGeer, E. G. and McGeer, P. L. : Some Characteristics of Brain Tyrosine Hydroxylase. In "New Concepts in Neurotransmitter Regulation". Mandell, A. J. ed., Plenum Press,

London, 1973. pp53-68.

9. Segawa, M., Nomura, Y. et al.: Involvement of Dopaminergic System in Dystonia—the significance of age at onset: will be published.
10. 瀬川昌也、著明な日内変動を呈する遺伝性進行性ジストニア、神経研究の進歩、25:73-79, 1981
11. 西 克典 私信



## 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



### 臨床的事項

- 1) 発達過程で内在リズムが環境リズムに同調するに重要な臨界年齢及び接触期間は児側の要因による。仔は出生前に生みの親のリズムの影響を受けている。リズム同調に有効な親子の接触は、行動のサーカディアンに規制される(高橋)。
- 2) 幼児期後半から学童期の自閉症児では、REM 期の相性機構の発達障害、視床下部の機能異常がある(橋本、星野)。
- 3) 自閉症の経過にみる獲得能力の喪失(折れ線型経過)は1歳1ヵ月~2歳6ヵ月の間にみられる。この傾向を示す症例には周産期障害の既往が多く認められた(星野)。
- 4) 自閉症児はロコモーションの障害を有し、それには、全身屈筋群優位型と、上下肢交互協調運動障害型がみられた(山下)。

### 基礎医学的事項

- 1) セロトニン系神経系は発達過程で特異的、必須的働きをなし、また、その発達に知覚入力がある臨界時間内に与えられることが重要である。特に知覚運動野第4層の分化の臨界期にセロトニン系神経系が一過性に強力な入力を与えることが認められた(前田)。
- 2) 人間の縫線核群もセロトニン作動性であり、サーカディアン・リズム形成に関与している可能性がある(長嶋)。
- 3) 本能行動、情動行動、内分泌調節に関する視床下部腹内側核、扁桃体内核、分界条核に構造上の性差が認められた。また、シナプスパターンの性差は性ホルモン受容体含有ニューロン存在部位でのみ認められた(新井)。
- 4) 性ホルモンは脳内ドーパミン受容器に影響を与えるが、それが症状として顕性化するには、あらかじめドーパミン系神経系を中心にニューロンの障害があることが必須である(融)。
- 5) 自閉症は脳 CT 上扁桃核病変を疑わせる症例が多い(久留)。扁桃核の活動(運動の motivation)は、新線条体或いは前脳基底(側坐核)を介し行動(motor behavior)として表現される(宇野)。
- 6) 胎生期のドーパミン系神経系の障害は、出生後行動のサーカディアンリズム形成を遅延



させるが、その他の自閉症症状は顕著ではない(佐藤、岩川-追加発言)。

7)早期のドーパミン系神経系の障害は後に postsynaptic supersensitivity を来すが、その発現には障害発症に臨界齢があり、障害の程度も関係する(岩川、田中)。

8)Rett 症候群の検索から、発達過程で、セロトニン系、ドーパミン系、ノルエピネフリン系及びおそらくはコリン系神経系が互いに密接な関係を有する可能性が示唆された(野村)

。

9)橋中心被蓋野背側部は stage setter としての役割を有する。これは青斑核、青斑下核と密接な関係を有している(森)。10)自閉症の高位中枢機能、言語半球の研究には、「注意法」に従うダイコティック・リスニングが有用である(杉下)。