

## ヒト脳幹部メラニン含有ニューロンの病理

長嶋和郎\* 佐藤順一\*\* 森松義雄\*\*

Dopaminergic neuron である黒質と nor-adrenergic neuron である青斑核の神経細胞は“neuromelanin”と呼ばれる黒色素を含有する大きな神経細胞群である。黒色素は系統発生的にみて霊長類のなかでも人類でもっとも顕著に認められるものであり<sup>1)</sup>、かつ個体発生的にみても生後の発達に伴って色素が明瞭となることはよく知られている。しかしこの色素のヒト脳幹部での分布、何歳から顕著になるのかという正確な年齢、さらには色素の由来や機能に関しては未だ不明な点が多い。

本研究ではまず色素含有細胞のヒト脳幹部における分布を調べ、ついで色素の由来と化学組成に関する性状を検討する。さらに主として黒質と青斑核について生後の発達期の色素出現の正常コントロールを調べ、そして得られた結果を基礎に発達期脳障害における色素出現の様相を対比検討し、色素の病理学的意義について若干の考察を行う。

### 対象と検索方法

成人の東大病理剖検例 (TP) より、42 歳女：肺梗塞 (TP 29805)、50 歳男：肝硬変 (TP 29771)、64 歳男：大動脈瘤 (TP 29776) の 3 例の脳幹部を上部は乳頭体下端と上丘上端を結ぶ線で切断し、厚さ 3 mm の連続切片標本を作成。標本は Hematoxylin eosin (HE) 染色、Klüver-Barrera (KB) 染色、および Nissl 染色を行い黒色素含有ニューロンの分布を調べた。また 1 例 (TP 29771) の黒質と青斑核については色素漂白前後の蛍光顕微鏡観察にて lipofuscin 色素との異同を検討した。漂白には  $KMnO_4$ 、 $NaClO$  または  $H_2O_2$  を用いた。

色素の全く認められない 1 歳児の脳幹標本 (WPH 1869) を Masson-Fontana 染色し、メラニン色素の出現を検討した。

正常若年者対照 20 例は東大病理 (TP)、東京厚生年金病院 (WPH) および東京都神経科学総合研究所 (N) の剖検例から選んだ。また若年脳障害例 32 例は (N) の症例より選び、HE および KB 染色標本上で観察し、色素の程度を (-)、少数のニューロンに褐色色素が認められるもの (+)、黒色顆粒が少数のニューロンに出現しているもの (++)、黒色顆粒が半数近くのニューロンに認められる場合 (+++) および神経核全域のニューロンに黒色顆粒を認める場合 (####) の 5 段階に分けて分類評価した。なお (####) は肉眼的にも神経核が黒色として認められる程度に相当している。

### 結果

1) 成人の脳幹部における neuromelanin 含有ニューロンの分布は substantia nigra と locus ceruleus の他に dorsal motor nucleus of the vagus, nucl. pontis centralis oralis, nucl. subceruleus, nucl. parabrachialis pigmentosus, nucl. intracapsularis, nucl. tegmenti pedunculopontinus および nucl. paranigralis (Olszewski & Baxter<sup>2)</sup> 分類による) に認められた。また、2 例ではあるが中脳水道周辺部 griseum centrale mesencephali と nucl. cuneiformis にもメラニン含有細胞が点在して認められた。

2) 1 歳児の脳幹部メラニン染色では、染色前の無色の神経細胞質内 (図 1) に、銀粒子還元性を有するメラニン顆粒が検出された (図 2)。

3) 無染色標本の蛍光顕微鏡観察ではメラニン色素は暗く全く蛍光を発しないが、serotonergic ニューロンである nucl. centralis superior のリポフスチンは黄色顆粒状の蛍光を発した。漂白後メラニン色素が完全に脱色

\* 東京大学医学部病理学教室 (K. Nagashima, Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tokyo)

\*\* 東京都神経科学総合研究所

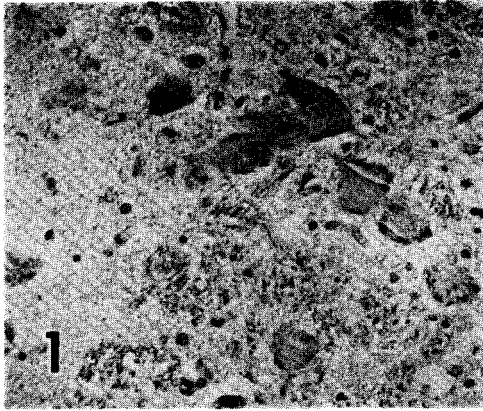


図 1 Locus ceruleus of a 1 year-old child (WPH 1869) stained with only hematoxylin. (×200)

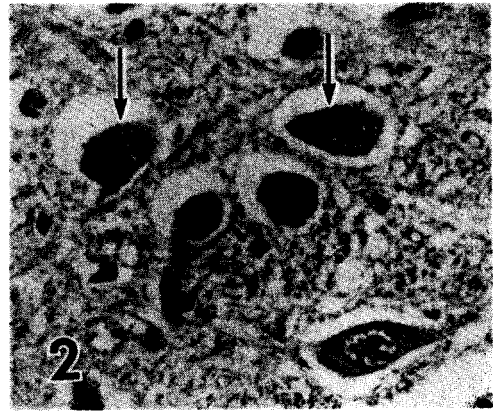


図 2 Locus ceruleus of a 1 year-old child (WPH 1869) stained with Masson-Fontana method. Note the argaffin granules in the neuronal cytoplasm (arrows). (×200)

表 1 Neuromelanin in the developing brainstem (control cases)

Nr.	Age/Sex	Underlying disorder	Substantia Nigra	Locus Ceruleus
WPH 1869	1/F	Sepsis	—	—
N-186	2/	Pneumonia		+
N-190	4/	Leukemia (APL)		++
N-184	5/	Aplastic anemia	—	+
N-188	6/	Leukemia (AML)	+	
N-185	7/	Immunodeficiency	+	++
N-191	9/	Agranulocytosis		+++
N-466	9/M	Leukemia	+++	
TP 29500	10/M	Leukemia (ALL)		++
TP 29914	11/M	Leukemia (CML)	+++	
TP 29225	12/M	Nephrotic syndrome	++	
TP 29581	12/M	Pinealoma	+++	
TP 30690	15/F	Cerebral contusion	+++	
TP 30287	16/M	A-V malformation	+++	
TP 30361	16/M	Cerebral contusion	+++	
TP 30264	16/M	Leukemia (ALL)	+++	
TP 30431	18/M	Burkitt lymphoma	+++	
N-851	22/M	Sepsis	+++	+++
TP 28537	23/M	Thyroid cancer	+++	
N-844	26/M	Tuberculosis	+++	+++

された標本を再び蛍光顕微鏡下に観察すると、リボフスチンの蛍光は変化しないが(図3)、メラニン色素に相当する部位に黄褐色の蛍光が認められるようになった(図4)。しかし色調と顆粒の大きさはリボフスチンと異なり、やや褐色調を帯びており、かつ非常に細い粒子状物質として認められた。

4) 正常対照例では標本上青斑核にて早い時期からメラニン色素が観察され、2歳から認められたが、黒質では5歳以降であった。黒質では10歳以降で約半数のニューロンに黒色色素が認められ、16歳以降では肉眼的に黒色として認められる程度になることが判明した(表1)。

5) 先天性ないし後天性脳障害児では、正常対照例と

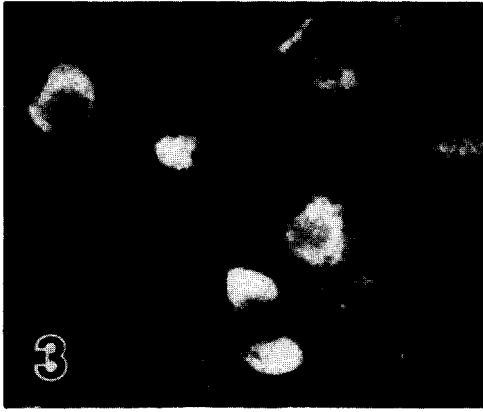


図 3 Bleached lipofuscin autofluorescence of nucl. centralis superior of a 50 year-old man (TP 29771). ( $\times 200$ )

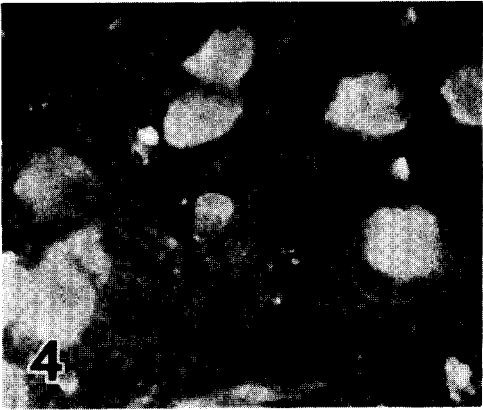


図 4 Bleached neuromelanin autofluorescence of locus ceruleus of a 50 year-old man (TP 29771). ( $\times 200$ )

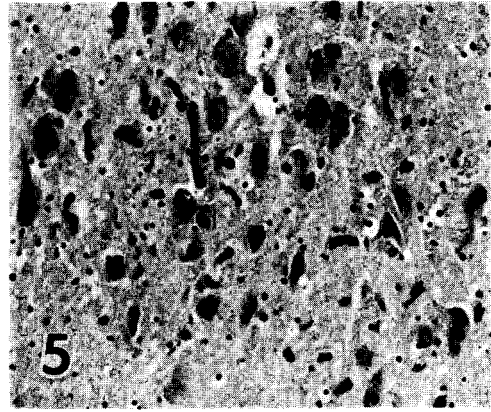


図 5 Substantia nigra of a 19 year-old man (N-791) with cerebral injury due to perinatal asphyxia. Note the unpigmented neurons. (HE  $\times 100$ )

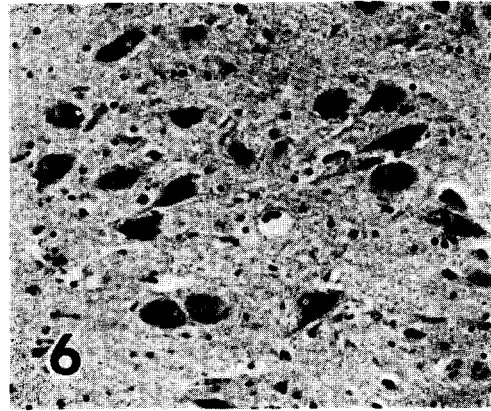


図 6 Locus ceruleus of a 20 year-old man (N-794) with brain damage due to early post natal acute encephalopathy. Note the paucity of pigment granules compared to control. (HE  $\times 100$ )

同様に青斑核にて早期からの色素の出現を認めたが、4歳児の2例で色素を欠く例があった。黒質で約半数のニューロンに色素の出現がみられるのは12歳以降で正常対照より2歳遅れていた。また肉眼的に黒く認められるのは18歳の1例の例外を除くと多くは20歳以降であり、正常よりも4歳遅れていた(表2)。なかでも19歳男:周産期障害(N-791)や22歳男:核黄疸後遺症(N-853)などでは正常児の10歳前後の色調に相当する程度しか色素の認められない症例もあった(図5, 6, 7および表3)。

### 考 察

ヒト黒質および青斑核に関する細胞構築についての研究<sup>3,4)</sup>や成人の変性疾患における検索<sup>5,6)</sup>などは広く行わ

れているが、これらの核に出現するメラニン色素の研究は少ない。この色素を含有する神経細胞は黒質や青斑核以外でも脳幹部に広く分布しており、かつ先天性代謝異常のために皮膚、毛髪、網膜などのメラニン色素が欠損している albinism の患者でも神経細胞のメラニンが保たれていることから neural crest 由来のメラニンとは異なっていると考えられている<sup>7)</sup>。

まず今回の研究でメラニン含有ニューロンが従来記載されている<sup>2)</sup>以外に、脳幹上部の中脳水道周辺にも散在することが判明した。これらの散在するニューロンは1つの神経核に相当するの、迷入的な存在なのかはさらに検索を必要とするものであろう。

表 2 Neuromelanin in the developing brainstem (pathological cases)

Nr.	Age/Sex	Etiology of Brain Damage	Substantia Nigra	Locus Ceruleus
N-6	2/F	Perinatal asphyxia	—	
N-436	3/M	Perinatal asphyxia	—	+
N-7	4/F	Perinatal asphyxia	—	—
N-23	4/M	(Prenatal)	—	—
N-28	6/M	Pre+asphyxia	+	++
N-668	7/F	Cong. hydrocephalus	+	+++
N-3	8/F	Kernicterus	++	+
N-443	9/F	FCMD		+++
N-24	10/M	Down syndrome	++	
N-458	10/F	Perinatal asphyxia	++	+
N-11	10/M	Perinatal asphyxia	+	++
N-14	10/M	Perinatal asphyxia	++	
N-463	12/M	Perinatal asphyxia	+++	+++
N-462	13/M	(Prenatal)	+++	++
N-770	13/M	Perinatal asphyxia	+++	+++
N-703	14/M	(Prenatal)	++	++
N-679	16/M	(Prenatal)	+++	+++
N-691	17/F	FCMD	+++	++
N-8	17/F	Perinatal asphyxia	+++	+++
N-664	18/M	(Prenatal)	+++	+++
N-791	19/M	Perinatal asphyxia	++	+++
N-647	20/M	Perinatal asphyxia	+++	+++
N-794	20/F	Acute encephalopathy	+++	+++
N-672	20/M	Perinatal asphyxia	+++	+++
N-10	21/M	(Prenatal)	+++	+++
N-32	21/M	Perinatal asphyxia	+++	+++
N-34	22/F	Japanese encephalitis	+++	
N-464	22/F	Tb meningitis	+++	
N-853	22/M	Kernicterus	+++	+++
N-446	26/F	Kernicterus	+++	+++
N-356	27/F	Japanese encephalitis	+++	
N-426	27/F	Perinatal asphyxia	+++	+++

FCMD: Fukuyama type of congenital muscular dystrophy (prenatal): Suggestive of prenatal cerebral disorders

神経細胞内のメラニンの由来に関しては、リポフスチンと同様に代謝副産物としての消耗性色素と見なす考えがある<sup>9)</sup>。また一方ではセロイドに類似しているという報告もある<sup>9)</sup>。1歳の女兒で未だ色素の見えない段階ですでにメラニン色素の特徴である銀粒子の還元性を有する顆粒が存在することは、他の神経細胞とは異なっていることを示していると思われる。また漂白後のニューロメラニンの蛍光性はリポフスチンの蛍光に比し微細で、やや褐色調を示す点で異なっていると思われる。事実多くの老人性疾患で神経細胞内にリポフスチンの増量を認めるも黒質のメラニンが増加するという経験はない。少

年期から青年への発達に伴って色素が明瞭となってくることから、この時期での神経細胞の成長と考えることもできよう。仮に黒い色調がこの時期での代謝の副産物と考えるにしても、色調の濃淡が神経細胞の成長に伴う物質代謝活性の指標となりえよう。

正常対照例の検索でメラニン色素が青斑核に早期に出現し、黒質では5歳前後で初めて認められるという結果は諸外国での報告にも一致している<sup>2,7)</sup>。この対照例での検索を基に発達期脳障害児での研究をした報告は未だない。自閉症が発達障害に基づく疾患であり、かつアミン系ニューロンの障害が目ざされている現在、他の発達

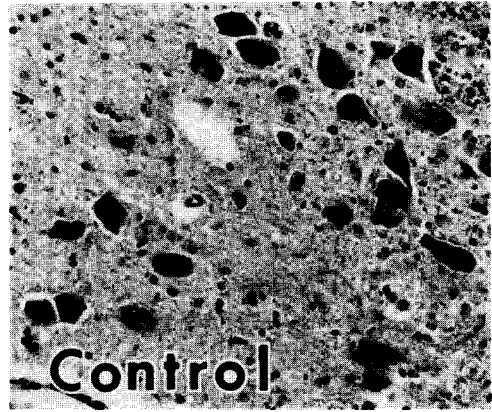
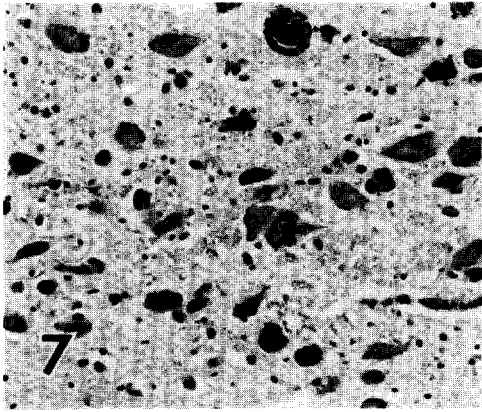
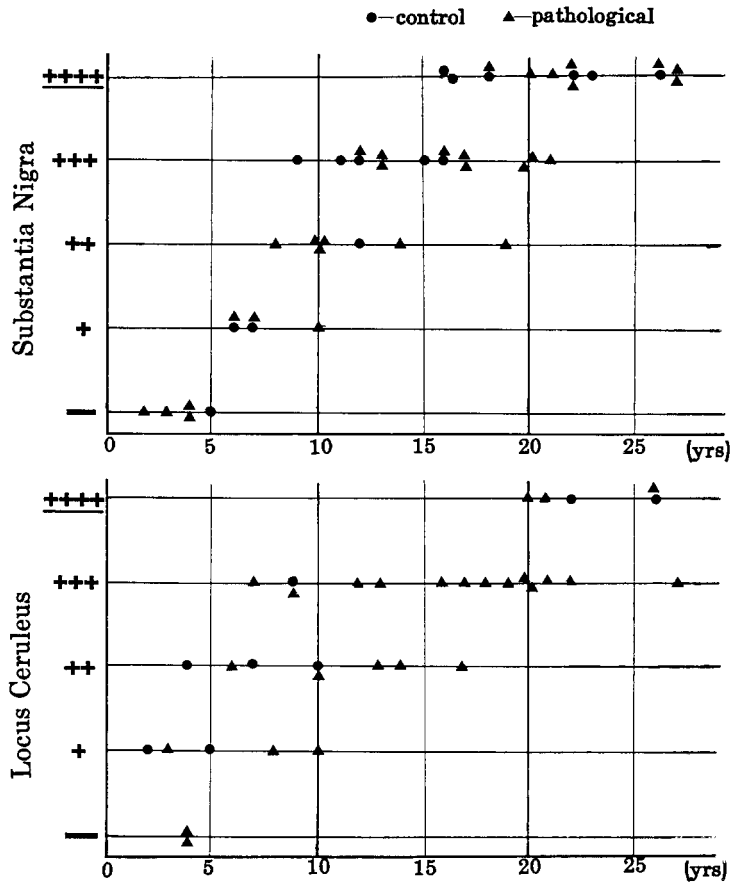


图 7 Locus ceruleus of a 22 year-old man (N-853) with mental retardation as a sequel to kernicterus. Note the lighter color of neuromelanin. (HE  $\times 100$ )

**Control** Locus ceruleus of a 22 year-old man (N-851) died of sepsis. (HE  $\times 100$ )

表 3 Neuromelanin in the developing brainstem



期障害児でのメラニン含有ニューロンの発達過程をメラニン色素を指標として検討することはきわめて重要なことといえよう。

今回検索した32例の障害児は28例が先天奇形ないしは周産期脳障害児と考えられる疾患である。これらの疾患群では正常児に比し明らかにメラニン色素出現の遅延が認められた。平均して10歳児で正常より2年ほど遅れ、20歳児では4年ほど遅れる傾向が示された。さらに詳細にみると(表2), 22歳の症例の中でも日本脳炎や結核性髄膜炎などの postnatal 脳障害後遺症児に比して核黄疸後遺症や周産期脳障害後遺症などの perinatal 障害児に色調の遅延が目立つことから、脳障害が早期に生じる場合ほどメラニン合成にも障害が及んでいることが推測されよう。したがってニューロメラニンの生理学的役割は未だ不明な点が多いものの、この色素を指標とした脳発達障害の病理学的な意義は十分に示されたといえよう。今後さらに先天性酵素代謝障害児脳での検索も含め、生化学的背景をも考慮した検討が必要であろうと思われた。

### まとめ

ヒト脳幹部メラニン含有ニューロンについて病理学的検索を行った。

- 1) メラニン含有ニューロンは黒質・青斑核以外に広く脳幹部に分布していた。
- 2) 乳児期の無色のニューロンにも銀還元性顆粒として存在することが認められた。
- 3) 漂白後のニューロメラニンはリポフスチンとやや異なった自己蛍光を示した。
- 4) 正常児では色素は青斑核に早く出現し(2歳児)、黒質は遅れる傾向(5歳児)があった。黒質では半数のニューロンが色素を含有するのが約10歳頃で、16歳以降では肉眼的に認められるようになった。
- 5) 脳障害児では色素の出現が正常児に比して遅延し

ていた。このことは脳障害児におけるメラニン含有ニューロン系での機能と代謝の障害が存在することを示唆するものと思われた。

### 文 献

- 1) Moses, H.L., Ganote, D.E., Beaver, D.L. and Schuffman, S.S.: Light and electron microscopic studies of pigment in human and Rhesus monkey substantia nigra and locus coeruleus. *Anat. Rec.*, 155: 167-184, 1966.
- 2) Olszewski, J. and Baxter, D.: *Cytoarchitecture of the Human Brain Stem*. 2nd Ed. Basel; New York; Karger, 1982.
- 3) 草間敏夫: 錐体路の解剖と錐体外路系の解剖, 生理学大系7(運動系生理学, 藤森編), 1965, pp. 481-550.
- 4) 前田敏博, 清水信夫: 青斑核. *脳神経*, 30: 235-257, 1978.
- 5) 長嶋和郎: 睡眠異常および中枢性呼吸障害の神経病理. 厚生省発達神経学的にみた自閉症の予防と治療に関する研究. 昭和58年度研究総括報告書, pp. 19-22.
- 6) 吉長知史, 大西晃生, 立石 潤, 黒岩義五郎: ヒト青斑核神経細胞の組織定量化. 矢状断連続切片を用いる方法の検討. *神経病理*, 5: 317-323, 1984.
- 7) Foley, J.M. and Baxter, D.: On the nature of pigment granules in the cells of the locus coeruleus and substantia nigra. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 17: 586-598, 1958.
- 8) Barden, H.: The histochemical relationship of neuromelanin and lipofuscin. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 29: 419-441, 1969.
- 9) Dowson, J.H.: A comparison of autofluorescence emission spectra of bleached neuromelanin in non-diseased substantia nigra with spectra of other intraneuronal pigments in non-diseased and diseased tissue. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 61: 196-200, 1983.

### abstract

## Pathology of the Neuromelanin Containing Neurons in Human Brainstem

Kazuo Nagashima, Junichi Sato and Yoshio Morimatsu

Neurons containing neuromelanin were shown to be widely distributed in the human brainstem, besides substantia nigra and locus coeruleus. The neuromelanin was demonstrated to be ar-

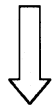
gentaffin granules in the early neonatal unpigmented neurons. Bleached neuromelanin showed finely granular and brownish yellow autofluorescence which was different from the coarsely

granular yellow autofluorescence of lipofuscin granules.

In the normal control the pigmented granules were first found in the neurons of locus ceruleus of a 2 year old child and substantia nigra of a 5 year old child. In the substantia nigra about 50% of neurons contained pigments around the age of 10, and from sixteen onward the pigment be-

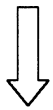
came visible on naked eye. In the mentally as well as physically handicapped children, however, the age at which pigment appears was significantly delayed. Thus, it could be shown that the metabolism and function of the pigmented neurons was also disturbed in the children with neonatal cerebral injury, although the process of neuromelanin formation remained unknown.

---



## 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



Dopaminergic neuron である黒質と nor-adrenergic neuron である青斑核の神経細胞は “neuroelanin” と呼ばれる黒色色素を含有する大きな神経細胞群である。黒色色素は系統発生的にみて霊長類のなかでも人類でもっとも顕著に認められるものであり<sup>1)</sup>, かつ個体発生的にみても生後の発達に伴って色素が明瞭となることはよく知られている。しかしこの色素のヒト脳幹部での分布, 何歳から顕著になるのかという正確な年齢, さらには色素の由来や機能に関しては未だ不明な点が多い。

本研究ではまず色素含有細胞のヒト脳幹部における分布を調べ, ついで色素の由来と化学組成に関する性状を検討する。さらに主として黒質と青斑核について生後の発達期の色素出現の正常コントロールを調べ, そして得られた結果を基礎に発達期脳障害児における色素出現の様相を対比検討し, 色素の病理学的意義について若干の考察を行う。