

中脳皮質系ドーパミンニューロンの 反応性調節に関する神経回路

融 道男* 西川 徹** 小川 篤子**
高嶋 瑞夫** 俣 賀 宣子**

はじめに

自閉症における基本障害の1つとして、認知障害が注目されている^{2,16)}。最近、動物を用いた脳部位の破壊実験や薬理学的研究で、認知機能の発現には腹側被蓋野から前頭葉皮質に投射するドーパミン(DA)ニューロンが重要であることを示す所見が得られており^{2,26)}、従来から指摘されている自閉症児における脳内DA作動機構の異常²⁴⁾を考える上でも興味深い。そこで本研究では、自閉症の発症に関与する脳内神経伝達異常を見出すいとぐちとして、中脳皮質系DAニューロンを調節する神経機構について検討した。

前頭葉皮質に分布する中脳皮質系DAニューロンは、中脳辺縁系あるいは黒質線条体系DAニューロンに比して、DA代謝が速い、ストレス負荷時に活性化されやすい、抗精神病剤で惹き起こされるDA代謝亢進について長期投与による耐性が生じにくいなどの特徴があり、調節機構の差異に基づくと考えられている¹⁾。Bannon, Rothらのグループ¹⁾は、一連の神経生化学・生理学的研究を行い、このような独特の現象がみられるのは、前頭葉皮質へ投射するDAニューロンが自己受容体を欠き、自己抑制機構に他の系のDAニューロンとの違いが生ずるためと推測している。本実験では神経回路による制御機構に着目し、脳内DA性神経伝達に影響を与えることが報告されている手綱脚路^{4,12,18)}あるいは線条体黒質路⁵⁾の神経活動を遮断した条件下で、中脳皮質系DAニューロンの抗精神病剤に対する反応性の変化を調べた。

方法

実験には、Wistar系雄性ラット(手術時体重230~250g)を用い、 $22 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 、湿度50%、7時より19時を明期とする明暗条件下で飼育した。

神経活動の慢性的遮断には電気凝固法による脳組織破壊を、急性阻止にはナトリウムイオンチャンネル遮断薬であるテトロドトキシン(TTX)の局所注入を行った。また、中脳皮質系DAニューロンの標的細胞が破壊された場合の反応性変化と比較する目的で、内側前頭葉皮質内に神経細胞体の選択毒であるイボテン酸(IBO)²³⁾を注入する実験を加えた。DAニューロンの反応性は、ハロペリドール(HAL)投与によって惹起されるDA代謝産物、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸(DOPAC)の増加を指標として観察した。

HALは、注射用溶液(大日本製薬)を腹腔内投与し(1mg/kg i.p.)、対照群には注射液溶媒を投与した。TTX(Sigma)は生理的食塩水に、IBO(Sigma)はリン酸緩衝液/生理的食塩水(pH 7.4)に溶解して脳内局所注入実験に使用した。

脳部位の破壊および注入実験用ガイドカニューラの植え込みは既報に従い¹⁷⁾、ペントバルビタール麻酔下で(30mg/kg, i.p.)脳定位固定装置を用いて行った。

手綱脚路は手綱核のレベルで、線条体黒質路は黒質の前外側部で、単極性ステンレス電極(外径0.35mm)を挿入して電気凝固法によって破壊した(図1)。各座標と通電の条件は次のとおりである。手綱核：A+4.0, V+5.1, $L \pm 0.6$ (König & Klippelの図譜¹⁰⁾)、電極の長さ0.5mm、電流3.5mA、通電時間15秒、線条体黒質路：A+3.8, V+2.5, $L \pm 3.0$ & 2.7(Pellegrino & Cushmanの図譜²²⁾)、1.0mm、3.0mA、10秒。対照群の動物では、電極をそれぞれの座標より3mm上方まで挿入し通電は行わない偽手術を施行した。各経路の破壊

* 信州大学医学部精神医学教室 (M. Tohru, Department of Psychiatry, Shinshū University School of Medicine)

** 国立武蔵療養所神経センター疾病研究第3部

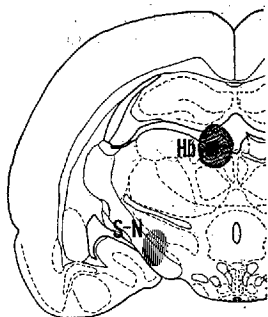


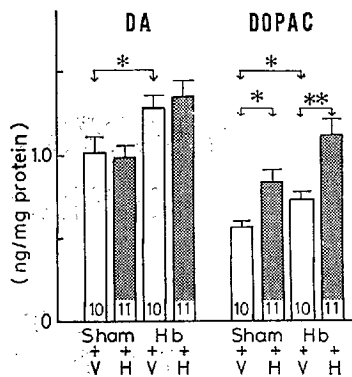
図1 手網核 (Hb) および線条体黒質路 (S-N) の破壊部位。視床下部後部の位置における前額断面を示す。

が有効に行われたことを確認するため、手網核を通過するアセチルコリンニューロンが投射する脚間核内⁹⁾のアセチルコリン合成酵素 (コリンアセチル基転移酵素) あるいは、線条体黒質路に含まれるγ-アミノ酪酸 (GABA) ニューロンの終末部である黒質内⁹⁾の GABA 濃度を測定した。

TTX は HAL 投与の10分前に両側の線条体黒質路内へ注入した (50 mg/片側)。無麻酔下で動物を拘束し、実験の5~7日前に装着しておいたステンレス製ガイドカニューラ (外径0.8 mm) から、ポリエチレンチューブで5 μ l ハミルトンマイクロシリンジに連結した注入針 (外径0.45 mm) を挿入し、TTX 溶液0.8 μ l を3分間かけて注入した。逆流を防ぐため、注入針はさらに2分間留置した後抜去した。注入部位は、AP+3.8, V+2.5, L \pm 3.0 (Pellegrino & Cushman の図譜²⁹⁾) であった。対照群の動物には、TTX 溶液の代わりに生理的食塩水を注入した。

IBO は両側の内側前頭葉皮質内 (AP+10.5, V+6.1, L \pm 0.65; König & Klippel の図譜¹⁰⁾) に、10 μ g/1 μ l ずつ3分間で注入、終了5分後に注入針を抜去した。対照群では、同部位に等容量の溶媒のみを注入した。破壊状態を確認するため、クレシルバイオレットで染色した脳切片標本を光学顕微鏡で観察した。また、内側前頭葉皮質内にはグルタミン酸含有ニューロンの細胞体が存在することが知られているため⁷⁾、同部位のグルタミン酸量を測定した。

すべての実験で、HAL あるいは注射液溶媒を投与して30分後に断頭し、内側前頭葉皮質、線条体などを氷冷下でただちに取り出した。黒質および脚間核は、クライオカット中で厚さ300 μ m の前額断凍結脳切片をつくり、マイクロパンチあるいはナイフを使って切り出した。脳組織は生化学的測定まで-80°Cで保存した。



*P < 0.05 **P < 0.01

図2 手網核破壊7日後における HAL の内側前頭葉皮質 DA および DOPAC 濃度に与える影響。偽手術を行った対照群 (Sham) と手網核破壊群 (Hb) で、手術後7日に HAL (1 mg/kg i.p.) (H) を投与し30分後に断頭した。

DA, DOPAC の定量は、既報¹⁵⁾に従って電気化学式検出器付高速液体クロマトグラフィーを用いて行った。コリンアセチル基転移酵素活性は Fonnum の方法⁹⁾、GABA は Okada ら²⁰⁾の酵素蛍光法、グルタミン酸は Nitsch ら¹⁹⁾の方法、蛋白量は Lowry ら¹³⁾の方法によって測定した。

実験結果の統計解析には、Student の t-test あるいは一元分散分析に基づく多重比較法 (Ryan の方法) を用いた。

結果

1) 手網核破壊の影響

両側手網核を電気凝固法によって破壊すると、7日後に内側前頭葉皮質において DA 量 (+26%)、DOPAC 量 (+31%) とともに対照群に比し有意に増加していた。これに対して、HAL 投与後30分では DOPAC 濃度が破壊+注射液溶媒群の153%に増加し、HAL に対する反応性については対照群 (148%) との間に差がなかった (図2)。

手網核破壊群では、脚間核におけるコリンアセチル基転移酵素が対照群の約7%に低下しており、破壊が十分であったことが確認された (対照群 530 \pm 10, 破壊群 35 \pm 2*, nmol/h/mg protein, 平均値 \pm 標準誤差, *P < 0.001)。

2) 線条体黒質路破壊の影響

黒質の前方外側部で線条体黒質路を電気凝固して7日後では、破壊自身による内側前頭葉皮質の DA あるいは

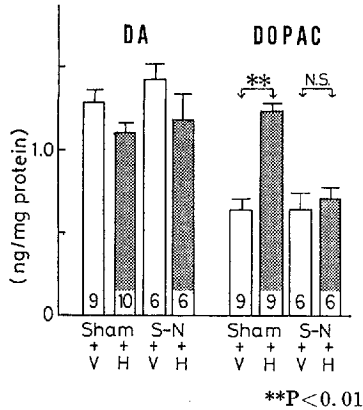


図3 線条体黒質路破壊7日後におけるHALの内側前頭葉皮質DAおよびDOPAC濃度に与える影響。偽手術を行った対照群(Sham)と線条体黒質路破壊群(S-N)で、手術後7日にHAL(1 mg/kg i.p.) (H)を投与し30分後に断頭した。

DOPAC 量の変化は認められなかった。HALを投与すると対照群ではDOPAC濃度の著明な上昇(+91%)がみられたのに対して、破壊群では有意な増加はなく(+7%), HALに対する反応性が著しく抑制されていることがわかった(図3)。

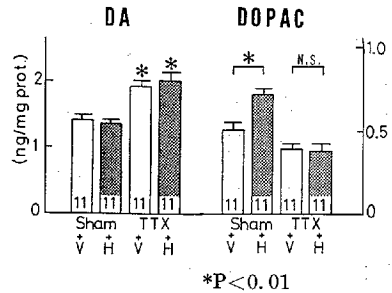
破壊群では、黒質のGABA濃度が対照群の50%以下に低下しており(対照群 64.9 ± 1.6 , 破壊群 $32.2 \pm 1.5^*$, nmol/mg protein, $*P < 0.01$), 破壊巣が線条体黒質路を含んでいることが確かめられた。これまでの報告例よりGABAの減少率が少ないが、他の報告では片側を破壊し健側を対照に用いているため、健側のGABA量が代償的に増加して¹⁴⁾みかけの減少率が大きくなった可能性がある。

3) 線条体黒質路へのTTX注入の効果

線条体黒質路を破壊しておく中脳皮質系DAニューロンのHALに対する反応性が変化する所見が得られたが、この効果が手術後に脳内で補償的メカニズムが機能した結果であることを除外する目的で、TTXによる神経活動の急性遮断の影響を調べた。

TTX注入40分後では、内側前頭葉皮質・線条体いづれにおいてもDA濃度が上昇した(内側前頭葉皮質+36%, 線条体+82%)が、DOPAC濃度には両部位とも有意な変化は認められなかった。TTXを注入した動物にHALを投与しても、対照群の内側前頭葉皮質でみられるDOPA量の増加(+41%)は生じなくなり、線条体黒質路を破壊した動物でみられた現象が再現された(図4(A))。また、TTX注入群では線条体でもHAL投

(A) MEDIAL FRONTAL CORTEX



(B) STRIATUM

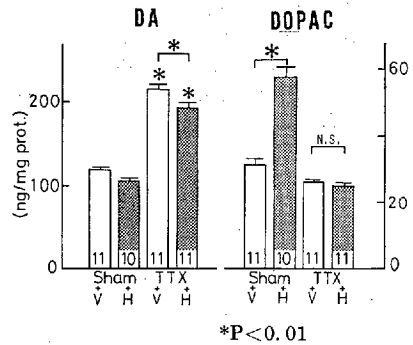


図4 TTXの線条体黒質路内入時の内側前頭葉皮質(A)および線条体(B)におけるHALによるDA代謝の変化。TTXあるいは生理的食塩水(V)を脳内局所注入10分後にHAL(1 mg/kg i.p.) (H)を投与し、その後30分で断頭した。

与後のDOPAC量上昇が抑制された(図4(B))。

4) 内側前頭葉皮質のIBOによる破壊の影響

IBO注入10日後、内側前頭葉皮質においてDA濃度が有意に上昇したが(+32%), DOPAC濃度には変化を認めなかった。HALを投与すると、対照群ではDOPAC濃度が59%増加したがIBO注入群では増加率が30%となり、HALに対する反応性が部分的に抑制されることがわかった(図5)。

IBOを注入した動物の脳切片標本を観察すると、内側前頭葉皮質においてDAニューロンの終末が分布する領域の主に内側部で、神経細胞体が脱落しているのが確認できた。内側前頭葉皮質のグルタミン酸量は対照群に比して有意に減少した(対照群 174.1 ± 2.9 , IBO注入群 $138.6 \pm 2.6^*$, nmol/mg protein, $*P < 0.01$)のに対してDA量はむしろ増大し(図5), IBOが主に神経細胞体を破壊したことを支持していた。

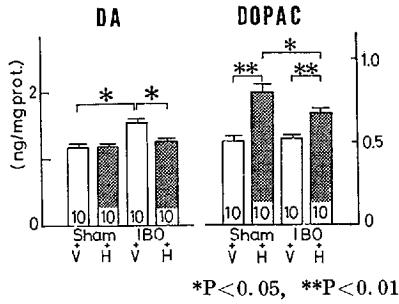


図 5 IBO による内側前頭葉皮質破壊 10 日後における HAL の内側前頭葉皮質 DA および DOPAC 濃度を与える影響。偽手術を行った対照群 (Sham) と内側前頭葉皮質破壊群 (IBO) で、手術後 10 日に HAL (1 mg/kg i.p.) (H) を投与し 30 分後に断頭した。

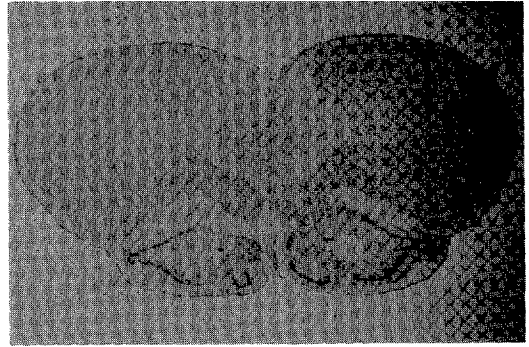
考 察

脳内 DA ニューロンの調節系としては、DA ニューロン自身が備えている機構あるいは DA ニューロンの近傍に存在する短い神経回路のような局所的なもの、遠隔部位を介して DA ニューロンに影響を与える長い回路が一般に仮定されている。たとえば抗精神病剤投与後に DA 代謝亢進が出現するのは、DA 受容体が遮断された後両方の調節機構が作動するためと考えられている。

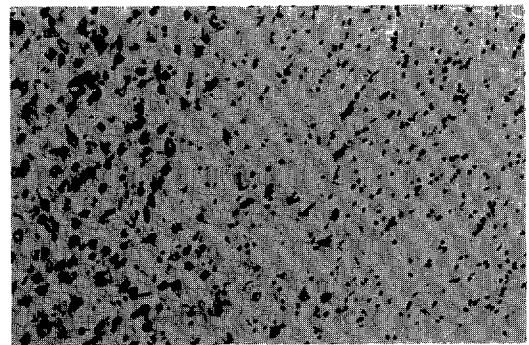
本研究から、中脳皮質系 DA ニューロンの活動性制御には手綱脚路や線条体黒質路などの遠隔部位を経由する回路が重要な役割をもつことが示唆された。手綱脚路の破壊では、内側前頭葉皮質の DA および DOPAC の濃度が上昇するが、HAL に対する反応性は変化しない所見が得られ、手綱脚路は中脳皮質系 DA ニューロンの基礎的活動を主に調節していると推察された。これに対して、線条体黒質路の神経活動を阻害すると内側前頭葉皮質において HAL 投与後に誘起される DA 代謝産物の増加が著明に抑制され、この経路を通過するニューロンが中脳皮質系 DA ニューロンの抗精神病剤に対する反応性制御に必要と考えられた。

手綱脚路については、次のような所見から前頭葉皮質に投射する DA ニューロンを抑制する神経線維を含むと推定されている。すなわち、①手綱核を電気刺激すると中脳皮質系 DA ニューロンの起始核が存在する腹側被蓋野の DA 感受性細胞の活動が抑制され⁴⁾、②両側の手綱核破壊 7 日後では内側前頭葉皮質において DOPAC 濃度および DOPAC/DA 比の上昇が認められ¹²⁾、③手綱脚路の神経活動を TTX によって急性に阻害すると内側

(A)



(B)



intact

lesioned

図 6 内側前頭葉皮質における IBO による破壊部位。IBO 注入後 10 日で脳を取り出し、厚さ 10 μ m の連続前額切片を作製した後クルシルバイオレット染色を行った。(A) では弱拡大を、(B) では破壊巣境界部の強拡大を示す。

前頭葉皮質の DA 代謝産物の増加および DA 消費の促進がみられる¹⁸⁾。今回の結果も、手綱核破壊後に内側前頭葉皮質において DA 合成および代謝が亢進したことを示唆しており、従来の仮定を支持した。

線条体黒質路に関しては、現在までのところ中脳皮質系 DA ニューロンとの機能的連関を検討した報告はない。HAL に対する反応性の抑制効果は、線条体黒質路の神経活動の急性・慢性いずれの遮断によっても認められたが、手綱核破壊ではみられなかったことから、本実験の結果が破壊による侵襲や TTX の広範な拡散などに起因する非特異的変化である可能性は除外できると考えられる。TTX 注入後、内側前頭葉皮質および線条体において DA 濃度が上昇していたことは、DA ニューロンに対する調節作用の性質を考える上で興味深い。一般に急性の濃度増加は、DA ニューロンの急速な活動低下を反映すると考えられることから、線条体黒質路の中に中脳皮質系および黒質線条体系 DA ニューロンを緊張性促進

性に調節するニューロンが存在する可能性がある。行動学的には、TTX を線条体黒質路内に注入した動物で、脳内 DA 性神経伝達の低下が関係するといわれるカタレプシーが現われ、以上のような推定と矛盾しなかった。

線条体黒質路は、従来黒質線条体系 DA ニューロンのフィードバック回路として注目を集めてきた。Gale ら⁸⁾は、われわれとはほぼ同部位の破壊実験から、抗精神病剤による線条体内の DA 合成酵素(チロシン水酸化酵素)の活性化には線条体黒質路を介する情報伝達が必要であることを見出した。またこのとき、HAL による DA 代謝産物の増加も著しく抑制されたという。本実験でも TTX を注入した動物では、HAL による DOPAC の上昇は前頭葉皮質ばかりでなく線条体でもほぼ完全に抑制されており、Gale らの結果を裏づけた。したがって、中脳皮質系 DA ニューロンと黒質線条体系 DA ニューロンが調節機構の一部を共有している可能性もある。

IBO による破壊実験では HAL に対する反応性が部分的に抑制され、内側前頭葉皮質に細胞体を持つニューロンが、線条体黒質路を経由する中脳皮質系 DA ニューロンの調節回路の少なくとも一部を構成する可能性が示された。これらのニューロンは DA 性神経伝達の標的細胞となっているのかもしれない。Leonard は¹¹⁾、ラットにおいて内側前頭葉皮質からの遠心線維の一部が線条体黒質路の近傍を通って中脳腹側部に達するのを確認している。Christie ら³⁾も最近、内側前頭葉皮質内の神経細胞体を破壊すると腹側被蓋野でアスパラギン酸の濃度あるいは取り込みが減少することから、内側前頭葉皮質から腹側被蓋野へ向かう単シナプス性のアスパラギン酸ニューロンを想定している。いずれも中脳皮質系 DA ニューロンの終末部から起こって細胞体部に投射するため、その調節に関与していることが予想され、本実験で IBO によって破壊されたニューロンに含まれていた可能性がある。一方 IBO による内側前頭葉皮質破壊後も、HAL 投与後の DA 代謝亢進が一部保たれていた原因として、①破壊が不完全であった、②内側前頭葉皮質以外の部位を介する調節回路も存在するなどが考えられ、現在検討中である。

今後はさらに、中脳皮質系 DA ニューロンの線条体黒質路を経由する調節回路について、①構成(単シナプス性のものか)、いくつかの脳部位で中継される多シナプス性のものか、②局所的な調節系との関連、③神経伝達物質、などを明らかにする必要がある。神経伝達物質としては、本研究でも触れた興奮性アミノ酸や GABA のほか、線条体黒質路に存在することが知られるサブスタンス P^{8,9)}、ブレプロエンケファリン B を前駆体とするオピオイドペプチド^{8,26)}などの検索が重要であろう。

文 献

- 1) Bannon, M.J. and Roth, R.H.: Pharmacology of meso-cortical dopamine neurons. *Pharmacol. Rev.*, 35: 53-68, 1983.
- 2) Brozoski, T.J., Brown, R.M., Rosvold, H.E. and Goldman, P.S.: Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of Rhesus monkey. *Science*, 205: 929-931, 1979.
- 3) Christie, M.J., Bridge, S., James, L.B. and Beart, P.M.: Excitotoxic lesions suggest an aspartatergic projection from rat medial prefrontal cortex to ventral tegmental area. *Brain Res.*, 333: 169-172, 1985.
- 4) Christoph, G.R., Leonzio, R.J. and Wicox, K.S.: Electrical stimulation of the lateral habenula inhibits single dopamine-containing neurons in the substantia nigra and ventral tegmental area. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 10: 292, 1983.
- 5) Fibiger, H.C., The organization and some projections of cholinergic neurons of the mammalian forebrain. *Brain Res. Rev.*, 4: 327-388, 1982.
- 6) Fonnum, F., Radiochemical assays for choline acetyltransferase and acetylcholinesterase (Marks, N. and Rodnight, R. eds.), *Research Methods in Neurochemistry Vol. 3*, Plenum Press, New York, 1975, pp. 253-275.
- 7) Fonnum, F., Sørdeide, A., Kvale, I., Walder, J. and Walaas, I.: Glutamate in cortical fibers. In: *Glutamate as a neurotransmitter* (Di Chiara, G. and Gessa, G.L. eds.), Raven Press, New York, 1981, pp. 29-41.
- 8) Gale, K., Costa, E., Toffano, G., Hong, J.S. and Guidotti, A.: Evidence for a role of nigral gamma-amino-butyric acid and substance P in the haloperidol-induced activation of striatal tyrosine hydroxylase. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 206: 29-37, 1978.
- 9) 市川宏伸, 西川 徹, 三ツ汐洋, 高嶋瑞夫, 融 道男, 松尾壽之: 線条体黒質路に含まれるオピオイドペプチド. *神経化学*, 24: 433-435, 1985.
- 10) König, J.F.R. and Klippel, R.A.: *The rat brain*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1963.
- 11) Leonard, C.M.: The prefrontal cortex of the rat. I. Cortical projection of the mediodorsal nucleus. II. Efferent connections. *Brain Res.*, 12: 321-343, 1969.
- 12) Lisoprawski, A., Harve, D., Blanc, G., Glowinski, J. and Tassin, J.P.: Selective activation of the mesocortico-frontal dopaminergic neurons induced by lesion of the habenula in the rat. *Brain Res.*, 183: 229-234, 1980.
- 13) Lowry, O.H., Rosebrough, M.J., Farr, A.L. and Randall, R.J.: Protein measurement with

- the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193: 265-268, 1951.
- 14) 増尾好則, 金澤一郎: ラット一側線条体破壊の大脳核神経伝達物質に及ぼす影響. *神経精神薬理*, 7: 729-739, 1985.
 - 15) 俣賀宣子, 西川 徹, 仙波純一, 高嶋瑞夫, 融 道男: 電極式検出器付高速液体クロマトグラフィーによるラット脳内 DOPAC, HVA の微量定量法. *医学のあゆみ*, 116: 216-220, 1981.
 - 16) 中根 晃: 改訂増補自閉症研究, 金剛出版, 東京, 1982.
 - 17) Nishikawa, T. and Scatton, B.: Inhibitory influence of GABA on central serotonergic transmission. Involvement of the habenuloraphé pathways in the GABAergic inhibition of ascending cerebral serotonergic neurons. *Brain Res.*, 331: 81-90, 1985.
 - 18) Nishikawa, T., Fage, D. and Scatton, B.: Evidence for, and nature of, the tonic inhibitory influence of habenulointerpeduncular pathways upon cerebral dopaminergic transmission in the rat. *Brain Res.*, 1986 (in press).
 - 19) Nitsch, C., Kim, J.K., Saimada, C. and Okada, Y.: Effect of hippocampus extirpation in the rat on glutamate levels in target structures of hippocampal efferents. *Neurosci. Lett.*, 11: 295-299, 1979.
 - 20) Okada, Y., Hassler, C.W., Kim, J.S., Bak, I.J. and Hassler, R.: Role of γ -aminobutyric acid in the extrapyramidal motor system. *Exp. Brain Res.*, 13: 514-518, 1971.
 - 21) 太田昌孝, 栗田 広, 清水康夫, 武藤直子: 自閉症の認知障害—知能と思考—. *臨床精神医学*, 7: 895-906, 1978.
 - 22) Pellegrino, L.J. and Cushman, A.J.: A stereotaxic atlas of the rat brain. Appleton-Century-Crofts, New York, 1967.
 - 23) Schwarcz, R., Hökfelt, T., Fuxe, K., Jonsson, G., Goldstein, M., and Terenius, L.: Ibotenic acid-induced neuronal degeneration. A morphological and neurochemical study. *Exp. Brain Res.*, 37: 199-216, 1979.
 - 24) 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.
 - 25) Simon, H., Scatton, B. and LeMoal, M.: Dopaminergic A10 neurons are involved in cognitive function. *Nature*, 286: 150-151, 1980.
 - 26) Zamir, N., Palkovits, M., Weber, E., Messey, E. and Brownstein, M.J.: A dynorphinergic pathway of Leu-enkephalin production in rat substantia nigra. *Nature*, 307: 643-645, 1984.

abstract

Involvement of the Habenulopeduncular and Striatonigral Pathways in the Regulation of Mesocortical Dopamine Neurons

Michio Tohru, Tohru Nishikawa, Atsuko Ogawa, Mizuo Takashima and Nobuko Matagá

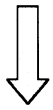
The possible roles of the habenulopeduncular and striatonigral pathways in the transsynaptic regulation of the activity of mesocortical dopamine neurons has been investigated in the rat by studying the effect of the acute or chronic interruption of the impulse traffic in the tracts upon cortical dopamine metabolism after the acute systemic administration of haloperidol.

Bilateral electrolytic lesion of the habenula augmented dopamine (+26%) and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (+31%) levels in the medial frontal cortex 7 days later, whereas the lesion did not modify the activation of dopamine metabolism in the area induced by haloperidol (1 mg/kg, i.p.). In contrast, bilateral electrolytic lesion of the striatonigral pathways blocked the ability of the dopamine antagonist to increase, 3,4-dihydroxy-

phenylacetic acid in the medial frontal cortex 7 days after the operation without affecting the basal contents of dopamine and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid. Similarly, an acute cessation of impulse flow in the striatonigral pathways by means of local infusion of tetrodotoxin into the pathways prevented the haloperidol-induced increase of the dopamine metabolite in the medial frontal cortex. The interruption of the neuronal activity also inhibited the haloperidol-induced activation of the nigrostriatal dopamine neurons, confirming the view that the pathways exert feedback regulation on the dopamine neurons. Ibotenic acid-induced lesion of the medial frontal cortex partially attenuated the effect of haloperidol on cortical 3,4-dihydroxyphenylacetic acid levels 10 days after the local infusion of the compound.

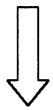
These results support the view that mesocortical dopamine neurons undergo a tonic inhibitory influence by the habenulopeduncular pathways, suggesting that the haloperidol-induced activation of the dopamine neurons depends upon the im-

pulse flow of the neuronal circuit coursing through the striatonigral pathways, but not the habenulopeduncular tract. The neurons concerning the activation may originate in part from the medial frontal cortex.



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



はじめに

自閉症における基本障害の1つとして、認知障害が注目されている(2・16)。最近・動物を用いた脳部位の破壊実験や薬理学的研究で、認知機能の発現には腹側被蓋野から前頭葉皮質に投射するドーパミン(DA)ニューロンが重要であることを示す所見が得られており(2,25)、従来から指摘されている自閉症児における脳内DA作動機構の異常(34)を考える上でも興味深い。そこで本研究では、自閉症の発症に関与する脳内神経伝達異常を見出すとぐちとして、中脳皮質系DAニューロンを調節する神経機構について検討した。

前頭葉皮質に分布する中脳皮質系DAニューロンは、中脳辺縁系あるいは黒質線条体系DAニューロンに比して、DA代謝が速い、ストレス負荷時に活性化されやすい、抗精神病剤で惹き起こされるDA代謝亢進について長期投与による耐性が生じにくいなどの特徴があり、調節機構の差異に基づくと考えられている(1)。Bannon, Rothらのグループ(1)は、一連の神経生化学・生理学的研究を行い、このような独特の現象がみられるのは、前頭葉皮質へ投射するDAニューロンが自己受容体を欠き、自己抑制機構に他の系のDAニューロンとの違いが生ずるためと推測している。本実験では神経回路による制御機構に着目し、脳内DA性神経伝達に影響を与えることが報告されている手綱脚路(4.12・18)あるいは線条体黒質路(8)の神経活動を遮断した条件下で、中脳皮質系DAニューロンの抗精神病剤に対する反応性の変化を調べた。