

実験的行動異常の神経機序

—ドーパミン作動薬の行動と 基底核神経活動へ及ぼす影響—

宇野正威* 高沢 彰* 小沢信幸*

はじめに

自閉症は、人々や周囲の状況と親しい触れ合いをもてない、コミュニケーションの目的で言語を使用できない、さらに特定の対象に固執し、その変化に強い抵抗を示し、行為が常同的パターンをとるなど特有の行動障害によって特徴づけられる。その病因と発症機構には不明な点が多いが、かつて主張された環境要因や両親の育児法など心因論的説明は現在是否定され、自閉症児の側にその病態機序が求められている。すなわち、症状の特徴は中枢性認知過程の障害と把握できるとして大脳皮質の発達の機能障害に病因を求める立場⁹⁾、行動の発現機構である大脳辺縁系に病態があるとすべくいくつかの所見^{2,7,10)}、さらに自閉症児の睡眠リズムの未熟性や運動症状の特徴からセロトニン系、ドーパミン系、あるいはそれが作用する大脳基底核に障害があるとすべく指摘もある^{7,14)}。

大脳辺縁系は外環境からの情報が生体にとってどのような価値があるかを判断し、行動を選択したりあるいは変換するなど、行動の発現に関与する²⁰⁾。自閉症児の症状の発症機構に、動機づけ (motivation) の系としての大脳辺縁系、およびそれが行為 (motor act) へ変換される大脳基底核への系路¹⁹⁾になんらかの障害があるとの示唆は興味深い。われわれはその観点をおし進めるため、その背景をなす大脳辺縁系から大脳基底核への神経回路と機能を調べてきた。すなわち、大脳辺縁系からのインパルスが大脳基底核を通じてどのような運動に変換されるか²¹⁾、大脳辺縁系の一部の機能的異常が可塑性に富む辺縁系内の回路を通じて、どのように全体の機能異常を

きたすか²²⁾、について報告してきた。

大脳辺縁系と大脳基底核の機能に影響を与えて行動を修飾する生体アミンのさまざまな精神神経疾患における病態については近年急速に解明されつつある。パーキンソン症におけるドーパミン系の関与についてはいうまでもないが、精神科領域でも精神分裂病の病因の1つにドーパミン系の異常のあることを多くの研究者が指摘している¹⁶⁾。また、多動や注意障害を主症状とする微細脳障害の病態機序にもドーパミン系の異常の存在することが示唆されている¹⁵⁾。自閉症児は自閉的といわれる社会的人間関係の著しい障害を除けば、微細脳障害としての行動的特徴と神経学的所見をもつものが多く¹²⁾、またその神経症状にはその独特の姿勢と歩行あるいは tic などの不随意運動を呈することから基底核機能の障害も指摘されている^{7,24)}。そのため自閉症の発症機序にはカテコールアミン系の機能異常の存在することが従来から推測されてきた¹⁴⁾。

以上の観点に立つて、本報告では、まず動物にドーパミン作動薬を与えたときの行動の特徴、とくに常同行動を調べ、ついでその行動発現の機序を知る目的で、基底核ニューロン活動がドーパミン作動薬を与えたとき、どのように影響されるか、を解析した。

実験 1

扁桃体キンドリングの生理学的研究に用いたネコに、発作が全般性痙攣発作にまで発展した後、ドーパミン (DA) 作動薬であるアポモルフィン (APM) あるいはメトアンフェタミン (MAP) を腹腔内注射して行動の変化を観察し、同時に扁桃体から基底核へのシナプス伝達の変化を誘発電位にて解析した。

1) 方法

実験動物にはネコを用いた。ペントバルビタール麻酔下にて、扁桃体基底外側核に2本のタングステン刺激電

* 東京都立松沢病院・勸東京都精神医学総合研究所 (M. Uno, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital and Psychiatric Research Institute of Tokyo)

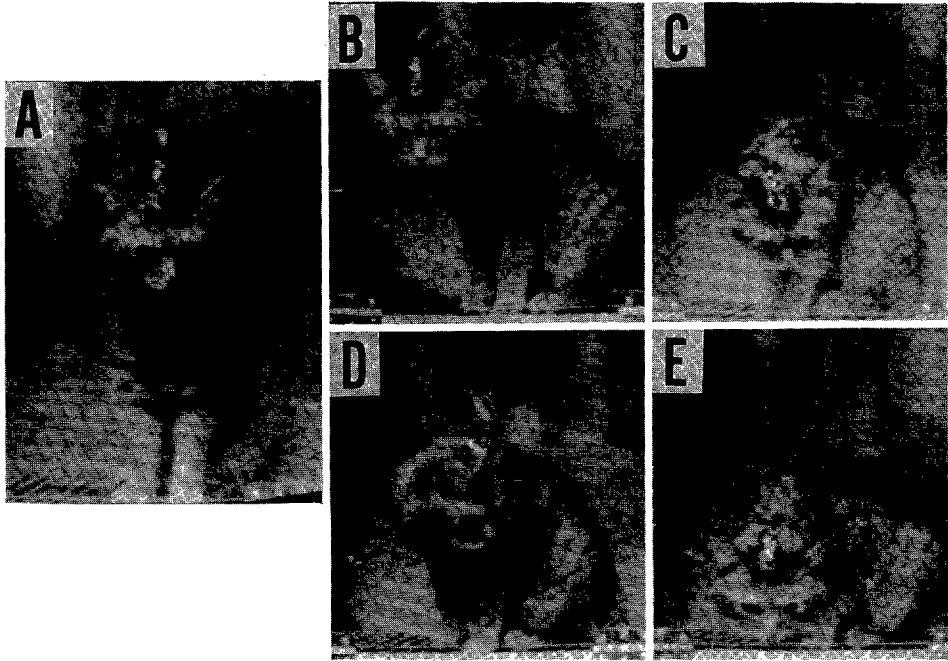


図 1 アポモルフィン(APM)による姿勢異常と首振り運動。A; APM 投与前。B; APM 1.2mg/kg 腹腔内注射20分後の坐位姿勢。C; 上下方向への首振り運動。D; 扁桃体への電気刺激による刺激と同方向への head-turning。E; 床に鼻先をつけ探索行動。

極を、側坐核と尾状核に1~2本ずつのタングステン記録電極を挿入、固定した。さらに、頭頂部硬膜上に皮質電極を、前頭洞に不関電極をおいた。手術後少なくとも1週間をおいてから、扁桃体に1日1回ずつキンドリング刺激(TS, 20~50 Hz, 2~5秒間)を与え、発作の発展を観察し、扁桃体から側坐核を尾状核への誘発電位の増強と各部位の後発射を解析した²¹⁾。発作が全般性痙攣発作に至って後、APM 0.6~1.4 mg/kg あるいはMAP 1.0~2.0 mg/kg を腹腔内に注射した。APM あるいはMAPの全身適用の直前および注射後5分から2時間にわたり行動を観察し、その一部をビデオテープへ記録した。また、扁桃体へ5~10秒に1回ずつ単発あるいは2発電気刺激を与え、側坐核と尾状核に惹起される誘発電気を磁気テープに記録した。誘発電位はVAX 11/750にて平均加算し、解析した。

2) 結果

比較的少量の APM (0.8 mg/kg~) あるいは MAP (1.2 mg/kg~) の腹腔内注射で行動変化が観察された。扁桃体刺激による側坐核と尾状核の誘発電位は正常ネコでは振幅が低く、あるいはその形状も動揺しやすいが、キンドリングネコでは高振幅の安定した電位が得られるので、DA 作動薬による誘発電位の変化が明瞭に観察された。

(1) APM 1.2 mg/kg 注射前と注射後20分のネコの姿勢の変化、頭部の上下への首振り運動および扁桃体刺激による head-turning を図1に示す。コントロールではネコは背を真直に伸ばした安定した坐位をとっているが(A), APM 注後には背をまるめ、頭部を少し前に突き出す独特の姿勢をとる(B)。さらに、この屈曲姿勢を背景に頭部、ときには上半身を含めて、上下に首を振るかのような運動を繰り返す(C)。ネコによっては左右方向にゆっくり首振り運動をする場合もある。これはネコでしばしば記載されている常同運動である¹⁸⁾。このような状態のとき、扁桃体に単発あるいは2発電気刺激を与えると、刺激側と同方向に首を向ける運動が刺激ごとに見られた(D)。また、ときどき、床に鼻先をつけ、何かのにおいを嗅ぐかあるいは何かを探るかのような行動も示した(E)。APM 0.8 mg/kg では30分くらい、1.2 mg/kg ではおおよそ2時間くらいこのような姿勢の異常と常同運動が持続した。

(2) 側坐核と尾状核の誘発電位に対する MAP 1.2 mg/kg の影響を図2に示す。正常なネコでは扁桃体への単発刺激は側坐核では 200 μ V くらいの低振幅陰性波が、尾状核ではゆるやかな陰性への振れが生ずるだけである。しかしキンドリング開始とともに、両核の誘発電位の振幅は増大し、10日目くらいで最大に達する。側坐

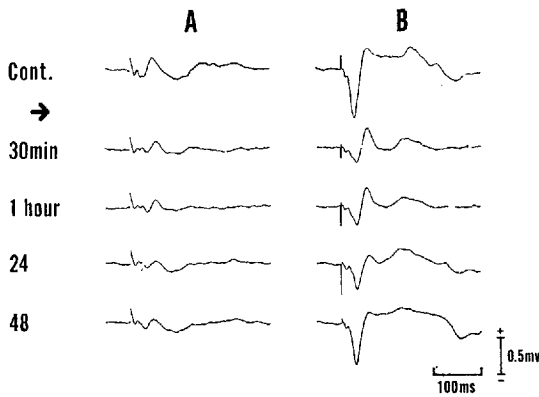


図2 メトアンフェタミン(MAP)による側坐核・尾状核電位の変化。扁桃体基底外側核への電気刺激による側坐核(A)と尾状核(B)の誘発電位。MAP 1.2 mg/kg(i.p.)前と後の電位の変化を示す。行動的には注射後2時間くらい姿勢異常と左右への首振り運動を呈した。

核では潜時5ミリ秒、500 μ V以上の、尾状核では潜時約10ミリ秒、振幅1mV以上の誘発電位を生じ、単発刺激でも安定して出現するようになる。図2は側坐核電位(A)と尾状核電位(B)がいずれもMAP注射後著しく抑制されたことを示す。陰性電位は30分後と1時間後には振幅が1/3以下となり、とくに長潜時(100ミリ秒以上)のゆるやかな陰性への振れはほとんど消失した。APMでも誘発電位の抑制はみられるがこれほど著しくはなく、行動の変化とほぼ平行し、2時間くらい後にはコントロールとほぼ同じに戻った。MAPは行動よりは誘発電位に強い影響を残す傾向があった。

3) 考察

自閉症児は社会的人間関係の障害、反響言語のような独特な言語、物事を同じままにしておこうとする強迫的な欲求などの特徴ある精神症状を示す。同時に、神経学的症状にも特徴があり、その独特な姿勢や歩行はパーキンソン症状を思わせ、また、口、頭部、軀幹の不随意運動もしばしば観察される。これらの神経学的症状は基底核機能の、あるいは基底核機能を修飾するドーパミン系の異常を示唆するものであり⁷⁾、自閉症児がしばしばみせる常同行為もこれにつらなる神経学的背景をもつと思われる。そこで、本実験はDA作動薬をキンドリングネコに投与して惹起した常同的な運動ないし行動を自閉症の常同行為のモデルととらえて検討したものである。

APMあるいはMAPを全身投与したとき、まず目につく運動症状は姿勢の異常であり、背をまるめ、著しく屈曲した坐位姿勢をとる。基底核は姿勢調節の高位中枢であるので¹¹⁾、この姿勢異常はAPMが基底核に作用

して生じた結果と理解できる。これを背景に頭部を上下に動かしたり、左右に振る首振り運動が生ずる。この常同運動は単に姿勢保持の障害の結果ではないようである。正常なネコでは扁桃体に単発電気刺激を与えてもなんの運動反応も生じない。扁桃体キンドリングネコでは発作がある程度進展すると、扁桃体への単発電気刺激が顔面の一部、主に眼瞼の揺蕩を生ずることがある。しかし、それ以上の粗大な運動を生ずることはない。ところが、APMを与え、奇妙な屈曲姿勢を呈しているときに扁桃体へ単発電気刺激を与えると、尾状核の誘発電位は抑制されているにもかかわらず、刺激方向へ首を強く向ける不随意運動が生ずる。したがって、DA作動薬は基底核機能に複雑な病態を惹起しており、その機能の全体としての低下とともに、外部からのシグナルに対する感受性はむしろ亢進している。自閉症児の常同行為の病態機序についても、これをもとに考えると、DAの作用部位における機能は複雑にそのバランスが失われていると推測される。

DAの生理作用として、外界の感覚刺激に対する反応性のレベルを調節するとの考えがある³⁾。外界情報は大脳辺縁系を通じて、生体にとっての価値が判断され、動物はそれにふさわしい行動を発現する。DA作動薬により大脳辺縁系-大脳基底核系路の神経伝達が障害されてしまうにもかかわらず、感覚刺激に対する反応性レベルが亢進しているとすれば、一見幻覚を思わせるような、状況に合わない探索行動(investigatory and hallucinatory-like responses)¹⁸⁾を生ずることも容易に理解できる。

実験 2

ラットあるいはマウスにDA作動薬を全身的に適用すると、その与えた量によってlocomotor activityが増加したり、sniffing, lickingなどの常同行動が生ずることはよく知られている^{3,8)}。ネコでは実験1に述べたように、姿勢の異常と主に頭部の常同運動が生ずる。その機序としては、DA作動薬が黒質緻密帯にあるDAニューロンそのものへ影響を与えると同時に、DAニューロンの投射する基底核諸核とくに新線条体ニューロンへ作用することがあげられる。すなわち、APMをラットに適用するとDAニューロンの自発発射は抑制され、尾状核ニューロンはAPMの低用量で増強、高用量で発火が抑制される。一方、新線条体から投射を受ける淡蒼球外節ニューロンについては、無麻酔のラットを用いた実験では自発発射活動が増加すると報告されている⁴⁾。本実験では、実験1で得られた姿勢障害と常同運動の病態機序を知るため、麻酔下のネコにAPMを全身的に適

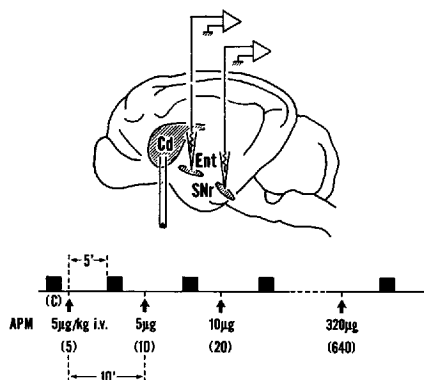


図3 APM 累積適用の方法。まず、コントロールとして脚内核ニューロンの自発発射活動（1分間）と尾状核刺激（1秒1回，50回）に対する反応を記録する(C)。ついで、APM 5 μg/kg を経静脈的に投与し、注射5分後に自発発射活動と尾状核刺激に対する反応を記録する(5)。APM は10分ごとに、累積量が10, 20, 40 μg/kg……と2倍ずつになるよう、最終累積量640 μg/kg まで与える。

用し、基底核の出力である脚内核（霊長類の淡蒼球内節に相当する）と黒質網様帯のニューロン活動がどのように影響を受けるか、および尾状核刺激による脚内球ニューロンの発火抑制、すなわち GABA 作動性抑制がどのように影響されるかを検討した。

1) 方法

実験には笑気麻酔下のネコを用いた。まず、ベントバルビタール麻酔下にて開頭し、尾状核にタングステン刺激電極を刺入、固定した。手術開始後少なくとも5時間を経てから、笑気麻酔に変え、同側の脚内核と黒質に向かって3本ずつのタングステン記録電極を刺入し、両部位のニューロン活動を探索した。3本ずつの電極のうち、少なくとも各1電極から振幅の大きい単一ニューロン発射が記録され、かつ尾状核刺激により発火が抑制されることを確認してから、APM を、図3に示す手技により、経静脈的に適用した。APM の作用は適用後3～5分で頂点に達し、少なくとも30分は持続するので、その累積適用は10分間隔とし、効果の検討は各適用5分後とした。安定した単一ニューロン活動が得られると、まずコントロールとして、1分間の自発発射活動を記録し、ついで、尾状核に1秒1回の頻度で電気刺激を与え、自発活動が数十ミリ秒抑制されることを確認した(図3, (C))。続いて、APM 5 μg/kg を経静脈的に与え、5分後にコントロールと同じように1分間の自発発射活動記録と尾状核刺激を行い、5 μg/kg 時の反応とした(図3

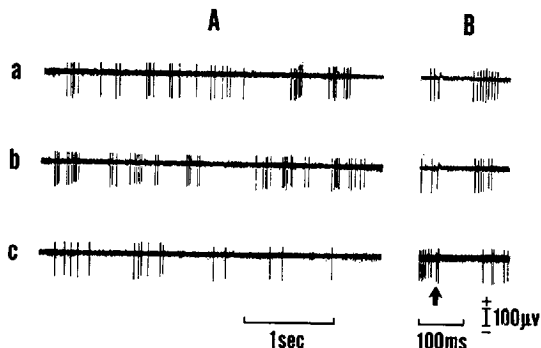


図4 脚内核ニューロンに対する APM の作用。脚内核の同一ニューロンについて、a; コントロール, b; APM 10 μg/kg, c; 640 μg/kg 適用後の自発発射活動(A)と尾状核刺激によるスパイク発射抑制(B)を示す。Bの矢印は刺激時点。
[左図は文献17)より引用]

(5))。その10分後にさらに5 μg/kg の APM を追加し、これを累積量10 μg/kg の反応とした(図3(10))。このようにして、APM 10, 20, 40, ……、320 μg/kg を次々に10分ごとに追加適用し、累積量640 μg/kg までの反応を検討した。刺激点と記録部位は実験後組織学的に確認した。

2) 結果

脚内核から記録され、尾状核刺激により自発発射の著しく抑制された14のニューロン活動を脚内核の出力ニューロンと同定し、これらに対する APM の累積適用を検討した。14のうち、9ニューロンは自発発射頻度が高く(平均、20スパイク/秒)、APM に対する反応はほぼ一様であったので、それらを中心に解析した。なお、黒質ニューロンについては簡単に触れるにとどめる。

(1) 自発発射に対する APM の効果

脚内核ニューロンの自発発射活動と尾状核刺激による発火抑制に対する APM 適用の影響の代表的な例を図4に示す。コントロール(a)および APM 10 μg/kg(b)、640 μg/kg (c)を適用したときの記録である。Aに示すように、自発発射は10 μg/kg 適用後に増加し、とくにburstが増している。APM を追加適用すると、自発発射は逆に減少し、総量640 μg/kg 適用後にはコントロールに比著しく減少している。Bは尾状核への電気刺激による発火の抑制が、後に述べるように、APM 適用により強まることを示す。

同一のニューロンについて、APM の適用量と平均発射頻度の関係を図5Aに示す。発射頻度は低用量(5 μg/kg と10 μg/kg)にて増加し、適用量をさらに増す

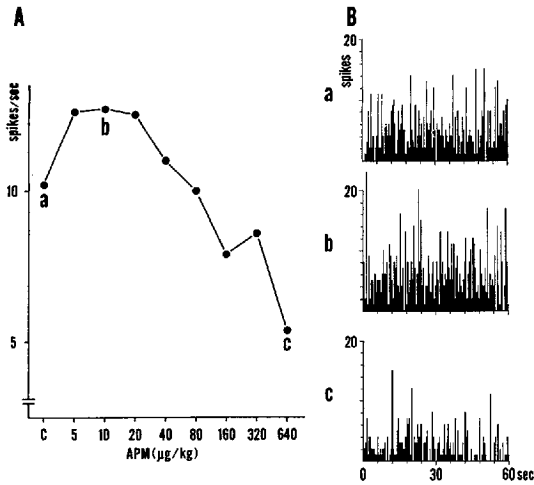


図5 脚内核ニューロンの自発発射活動に対する APM 累積適用の影響。A; APM 累積適用量とスパイク発射頻度の関係を示す。横軸; 5~640 $\mu\text{g}/\text{kg}$ までの APM の累積量。縦軸; 各累積量適用後の自発発射頻度。B; コントロール (a), 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (b), 640 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (c) について, 500 ミリ秒ごとのスパイク発射頻度ヒストグラム。
[文献17]より引用]

と, 逆に用量依存的に減少した。Bは, コントロール (a), APM 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (b) と 640 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (c) 適用後の 60秒間の発射活動を連続ヒストグラムに表わしたものである。

脚内核ニューロン 9例に及ぼす APM の影響は次のようにまとめられる。すなわち, 自発発射活動は APM, 5, 10, 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 適用後にコントロールに比べ有意に増加し, 最大発射頻度はコントロールの約140% (110~190%, 平均138%) に達した。APM を累積量 40 から 640 $\mu\text{g}/\text{kg}$ にまで追加すると, 発射頻度は用量依存的に減少し, コントロールの約70%にまで低下した¹⁷⁾。

なお, 同時に記録された黒質網様帯ニューロン 6個についても同様に APM の効果を調べた。脚内核ニューロンが, 上述のように, 二相性の反応を示したのに対し, 黒質網様帯ニューロンの自発発射はすべて用量依存的に単相性に減少した。

(2) 尾状核刺激による脚内核ニューロン発射抑制に対する APM の影響

脚内核は新線条体から GABA 作動性の抑制性投射を受けており, 新線条体への電気刺激により脚内核ニューロンの自発発射は単シナプス性に抑制される²³⁾。図6は, 図5と同一のニューロンについて, 尾状核刺激による発射抑制に対する APM 適用の影響を調べたものであ

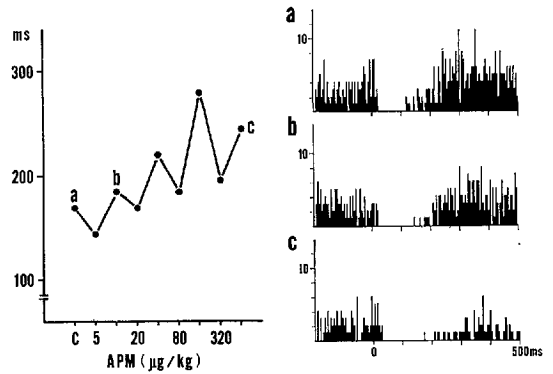


図6 尾状核刺激による脚内核ニューロン発射抑制に対する APM の影響。左図; APM 累積適用量 (横軸) と発射抑制持続時間 (縦軸) の関係を示す。右図; コントロール (a), APM 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (b), 640 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (c) 適用後の尾状核刺激に対する反応をスパイク発射頻度ヒストグラムで表わした。50回の反応を加算した。0は尾状核への刺激時点。

る。すなわち, 横軸に APM の累積適用量を, 縦軸に抑制の持続時間を図示し, 両者の相関を調べた。右図は尾状核刺激を50回加算し, ヒストグラムにしたものであり, a, b, cは左図のそれぞれに対応する。抑制持続時間は, 刺激開始前の bin あたりのスパイク数の平均と標準偏差 (SD) を算出し, 刺激後スパイク数が刺激前の平均より 1SD 小さいときに抑制の開始とし, 抑制の終了はスパイク数が平均より 1SD 以内となったときとした。APM 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の適用後には, 自発発射活動は前述したように増加しているが, この時点で抑制持続時間はすべて延長する傾向を示している (図6b)。APM を追加すると, その累積量にはほぼ平均して抑制持続時間はさらに延長する。

このような APM 用量と抑制持続時間の関係を全例についてまとめてみると, 抑制持続時間は, 自発発射活動が有意に増加している APM 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後に, すでに有意に延長していた。抑制持続時間は APM をさらに追加することにより用量依存的に延長し, 640 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与後にはコントロールの約 140% にまで延長した。このように, 脚内核ニューロンの自発発射と新線条体からの抑制に対する APM の影響は必ずしも平行するわけではない。APM の作用は脚内核ニューロンに直接作用するものと, 基底核内の神経回路を介して作用するものと, 複雑に関連し合っているようである¹⁷⁾。

3) 考察

APM を 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ から総量 640 $\mu\text{g}/\text{kg}$ まで累積的に適用すると, 脚内核ニューロンの自発発射活動は, まず低

用量 (5~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) では増大し、それ以上の量を与えると逆に減少する、という二相性の変化を示した。行動の変化が観察されるには0.8 mg/kg 以上の APM を与える必要があるので、APM による姿勢保持の障害は脚内核ニューロンの自発発射の抑制に対応する。これまで無麻酔のラットを用いた実験によると、淡蒼球 (外節) ニューロンは APM 投与により発火が増加するとされてきた⁴⁾。もっとも、抱水クロラル麻酔下では発火の減少するニューロンも多いので⁵⁾、われわれの得た所見との違いは麻酔条件の違い、淡蒼球内節と外節の違い、種差の問題も含めて検討する必要がある。

脚内核ニューロンには新線条体から GABA を伝達物質とする抑制性投射がある。尾状核から脚内核へのこの抑制の持続時間は APM を与えると著しく延長する。すなわち、GABA の作用を増強すると考えられる。しかし、ラットでは局所的に GABA と APM を与えたときには APM は GABA の作用を減弱させるとの報告⁶⁾ もあり、なお検討を重ねる必要がある。DA 系が他の伝達物質とどのような相互作用をもつかを明らかにすることは、DA 系の機能を知る上で重要である。交感神経節では ACh と DA の間に相互作用があり、DA は ACh の作用を促進するといわれている⁷⁾。新線条体はその両伝達物質に富むので、同じような相互作用が想像されよう。したがって、大脳基底核ではいくつかの伝達物質間の相互作用と、その複雑な回路を介して、DA 作動薬はその機能に多面的な影響を与えていると考えられる。かくしてこれらが基底核の全体としての機能の低下とともに著しい反応性の変化をきたす機序につながるものと思われる。

おわりに

本研究は、自閉症児の示すさまざまな精神神経症状のうち、錐体外路系の異常を思わす神経症状と常同行為について、その機序を動物モデルを用いて解析したものである。そのために用いた DA 作動薬は動物に locomotor activity の増加と常同運動を生ずるが、DA 系はそのような基本的な運動だけでなく、学習、とくにオペラント条件づけの獲得や維持に関与する⁸⁾。自閉症児の行動をもっとも特徴づける周囲とのコミュニケーションの障害の基礎に学習能力障害のあることはいろいろのパラダイムを用いて多数の研究がなされている。それらの発達性学習障害の基本的なパターンのモデルが動物の行動学習のなかにつくられるようになれば、自閉症の発症機序における DA 系をはじめとする生体アミンの役割がさらに明らかになるであろう。

文 献

- 1) Ashe, J.H. and Libet, B.: Modulation of slow postsynaptic potentials by dopamine in rabbit sympathetic ganglion. *Brain Res.*, 217: 93-106, 1981.
- 2) Bauman, M. and Kemper, T.L.: Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology*, 35: 866-874, 1984.
- 3) Beninger, R.J.: The role of dopamine in locomotor activity and learning. *Brain Res. Review*, 6: 173-196, 1983.
- 4) Bergstrom, D.A., Bromley, S.D. and Walters, J.D.: Apomorphine increases the activity of rat globus pallidus neurons. *Brain Res.*, 238: 266-271, 1982.
- 5) Bergstrom, D.A., Bromley, S.D. and Walters, J.D.: Dopamine agonists increases pallidal unit activity: attenuation by agonist pretreatment and anesthesia. *Eur. J. Pharmacol.*, 100: 3-12, 1984.
- 6) Bergstrom, D.A. and Walters, J.R.: Dopamine attenuate the effects of GABA on single unit activity in the globus pallidus. *Brain Res.*, 310: 22-33, 1984.
- 7) Damasio, A.R. and Maurer, R.G.: A neurological model for childhood autism. *Arch. Neurol.*, 35: 777-786, 1978.
- 8) Fray, P.J., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., Koob, G.F. and Iversen, S.D.: An observational method for quantifying the behavioral effects of dopamine agonists: contrasting effects of d-amphetamine and apomorphine. *Psychopharmacology*, 69: 253-259, 1980.
- 9) Hermeline, B.: Coding and sense modalities. (Wing, L. ed.), *Early Childhood Autism* (2nd. ed.) Pergamon Press, 1976.
- 10) 久留 裕, 住江寛俊, 田中茂樹: 自閉症児 CT 像の検討. 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 59 年度研究総括報告書, pp.67-72.
- 11) Martin, J.P.: *The Basal Ganglia and Posture*. Pitman Medical, London, 1969.
- 12) 中根 晃: 自閉症研究, 金剛出版, 東京, 1982.
- 13) Randrup, A. and Munkvad, I.: Pharmacology and physiology of stereotyped behavior. *J. Psychiat. Res.*, 11: 1-10, 1974.
- 14) 瀬川昌也: 自閉症への小児神経学的アプローチ. 発達障害研究, 4: 184-197, 1982.
- 15) Shaywitz, B.A., Yager, R.D. and Klopfer, J.H.: Selective brain dopamine depletion in developing rats: An experimental model of minimal brain dysfunction. *Science*, 191: 305-308, 1976.
- 16) Snyder, S.H.: The dopamine hypothesis of schizophrenia: Focus on the dopamine receptor. *Am. J. Psychiat.*, 133: 197-202, 1976.
- 17) Takazawa, A., Ozawa, N., Uno, M. and

- Noguchi, T.: Biphasic modulation of spontaneous activities of entopeduncular neurons by systemic application of apomorphine in anesthetized cats. *Neuroscience Res.*, 3: 171-176, 1985.
- 18) Trulsson, M.E. and Crisp, T.: Behavioral and neurochemical effects of apomorphine in the cat. *Eur. J. Pharmacol.*, 80: 295-309, 1982.
- 19) Uno, M. and Ozawa, N.: Orthodromic and antidromic responses of nucleus accumbens neurons to stimulation of amygdala and substantia nigra in cats. *Neuroscience Res.*, 1: 265-269, 1984.
- 20) 宇野正威：大脳辺縁系をめぐって—行動と精神症状へのかかわり—, 宇野正威編, 臨床精神医学, 最近のトピックス, 星和書店, 東京, 1980, pp. 163-193.
- 21) 宇野正威, 小沢信幸：動機づけから行動の発現へ—扁桃体キンドリングによる咀嚼運動と回旋行動の解発. 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. 77-81.
- 22) 宇野正威, 小沢信幸：扁桃体キンドリングにおける可塑性とてんかん原性. 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59年度研究総括報告書, pp. 83-89.
- 23) Yoshida, M., Rabin, A. and Anderson, M.: Monosynaptic inhibition of pallidal neurons by axon collaterals of caudatonigral fibers. *Exp. Brain Res.*, 15: 333-347, 1972.
- 24) Wing, L.: Diagnosis, clinical description and prognosis (Wing, L. ed.), *Early Childhood Autism* (2nd ed.) Pergamon Press, 1976.

abstract

Physiological Basis of the Stereotyped Behaviors Produced by Administration of Dopaminergic Drugs in Cats

Masatake Uno, Akira Takazawa and Nobuyuki Ozawa

Impairment of social interaction, failure to develop normal verbal communication, and ritualistic and compulsive behaviors are the prominent behavioral abnormalities characterizing childhood autism. Other important clinical signs are repetitive stereotyped activities (rocking, teeth-grinding, and flicking hands and fingers), and disturbances of motility (flapping movements of the arm, facial grimace and a tendency to stand in odd posture). This investigation is concerned with explaining disturbances of motility and behavior in childhood autism, analysing physiologically an animal model which shows abnormalities of posture and gait, and stereotyped movements after systemic administration of dopaminergic drugs.

Experiment 1

Administration of apomorphine (APM) (0.8-1.4 mg/kg, i.p.) or methamphetamine (MAP) (1.0-2.0 mg/kg i.p.) elicited a variety of motor and behavioral disturbances, such as abnormalities of gait and posture, head and body shake and investigatory and hallucinatory-like responses in cats kindled by tetanic stimulation to the amygdaloid complex.

Fig. 1 shows the normal sitting posture before APM application (A), the abnormal flexed posture of neck (B), the repetitive stereotyped head-dropping (C), the head-turning ipsiversive

to amygdaloid stimulation (D) and investigatory-like responses, sniffing around the floor (E), following administration of APM (1.2 mg/kg). These motor and behavioral disturbances appeared a few minutes after application of APM or MAP and lasted 30 minutes to 2 hours.

The basolateral amygdaloid stimulation produced small negative field potentials monosynaptically in the nucleus accumbens, and slight negative deflections disynaptically in the caudate nucleus. After tetanic stimulation to the amygdala, there was a long-lasting augmentation of accumbens and caudate responses in amplitude. Kindling stimuli presented once a day had a cumulative effect on the field potentials evoked in both nuclei, and they attained their maximum value within 12 days after commencement of the kindling procedure. Fig. 2 shows evoked potentials thus augmented by kindling stimulation in the nucleus accumbens (A) and the caudate nucleus (B), before and after systemic application of MAP (1.2 mg/kg). Both responses decreased in amplitude to one-third of the control responses for over 2 hours after MAP application, and then recovered gradually to the control level. This findings may suggest that there was a temporary inhibition of synaptic transmission from the amygdaloid complex to the neostriatum after administration of

dopaminergic drugs.

Experiment 2

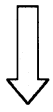
The effects of APM on neuronal activities in the extrapyramidal motor system were studied in the entopeduncular nucleus (ENT, a homologue of the medial pallidal segment of primates) in cats. The animals were kept anesthetized with nitrogen oxide throughout the experiments. Apomorphine was applied intravenously in increasing doses, which cumulatively doubled with each addition (5-640 $\mu\text{g}/\text{kg}$) (Fig. 3). The spontaneous firing rates of entopeduncular neurons, which were inhibited by electrical stimulation of the caudate nucleus, were biphasically affected by APM: at low doses (5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) spontaneous firing increased up to 140% compared to the control (Fig. 4b, Fig. 5A, 5Bb), while at higher doses (40-640 $\mu\text{g}/\text{kg}$) these activities decreased to about 70% of the control level in a dose-dependent fashion (Fig. 4c, Fig. 5A, 5Bc).

Neuronal discharges in ENT were inhibited by caudate stimulation for 170-480 msec. When

APM was administered intravenously, the duration of the inhibition was significantly prolonged even with low doses (5-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$). By further application the inhibition was prolonged dose-dependently, and at the final dose (640 $\mu\text{g}/\text{kg}$) the duration of inhibition attained to about 140% of the control (245-500 msec) (Fig. 6).

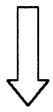
These results suggest the following two points: firstly there are direct and indirect effects of apomorphine on ENT neurons which may contribute to biphasic responses in spontaneous discharge rates; another suggestion is that APM may affect the pallidal function by modulating GABAergic transmission in the neostriatopallidal pathway.

In conclusion, functional disturbances of the basal ganglia, owing to dysfunction of the dopaminergic system, would be involved in producing disturbances of motility in childhood autism, such as rhythmic and tic-like involuntary movements, non-rhythmic chorea-like ballistic movement, and dystonic posturing of the feet, hands and fingers.



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

自閉症は、人々や周囲の状況と親しい触れ合いをもてない、コミュニケーションの目的で言語を使用できない、さらに特定の対象に固執し、その変化に強い抵抗を示し、行為が常同的パターンをとるなど特有の行動障害によって特徴づけられる。その病因と発症機構には不明な点が多いが、かつて主張された環境要因や両親の育児法など心因論的説明は現在は否定され、自閉症児の側にその病態機序が求められている。すなわち、症状の特徴は中枢性認知過程の障害と把握できるとして大脳皮質の発達の機能障害に病因を求める立場 9)、行動の発現機構である大脳辺縁系に病態があるとするいくつかの所見 2,7・10)、さらに自閉症児の睡眠リズムの未熟性や運動症状の特徴からセロトニン系、ドーパミン系、あるいはそれが作用する大脳基底核に障害があるとする指摘もある 7・14)。

大脳辺縁系は外環境からの情報が生体にとってどのような価値があるかを判断し、行動を選択したりあるいは変換するなど、行動の発現に関与する 20)。自閉症児の症状の発症機構に、動機づけ(motivation)の系としての大脳辺縁系、およびそれが行為(motor act)へ変換される大脳基底核への系路 19)になんらかの障害があるとの示唆は興味深い。われわれはその観点をおし進めるため、その背景をなす大脳辺縁系から大脳基底核への神経回路と機能を調べてきた。すなわち、大脳辺縁系からのインパルスが大脳基底核を通じてどのような運動に変換されるか 21)、大脳辺縁系の一部の機能的異常が可塑性に富む辺縁系内の回路を通じて、どのように全体の機能異常をきたすか 23)、について報告してきた。

大脳辺縁系と大脳基底核の機能に影響を与えて行動を修飾する生体アミンのさまざまな精神神経疾患における病態については近年急速に解明されつつある。パーキンソニズムにおけるドーパミン系の関与についてはいうまでもないが、精神科領域でも精神分裂病の病因の1つにドーパミン系の異常のあることを多くの研究者が指摘している 16)。また、多動や注意障害を主症状とする微細脳障害の病態機序にもドーパミン系の異常の存在することが示唆されている 15)。自閉症児は自閉的といわれる社会的人間関係の著しい障害を除けば、微細脳障害としての行動的特徴と神経学的所見をもつものが多く 13)、またその神経症状にはその独特の姿勢と歩行あるいは tic などの不随意運動を呈することから基底核機能の

障害も指摘されている 7・24)。そのため自閉症の発症機序にはカテコールアミン系の機能異常の存在することが従来から推測されてきた 14)。

以上の観点に立って、本報告では、まず動物にドーパミン作動薬を与えたときの行動の特徴、とくに常同行動を調べ、ついでその行動発現の機序を知る目的で、基底核ニューロン活動がドーパミン作動薬を与えたとき、どのように影響されるかを解析した。