

## 自閉症の発症予防における臨界齢に関する研究

1. 自閉症の臨界齢に関する臨床的研究
2. 学校生活など集団生活への適応と側頭葉病変の程度との相関—正常児や小児癲癇例のCTとの比較も含めて
3. 多動児モデルラットの生化学的研究
4. 大脳の発達とセロトニンニューロン：ラット視覚領皮質の発達期におこる—過性セロトニン入力
5. 脳幹から脊髄に下行する運動の非相反的・全汎的抑制神経機構  
(分担研究：小児期の成長・発達と養育条件に関する医学的、心理学的及び社会学的研究)

瀬川昌也<sup>1)</sup>、久留裕<sup>2)</sup>、高橋清久<sup>3)</sup>  
前田敏博<sup>4)</sup>、森茂美<sup>5)</sup>

**要約：**自閉症の症状の年齢依存性出現には背景にある神経系のレベルの他に、関連神経系の数および受容体の機能異常の存在も加味されることが指摘された。また、早期の扁桃核及びその外側の白質の障害が自閉症の症候を発現し得る可能性が示唆された。早期のドーパミン神経系の障害による多動に後シナプス過感受性が関与しているが、その機序は成熟脳での障害と異なることが示された。セロトニン神経系は発達初期に自身に受ける知覚入力と自身が持つ遺伝的情報により、大脳に部位特異的な臨界齢を持ちその入力系の発達に関与することが示された。延髄の一個の巨大細胞性網様核細胞の軸索は脊髄内で分岐多数の神経細胞に終止し運動を協調的に制御することが示唆された。

**見出し語：**自閉症徴候の年齢依存性、扁桃核、ドーパミン神経系、セロトニン入力、延髄巨大細胞性網様核細胞

### 総括

本研究班では自閉症の諸徴候の年齢依存性出現を神経系の発達と関連させ検討し、縫線核に病態の主座を求め、それに関連する上位及び下位神経系の異常活動が各症状を表わすとの仮説を立て、臨床及び基礎医学の両面から自閉症の

神経回路の解明を目指している。本年は以下の研究成果を得た。

瀬川は、一側尾状核に近接した軟膜下結節を有し、結節と反対側へ向く回転運動発作を示した症例の検討から、極少量のL-Dopa (0.5 mg/kg/day)はドーパミン神経受容体の後シ

1. 瀬川小児神経学クリニック Segawa Neurological Clinic for Children
2. 順天堂大学放射線科 Dept. of Radiology, Juntendo University
3. 国立精神・神経センター疾病研究第三部 Division of Mental Disorder Research, National Center of Neurology and Psychiatry
4. 滋賀医科大学第一解剖 Dept. of Anatomy, Shiga University of Medical Science
5. 旭川医科大学第二生理 Dept. of Physiology, Asahikawa Medical College

ナプス過敏症を改善させることを示し、この投与量で改善する自閉症の徴候の原因に、ドーパミン神経受容器後シナプス過敏症が関与していることを示唆した。また、64例の自閉症児を対象に、その特徴的徴候の頻度及び治療による反応性を初診時年齢別に検討した。その結果、従来、瀬川等が縫線核と青斑核に起因すると考えていた症候の中にも、病態を異にする症候が含まれていること、ドーパミン神経系由来と考えられる症候と同様に、二次的に出現した受容器の機能異常に起因することが示唆される症候のあることが明らかにされた。また、社会性及び言語に関連する初期症状の中では、言語表現に關与すると考えられる症候が治療により抵抗性を示すことが認められた。

久留班員は、132名の本態性及び症候性自閉症患者の頭部CT像を検索、うち96例に側脳室下角の変化を認めたことに注目した。これを正中線より下角損傷部中心までの距離が30mm又はそれを越す症例(I群)と30mm以内の症例(II群)に分けて検討すると、I型62例、II型34例であったが、自閉症児では約半数がII型、症候性自閉症ではほとんどがI型であった。これは、扁桃核が自閉症の徴候に密接な関係を持つことを示すとともに、扁桃核外側の白質に含まれる前交連や鉤状束の傷害によっても自閉症様徴候を示し得ることを示している。障害側の左右差と利き手との関係はなかったが、言語障害の強い例は、自閉症児ではII型に多くI型では少なかったが、高度言語障害例の病側は、II型では右側、I型では左側に多かった。これは、症候性自閉症でより顕著に認められた。以上の結果は、扁桃核又はその外側の白質の損傷は自閉症を発現し得るが、各々が固有の左右機能分化を持っていることを示唆し、病変の詳細な検討が重要であることを示している。

高橋班員は、新生仔期に6-hydroxydopamine(6-OHDA)を大槽内に注入したラットにおける脳神経ペプチド含量の変化を検討した。このようなラットは生後3-4週に一過性にアンフェタミン等psychostimulantで制御される多動状態を示し、その後学習能力の低下を来すことが知られている。本実験では25日目に検

索し、ドーパミン含量は線条体、黒質とも著明に減少、substance-Pは黒質で有意の減少を示したがMet-enkephalin含量には変化がなかった。Substance-Pの変化は成熟ラットでのDAアンタゴニスト慢性投与と類似し、線条体DA受容器の過感受性形成の表われと考えられるが、Met-enkephalinの態度は、その増加を示す成熟ラットと異なっていた。これには線条体DAニューロンのシナプス形成時期との関連が予想される。本実験は、6-OHDA投与前にdesmethyylimipuramineで前処置し、ノルアドレナリン系神経系に障害を与えず、DA系単独の障害をみている点、自閉症にみる多動の発現経過、また、それが極少量L-Dopaに反応することと対比し興味深い。

前田班員は、ラット大脳皮質視覚領野の生後発達とセロトニン入力との関係を観察した。セロトニン線維は、生後3日頃から、第17野に微細な線維を集中させ、生後7-9日にかけて第4層形成時と一致して一大週末集団を形成する。これは、仔ラットが開眼する14日に突然消失し、その後新たなセロトニン入力が始まる。この突然の消失は、生直後に片眼を摘出したラット、17野第4層細胞が増殖分裂する胎生15日にDNA合成阻害剤を投与したラットで観察したところ、前者では対側単眼視野、両眼視野と同等に摘出片眼に相当する単眼視野でセロトニン線維集団の形成、消失が認められ、後者では第4層たるべき層にセロトニン線維の集団が形成された。これは、発達過程におけるセロトニンの第一次入力は標的細胞(第4層細胞)に対する知覚入力や標的細胞そのものの変化に影響されない自律性の高いものであることを示す。従来の研究から、これは、セロトニン神経自身の受ける知覚性入力と自身が持つ遺伝的情報によることが考えられる。

森班員は姿勢筋の調節神経機構を除脳ネコを実験モデルとして解析してきたが、本年は、従来の電気生理学的手法に加えて化学的刺激法を導入し、除脳ネコにおいて脳幹から脊髄へ下行する姿勢抑制の実行系の一部を同定した。さらに異なる髄節に位置する複数の下肢伸筋及び屈筋支配 $\alpha$ 運動細胞に対して非相反的な抑制効果

を引き起こす単一の延髄出力細胞が存在することも見出し、また順行性神経標識物質である PHA-L を用いた免疫組織学的手法により、形態的側面からもこの成績を支持する結果を得た。

この形態学的な成績は頸髄レベルで得られたものであるが、基本的な組織構築は腰髄、仙髄レベルにおいても同様であると考えられる。従って一個の延髄巨大細胞性網様核細胞の軸索が脊髄内で分枝して数多くの脊髄内神経細胞に終止していることは動物やヒトの運動を協調的に

制御する上で極めて重要な機能的構築であることを示唆している。また姿勢の抑制減少も一つの Motor synergy の原型 (prototype) であると考えた場合、このような脳幹網様体細胞の軸索投射様式の特徴は電気生理学的に同定できた非相対的抑制神経機構あるいは全汎的運動抑制機構の存在を強く支持するものと言える。

この研究は自閉症児にみる協調運動障害は脳幹・中脳の神経系の障害によることが推論に実証的根拠を与えるものと言える。

## 1. 自閉症の臨界齢に関する臨床的研究

我々は自閉症の諸症状が年齢依存性に出現することに注目、それを病態と関連させ研究をすすめてきた。前年度は、セロトニン前駆物質である 5-ハイトロキシトリプトファンと、L-Dopa の効果を検討し、前者は主として年齢依存性に、5歳以下の低年齢児に使用した場合に有効であること、後者は、投与量に依存し、低量を使用した場合より有効であることを指摘するとともに、各モノアミン前駆物質投与により反応する症状が異なることを示し、セロトニン障害に由来する症状はより早期に出現するもの、ドーパミン障害に由来するものは遅れて出現し、それが後シナプス過敏症に由来する可能性を指摘した。

本年は、極少量 L-Dopa の中枢作用を、回転発作を伴う結節性硬化症の症例で検索し、さらに、自閉症の各症状の出現頻度を初診時年齢別に検討、各々の各種治療による効果を検索した。

### 1. 極少量 L-Dopa (0.5 mg/kg/day) の中枢作用について

#### 対象・方法

乳児期に點頭てんかん (IS) に罹患、ACTH により治癒したが焦点発作を残し、5歳時より右方回転発作を伴う複雑全汎発作に移行した結節性硬化症の一女児例について、極少量 L-Dopa (0.5 mg/kg/day) の投与前後に終夜

内山晃、野村芳子、瀬川昌也  
睡眠ポリグラフ (PSG) を施行し、L-Dopa の効果を検討した。本例は、CT 上、左側脳室前角に尾状核頭部に接し、視床線条体溝上に軟軟下結節を有しており、その回転発作は、結節の反対側を向き、4 mg/kg/day の L-Dopa で増悪、ドーパミン拮抗剤である Pimozide で一過性に改善することから、結節側線条体 (尾状核) のドーパミン受容器後シナプス過敏症が存在することが示唆されている (Tanaka et al)。

PSG は、島ら、瀬川の方法で行い、睡眠段階判定の為に脳波 3 チャンネル、眼電図、頤筋筋電図、心電図の他、左右の胸鎖乳突筋、腹直筋、上肢 2 筋、下肢 2 筋より表面筋電図を用い筋放電を記録し、腹直筋を含み上下肢筋に及ぶ連続した 2 秒以上の体動、Gross movement (GM) と、一筋に限局し、持続 0.5 秒以下の体動、twitch movement (TM) に分け、各体動の各睡眠段階 1 時間当りの出現数一睡眠段階別出現様式 (パターン)、REM 期の急速眼球運動 (REMs) 数に対する REM 期頤筋 TM 数の比、 $\text{ment TM sREM/REMs}$  を算出した。この比は、黒質・線条体でのドーパミン神経系の伝達 (活性) を表わすと考えられている (瀬川)。

#### 結果

極少量 L-Dopa 投与後回転発作は消失し、一般脳波所見も改善した。

PSGは、ドーパミン作動薬あるいは拮抗剤投与以前、GMはREM期での出現率が低下し、異常パターンを呈し、TMは左右ともパターンは正常であったが、異常高値を示していたが、4 mg/kg/dayのL-Dopa投与後症状の増悪とともにGMのパターン異常は増強、TMでは左右とも第1期の出現率が低下をみたが、他の睡眠段階では、結節と対側の右側四肢では軽度増加、結節と同側の左側四肢では低下を示した。Pimozide投与後、GM、TMともパターンの異常とともに数を減じたが、GMのパターンは、1期で低下、2-3期が相対的に高く、TMでは左右差が消失した。0.5 mg/kg/dayの極少量のL-Dopa投与によりGM、TMともパターン及び数は正常化した(図1)。ment TM sREM/REMsは、初めから高値を示し、4 mg/kg/dayのL-Dopaでさらに増加、Pimozideで低下、0.5 mg/kg/dayのL-Dopaで正常化した。

#### 考案

Tanaka等は、本例の臨床所見、4 mg/kg/dayのL-Dopa及びPimozideの効果、Ungelstedt等の実験との類似性から結節側尾状核にドーパミン受容器後シナプス過敏症が存在することを示唆した。この際、4 mg/kg/dayのL-Dopaは、結節側ドーパミン受容器には促進的に働いたが、対側ドーパミン受容器には抑制的に働いたと考えられる。これは、結節側のドーパミン神経系は、後シナプス過敏症により伝達亢進の状態にあるが、対側は何等かの機序で黒質線条体ドーパミン・ニューロンが活性を増しており、これに4 mg/kg/dayのL-Dopaはおそらくは前シナプス性抑制を尤らしたものと予想される。0.5 mg/kg/dayのL-Dopaは両側の後シナプス受容器に作用、或いは患側の後シナプス過敏症を改善させることにより、対側の反応性伝達亢進状態を改善させたと説明できる。

Uchiyama等は、この症例の他に両側或いは片側の尾状核に接した結節を有し、乳児期にISに罹患、幼児期に前方或いは後方への強直転倒発作を示す結節性硬化症の症例に、0.5 mg/kg/dayのL-Dopaを投与し、症状の軽快を

みている。結節性硬化症は、ISとともに自閉症を合併することの多いことで知られている。Uchiyama等の対象例にも自閉症又自閉症類似の症状を合併した症例をみたが、0.5 mg/kg/dayのL-Dopaは自閉症症状のうち多動、常同行動、パニックに効果をみた。これは前回の報告と一致し、これ等症状がドーパミン神経系の後シナプス過敏症に由来する可能性が重ねて示唆された。

#### 結語

極少量L-Dopa (0.5 mg/kg/day)は、線条体ドーパミン神経受容器の後シナプス過敏症を改善させることが示唆された。

## 2 自閉症諸症状の年齢依存性について—初診時年齢別出現頻度と治療効果の検討—

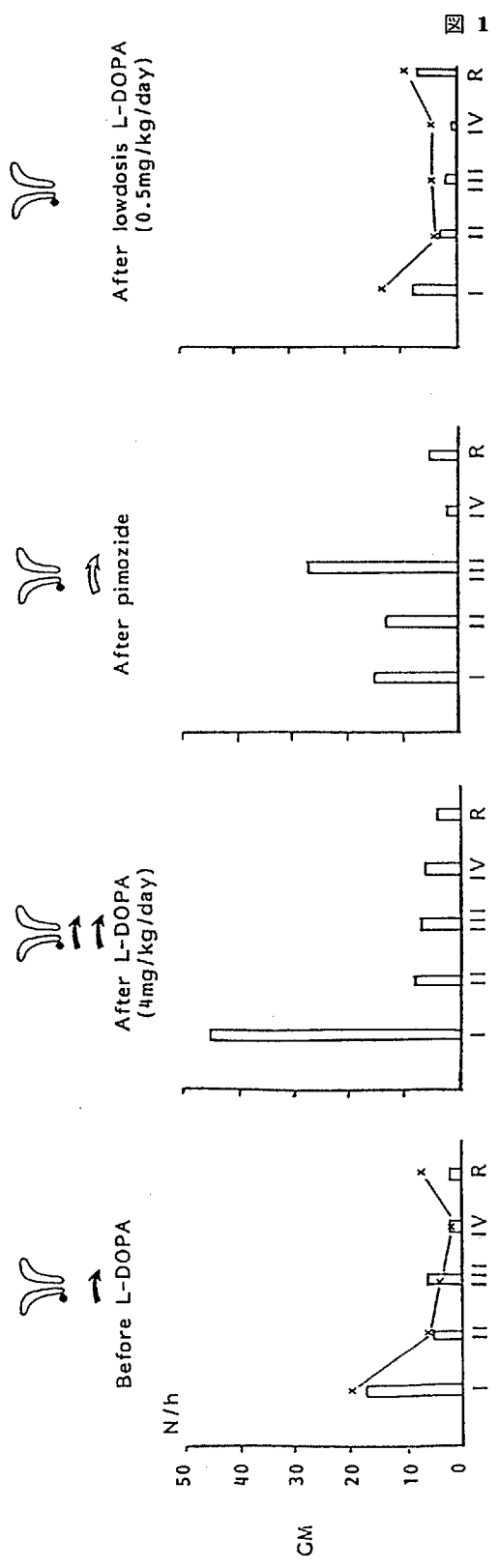
### 対象・方法

当クリニックに受診している自閉症児の中、詳細な経過観度ができた。3歳から12歳の間に初診した64名(初診3歳9例、4歳8例、5歳4例、6歳8例、7歳6例、8歳8例、9歳4例、10歳4例、11歳6例、12歳7例)を対象にした。初診時症状ではI群、新しい環境への順応の良否、こだわりの有無、特定の事象への過剰な反応、友人への関心の有無、II群多動、常同行動、III群、反響言語、独語、視線合うか否か、指差しの有無を調べ、1年以上の何等かの治療による個々の症状の改善率を初診時年齢別に検討した。

### 結果

各症状の受診時年齢別の頻度及び経過による症状の変遷を図2に示した。

I群の症候では友人への関心のなさが3歳台に最も多く、6-7歳台初診例などその頻度を減ずるが、8歳以後は、10歳台受診者を除くと50%内外の例に認められた。これに対し特定の事物への過剰な反応は、6歳以後の受診者に多かった。一方、新しい環境への順応障害は3歳台受診者に最も多く以後軽度に漸減傾向を示し、こだわりは、10歳台受診者など漸増傾向を示したが、初診時年齢による頻度の差は少なかった。II群に属する徴候では、多動は3歳台で最も高く、以後漸減するが10歳以後は再



● Right  
○ Left  
x Normal

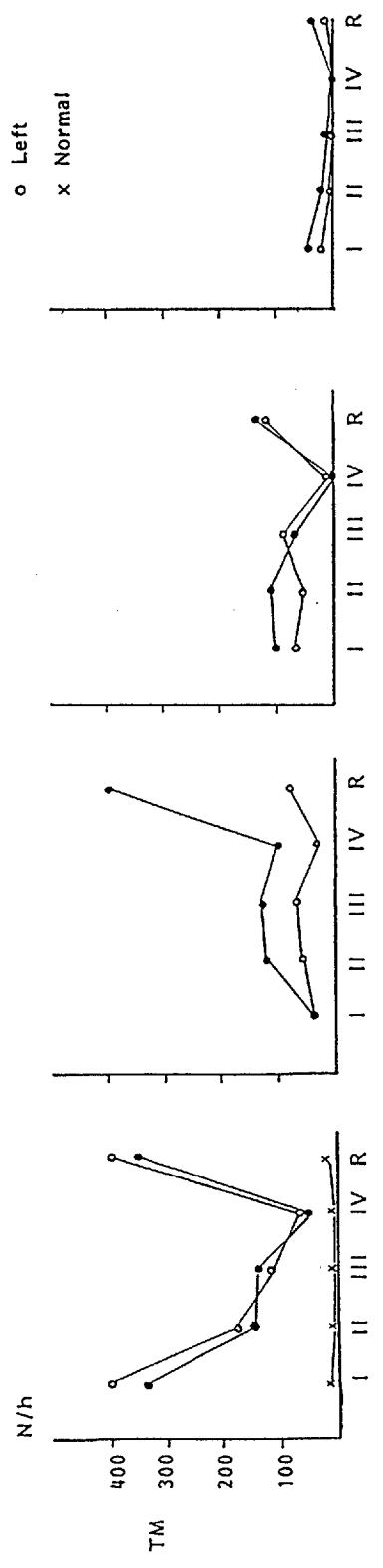
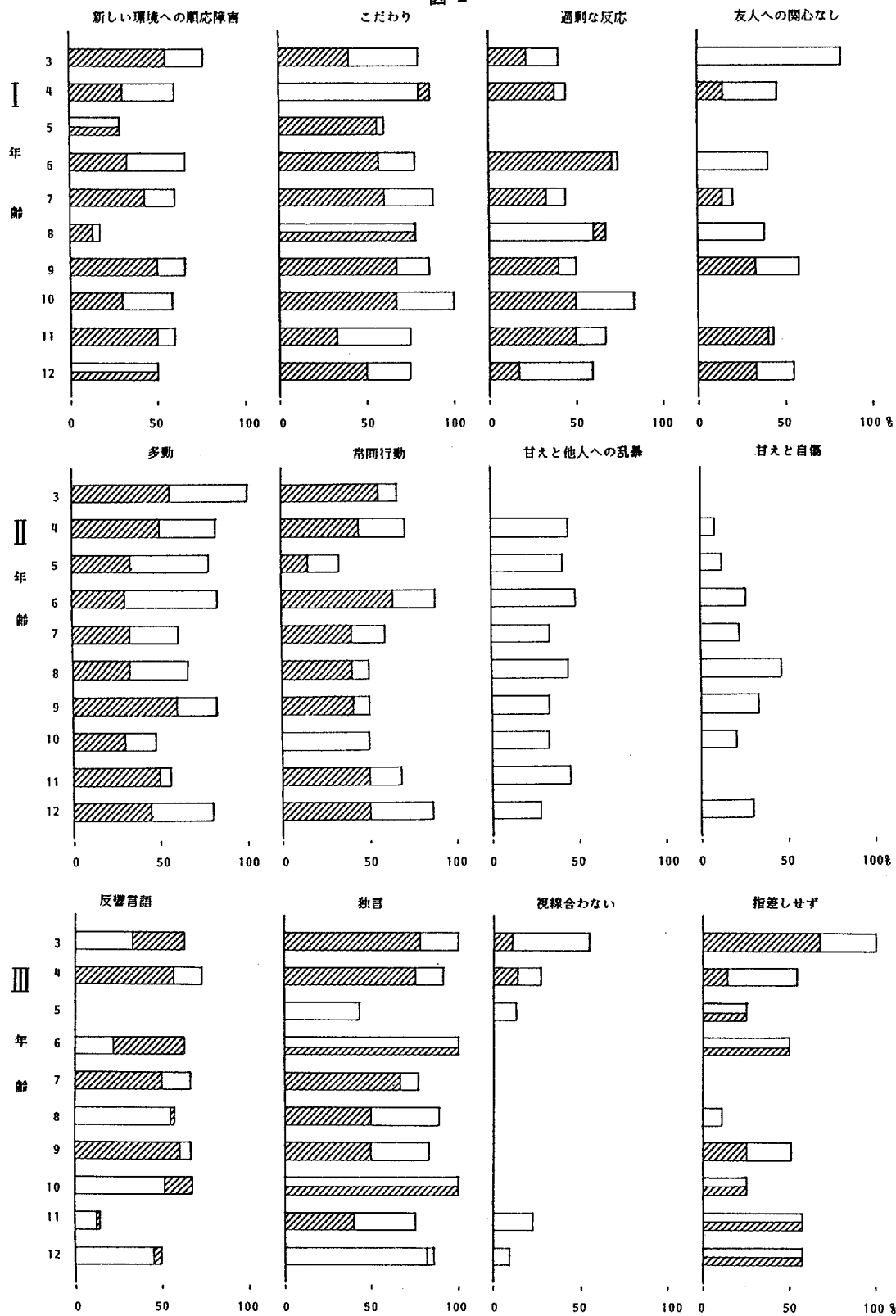


図 2



度上昇する傾向がみられ、常同行動にも程度は軽いがほぼ同等の傾向が認められた。頻度の上では、これ等2徴候に下まわるが、甘えと他人への乱暴は、初診時年齢4-8歳はほぼ同程であるが以後は高い方が少く、甘えと自傷は8歳に頂点を持つ、漸増漸減型を示していた。Ⅲ群の徴候では、視線が合わない、指差しせずの2者が年少例に頻度が高く初診時年齢が長ずるとともに低下、しかし、年長児では再び頻度を益すと云う分布をとるが、反響言語は7-10歳台初診者に多く、独り言は各年齢高率に僅かに初診時年齢が長ずるとともに減少する傾向を示した。

一方、図2上に斜線を付した棒グラフで示した。各年齢初診者の1年以上の治療経過後の症状出現頻度をみると、Ⅰ群の徴候では友人への関心のなさが6歳以下で有意に減少を示し、新しい環境への順応障害も低年齢初診者で治療による改善例が多い傾向が認められた。しかし、こだわり及び特定の事象への過剰な反応の2徴候の治療による改善率は前2者に比し少く、また、初診時年齢による一定の傾向は認められなかった。Ⅱ群の徴候では、多動と常同行動について治療による頻度の変化を検討したが、多動は6歳以下で50%以上の改善を示したのに対し、常同行動の改善例は少く、また、初診時年齢による差は少なかった。Ⅲ群の徴候では、視線が合わないは著明な改善を示し、指差しせずも4歳台初診例に改善例を多く認めたが、後者の10歳以後初診例には改善例は認めなかった。また、独言は初診時年齢に関係なく改善例を認めた年齢群、認めなかった年齢群が交錯していた。一方反響言語は、改善を示した例は少く経過とともにその頻度を増す傾向が認められた。

### 考案

自閉症の諸徴候の陽性率と治療による変化を初診時年齢別に検討した。その結果、徴候により初診時年齢が低い程高率に認められるもの(Ⅰ群の友人への関心のなさ、新しい環境への順応障害)、低年齢初診者に多く、年齢が長ずるに従いその頻度を減ずるが、学童期近傍から再び頻度を増すもの(Ⅱ群の多動、常同行動、Ⅲ群の視線合わない、指差しせず)、幼児期は

ほぼ同頻度であるが、10歳以後漸減傾向を示すもの(Ⅱ群の甘えと他人への乱暴)、7-8歳に頂点を持つ漸増、漸減型分布をとるもの(Ⅱ群の甘えと自傷、Ⅲ群の反響言語)、初診時年齢が長ずるに従い漸増するもの(Ⅰ群の特定の事物への過剰な反応)、初診時年齢による頻度の差に一定の傾向が認められなかったもの(Ⅰ群のこだわり、Ⅲ群の独言)が認められた。また、治療による頻度の推移をみると、その効果が低年齢初診者で著明であったもの(Ⅰ群の友人への関心のなさ、新しい環境への順応障害、Ⅱ群の多動、Ⅲ群の指差しせず)、年齢を問わず著明な改善をみたもの(Ⅲ群の視線が合わない)、年齢を問わず改善を認めたがその改善率は軽度であったもの(Ⅰ群のこだわり、特定の事象への過剰な反応、Ⅱ群の常同行動、Ⅲ群の独言)、経過により頻度が増加したもの(Ⅲ群の反響言語)に分けることができる。

我々は、自閉症の病因の主坐を縫線核におきそれより入力を受ける各レベルの神経系が、それぞれの成熟レベルに応じ、年齢依存性に特徴的な症状を表わすと仮定し、縫線核、青斑核由来の症状(A、B群)、これにドーパミン系、神経系が加わった症状(C群)、より高位中枢の加わった症状(D群)、と徴候を4群に分け検討している。この中、Aは睡眠、覚醒リズムを指しているが、今回のⅠ、Ⅱ、Ⅲ群は、それぞれB、C、D群の徴候となる。自閉症は、A群の症状で始まり、経過とともにB、C、D群の徴候が漸次出現すると考えられる。早期に発現する症状に比し、遅れて発現する症状は、より高次の中枢が関与するとともに、より多くの神経系が関与しているものと云えるが、前年の研究からC群の症状にドーパミン系のシナプスの機能障害が関与していることが示唆された。これは、ニューロンの早期の障害に二次的に発現した受容器障害が遅れて発現する症状に加味されていることを示唆している。

今回の検索結果からこれ迄B、C、D群に入っていた徴候の中でも、徴候により態度を異にすることが見出された。Ⅰ群(B群)の中では友人への関心のなさは低年齢者に頻度が高く、早期の治療が有効であること、また、動物実験

から社会性と縫線核群との関係が重視されていることから、縫線核の障害が主役をなすものと考えられる。他の3徴候は、これと異なる態度を示しており、病態を異にするものと云える。これ等3徴候は、私共は自閉症の持つ優れた記憶力に起因する症状と相論しており、青斑核からの上行枝の一つ dorsal bundleの障害による徴候との類似性に注目している。自閉症には、青斑核自体の障害に起因する二次的小頭症等がみられないことから、青斑核障害は二次的なものと考えられる。従って、新しい環境への順応障害を含む3徴候は、縫線核とともに青斑核の二次的障害を加味したものであり、縫線核由来の症状と異なる態度をとるものと云える。また、特定の事象に対する過剰な反応は、年長例に頻度が高いことから、受容器機能障害の関与、あるいは、II群(C群)と同様にドーパミン系の関与も考える必要がある。

前年の研究からII群(C群)の症状は、極少量のL-DOPAが有効であり、本年の研究からその背景にドーパミン神経受容器の後シナプス過敏症が関与していることが示唆された。II群の徴候の動態は、ドーパミン系神経系の発達過程を背景として説明することが可能であるが、四徴候間、特に多動と常同行動と他の二徴候の

間に差が認められる。これは前2者が比較的ドーパミン系が単独に関与する症状であるのに対し、後2者には、縫線核及び青斑核の動態が加わったものと解されるためと考えられる。

III群(C群)は、高次中枢の関与する徴候であるとともに、言語機能の基礎的行動も含まれる。今回の研究から、視線が合わないことは、I群(B群)に属すべき徴候であり、指差しをしないことは、それに順ずるもの、縫線核-視覚中枢系の関与が考えられる。言語に直接関与する反響言語、独言は、左右半球の機能分化の障害等高位中枢の異常に起因することを論じてきた。これは今回の研究から、これ等特に反響言語が比較的年長例で出現し、治療経過とともにかえって頻度を増すことから予想される。しかし、高次中枢には縫線核、青斑核以外に辺縁系の関与も考える必要があり、その病態はより複雑であることが予想される。今後、症状の詳細な分析が必要と云える。

#### 結語

自閉症の諸徴候の頻度、推移を初診時年齢別に検討し、それ等が年齢依存性があり、それが背景にある神経系の差に由来する可能性が示唆された。

#### 文献

1. 瀬川昌也：睡眠中の体動—その神経学的意義。神経内科，22：317—325，1985
2. 島 史雄，今井寿正，瀬川昌也：不随意運動疾患の睡眠中の体動。臨床脳波，16：229—235，1974
3. Tanaka et al. : Epileptic seizure with rotational behavior in tuberous sclerosis-pathophysiological consideration. Folia. Psychiatr. Neurol. Jpn., 37:331, 1983
4. Uchiyama et al. : Trial of minimum dosis of L-Dopa (0.5mg/kg/day) on intractable epilepsy associated with tuberous sclerous sclerosis. Folia. Psychiatr. Neurol. Jpn. vol. 42, 1988 (in press)



## 2. 学校生活など集団生活への適応と側頭葉病変の程度との相関—正常児や小児癲癇例のCTとの比較も含めて

### はじめに

自閉症児および自閉症様の症状を示す小児のCT像を検討した。これらは瀬川小児神経学クリニックより依頼されCT検査が行なわれた132例で、そのうち96例に側脳室下角の変化がみられた。その変化と解剖学的な位置関係については、以前に報告した。その変化をふまえ、正常例や小児癲癇例のCTで見られる側脳室下角の特徴を検討し自閉症児のCT像と対比した。今回は言語発達の遅延、利き手等臨床症状について対応しながら比較検討した。さらに自閉症児の教育のし易さとCT所見との関連を比較する目的で、知能障害があるかを検討した。その程度とCT所見を比較検討した。

### 対象、方法

昭和54年11月から62年1月までに、瀬川小児神経学クリニックにて臨床的に自閉症ないし自閉症様傾向を持つと診断された132例が対象で(表1)、96例に一侧または両側の側脳室前壁に小損傷を示す限局性拡大を見た。その変化をトレースし縮小率を換算し正中から損傷部中心までの距離を測定した。30mmを基準線にし、それより内側にCT上の変化のあるものをII型、30mmを含めて外側にあるものを

表 1: 側脳室下角部のトレースが可能で病変が指摘できた96例の年齢、性別(96例、101CT検査)

	男性	女性
0~5才	27 (28)	10 (11)
6~10	34 (34)	5 (6)
11~15	11 (12)	4 (4)
16~20	5 (6)	0
TOTAL	77 (80)	19 (21)

I型とした。基準線の内と同時に外側にも病変のある症例は便宜上I型にいった。

このように分類をしたのには次のような理由があるからである。成人の扁桃核は正中より30mmを越えるものはない。まして乳幼児や小児ではこれを越えないからである。すなわちII型は扁桃核に病変があることを示している。

谷口克己、久留裕、住江寛俊、浦上信也、瀬川昌也

### 結果

CT上96例に側脳室下角前壁の限局性の拡大が見られた。そのうち5例に2回CT検査が行なわれている。30mm線で分類してみると、純粋に扁桃核のみの病変を持つ例は少なく、その外側にある白質も含めた広範な損傷がある場合が多い。

この96例のCTをI型、II型に分類すると(表2)、I型は62例(約 $\frac{2}{3}$ )、II型は34例(約 $\frac{1}{3}$ )であった。

表 2: CT上主病巣の、正中からの距離(30mm線を基準にした分類)

	I型	II型
0~5才	24	13
6~10	22	17
11~15	11	4
16~20	5	0
TOTAL	62	34

これをさらに自閉症と自閉症様の症状を持つ例に分けると(表3)、自閉症児は病巣が内側のみにある例が約半数を占めている。それに反し自閉症様例ではほとんどがI型で、主病巣が内側のみにあるものはわずかである。

表 3: 自閉症児と自閉症様症状を持つ児のCT上の特徴

	I型	II型	計
Autism	33	28	61
Autistic	29	6	35
計	62	34	96

このことは扁桃核がこの病態と密接な関係を有し、主病巣となっている可能性があることを示している。さらに自閉症様症状を示す例においてI型が多いことより外側の構造も症状発現に関与している。

また扁桃核外側にある前交連線維や鈎状束などの白質が傷害されても自閉症様の徴候を示しうることを示唆している。

正常小児のCTは30例について側脳室下角を自閉症と同様にトレースし、検討したが(表4)、拡大を示すものは2例のみでAmmon

horn damage 様の限局性拡大である。扁桃核の障害を示す形は一例も見られなかった。

表 4: 正常児の側脳室下角の変化

拡大 +		拡大 -	合計
Damage of Ammon horn	Damage of Amygdala		
2	0	28	30

小児癲癇例では 32 例中、アンモン角の損傷を示す限局性拡大は 16 例に見られた。側脳室下角に変化の見られない症例は 11 例もあり、けいれんの病巣がアンモン角ばかりでなくその他の場所が原因でも起こりうることを示している。(表 5) しかし扁桃核に損傷のある例は見られなかった。ただ自閉症に癲癇を合併する例もあり、自閉症の CT にてアンモン角の検討をする必要があると思われる。

表 5: 小児癲癇例の CT 所見 (側脳室下角の変化)

Ammon horn の損傷			
+	±	-	合計
16	5	11	32

### 考察

自閉症児の CT 所見は過去に指摘されてきており、側脳室拡大の左右差や、下角の拡大とされてきたが、我々は側脳室前角の限局性拡大を注目した。その拡大は、それに接する、またはその近傍の脳実質の損傷を意味し、扁桃核の損傷を意味する。さらに表 2 で見られるように I 型が多いことから、扁桃核の外側にある白質(前交連、鉤状束など)の損傷でも自閉症様の徴候を示しうるということが推測される。自閉症様の患児では I 型が圧倒的に多く、扁桃核外側の諸構造が自閉症の多彩な症状に関与していると思われる。

利き手は言語中枢の優位半球を決定するのに大切な問題である。カルテ上利き手ははっきりしているもの 56 例を選び、CT 上の所見との関連を見てみたが、表 6 のごとくその関連性ははっきりせず、不明瞭であった。

表 6: 自閉症児の利き手とその CT 像との関係

利き手	CT 上変化のあった側			計
	右	右左	左	
左利き	5	4	4	13
左利き⇄右利き	1	2	2	5
両手利き	7	2	3	12
右利き決定の遅延	2	5	4	11
完全な右利き	6	2	7	15
計	21	15	20	56

さらに優位半球を示す反響言語と CT 上所見のあった患側を関連づけてみると、有為な結果が得られたかもしれない。

表 7: 言語発達遅延と CT 像

a). 自閉症 I 型				
言語発達遅延の程度	右	右左	左	計
軽度発達遅延	0	1	3	4
中等度	5	1	2	8
高度	1	0	3	4
計	6	2	8	16

b). 自閉症 II 型				
言語発達遅延の程度	右	右左	左	計
軽度発達遅延	0	0	1	1
中等度	4	4	1	9
高度	4	0	1	5
計	8	4	3	15

表 8: 自閉症様患児の言語発達遅延と CT 所見

c). 自閉症様 I 型				
言語発達遅延の程度	右	右左	左	計
軽度発達遅延	0	1	3	4
中等度	0	0	2	2
高度	0	1	0	1
計	0	2	5	7

d). 自閉症様 II 型				
言語発達遅延の程度	右	右左	左	計
軽度発達遅延	1	0	0	1
中等度	2	0	0	2
高度	1	0	0	1
計	4	0	0	4

言語発達遅延ないし障害は、自閉症において大切な臨床症状の一つであるが、この程度を 96 例中 42 例に絞って検討した(表 7、8)。これは CT 検査時の年齢を 5 才から、治療による修飾をなるべく防ぐために 10 才までとし、選別した。程度は高度、中等度、軽度とした。軽度遅延はある程度の会話が可能で二語文ないしはかなり多数の単語が出るものとし、高度遅延は 5 才までに単語さえ消失してしまったものとした。

中等度遅延はその中間である。表7で見られるように、自閉症ではCT上病変が内側にあるもの(II型)に高度言語障害が多く、I型はより軽い。ここでCT上の病側を加味してみると、II型は右に多くI型は左に多いことが分かる。自閉症様患児で見ると(表8)、さらにこの特徴は明瞭となる。このCT上の病側とそのほかの臨床症状と、おなじように分類してみると有意義であろう。

知能障害とCT上の所見との関連は、表9で

表9: 自閉症、自閉症様症状を示す患児のCT所見と知能障害(MR)  
(5から10才まで)

	Autism		Autistic		合計
	I	II	I	II	
MR (+)	7	4	0	3	14
MR (-)	2	2	4	0	8
不明	7	9	3	1	18
計	16	15	7	4	42

示すごとく、さしたる特徴は得られなかった。今後は hyperactivity, stereotypy, selfmutilation等と、CT所見の関連を調査したい。

### 3. 多動児モデルラットの生化学的研究

渡部修三、市川宏伸、高橋清久

自閉症と並んで小児期の生物学的基盤を持つと見なされている症候群に多動児症候群(HYPERACTIVE CHILD SYNDROME)あるいは注意欠如障害(ATTENTION DEFICIT DISORDER WITH HYPERACTIVITY)がある。活動性が高く落ち着きが無く、注意の持続が短く集中困難で転動くし易く、衝動的で感情不安定などを特徴とし“落ち着きのない子”、“学習障害児”として、教育界、小児精神科領域で注目されてきている。アンフェタミンやメチルフェニドトなどの中枢刺激剤が健常者の場合と見かけ上逆の作用をし、これら多動状態や学習障害の症候を改善することが知られており、この症候群の機序を考える上で示唆的である。その疾病動物モデルとして、1976年 Shaywitzらによって提唱された新生仔期6-ヒドロキシドーパミン(6-OHDA)処置ラットは現在の段階での最も妥当なモデルとして評価されつつある。生後5日目に、デスマチルイミプラミン(DMI)の前処置後6-OHDA処置を受けて発達途上にあるドーパミン(DA)神経終末が選択的に傷害された仔は生後第3週から第4週へかけて一過性に locomotor activity が昂まり、T-maze performance や shuttle-box learningなどに示される学習障害が認められる。多動児においてその症候を改善させるアンフェタミンなどの中枢刺激剤によってこれらのモデル動物の症候もまた改善されることが特徴的である。

これらモデルラットの示す特異的な一過性の多動状態とアンフェタミンの逆説的効果の生化学的及び受容体学的背景を探ることを目的に、locomotor activityを主として作動させていると今のところ考えられている中脳辺縁領域と前頭葉皮質及び錐体外路中枢の新線条体などについてDAシステム及びそれと直接間接に関連を持つと考えられるシステムについて検索を行なってその特性に関してこれまで発表してきた。しかし、我々のデータも含めてこれまで得られて来たいわゆる古典的神経伝達物質関連のデータのみではこのモデルラットの行動特性を充分には説明し得ない。その生理作用について解明が進みつつある神経ペプチドの関与も考えに入れる必要があると思われ、今回我々は主として中枢DA系との直接間接の関与が考えられているものを中心に検索を挙げつつあるので得られてきている所見の主なものについて報告する。

#### 方法

##### 1) 動物

Sprague Dawley 新生仔を生後1日以内に1母親ラット当たり10匹に調整。生後5日齢日にDMI(20mg/kg, i.p.)前投与後100μg 6-OHDAを大槽内注入した。25日齢、35日齢、70日齢に頸椎脱臼させ15℃のcold box内で迅速に脳部位を取り出し、分析まで-8℃下に保存した。試料調整には雄性ラットのみを用いた。

ii) カテコールアミン及びインドールアミンの生化学測定

チョップした各細胞標本を超音波破碎してホモジネートを作製し過塩素酸抽出したものについて、カテコールアミン測定には3,4-ジヒドロキシベンジルアミンを、インドールアミンについてはジヒドロキシヒドロミンナム酸を内部標準物質として、電極式検知 体高速液体クロマトグラフを用いた。

iii) Met-enkephalin, CCK-8 及び substance P 含量の測定

Met-Enkephalin と substance-P は I N 酢酸、CCK は蒸留水を用いて 95℃ で加熱した後、超音波して遠沈後その上清を試料として用いた。測定は R I A 法によりそれぞれの特異的な抗体を用い、リガンドとしては [3H]-Met-Enkephalin, [1251]-CCK-8, [1251]-Tyn-Substance P を使用した。

結果と考察

6-OHDA 100 μg 処置による DA 量の変化は Table-1 に見られる様であり、重要で広範でありかつ持続的である。成熟ラットにみら

Table-1

DOPAMINE CONTENTS AFTER NEONATAL 6-OHDA/DMI

		25 days of age	120 days of age
striatum	control	85.0 ± 1.5 (6)	99.8 ± 3.3 (6)
	treated	1.0 ± 0.3 (10)	1.4 ± 0.3 (6)
meso-limbic area	control	26.1 ± 1.6 (6)	41.6 ± 0.6 (8)
	treated	2.5 ± 0.4 (10)	4.6 ± 0.9 (6)
frontal cortex	control	0.4 ± 0.1 (6)	0.7 ± 0.1 (6)
	treated	0.2 ± 0.0 (10)	0.3 ± 0.0 (6)
ventral midbrain	control	7.1 ± 0.5 (6)	4.6 ± 0.2 (6)
	treated	2.7 ± 0.3 (10)	1.5 ± 0.1 (6)

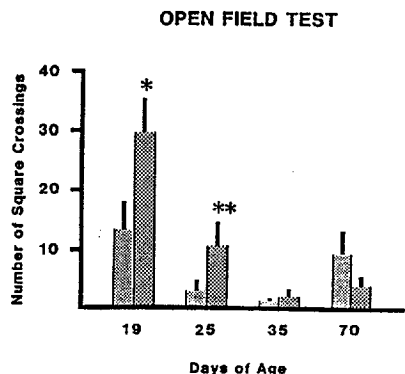
( ng / mg protein )

ventral midbrain contains substantia nigra and VTA.

れるシナプス結合の形がまだ殆ど形成されていない発育初期の段階で前シナプス成分の正常な発育が停止した状態にあると見なせる処置群ラットの DA 受容体は、線条体においては  $K_D$  に変化なく  $B_{max}$  が増加して supersensitive であるが、中脳辺縁領域全体ではこれに反し hypo- あるいは eu-sensitive であり一様でない。これは処置時の各部位の幼体発生段階の差によるのかも知れない。こうした状態にある処置ラットは DA に supersensitive な状態

にあることは確かなので、中脳辺縁領域の細構造について検討し直してみる必要がある。6-OHDA 100 μg 処置の場合の locomotion は Fig-1 に示すごとくであるが、この多動の

Fig.-1



程度及び接続期間は処置量に左右される。ハロペリドールなどの DA アンタゴニストはこの多動への抑制効果にも影響を与え得ない。中枢神経系の一旦完成した成熟ラットにおける DA 潤渇や DA 系の前シナプス成分の破壊は DA 受容体の up-regulation を生じさせるが、行動的にはむしろ hypoactive になることが知られており、DA の潤渇状態がそのまま hyper-locomotion につながる訳ではない。発達初期の段階で DA システムの前シナプス成分の発育が停止されたことで、正常発育があれば DA システムと直接間接に関わりを持つことになる他のいろいろのシステムに惹き起こされる変化の総体の結果と考えられる。この多動の一過性であることもいろいろのシステムがそれぞれの発育を遂げつつある平衡状態へ達していくことの表現なのであろう。1982 年このモデルについて主として行動薬理的に取り組んでいる Seiden らのグループがセロトニンアンタゴニストの methysergide が 6-OHDA 処置ラットへのアンフェタミンの多動症状改善効果に部分的ではあるが用量依存性に拮抗することを見出し、この改善にはアンフェタミンがセロトニンシステムの神経伝達に促進的に作用することが含まれることを示唆した。我々のデータではまだ多動状態にある 25 日時点から線条体のセロトニン量に増加が見られた。又なお

preliminaryな結果であるが3H-ketanserin結合では線条体と中脳辺縁領域でBmaxが増加していることがうかがわれた。Stachowiakらは新生仔ラットに6-OHDAによるDAニューロンの選択的破壊を行ない、1-8カ月後に線条体でセロトニン取り込み増加所見と合わせてセロトニンニューロンのsproutingによるhyperinnervationが生じていると意味づけ、Luthmamらはこれを免疫組織化学的にも確認した。彼等は線条体のみが生じているとして中脳辺縁領域あるいはその細構造についての検討はしておらぬが、Seidenらの、及び我々の所見と方向を同じくするものと考えられセロトニンシステムの間与は充分可能性がある。しかし、Seidenらの行動薬理的データからも明らかな様にこれは部分的でありこれのみによる説明にも無理がある。多動状態にある生後25日、多動のおさまった35日、成熟した70日の3時点でDA関連ペプチドの変動を調べると、Met-Enkephalinについては、線条体のみで35日以降に増加が見られ、成熟ラットでDAアンタゴニストによるDA受容体遮断が黒質線条体路の破壊に引き続いて生じる変化を時間的ずれはあるものの同方向の変化を示した(Fig-2)。CCK-8については中脳辺縁領域のみ3時点を通じて低下が明瞭であった(Fig-3)。

Fig.-2

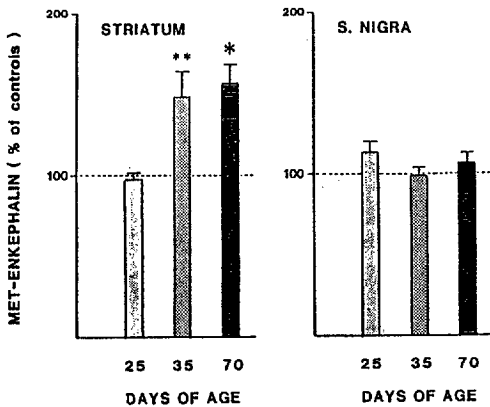
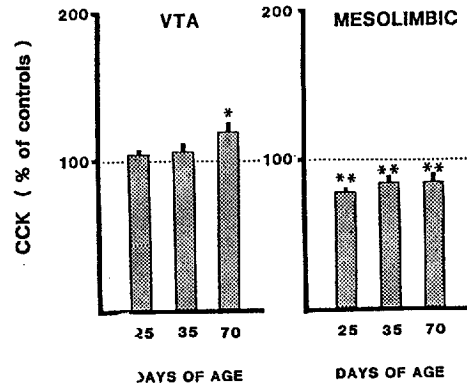
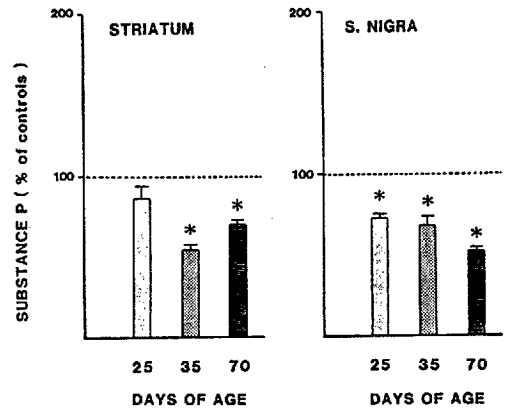


Fig.-3



成熟ラットでの場合は報告の変化の方向がさまざままで一定していない。substance Pについては黒質では3時点で、線条体では35日以降の2時点でもともに低下が見られた(Fig-4)。

Fig.-4



この黒質での変化は成熟ラットにDAアンタゴニスト慢性投与した場合と同方向の変化である。これらペプチド含量の増減が意味するものがまだこれらデータのみでは不明であるし、これらペプチドの生理作用についてまだ解明されていない部分が多いので、モデルラットの行動特性とすぐ結びつける訳にはいかないがこれらペプチドを含むシステムとDAシステムとの神経解剖学的関連を考えると興味深い所見であり、更に検索を進める必要がある。

#### 4. 大脳の発達とセロトニンニューロン：ラット視覚領皮質の発達期におこる一過性セロトニン入力

##### はじめに

脳の発達にアミンニューロンが何等かの関係を持つであろうことは長年考えられて来た<sup>1,2)</sup> 実験的に多くの研究がある(1, 2参照)。しかしながら、両者の関係は最初考えられた程単純なものではなく、より質的、機能的に脳の発達と絡んでいると思われるようになって来た<sup>1,2)</sup> したがって今、もっとも必要とされる情報は、脳の種々の領域で、如何なる発達段階に、如何なるニューロンあるいはニューロ鎖の発達に、アミン性入力に関係を持つかについて、個々の詳細な事実の観察である。

初期の発達段階に大脳皮質へ入力を送るアミンニューロンとしては、ノルアドレナリン(NA)とセロトニン(5HT)を含有するニューロンがある。その5HT入力が体性知覚野の発達期にバレル様構造を形成することを見出し報告して来た<sup>3,4)</sup> これが知覚性機能の発達と関係するものであるなら、同様な現象は他の特殊知覚野にもみられる筈である。

本研究では、ラット視覚野の生後発達とセロトニン入力の詳細を形態学に追求するとともに、受容細胞、視覚入力との関係についても窺うことを目的とした。

##### 材料と方法

ウイスター系ラットの生後1日から3週までを用い、正常、生直後片眼摘出、妊娠15日にメチルアゾキシメタノール(MAM)20mg/kgを投与したものの視覚領第17野における5HT線維および終末を観察した。5HTの証明は免疫組織化学によった。

##### 結果

###### 正常ラットにおける5HT入力

視覚領分野17に発達すると思われる後頭皮質の部分に進入する5HT線維が、特異な像をはじめてみせるのは生後3日目である。

この時期の後頭皮質は皮質板とその下層にあ

前田敏博、藤宮峯子、舟橋厚、木村宏  
る皮質下板とで形成されている。皮質板は未熟な神経細胞が密に接着して上皮様の構造をとっており、皮質下板は皮質板より遊離し発達途上にある神経細胞より成っている。

生後3日になると、非常に微細な5HT線維と終末様構造とが皮質板の深層に密集して薄い層をなして見えるようになる。その頃その外側、内側に接する皮質(分野18に発達すると思われる)の皮質板には、粗大な5HT線維がかなり深く進入している。

5日以降、皮質板深層の微細5HT終末は増加を続け、非常に濃密な帯状終末群としてこの領野だけが周囲から浮上って見える。

皮質板深層の細胞は発達して9日迄には第4層の顆粒細胞として区別されるようになるが、5HTの濃密な終末線維叢はこの層と一致してみられる。

分野17の第4層に一致するこの濃密な微細終末集団は生後2週間持続するが、生後14日になると全く消失する。その後の第4層には疎に走る5HT線維がみられるが、他層よりはかえて稀薄となる。

ラットの分野17は機能的に内側の単眼性領野と外側の両眼性領野とに分けられるが、第4層にみられる初期5HT終末線維叢の密度はやゝ外側が大きいように見える。

###### 片眼摘出ラットにおける5HT入力

左眼を生直後摘出したラットで生後7日以後、右側後頭皮質を対側と、あるいは右側視覚領野内の内側と外側を比較したが、大きな変化を認め得なかった。また生後14日の消失に関しても正常なものと同様に起った。

###### MAM処理ラットにおける5HT入力

妊娠15日にMAMで処理されたラットの後頭皮質では第2, 3, 4層の細胞が脱落あるいは配列異常を起している。とくに第4層の細胞脱落が著しい。

そのような場合でも、視覚領野における5 HTニューロンの初期入力には正常の如く起り、細胞脱落の著しい第4層に濃密な終末線維叢を形成する。

### 考察

今回研究対象とした視覚領第17野においても、先に観察した体性知覚野<sup>4)</sup>と同様に特異な5 HT入力のみがみられた。しかも体性知覚野における一過性の5 HT終末集団が周辺部に向けてやゝなだらかな広がりを示したのと異り、分野17における終末集合は、はるかに濃密であり、かつ厳密に本分野に限られている。これはラット・マウスの体性知覚野が運動野と重複していることに関連しているものと思われ、5 HT入力がとくに知覚性機能の発達に深いかゝわりを持つとする考えを支持するものである。

ラットは耳側網膜の一部で両眼視を行い、大部分の網膜は単眼受容である。しかし分野17に至ると外側 $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ のかなり広い領域が両眼性となる<sup>5)</sup>一過性5 HT入力の集中はこの領域に全く同様に起るが、密度に関しては若干の違いがあるように見える。もともと、第4層の顆粒細胞そのものは単眼性入力を受けるものであるから、発達途上にある第4層細胞への5 HT入力は単に視覚入力との関係においてのみ意味のあるものではなく、その後の皮質カラムの機能的発達と関係すると考える方が考え易い。5 HT入力の密度差は、第4層以降のシナプス形成の質的違いを反映しているとも考えられる。

ラットは生後14日目に開眼する。それと時を同じくして第17野に集中していた5 HT入力は劇的に消失する。先に報告した体性知覚野における同様な現象は、集中していた終末が分散することによって起るものと考えられた<sup>2)</sup>これを今回の視覚領野の現象と合せ考えると、この5 HT入力の消失は2つの現象が組合さったものではないかと思われる。1つは分散による見かけの消失であり、他は真の終末消失である。体性知覚野では前者が、視覚領野では後者がより大きな部分を占めていると考えることができる。それ程17野におこる一過性集中は濃密であり、またその消失の度合は激しい。

体性知覚野の第4層形成時にみられる5 HT終末は非対称性シナプスを作っている。視覚領野の発達期に集合する一過性5 HT終末はシナプス構造を持つものであろうか。電子顕微鏡での観察が未だされていないので不明であるが、どちらにしても非常に興味深い問題である。5 HT終末の一過性集合、消失に2種類があるとすれば、機能的な違いとそれを反映した微細構造の違いがある可能性があるからである。

開眼と同時に消失および分散する一過性5 HT終末の動きは視覚入力に依存しているように見える。しかし、片眼摘出されたラットの第17野における5 HT入力の変動は、対照側の皮質と比べても単眼性、両眼性領域を比べても何等違いはみられなかった。したがって眼球よりの視覚入力は直接関係しているとは思えない。その後の視覚領野のシナプス形成が視覚入力に依存していることはよく知られているので、逆に5 HT終末が消失することに意味があるとも考えられる。アミンニューロンがシナプス形成の速度を遅らせるとする実験結果<sup>6)</sup>はこの観点からすると面白い。

DNAの合成を阻害するMAMを妊娠15日に投与すると、視覚領野の第4層以上の細胞の発生配列に障害をもたらす<sup>7)</sup>本研究においても、しばしば第4層の細胞数が減少し稀薄にみえる視覚領野を観察した。その場合でも5 HT終末の一過性集中はその細胞稀薄または脱落層におこった。つまり初期の5 HT入力は、受容側の細胞の消失あるいは異常位置とは無関係におこっているように見える。一般に入力線維は受容側に依存して終末するとされる。アミン性入力も原則的にこの法則に従い、種々の実験的発達異常動物脳にみられる成熟アミン性入力は異常な位置をとるのが普通である。

本研究によって、知覚性皮質における第一次受容ニューロンである第4層顆粒細胞の層形成に5 HT入力が強く関与することがさらに確認された。この濃密な入力は一過性であり、知覚入力に先行しておこる。さらにこの入力は知覚性入力や顆粒細胞の行動にはあまり影響されず自らの持つプログラムに従って集中、分散、消失を行うものようである。これが遺伝的情報

によるものか、5HTニューロンへの入力によるものかは今後明らかにされるべき問題であろう。いずれにしても、この現象がラットで生後2週間におこることが重大である。ヒトの出産時はラットの生後1週ごろに匹敵するとされる。したがってヒトの脳の発達においても、生後ア

ミンニューロンの大脳皮質への入力は2相性の発達を行っていることが強く示唆される。発達初期に出現し、一過性に集中、分散、消失するアミン性入力はおそらく、知覚性以外の皮質にも多少ともおこっていることと思われる。

## 文献

1. 前田敏博：モノアミン系と脳の発達、生体の科学、34, 91-98, 1983
2. 前田敏博：アミンニューロンと神経発生、病理と臨床、3, 948-954, 1985
3. Fujimiya et al. : Early development of serotonin neuron in the rat brain as studied by immunohistochemistry combined with tryptophan administration. Brain Dev. 8, 335-342, 1986
4. Fujimiya et al. : Postnatal development of serotonin nerve fibers in the somatosensory cortex of mice studied by immunohistochemistry. J. Comp. Neurol., 246, 191-201, 1986
5. Sefton, A. J. and Dreher, B. : Visual system. in The rat nervous system. Academic Press, 1985
6. Parnavelas, J. C. and Blue, M. E. : The role of the noradrenergic system on the formation of synapses in the visual cortex of the rat. Dev. Brain Res., 148, 73-87, 1982
7. 松谷天星丸：小頭症モデル、神経進歩、23, 872-884, 1979

## 5. 脳幹から脊髄に下行する運動の非相反的・全汎的抑制神経機構

### 目的

私どもは筋緊張の抑制に関与する神経機構を除脳ネコや覚醒無拘束ネコを実験モデルとして電気生理学的手法及び神経解剖学的手法を用いて解析してきた(7, 8, 9, 15)。その結果、脳幹から脊髄へ下行する姿勢抑制の実行系として以下の3点を解明できた(図1A参照)。(1) 吻側橋網様核(nucleus reticularis pontis oralis; PoO)において一部の細胞はその下行性軸索を橋の姿勢抑制野(dorsal tegmental field; DTF)を経由して延髄の巨大細胞性網様核(nucleus reticularis gigantocellularis; Gc)に投射する。(2)このような入力を受けるGc細胞の中にはその軸索を腰髄に投射する網様体

森茂美、高草木薫、松山清治  
脊髄路細胞が含まれる。(3)第一腰髄レベルでこれらの細胞の軸索は脊髄の前索及び前側索を下行する(10, 17)。

本研究では巨大細胞性網様核内に存在するこれら単一網様体脊髄路細胞について脊髄への出力様式を解明しようと試みた。そのため電気生理学的手法を用いて機能的側面から、また順行性神経標識物質であるPHA-L(Phaseolus-vulgaris Leukoagglutine)を用いて形態的側面からこの下行路を解析した(5, 6)。さらに姿勢と運動の統御機構の立場から、同定できた神経機構の機能的意義を考察した。



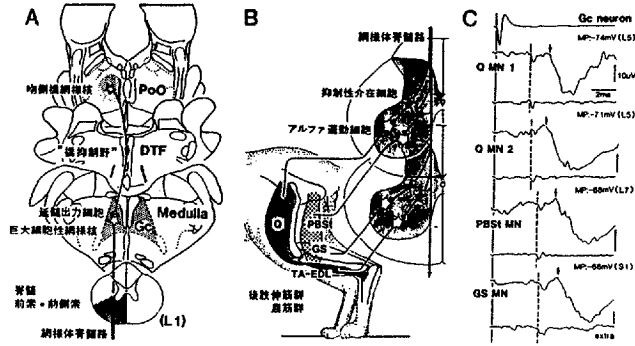


図1 姿勢筋の筋トーン抑制の神経機構

A ; 脳幹神経機構、 B ; 脊髓神経機構

C ; 延髄出力細胞の自発発射が下肢伸筋及び屈筋支配 $\alpha$ 運動細胞に誘発した抑制性シナプス後電位 (IPSP)。下向きの矢印は IPSP の開始時点を示す。M. P. は $\alpha$ 運動細胞の細胞内膜電位、( ) 内は記録した $\alpha$ 運動細胞の髄節レベルを示している。詳細は本文参照。

## 成績

### 1. 電気生理学的成績 ;

延髄巨大細胞性網様核の単一網様体脊髓路細胞活動を細胞外から導出記録した。これらの細胞は橋の姿勢抑制野に加えた電気刺激により順行性に発射し、第1腰髄に加えた電気刺激によって逆行性に発射した。次に延髄出力細胞の自発発射をトリガーとして下肢伸筋及び屈筋支配 $\alpha$ 運動細胞の細胞内、及び細胞外電位をそれぞれ平均加算し (spike-triggered averaging)、その電位の特徴より $\alpha$ 運動細胞に対する後シナプス効果を解析した。図1Cはその代表的成績である。この例に示した単一の延髄出力細胞は腰・仙髄に位置する2個の大腿四頭筋 $\alpha$ 運動細胞 (Q-MN 1, 2)、1個の大腿二頭筋 $\alpha$ 運動細胞 (PBSt-MN)、1個の腓腹ヒラメ筋 $\alpha$ 運動細胞 (GS-MN) において矢印で示したように潜時4.3ms~5.1msでtime to peakが1.6ms~2.1msの一過性過分極電位を細胞内に誘発した。これらの電位は細胞内に過分極電流を通電するとその極性が反転した(11, 17)。この成績は記録された細胞内電位が抑制性シナプス後電位 (inhibitory postsynaptic potentials; IPSP) であることを示している。また破線で示した時点でIPSPに先行して延髄出力細胞の脊髓内下行性軸索電位が細胞内

及び細胞外から記録できた。この電位の潜時は記録した $\alpha$ 運動細胞の位置が尾側に移行するに従って延長した。さらに下行性軸索電位の開始からIPSPの開始までの時間はシナプス遅延 (segmental delay) に相当し、その値が1.3ms~1.7msであったことから、このIPSPは2シナプス性に誘発されたものと考えられた。これらの電気生理学的成績から図1Bに示すように、(1)単一の延髄出力細胞の軸索が脊髓内で軸索側枝を分枝すること、(2)さらに脊髓内で抑制性介在細胞を少なくとも一個介して複数のアルファ運動細胞に非相対的 (non-reciprocal) なシナプス後抑制効果を誘発することが考えられシナプス後抑制効果を誘発することが考えられた。

### 2. 神経解剖学的成績 ;

次に順行性神経標識物質であるPHA-Lを延髄の巨大細胞性網様核に微量注入しこの核から下行する軸索及び神経終末の脳幹内 (図2A) 及び脊髓内 (図2B) の投射様式を解析した。

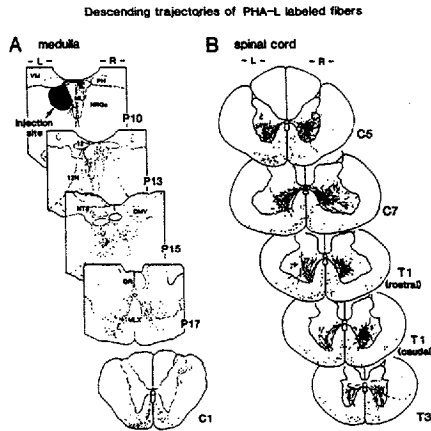


図2 PHA-L標識線維の脳幹内(A)及び脊髄内(B)走行。説明は本文参照。

図2はその代表例である。図2Aの斜線部はPHA-Lの注入部で、PHA-Lで標識された軸索は同側の内側網様体と内側縦束の腹側部及び反対側の内側縦束背側部を下行し、第一頸髄の前索に到達する。また図2Bに示すように下行性軸索は両側の頸髄、上部胸髄の前索及び前側

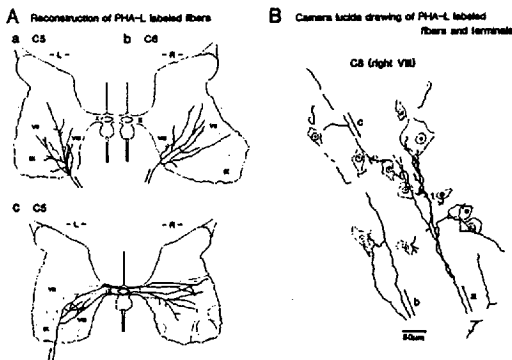


図3 PHA-Lで標識された単一軸索の脊髄内走行。説明は本文参照。

索を下行し、その途中で脊髄の前角内側部に向けて軸索側枝を分枝する。また脊髄灰白質内においては標識線維及び標識神経終末が両側のRexedのVII層、VIII層に数多く認められ、その神経終末の数は両側ともにほぼ等しかった。

さらに脊髄灰白質内に分布する軸索側枝の走行は連続切片よりカメラルシダを用いて正確に再構成することができた。図3Aは第5・6頸

髄における3本の軸索側枝の灰白質内走行様式を示したものである。a図、b図はそれぞれ第5、第6頸髄で認められた代表例であり、a図は注入側、b図は注入反対側における分枝様式である。a、b図において一本の軸索側枝は前角に侵入すると、数回分枝を繰り返してRexed VII層、VIII層を中心に投射する。c図は第5頸髄において認められたもので、注入側の前角に侵入した軸索側枝は前角内で分枝し、この領域に広く分布する一方で、中心管の背側及び腹側を通過して反対側のRexed VII層、VIII層にも広く分布していた。図3Bは第8頸髄の一枚の切片に認められたRexed VIII層の標識線維及び神経終末をその近傍に存在する神経細胞とともに顕微鏡写真から忠実に模写したものである。図には矢印で示したa、b、cの3方向より侵入する標識神経線維が認められ、特に一本の神経線維(a)は数本に分枝しその神経終末は周辺に散在する複数の神経細胞に終止していた。これらの神経細胞は存在する領域から介在神経細胞であると考えられた。

これら形態学的成績より以下の3点が解明できた。(1)延髄巨大細胞性網様核に含まれる網様体脊髄路細胞の下行性軸索は、両側の脊髄前索及び前側索を下行する。(2)これら下行性軸索の軸索側枝及び神経終末は脊髄灰白質内において両側性にほぼ等しく分布し、その領域はRexedのVII層及びVIII層である。(3)一本の軸索側枝は脊髄白質から灰白質に侵入すると分枝を繰り返してそれらの領域に分布する一方で、複数の神経細胞に神経終末を送る。

### 考察

延髄巨大細胞性網様核中の単一網様体脊髄路細胞(延髄出力細胞)は腰・仙髄内での軸索側枝を分枝し、機能の異なる複数の伸筋・屈筋支配 $\alpha$ 運動細胞に対して共通した抑制効果を誘発する。この成績は、同定できた神経機構が、(1)非相対的あるいは全汎的抑制神経機構(non-reciprocal or general inhibitory system)として機能すること、(2)運動における協調的制御系(synergistic motor control system)の一部を構成することを推定させる。また形態

学的にもこの細胞核から下行する一本の軸索の側枝が両側脊髄のRexed VII層・VIII層において広範に分枝し、その部位に存在する複数の神経細胞に神経終末を送っていた成績は、網様体脊髄路細胞に由来する抑制効果が、脊髄内の介在細胞の活動を修飾することによって発現することを推定させる。

### 1. 非相反的・全汎的運動抑制

全汎的運動抑制は姿勢筋の筋トーンが完全に消失した状態であり動物やヒトの逆説睡眠時に観察される。GlennとDement(3, 4)はネコの逆説睡眠時に後肢伸筋及び屈筋支配 $\alpha$ 運動細胞に対して非相反的なそして持続的なシナプス後抑制機構が働いていることを明らかにした。またChaseら(1, 2)やPompeianoら(13, 14)は延髄巨大細胞性網様核がその抑制のsourceであると結論している。またこの系はコリン作動性であることも推定されてきた(13)。この点に関して私共は、本研究で同定した神経機構がコリン作動性であり、 $\alpha$ 運動細胞の活動を全汎的に抑制し、その結果として姿勢筋の筋トーンが完全に消失する現象を観察している(15, 18)。従って、本研究で同定できた神経機構は逆説睡眠時に観察される全汎的運動抑制の実行系を構成している可能性が高い。

### 2. 運動時における協調的運動制御

これまで歩行運動と筋トーン制御の機能統合様式についても解析が進められ、協調的な歩行運動の発現には適切な筋トーンレベルの設定が必要であることなどが明らかにされてきた。

Orlovskyら(12)は除脳ネコの歩行運動時に腰・仙髄のRexed VII層及びVIII層には歩行運動に同期して律動的に発射する細胞のあることを報告した。本研究で得られた形態学的な成績は頸髄レベルで得られたものではあるが、基本的な組織構築が腰髄・仙髄レベルにおいても同様であることを考慮に入れると、歩行運動時に活動する両側の $\alpha$ 運動細胞及びRexed VII層・VIII層の介在細胞の興奮性は延髄巨大細胞性網様核細胞の活動によって修飾されているものと推定される。このことは歩行運動のリズム形成機構(locomotor rhythm generating system)あるいは位相制御系(locomotor phase control system)は、脊髄内においても筋トーン制御機構(postural tonus regulating or power control system)により、その活動動態が協調的に制御されている可能性を示唆する。

### 結論

形態学的に単一の延髄巨大細胞性網様核細胞の軸索が脊髄内で分枝してその神経終末が複数の脊髄内神経細胞に終止していることは、動物やヒトの運動を協調的に制御する上で極めて重要な機能的構築であることを示唆する。また姿勢筋の抑制現象を一つのMotor synergyの原型であると考えた場合、このような脳幹網様体細胞の軸索投射様式は電気生理学的に同定できた非相反的神経機構あるいは全汎的運動抑制機構の存在を強く支持するものと考えられる。

### 参考文献

- 1) Chase, M. H., Morales, F. R., Boxer, P. A., Fung, S. J. and Soja, P. J. Effect of the stimulation of the nucleus reticularis gigantocellularis on the membrane potential of cat lumbar motoneurons during sleep and wakefulness. Brain Res. 386; 237-244, 1986.
- 2) Chase, M. H., Enomoto, S., Hiraba, K., Katoh, M., Nakamura, Y., Sahara, Y. and Taira, M. Roll of medullary reticular neurons in the inhibition of trigeminal motoneurons during active sleep. Exp. Neurol. 84; 364-373, 1984.
- 3) Glenn, L. L. and Dement, W. C. Membrane potential, synaptic activity, and excitability of hindlimb motoneurons during wakefulness and sleep. J. Neurophysiol. 46; 839-854, 1981.

- 4) Glenn, L. L. and Dement, W. C. Membrane resistance and rheobase of hindlimb motoneurons during wakefulness and sleep. *J. Neurophysiol.* 46; 1076-1088, 1981.
- 5) Matsuyama, K., Ohta, Y. and Mori, S. Ascending and descending projections of the nucleus reticularis gigantocellularis in the cat demonstrated by the anterograde neural tracer, Phaseolus vulgaris Leucoagglutinin (PHA-L). *Brain Res.* (in submission)
- 6) Matsuyama, K., Takakusaki, K., Ohta, Y. and Mori, S. Axonal projections to and from the nucleus reticularis gigantocellularis in cats. *J. Physiol. Soc. Japan.*, 49; 414, 1987.
- 7) Mori S. Integration of posture and locomotion in acute decerebrate cats and in awake, freely moving cats, *Prog. Neurobiol.* 28; 161-195, 1987.
- 8) Mori S. and Ohta, Y. Interaction of posture and locomotion and initiation of locomotion in decerebrate cats and freely moving, intact cats. In: *Neurobiology of Vertebrate Locomotion* ed by Grillner et al. England the Macmillan Press. 45; 55-71, 1971.
- 10) Ohta, Y., Mori, S. and Kimura, H. Neuronal structures of the brainstem participating in postural suppression in cats. *Neurosci. Res.* 5; 181-202, 1988.
- 11) Ohta, Y., Sakamoto, T. Takakusaki, K., Matsuyama, K., and Mori, S. Pontomedullary neuronal mechanisms involved in long-lasting suppression of postural muscle tone in decerebrate cats with special reference to REM sleep atonia. In: *Third SNCC Symposium on Developmental Neurobiology; Body movement in sleep*, ed. by Segawa, M., Tokyo, Sanposha Printing Co., pp. 19-32, 1987.
- 12) Orlovsky, G. N. and Feldman, A. G. Classification of lumbosacral neurons according to their discharge patterns during locomotion. *Nejrofisiologia.* 4; 410-417, (English transl. p. 311-317), 1972.
- 13) Pompeiano, O. Cholinergic activation of reticular and vestibular mechanisms controlling posture and eye movements. In: *The Reticular Formation Revisited*, ed. by J. A. Hobson and M. A. B. Brazier. Raven Press, New York. pp. 473-512, 1980.
- 14) Pompeiano, O and Hoshino, K. Central control of posture; Reciprocal discharge by two pontine neuronal groups leading to postural suppression of decerebrate rigidity. *Brain Res.* 116; 131-138, 1976.
- 15) Sakamoto, T., Atsuta, Y., and Mori, S. Long-lasting excitability changes of soleus alpha-motoneurons induced by the midpontine stimulation in decerebrate, standing cat. *J. Neurophysiol.* 55; 449-468, 1986.
- 16) Takakusaki, K., Matsuyama, K., Ohta, Y. and Mori, S. Cholinergically activated reticulospinal inhibitory pathway to hindlimb alpha-motoneurons in decerebrate cats. *J. Physiol. Soc. Japan.* 49 (8,9); 413, 1987.
- 17) Takakusaki, K., Ohta, Y. and Mori, S. Neuronal mechanisms involved in postural suppression in decerebrate, reflex standing cats. *Neurosci. Res. Supple.* 5; S 132, 1987.

- 18) Takakusaki, K., Ohta, Y. and Mori, S. Single medullary reticulospinal neurons exert postsynaptic inhibitory effects upon multiple alpha-motoneurons innervating cat hindlimb muscles. *Exp. Brain Res.* (in submission)

### abstract

#### Age Related Occurrence of Symptoms of Infantile Autism - Clinical and Experimental Studies

Masaya Segawa<sup>1</sup>, Yutaka Kuru<sup>2</sup>, Kiyohisa Takahashi<sup>3</sup>,  
Toshihiro Maeda<sup>4</sup> and Shigemi Mori<sup>5</sup>

It is known that brain stem monoaminergic neurons, having long axons broadly distributed in the central nervous system, modulate functions of the system and have important roles in behavior. So the dysfunction of these monoaminergic neurons is attended as a cause of behavioral disturbance or psychosis. From our previous studies, early dysfunction of the dorsal raphe nuclei is suggested as the cause of infantile autism, which induces functional disturbance of the upper nervous system being innervated by the nuclei. This malfunction becomes apparent with age, sequentially, according to the caudalo-rostral maturational process and appears clinically as the age dependent occurrence of certain symptoms of autism.

In the present study, Segawa et al. evaluated the incidence of particular symptoms of infantile autism in cases who came for their medical care initially at various ages from 3 to 12 years, and the modulation of these symptoms by various treatments. They reconfirmed the age related occurrences of certain symptoms observed in previous data and also showed the difference in response to treatments even among symptoms which developed in the same age range and were thought to relate to the dysfunction of the same nervous system or systems.

Previously, they showed the effects of low dosis (0.5 mg/kg/day) of levodopa on certain symptoms of autism, such as hyperkinesia, stereotyped movements, and so to say panic behaviors which develop in early to late childhood. By polysomnographical examination they revealed that this low dosis of levodopa alleviated supersensitized dopamine receptors.

These results show that the modulation of receptors, innervated by dysfunctional neurons, involves certain symptoms of infantile autism which occur at later ages.

Kuru et al. evaluated 132 cases of idiopathic and symptomatic autism and observed in 96 cases abnormalities of the inferior horn of the lateral ventricle. They divided the lesion into two types by the distance of the lesion from the midline of the cortex. Type 1 was the case whose inferior horn lesion was located laterally more than 30mm from the midline and type 2 was the case whose lesion is less than 30mm from the midline. Of the 96 cases 62 belonged to type 1 and 34 to type 2.

In the adult brain the amygdaloid nuclei are located less than 30mm medial to the midline and the white matter lateral to the nuclei contains the fibers of the anterior commissura and the uncinata fascicles. These data suggested early lesions in the amygdala and the white matter lateral to the nuclei could develop symptoms of infantile autism.

By administration of 6-OHDA to infant rats pretreated by desmethyl imipramine, Takahashi et al. showed the development of hyperkinesia at 3 to 6 weeks of age. Pharmacologically, this behavioral disturbance was shown to be caused by the supersensitivity of the dopamine receptors. Though a similar receptor modulation was also observed in adult rats, the alteration of contents of met-enkephalin in the striatum differed between infants and adults. The peculiarity of the dopamine lesion in the developing brain was indicated.

Maeda et al. examined the serotonergic innervation in the developmental course of the visual cortex (area 17) of the rat and revealed transient dense innervation with barrel-like structure in the 4th layer between the 7th to 14th postnatal day. This structure became apparent on the 7th to 9th postnatal day

and disappeared suddenly on the 14th day when their eyes opened and specific input reached the visual cortex. These processes were not influenced by enucleation of the eyes just after birth or by destruction of the 4th layer cells by the DNA synthesis inhibitor (methylazoxymethanol) administered on the 15th fetal day. Maeda et al. suggested the independency of the transient serotonergic innervation in the cortex not only from the target cortical neurons but also from the specific sensory input to the cortical area. They also observed the concordance of the period of the barrel formation in the cortex to the period of development of the sensory input to the raphe nuclei in the brain stem. This process of the serotonergic neurons could partly depend on their genetically determined information and partly on the environmental sensory input.

By electrophysiological and histochemical methods, Mori et al. showed the neural connection between the giant cellular reticular nucleus (Gc) and the spinal motor neurons. That is, the descending axons of Gc has excitatory innervation to the inhibitory interneurons of both agonistic and antagonistic spinal motor neurons. This suggests the importance of the Gc neuron on posture and coordinated movements.

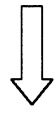
These experimental data suggest the lesion of the dopamine neuron might occur early but its dysfunction might become apparent later as hyperkinesia and related symptoms in childhood.

On the other hand, serotonergic lesion occurring early causes failure in the sensory input to the various levels of the central nervous system. Hypotonia and disturbance in locomotion in infantile autism could be due to hypofunction of descending monoaminergic neurons which alternatively make functional dominance of the excitatory Gc descending fibers to the spinal interneurons.



## 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



要約:自閉症の症状の年齢依存性出現には背景にある神経系のレベルの他に、関連神経系の数および受容器の機能異常の存在も加味されることが指摘された。また、早期の扁桃核及びその外側の白質の障害が自閉症の症候を発現し得る可能性が示唆された。早期のドーパミン神経系の障害による多動に後シナプス過感受性が関与しているが、その機序は成熟脳での障害と異なるとことが示された。セロトニン神経系は発達初期に自身に受ける知覚入力と自身が持つ遺伝的情報により、大脳に部位特異的な臨界齢を持ちその入力系の発達に関与することが示された。延髄の一個の巨大細胞性網様核細胞の軸索は脊髄内で分岐多数の神経細胞に終止し運動を協調的に制御することが示唆された。