

## 自閉症の発症予防における臨界齢に関する研究

1. 大脳の発達とセロトニンニューロン，ラット視覚領皮質における実験的研究
2. “多動児モデル”ラットにおけるセロトニンシステム
3. 脳幹から始まる筋トーンの抑制機構と歩行運動
4. 自閉症児のMRI-CT像との比較
5. 自閉症における極少量L-DOPAの影響

(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>

**総括** 本年度の研究を要約する。基礎医学的研究では，セロトニン系神経系，およびドーパミン系神経系の発達，早期の障害の影響および運動系に対する役割が検討された。

発達過程における神経回路の形成には，個々のニューロンとその固有の標的細胞との相互作用により形成された神経間の結合に，出生後に強力な感覚入力，臨界齢に与えられることが必要である。前田班員らは，すでに，ラット大脳皮質の体性知覚野の発達段階で，第4層形成時に一致してセロトニン(5HT)終末が一過性にバレル様集積することを示し，これが大脳皮質の機能的発達と密接な関係を有する可能性を示唆したが，本研究班では，一次視覚野(第

17野)について同様の研究を行った。

その結果，一次視覚野においても発達の初期9日齢第4層形成時に一過性に5HT終末の集積がおこるが，それは帯状であり，体性知覚野に比し長時間持続し，開眼あるいはその直前の14～16日齢で消失した。これは，メチルアゾキシメタノール(MAM)により第4層形成を阻害しても，5HT入力は対照正常ラットと同様の経過を示した。一方，開眼前に，両眼を摘出したラットでは，帯状構造出現の日齢は変わらなかったが，それは約2日早く消退した。この両眼球摘出ラットの第4層の細胞には配列の乱れが認められ，これは第4層に入力する外側膝状体皮質ニューロンの障害に起因する異常と考えられる。

これらの結果から，発達過程の一過性5HT終末の集積と第4層の分化とが因果関係を有すること，また，皮質神経回路網に裏打された皮質の機能分化と，5HT初期入力とが無関係ではないことが示唆された。しかし，5HTの初期入力は，本質的には大脳皮質の一次的層構造に従って発現し，標的細胞の有無やその配列の正否に大きな影響をうけない自律的なものであることが示された。

\*<sup>1)</sup> 瀬川小児神経学クリニック Segawa Neurological Clinic for Children

\*<sup>2)</sup> 順天堂大学放射線科 Dept. of Radiology, Juntendo University

\*<sup>3)</sup> 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

\*<sup>4)</sup> 滋賀医科大学第一解剖 Dept. Anatomy, Shiga University of Medical Science

\*<sup>5)</sup> 旭川医科大学第二生理 Dept. of Physiology, Asahikawa Medical College

多動児症候群あるいは注意欠如障害では、中枢刺激剤が健常者の場合と逆の作用をし、多動状態や学習障害を改善させることが知られている。この疾病モデルとされる新生仔期に6-ヒドロキシ・ドーパミン(6-OHDA)処置ラットにみる一過性多動には、アンフェタミンが抑制効果をなすことが知られているが、この効果を、セロトニン(5-HT)アンタゴニストのmethysergideが拮抗することが見出された。また、デジプラミンを前投与した後に6-OHDA処置されたラットは、成熟後に同処置を受けた場合と異なり、線条体で背側縫線核(DRh)から5-HT性入力のhyperinnervationが生じていることも示されている。高橋班員らは、移所性活動を示す動物において同様の病態の有無を検索した。

デジプラミン前処置した生後5日目の雄のSprague-Dawleyラットに6-OHDAを大槽内注入、移所性行動を直接観察し、過活動出現の25日齢、同活動終息時35日齢、成熟した70日齢で行動測定と生化学的検索を行った。

その結果、35日齢時点で、線条体および側坐核で5-HT性入力のhyperinnervationを示唆する5-HTおよび5-HIAAの増加が認められた。これらは、新生仔期に選択的にDAニューロンを破壊したラットの線条体にDRhからの5-HT入力のhyperinnervationと同様の現象が側坐核にもみられることを示す。DRhからの側坐核への5-HT性入力は移所性活動に抑制的に働く。5-HT性入力のhyperinnervationの存在が、このラットの過活動を一過性に行っているものと考えられる。

高橋班員らは、また、授乳期のリズム同調を検索するために、松果体のN-Acetyltransferase(NAT)活性を測定した。また、同調に対する仔ラット脳内5-HTの関与を5・7-dehydroxytryptamine(5・7-DHT)を投与し、リズムの発達を観察した。

Wister系ラットを出生時に両眼を摘出し、同腹仔ラットをL・Dの2群に分け、それぞれ生母に明期、暗期のみ接触させ(periodic maternal deprivation=PMD)、生後10日および14日目に断頭、松果体のNAT活性を測定した。

また、他の仔ラットでは、生後1日目に大槽内に5-DHTを注入、生後21日目に離乳、4~5および7週目に飲水リズムの測定を行った。

生後10日および14日目に、NAT活性日内リズムにL・D両群間で位相の逆転を認めた。また、21日目以降の飲水リズムにも両者間で逆転していたが、5・7DHT投与群と非投与群の間で最低飲水量を示す時間帯は一致していた。

松果体NAT活性の日内リズムは生後7日目に認められるが、生母と逆転した育母に育てられた仔ラットのNATリズムは、生後10日目には育母リズムに完全には同調しないことが知られている。高橋らの実験で、生後10日目に逆転関係が生じたことは、PMDが強力な同調因子となることを示唆している。また、出生後の5-HTの障害はリズムの同調機構に関与しない可能性が示されたが、これは、PMDは、5HT欠落状態でも強力な同調因子として働き得ることを示したとも考えられる。

森班員らは吻側橋網様核(Poo)に起始する筋トーン抑制系があり、これがコリン作動薬により抑制されることを示してきた。今回は歩行標本(除脳ネコ)の中脳歩行誘発野(MLR)に微小電気刺激を加え、流れベルト上で四足歩行を誘発、このPooにcarbacholやセロトニン(5HT)を微小注入し、筋トーンを変化させた際の歩行様式を検索した。

MLRの連続刺激により誘発された四足歩行運動は、Pooへcarbacholを約30秒の時間経過で微小注入すると、抑制、消失し、その効果は20分以上持続した。しかし、carbachol注入10分後に同一部位に5-HTを微小注入すると約100秒後から四足歩行運動が回復・発現した。

次に、Pooにcarbachol、5-HTあるいはnoradrenaline(NA)を微小注入した際の $\alpha$ 運動細胞にみる興奮性の変化を検討した。その結果、carbacholは $\alpha$ 運動細胞を過分極側に移行させ、5-HTおよびNAは膜分極側に移行させた。

この結果は、5-HTおよびNAは、筋トーンの抑制系をdeactivateすることを示す。これは、脳幹・中脳の5HTおよびNA系神経系が筋トーンの維持およびlocomotionの遂行に

関与する可能性を示唆している。

5HT 神経系は、発達の早期に、体性感覚野とともに、一次視覚野の第4層に、その形成と時期を同じくして、一過性に強力な入力をする。視覚野での研究から、この入力の消退には、第4層への固有の感覚入力の活動が関与していることが示されたが、その間、一定の入力を持続する上に、第4層への固有の感覚系からの神経支配が重要であることが明らかにされた。霊長類では、5HT 神経の大脳内分布は、第4層に集中するという層特異性分布をとることが知られている。これは、5HT 神経系が、発達早期に、全ての感覚系の大脳への入力系の発達に重要な役割をもち、感覚入力の知覚能力、および、認知能力の発現に関与していることが示唆された。

また、背側縫線核の5HT 神経系は、辺縁DA系、特に側坐核に分布し、その機能を調整し、早期のDA系の障害に起因する行動異常の出現、消退に関与すること、また、中脳レベルで、5HT系神経系は、筋トーン抑制系に拮抗する働きをもち、また、歩行運動の維持にも関与することが明らかにされた。

一方、周期的母子分離法(PMD)により両眼摘出仔ラットの飲水リズムは、5HT 神経系障害の有無にかかわらず認められ、PMD下では、5HT 神経系は同調因子として不可欠の神経系でないことが示された。

本研究の目的は、自閉症の病態を5-HT系神経系に起因するとした仮説の実証と、それに基づく症候発現の臨界年齢の究明にある。

上記、基礎医学的研究結果から、5HT系の早期の障害が自閉症の基本障害である感覚入力の認知障害の原因になり得ること、および早期のDA系の障害と、それによる行動異常の持続的出現にも関与し得ることが示された。

臨床的に、L-DOPAの効果が、少量で有効であることは、DA系の早期の障害—低活性—と、それに随伴した後シナプス過敏症が異常行動の原因となっていることを示した。この量のL-

DOPAは、5HTPの効果から5HT由来と考えた症状にも効果を示したが、その効果発現には時間を要した。また、睡眠・覚醒リズムの異常には効果がなかった。これら症状に対する5-HTPの効果は、年齢依存性があり、早期加療がより有効であった。これは、自閉症では、少なくとも、5HT系、DA系の両者が早期に障害されていることを示す。

動物実験で、5HT系の早期障害が行動の周期形成に関与していることは明らかにされなかったが、これはむしろ、周期性母子分離という、段落のある環境刺激が、5HT障害による症状発現を予防する可能性を示すと考えることもできる。自閉症児にみる、四つ這い歩行困難、上下肢強調運動障害は、5HT系の障害の反映として説明できることが明らかとなったが、これも、これら運動の訓練が、5HT系の機能改善に何らかの効果をもたらす可能性が予想される。

これまでの研究成果から、自閉症の初期症状は、5HT系障害に起因する症状、特にサーカディアン・リズムの障害と考えられる。乳児期早期に、この異常を見出し、環境要因の整備、特に、サーカディアン・リズム形成のtime cueとなる因子、明暗、対話(養護・世話)、食事を、昼夜の区別を明確に与えること、および乳児期後半での、四つ這い移動の訓練をすることは、5HT系神経系の異常の矯正、改善ばかりでなく、将来現われる、DA系障害由来の症状の軽減、発現期間の短縮(あるいは一過性とする)を可能とすると考えられる。ただし、DA系単独に由来する症状は、環境要因に左右されるものではなく、その症状の程度に応じ、適宜投薬加療することが必要となる。

国の施策として、乳児期早期の明暗の区別、すなわち、日中の十分な太陽と、親子また養育者の接触、および、乳児期後半での四つ這い移動をするに十分な空間が、各乳児に与えられることが望まれる。

見出し語：セロトニンニューロン、多動児モデル、筋トーン抑制機構、扁桃核、自閉症、L-DOPA

# 1. 大脳の発達とセロトニンニューロン, ラット視覚領皮質における実験的研究

前田敏博, 中澤みどり\*, 舟橋 厚\*\*, 藤宮峯子, 木村 宏

はじめに 中枢神経系アミンニューロンは脳・脊髄の精神・神経機能を調節するものであるが<sup>1,2)</sup>, 脳の発達をも調節するのではないかと考えられている<sup>3)</sup>。

私共は先に, ラット大脳皮質の体性知覚野の発達段階において, 第四層形成時に一致してセロトニン終末のバレル様集積が一過性に起ることを見出した<sup>4)</sup>。第四層は知覚性入力を第一次的に受ける顆粒細胞よりなっており, その集積が一過性であることと合せ考えると, このセロトニンの初期入力, 一般の神経回路形成のための入力と異り, 大脳皮質の機能的発達と密接な関係を有する可能性が強く示唆された。

もしそうであるならば, この現象は体性知覚野に限らず, 一次視覚野(17野)にも起る筈であると考え検討したところ, やはり第四層形成に一致して同様の一過性セロトニン終末の集積がおこることを見出した(昨年度報告書)。

一次視覚野は第四層の最も良く発達した皮質であり, また視覚伝導路のニューロン鎖も明瞭であるので, 種々の実験が可能となる。本研究では, 第一に正常ラットの視覚野におけるセロトニン初期入力の消長を詳細に観察し, 第二に手術的に視覚伝導路ニューロン鎖形成を阻害したときの変化を, 第三に実験的に第四層形成不全皮質を作りセロトニン初期入力に与える影響を検討した。その結果, セロトニン初期入力の特殊性が明らかとなった。

## 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, 生直後両眼摘出, 妊娠15日にメチルアゾキシメタノール(MAM) 20 mg/kg<sup>5)</sup>投与の3群を観察した。セロトニン線維の染色は免疫組織化学によった。

## 結果

1) 正常ラット視覚野第四層形成時におけるセロトニン初期入力の消長 生後7日になると, それ迄皮質下板に集中していた視覚野のセロトニン線維は, その上方にある皮質板深層に進入し層状の帯を形成する(図1, PND 7 cont)。

生後9日迄に皮質板深層の細胞は第四層細胞として区別されるようになる。この層に一致するセロトニン終末の集積はより濃厚となり, またより上方の皮質板へ多数の枝を放つ。この層状の終末集積は生後12日迄更に密度を上昇しながら持続する。

生後14日以後集積は密度を低下させるか, 内側の単眼領野において著しい(図1, PND 14

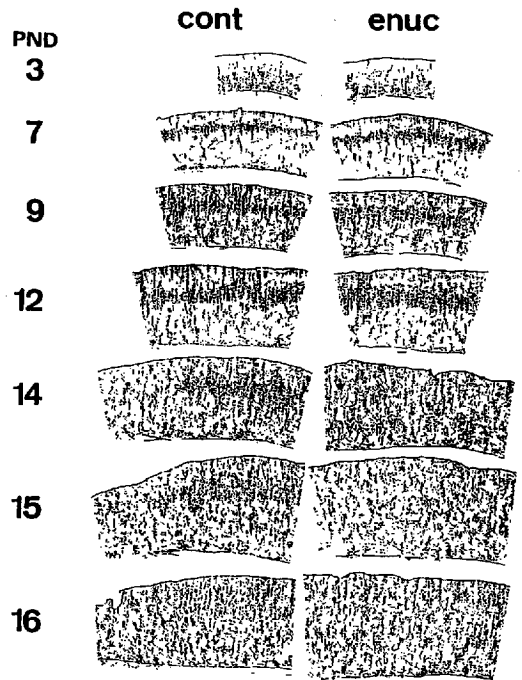


図1 ラット視覚野におけるセロトニン線維の生後変化。PND: 生後日数, cont: 対照, enuc: 両眼摘出 本文参照。

滋賀医科大学解剖学教室, \*眼科学教室

\*\*名古屋大学教養部心理学教室

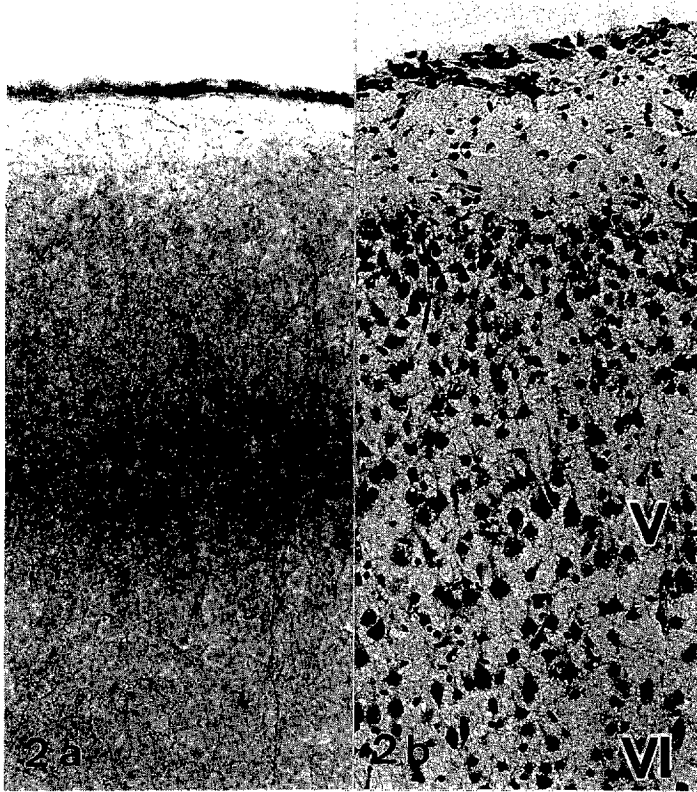


図2 MAM投与ラット視覚野生後9日のセロトニン終末の集積(2a)と近接切片による細胞構築(2b)。V:第五層, VI:第六層, ×150 本文参照。

cont)。生後15日ではより一層消失が激しいが、なお外側の両眼領野では認めることができる。

生後16日になると内・外側視覚野とも全く集積がみられなくなる(図1, PND 16 cont)。

2) 両眼摘出ラット視覚野における消長  
同ラットにおいても生後9日までは対照のものと殆んど変わらない。生後12日になると消失傾向がみられ出し、生後14日では特別な集積はみられない(図1, PND 14 enuc)。

3) MAM投与ラット視覚野における消長  
同ラットの視覚野では第四層以上の表層細胞が減少しているが、第四層細胞の脱落が著しい。図2-bは生後9日目の17野の細胞配列を示すが、第五層錐体細胞もかなり上下不規則になっている。

図2-aに示すセロトニン終末の集積は第五層の上部に帯状をなしている。この出現・消失は対照と比べて大きな変化はない。

考察 本研究で明らかとなった第一は、一次視覚野(17野)においても、第四層形成時に一致して一過性のセロトニン終末の集積が起ることである。しかも体性知覚野と比較して、集積はより著明であり、かつより長時間持続する。

17野の第四層顆粒細胞は外側膝状体から強力な入力を受けるため特に良く発達し、高等動物では線条皮質と呼ばれる所以をなしている。したがってより強いセロトニンの発達期入力を受ける事実は、この一過性セロトニン終末の集積と第四層の分化とが因果関係を有することを強く示唆し、ひいてはセロトニンが脳の発達と密接に関係しているとする考えを支持するものであろう。

セロトニン終末の一過性集積は体性知覚野ではバレル様の集団をなすのに対し、視覚野ではほぼ一様の帯状となる。体性知覚野のバレル様集団が、ヒゲの知覚領野に一致したものである

かどうかは分からないが、体性知覚野の機能的分化（種々の機能カラム等）と対応する可能性が強い。一次視覚野における機能カラムの空間配列は複雑かつ連続的であるので、セロトニン終末集積がみかけ上帯状となることに矛盾はない。

さらにラットの視覚野は内側の単眼領野と外側の両眼領野に分かれる。網膜上あるいは視野上では大きな部分が単眼視領域であるが、17野では両眼領野が比較的大きな部分を占める。セロトニン初期入力とは両領野ともに同様に一過性集積を作るが、単眼領野から先に消失する。これはおそらく単眼領野の形成が先行することを意味すると思われる。いずれにしても神経回路網に裏打ちされる皮質の機能分化と、セロトニン初期入力とが無関係ではないことを示す一つの事実である。

生直後両眼を摘出されたラットの視覚伝導路では、第一ニューロンを失った結果、経シナプスの変性も含め外側膝状体皮質ニューロンに大きな障害が起ると考えられる。その結果視覚野第四層細胞の発達・分化は障害を受ける。このラットを成熟せしめると第四層細胞の激しい脱落がみられる。本研究において、生後12~14日で両眼摘出視覚野の第四層細胞が、対照と比して配列に乱れが生じることが観察された。おそらく、まず神経回路形成の障害によって細胞の分化が乱され配列の乱れとなり、それに加え入力されるべき視覚が欠如することにより、細胞脱落に迄至るものと想像される。

本研究で観察された両眼摘出視覚野におけるセロトニン初期入力の一過性集積が2日間早く消失する現象は、神経回路形成の障害と関係するものと思われ、視覚入力の欠損によるものとは考え難い。開眼以前に光刺激が視覚野に影響を与える可能性は否定できないが、眼球摘出による細胞配列の乱れが起るのは、第四層がかなり形成された12日以後であり、開眼するのは14日以後であるからである。

皮質ニューロンならびに視床からの入力による神経回路の形成不全がセロトニン終末の消長に影響を与えた事実は、正常皮質発達の観察から導かれた推論“神経回路網に裏打ちされる皮質の機能分化と、セロトニン初期入力とは何等

かの関係を持つ”を積極的に支持するものと考えられる。しかし集積の消失が早くなることの意味については、機能分化の乱れによって生じたのか、そのことによって皮質ニューロンの発達（成熟）が早まったことを意味するのか、またその事によってまた新たな結果がひき起されているのか等々、現時点では全く不明である。

眼球摘出の結果は別の意味でまた非常に面白い。視覚野におけるセロトニン終末の一過性集積は第四層形成時におこり、開眼時または開眼直前に消失する。本実験結果はまず第一に、消失は開眼と直接関係はなく、両現象とも第四層形成と関連しておこっているものである事を示し、次に、第四層形成に困乱が生じてセロトニン終末の一過性集積は正常におこる事をも示している。集積の起る方に注目してみると非常に恒常的、自律的であるようにみえる。

皮質ニューロンの発生は下層から順におこり、上の層程遅れて発生する。そこでDNA合成阻害剤MAMを丁度第四層細胞が発生する時投与すると、V、VI層はかなり良好に発達しているのに、それより上層なかならず第四層の細胞が大きく欠損した皮質を得ることができる。結果的に小頭症となる<sup>5)</sup>。この実験動物は、受容側の皮質ニューロンが脱落したらセロトニン初期入力は如何なる態度をとるのか、つまり本人力の自律性を問う好都合の材料となる。

MAM小頭症視覚野へのセロトニン初期入力はほぼ正常通りおこる。第四層を欠く皮質は細胞構築からは視覚野を同定できないが、セロトニン終末は視覚野と思われる皮質の第五層の上部に濃厚に集積する（第2図）。みかけ上第四層を欠き且つ第五層の錐体細胞もかなり不規則に配列するので、セロトニン終末は錐体細胞や小型細胞の回りをとり囲んでいるようにみえる。おそらく少数の欠損をまぬがれた第四層細胞だけが規則正しく帯状に配列するとは考えられないので、不規則にいわゆる異所性に存在しているものも多い筈である。それにも拘らず終末の集積が一定の層に集中する事実は、皮質の層構造を決める機構（例えば放線膠細胞のような）があって、障害を受けた神経細胞の移動が不完全で異所性を示す場合でも、一次的層構造は決

められていることを示唆しているが、もっと重要なことは、セロトニンの初期入力はこの一次的層構造に従って、標的細胞の有無や場所に大きくは依存しないらしいことである。

一般に神経回路の形成は入力と受容体との相互作用によって行われる。アミンニューロンの場合も例外ではなく、実験的に脳内に移植された虹彩にノルアドレナノン線維は大量に進入する。しかるにセロトニンの皮質への初期入力はこの法則に完全には従わず強い自律性を示す。これはおそらく、発達初期にみかけ上一過性に皮質へ進入するセロトニン入力は、単なる神経回路網を形成しているのではなく、他の働きをしている事を暗示している。これはまた“脳の発達を調節するニューロン”であるとの強い傍証とも言えよう。

## 文 献

- 1) 前田敏博：アミンおよびコリン作動系ニューロンと脳幹：Clin. Neurosci., 6, 127-130, 1988.
- 2) Maeda et al. : Serotonin neurons and their physiological roles : Arch. Hist. Cyt., in press
- 3) 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.
- 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
- 6) 松谷天星丸：小頭症モデル：神経進歩, 23, 872-884, 1979.

## 2. “多動児モデル” ラットにおけるセロトニンシステム

渡部修三, 市川宏伸, 高嶋瑞夫, 高橋清久

多動児症候群 (Hyperactive Child Syndrome) 或いは多動を伴う注意欠如障害 (Attention Deficit Disorder with Hyperactivity : ADHD) については、幾つかの仮説が提出されてきたが、発育初期の段階で一過性の多動を示し、アンフェタミンなどの stimulants がそれに抑制的に作用するモデルを実現しているものは、Shaywitzらによって提唱されている新生仔期に6-ヒドロキシドーパミン (6-OHDA)を投与し、選択的にドーパミンニューロンの発育を阻止したモデルラットのみである。このモデルラットの示す特異的な一過性の多動状態と, stimulants のいわゆる逆説的効果の生化学的及び受容学的背景を探ることを目的に、我々の実験では多動の指標とした移所性活動 (locomotor activity) を主として作動させていると考えられている、中脳辺縁領域の側坐核 (Nucleus Accumbens : Nacc) と内側前頭皮質 (medial fron-

tal cortex : mFcx) 及び錐体外路中枢の線条体 (striatum : str) などについて、ドーパミンシステムと、それと直接間接に連がりを持つと考えられるシステムについて検索し、その特性についてこれまで発表してきた、1982年、このモデルについて、主として行動薬理学的に研究している Seidenらが、この多動に対する stimulants の効果にセロトニンシステムが関与していることを示すデータを提出した。一方、脳の可塑性の研究分野から、1984年、Zigmondのグループは、新生仔期に選択的にドーパミンニューロンが破壊されたラットの線条体では、成熟後に同じ処置を受けた場合と異なり、背側縫線核からのセロトニン性入力の hyperinnervation が生じていることを見いだした。この現象は、1987年、Luthmanらによって免疫細胞化学的にも確認された。今回、我々は移所性行動の発動にかかわっていると考えられている中脳辺縁系の側坐核及び中脳皮質系の内側前頭皮質についてもこのモデルラットのセロトニンシステム

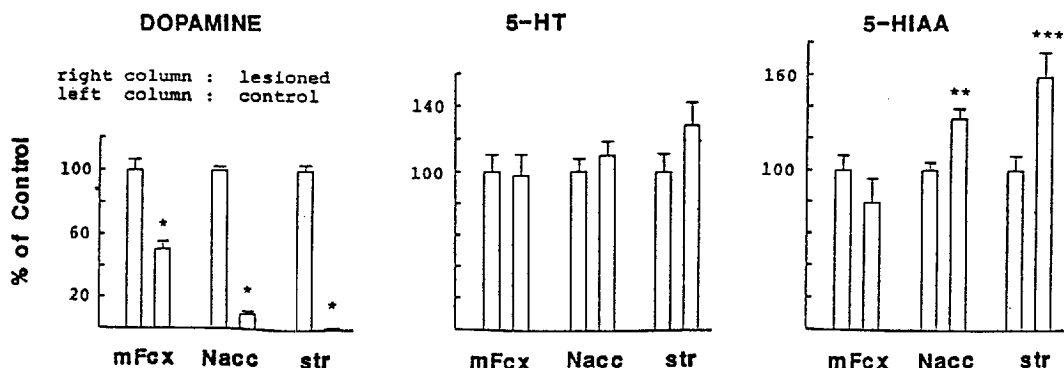


Fig.-1 DA, 5-HT and 5-HIAA in Brain Areas at 25 Days of Age

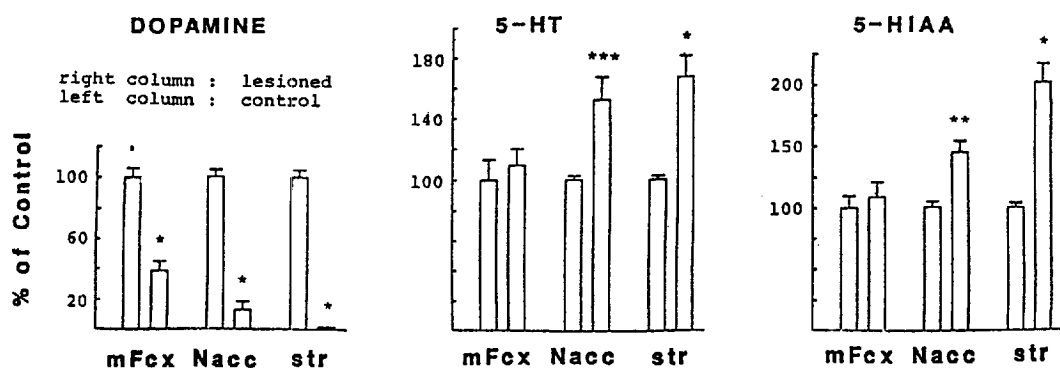


Fig.-2 DA, 5-HT and 5-HIAA in Brain Areas at 35 Days of Age

に同様の現象が起っていて、それが多動の一過性であることと、stimulants の多動抑制効果に関わっている可能性を検討した。

#### 方法

1) 動物及び処置 Sprague-Dawley 新生仔を生後1日以内に1母親ラット当り10匹に調整。5日齢にデスメチルイミプラミン (20mg/kg) を腹腔内に前投与した後、100 µg 6-OHD A を大槽内注入。25日齢時と35日齢時に頸椎脱臼させ迅速に脳を取りだし、-80°C F で保存。クライオスタットで冠状切片を作成し-150°C のコールドボックス中で脳各部位をパンチアウト或いは切りだした。分析まで-80°C F に保存。試料調整には雄性ラットのみを用いた。

2) カテコールアミン及びインドールアミン

の生化学的測定 各組織標本を過塩素酸抽出用緩衝液内で超音波破碎したものについて3, 4ジヒドロキシヒドロシナム酸を内標物質として HPLC で同時測定した。

結果と考察 多動の見られる25日齢時点と、移所性活動を指標とする限り多動がおさまりコントロールと差が無くなる35日齢時点での、ドーパミンの発育阻止の程度は、Fig-1 (25日齢) と Fig-2 (35日齢) の通り各部位とも高度でかつ持続的である。内側前頭皮質でその程度が低い様に見えるのは、線条体や側坐核に比して、ドーパミン含有量の絶対的な低さによるものであって、残存している程度は各部位大差はない。内側前頭皮質では、はっきりした傾向を読みとることはできないが、線条体では、35日齢でセロトニン



(5-HT) 及び最終代謝産物 5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) について, Zigmond らの報告と同様の変化が見られ, hyperinnervation が生じていると考えられる (Fig-2)。25 日齢 (Fig-1) では, その同じ方向での変化の傾向が認められるが, セロトニン量についてはまだ有意ではない。側坐核では, この 2 時点で, 線条体における変化と同方向の変化が生じている。線条体からの類推でいえば, 側坐核についても, 線条体と同様のセロトニンニューロンの hyperinnervation が生じている可能性が強い。縫線核から側坐核へのセロトニン性入力に移所性活動に抑制的に働くことについては, 多くのデータがありよく知られている。従って, 35 日齢までの加齢に従い側坐核で次第に縫線核からのセロトニンニューロンの hyperinnervation が生じてきて, この入力の活動性がたかまっていくことで移所性

活動が抑制されていく機序が, このモデルラットの多動を一過性のものにしていく少なくとも一因である可能性を考えることができる。又, アンフェタミンなどの stimulants は, その主要な作用基質であるドーパミンニューロンが, 6-OHDA 処置でその発育が阻止されて些少であるために, 相対的にセロトニン系への作用を強めることが考えられ, まだ有意に hyperinnervation されていない 25 日齢などの時点における多動に対するそれら stimulants らの抑制効果を, 少なくとも部分的には (Seiden らの提示したアンフェタミンの多動抑制効果に対するセロトニンアンタゴニストの拮抗も部分的である) 説明できる可能性がある。stimulants 投与時のこれら脳部位における生化学的変化を検索する必要がある。

### 3. 脳幹から始まる筋トーンスの抑制機構と歩行運動

森 茂美, 高草木薫, 下田直威, 田中 肇

**目的** 吻側橋網様核 (nucleus reticularis pontis oralis) から始まる筋トーンスの抑制系がネコですでに解明されている。そしてこの系の起始細胞は cholinomimetic chemical transmitter agent である carbachol によって activate される。本研究では歩行標本 (除脳ネコ) の中脳歩行誘発野 (MLR) に連続微小電気刺激を加えて流れベルト上での四足歩行運動を誘発した。次に吻側橋網様核に carbachol や serotonin を微小注入し, 筋トーンスの抑制系を activate したり deactivate した際に, 歩行標本の歩行様式がどのように変化するかを四肢筋から筋活動を導出・記録して解析した。

**実験方法** すでに報告した方法で除脳ネコ歩行標本を作った。この標本の頭部は脳定位同定装置に固定した。歩行標本の腹部はゴムベルトで軽く支持し, 四肢を流れベルト上に置いた。

この状態で微小刺激電極を中脳歩行誘発野 (MLR) (Horsley-Clarke coordinates: P 1.5, -2.0, L or R 3.5-4.5, H+0.5-H-0.5) に刺入し, この部に矩形波連続刺激 (持続 0.5 ms; 強さ 20-50  $\mu$ A; 頻度 50 pulses/s) に加え四足歩行運動を誘発した。歩行運動中の筋活動は前肢筋 (M. triceps brachii) および後肢筋 (M. gastrocnemius-soleus) から記録した。一部の歩行標本においては laminectomy を行い腰・仙髄部を露出した。この標本では後肢の伸および屈筋支配の  $\alpha$  運動細胞から細胞内電位を導出, 記録した。Putative chemical transmitter agents (carbachol, serotonin, noradrenaline) を脳幹内に微小注入するため, これらの物質を微小ガラス管 (先端直径: 約 20  $\mu$ m) に封入した。そして微小ガラス管を stereotaxically に吻側橋網様核 (nucleus reticularis pontis oralis) に刺入し, 油圧式 pressure pump を用いてその先端からそれぞれの agents を目標部位に 30 秒から 60 秒の時間経過で微小注入 (0.25-

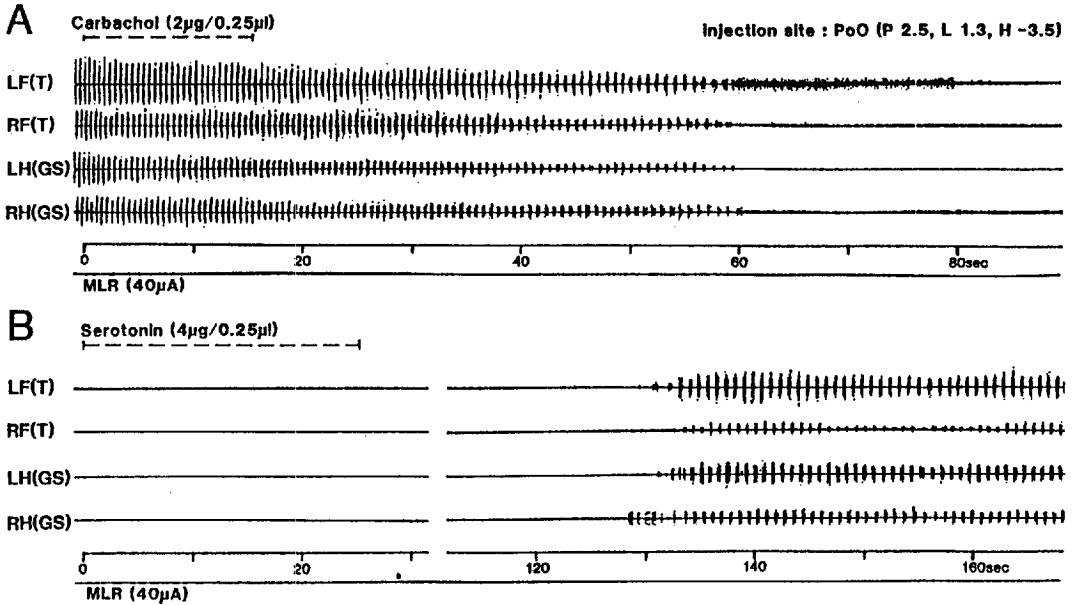


図 1

0.50  $\mu$ l) した。注入部位には別の微小ガラス管をもちいて indian ink を注入し、組織学的に注入部位とその拡散範囲を計測した。

### 成績

1) 歩行様式の変化 歩行標本(除脳ネコ)の MLR (中脳歩行誘発野) を連続微小電気刺激 (40  $\mu$ A, 50 pulses/s) し、流れベルト上での四足歩行運動を誘発した。歩行運動中の筋活動は左右 (L, R) 前肢筋の triceps brachii (T) および後肢筋の gastrocnemius -soleus (GS) から記録した。歩行運動中の筋活動は図 1 の A に示した。この状態で吻側橋網様核に carbachol (2  $\mu$ g/0.25  $\mu$ l) を約 30 秒の時間経過で微小注入すると (注入部位, P 2.5, L 1.3, H -3.5), 歩行運動に伴う律動的な筋活動は interstep intervals の延長とともに次第に抑制された。そして MLR の刺激が持続されているにもかかわらず歩行運動は消失した。このような抑制効果は 20 分以上にわたり持続した。そしてその際に MLR に加える刺激強度を増強しても歩行運動の誘発効果は観察できなかった。carbachol 注入から約 10 分後に同一部位に, serotonin (4  $\mu$ g / 0.25  $\mu$ l) を微小注入し観察を続けた。その際

に MLR の刺激を持続していると, 注入約 100 秒後から前肢および後肢筋は律動的な発射活動をするようになり, それとともに四足歩行運動が回復・発現してきた。しかし歩行運動の interstep intervals や律動的な筋活動の強さは control 値までには回復しなかった。(図 1 B)

2) 細胞内膜電位の変化 吻側橋網様核に carbachol や serotonin あるいは noradrenaline を 30~50 秒の時間経過で微小注入したとき,  $\alpha$  運動細胞にどのような興奮性変化がみられるかを解析した。図 2 には 3 個の代表的  $\alpha$  運動細胞の記録を示した。図 2 の A に示した伸筋支配  $\alpha$  運動細胞 (GS motoneuron) は約 10 spikes/s で自発発射していたが, carbachol (100 mM, 0.25  $\mu$ l) の微小注入で発射頻度は次第に減少し, 発射活動を停止した。そして膜電位は過分極側に移行した。この過分極電位は carbachol の注入後 20 分以上にわたって持続した。その状態で serotonin (50 mM, 0.25  $\mu$ l) を carbachol と同一部位に微小注入すると, 膜電位は次第に膜分極側に移行した。この状態も 10 分以上にわたり持続した。図 2 の B で示した屈筋支配の  $\alpha$  運動細胞 (TA-EDL motoneuron) は, 自発発射を示さなかったが, carbachol や serotonin の注

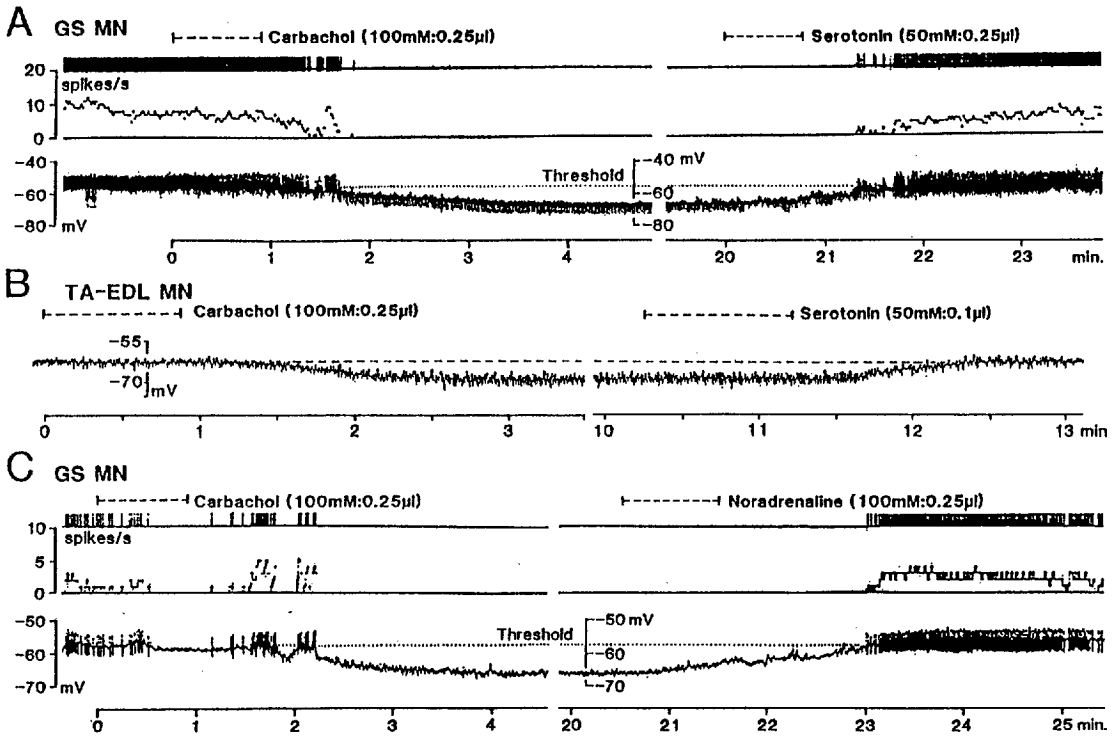


図 2

入で膜電位は過分極側，膜分極側にそれぞれ変化した。図 2 の C で示した細胞 (GS-motoneuron) は持続的な発射を示さなかった。carbachol の注入で誘発された過分極電位は noradrenaline (100 mM, 0.25  $\mu$ l) の注入でも膜分極側に移行し，持続的な発射活動を示すようになった。これらの成績から carbachol, serotonin そして noradrenaline の脳幹内微小注入は  $\alpha$ -MN レベルで long-lasting な excitability changes を誘発することが明らかになった。

**考察と結論** これらの実験成績から 1) : MLR の微小電気刺激で誘発される四足歩行運動は筋トーンの抑制系を activate すると抑制され，この系を deactivate すると回復する。2) : Carbachol は筋トーンの抑制系を activate するが，その効果は serotonin や noradrenaline で deactivate されることなどが明らかとなった。現在までに得られた実験成績から，歩行運動の発現に際して，spinal stepping generator の activation と筋トーン制御系の ac-

tivation はそれぞれ単独に誘発されるものではなく，二つの機構の中には共通する神経機構の存在することが推定されてきた。今回の研究では吻側橋網様核が筋トーンの制御に重要な役割を果たすこと，さらに化学的微小刺激法の導入により吻側橋網様核を中心とする神経細胞群についてその受容膜の特性を考慮に入れた解析が可能であることなどが解明できた。さらに最近では中脳歩行誘発野の化学的微小刺激でも歩行運動が誘発できたり，また抑制されるという報告も出されている。したがって姿勢と歩行運動の機能統合に関するニューロン機構が，今後ニューロンの受容膜特性と chemical transmitter agents の両面から解明されるものと考えられる。

#### 文 献

- 1) K. Matsuyama, Y. Ohta, & S. Mori: Ascending and descending projections of the nucleus reticularis gigantocellularis in the cat demonstrated by the anterograde neural tracer, Phaseolus vulgaris leucoagg-

lutinin (PHA-L) : Brain Res., 460, 124-141, 1988.

- 2) K. Takakusaki, Y. Ohta, & S. Mori : Single medullary reticulospinal neurons exert postsynaptic inhibitory effects via inhibitory interneurons upon alphasomatomotoneurons innervating cat hindlimb muscles : Exp. Brain

Res., 74, 11-23, 1989.

- 3) Mori, & K. Takakusaki : Integration of posture and locomotion. Posture and Gait Development, adaptation and modulation. eds. B. Amblad, A. Berthoz and F. Clarac. pp. 341-354, Excerpta Medica, Amsterdam, 1988.

#### 4. 自閉症児の MRI-CT 像との比較

谷口克己, 久留 裕, 住江寛俊, 浦上信也  
坂本尚隆, 飯塚有応, 浦上裕子, 瀬川昌也\*

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 像が検討され、その解剖上の変化がある程度解明されてきたが、頭部の軸位以外の断層面の観察は困難であり、また白質と灰白質の分離も十分でない。さらに周囲の骨組織や乳様蜂巣の空気存在により発生するアーチファクトのため側頭葉の観察が十分にできなかった。これらの欠点を補うものとして核磁気共鳴画像 (MRI) が期待されてきた。今回一例の自閉症児に MRI 検査を行なう機会があったのでその CT 像と比較しながら検討した。

対象, 方法 症例は瀬川小児神経学クリニックより紹介された11歳の男児で、一卵性双生児のひとりであり、同胞も自閉症である。今回 MRI を施行後に CT も行なった。MRI は東芝 MRT-200 (1.5 テスラ) を使用し、検査時間短縮の必要性にせまられ T<sub>1</sub> 強調画像 (T<sub>R</sub> 時間=600 msec, T<sub>E</sub> 時間=20 msec) のみで行なった。撮影面は軸位および冠状断層で、5 mm スライス幅で11枚のマルチ・スライスにて時間

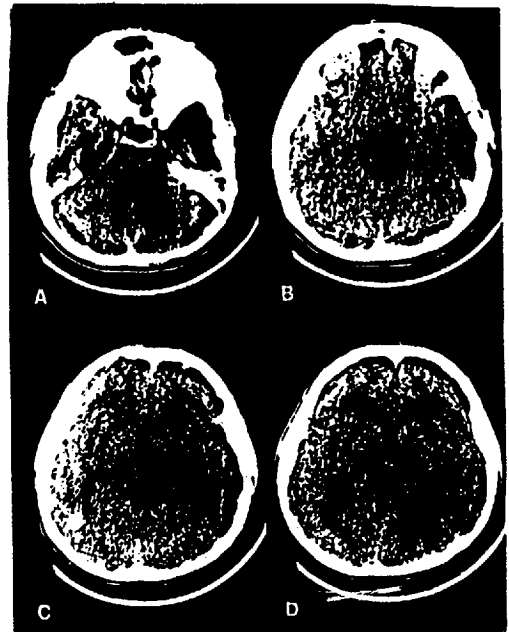


図1 11歳男子。C, Dにて右脳脳室下角の拡大がみられる。

を節約した。一回の断層時間が5.2分であり、自閉症児の検査になんとか対応できるものと思われる。検査前に1.0 ml/kgのトリクロロールにて入眠させて検査を行なった。

結果 この症例は、自閉症 CT の分類で II 型に属しているが、CT 像 (図1) で右側脳室下角の限局性の拡大を示している (図1, C)。この病変は正中より 30 mm 以内にあるが、図

順天堂大学放射線科

\* 瀬川小児神経学クリニック

Katumi Yaguti, Yutaka Kuru, Hirotooshi Sumie, Shinya Urakami, Naotaka Sakamoto, Yuo Iizuka, Yuko Urakami, Masaya Segawa\*

Department of Radiology, Juntendou University

\*: Segawa Pediatric and Neurological Clinic

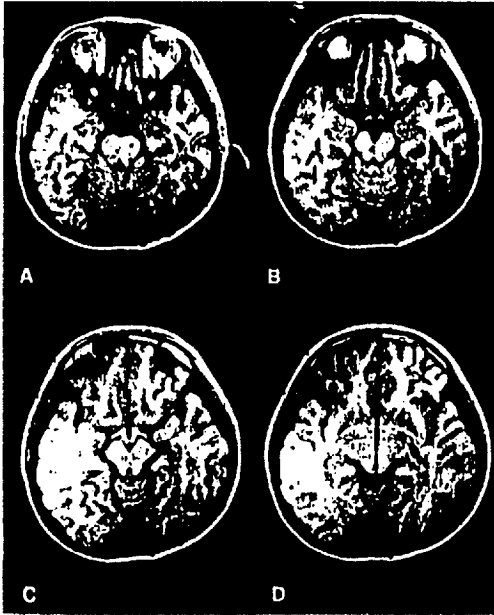


図2 同じ症例の MRI 軸位。T<sub>1</sub> 強調画像 (T<sub>R</sub> 600, T<sub>E</sub> 20)。C, D にて矢印にて示される小損傷が直接認められた。

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, 101 CT 検査)

	男性	女性
0 ~ 5 歳	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)

表2 CT上主病巣の, 正中からの距離 (30 mm 線を基準にした分類)

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

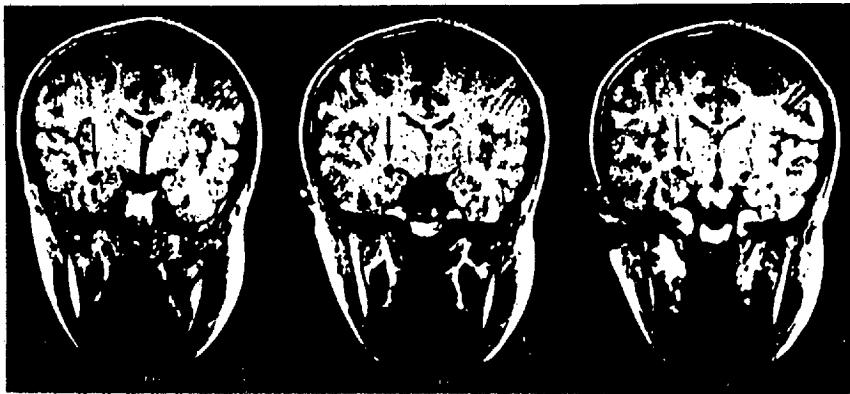


図3 同じ症例 MRI 冠状断層像。解剖上の位置, 下角の様子がより明瞭となっている。(T<sub>R</sub> 600, T<sub>E</sub> 20)。

1, B では下角 lateral cleft の拡大を示す 30 mm より外側の開大が認められる。しかし主病変が基準線より内側であり II 型とした。左側脳室には拡大は認められない。

CT が 1 cm であるのに比べ, MRI は 5 mm で撮像されており, 骨組織や空気によるアーチファクトもなく, また白質が比較的高信号強度

に見られ灰白質とよく分離でき, 側頭葉の観察が容易であることが分かる (図2)。図2, C, D にて CT と同様の所見がみられる。MRI では下角 lateral cleft 前方の低信号強度域としてみられ, 小血管障害のようにみえる。冠状断層 MRI では choroidal fissure から続く小梗塞を示すと思われる低信号強度域が認められる

表3 自閉症児と自閉症様症状を持つ患児のCT上での特徴

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

(図3)。

**考察** 昭和54年11月から62年1月までに行なった自閉症児のCTは132例で、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症例であり、そのうち96例に一侧または両側の側脳室下角の限局性拡大が認められた(表1)。この変化は下角前壁の小損傷を表わしていると推測された。この解剖上の位置関係を推定するために正中よ

り30mmにトレース状線をひき検討した。成人の扁桃核は正中より30mm以内にあり、まして幼少児では越えるものはないからである。その基準線の外側をI型、内側をII型とした。この基準をもとに96例を分類したものが表2である(表2)。I型は約2/3、II型は1/3である。さらに臨床症状から自閉症と確定したものと、そうでないものとに分けると、表3のように自閉症児ではII型を示すものが約半数を占めている。これに対し自閉症様の例では大半がI型を示す。臨床的に主病巣となっている部位が扁桃核であろうことを示している。またI型を示す例も多いことより扁桃核外側にある前交連線維や鈎状束などの白質も関与しているようだ。この変化を見るのにCTははまだ十分でなく冠状断や矢状断を観察できるMRIは今後有効な手段となろう。

## 5. 自閉症における極少量L-DOPAの影響

加藤醇子, 北 道子, 山下純正, 江原真理子, 野村芳子, 瀬川昌也

私達は、小児自閉症の病態に縫線核群が重要な役割を果たすことを論じてきた<sup>1,2,3)</sup>。セロトニン(5HT)の前駆物質5ハイドロキシトリプトファン(以下5HTP)は、睡眠覚醒リズムのほか幾つかの症状を改善し、その効果は年少者に著明であるという年齢依存性を示した<sup>4)</sup>。しかし5HTPは自閉的行動のすべてを改善するのではなく、多動、常同行動、べたべた甘え、乱暴、自傷などの症状には、ドーパミン(DA)神経系が関与すると考えられる。その結果、私達はドーパミンの前駆物質であるL-DOPAの投与を試みたが、その効果は年齢よりも投与量に依存し、0.5mg/kg/day以下の極少量投与で改善率が高かった<sup>4)</sup>。即ち、自閉症の症状には複数の神経系が関与し、それらが特異な又多彩な症候を発現するものと考えられる<sup>3)</sup>。今回は、極少量L-DOPAが自閉的行動にどのように影

響を与えるかを検討し、中枢DA神経系が自閉症の病態にいかに関与しているかを考察した。

**対象・方法** DSMⅢ-R及び乳児期行動評価表に基づき診断した小児自閉症64例(男53名、女11名)(年齢2歳8カ月～19歳11カ月)に0.3～0.5mg/kg/dayのL-DOPAを投与した。睡眠覚醒リズム、新しい環境への不適応、こだわり、友人への関心、多動、常同行動、べたべたした甘え、その反面の乱暴、自傷行動、言語、視線のあう・なし、指さしなどの行動上の変化を月1回判定した。睡眠覚醒リズムは、day-by-day plot法により記録を行なった。

**結果** 自閉症64例を極少量L-DOPA投与開始時の年齢により、I群(2～5歳)14例(男14女0)、II群(6～9歳)16例(男11女5)、III群(10～14歳)24例(男19女5)、IV群(15～19歳)10例(男9女1)各4群に分け

表1 L-DOPA 開始時の症状

群	I	II	III	IV	総数
開始時年齢	2～5歳	6～9歳	10～14歳	15～19歳	
症例数	14	16	24	10	64
性別	男14女0	男11女5	男19女5	男9女1	男53女11
睡眠リズム異常	7 (50%)	2 (12.5%)	7 (29.2%)	5 (50%)	23 (35.9%)
新しい環境への不応	8 (57.1%)	10 (62.5%)	8 (33.3%)	7 (70%)	34 (53.1%)
こだわり	11 (78.6%)	12 (75%)	23 (95.8%)	9 (90%)	54 (84.4%)
多動	14 (100%)	16 (100%)	17 (70.8%)	5 (50%)	51 (79.7%)
常同行動	7 (50%)	12 (75%)	18 (75%)	8 (80%)	47 (73.4%)
べたべた甘さ	10 (71.4%)	11 (68.8%)	18 (75%)	6 (60%)	45 (70.3%)
乱暴	5 (35.7%)	5 (31.3%)	8 (33.3%)	2 (20%)	20 (31.3%)
自傷	3 (21.4%)	8 (50%)	11 (45.8%)	8 (80%)	28 (43.8%)
おうむ返し *	8/8 (100%)	12/14 (85.7%)	11/19 (57.9%)	3/5 (60%)	34/46 (73.9%)
独語 **	11 (78.6%)	14 (87.5%)	19 (79.2%)	8 (80%)	52 (81.3%)

\*言葉のある症例に対する比率。 \*\*喃語を含む。

た。各群の L-DOPA 開始時にみられた症状を表1及び図1に示した。睡眠覚醒リズムの異常については、夜間覚醒の有無や頻度、入眠・覚醒時間の大きなばらつきなどに注目し、30～60分程度の寝つきや寝起きの悪さは除外した。29例が過去に5 HTP 投与を受けた。

次に、極少量 L-DOPA 投与後1～3カ月という比較的短期間に於ける行動の変化について、開始時症状に対する改善率を表2及び図2に示した。表中に悪化例数と新しく又は再び症状が出現した例数とを併記した。極少量 L-DOPA は睡眠覚醒リズム異常、新しい環境への不応、こだわり、常同行動、べたべた甘え、独語などにはあまり影響せず、多動の改善が55.8%と高

く、特にI、III群での改善が目立った。又、乱暴(45%)と自傷(46.7%)は50%近い改善を示し、殊にIII群では乱暴と自傷の改善が50%を越えた。この他家人から、言葉とくに自発語がふえた、友達への関心がふえた、指示に従える、気嫌がよい、ねつきがよくなったなどの報告が得られた。行動面全体を通じて、15歳以上のIV群では改善の度合いは低かった。5歳5カ月の男児1例はL-DOPA 投与後こだわりと多動がひどくなり、キャーという奇声を発したり、多動の反面、元気がなくごろんとするなどの症状が出現し、1カ月後投薬を中止した。

極少量 L-DOPA の長期投与(1年半～2年)による行動上の改善率を開始時症状に対して求

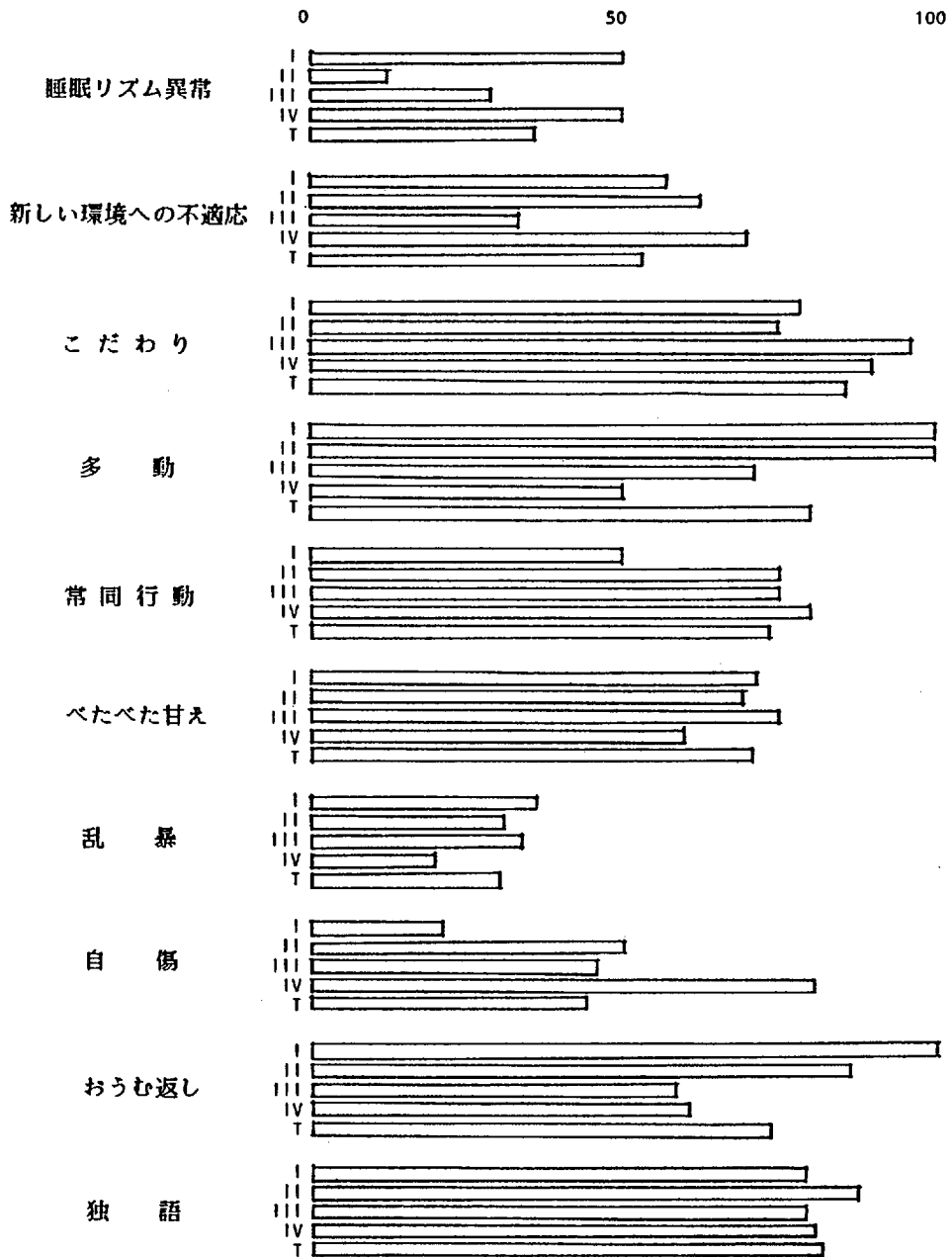


図1 L-DOPA 開始時の症状 T: Total

め、表3、図3に示した。但し1年未満で投与を中止した6例を除いた。睡眠覚醒リズムの改善は15歳以上のIV群でも50%という結果を得た。新しい環境への不応、こたわりなど5HTが関与すると考えられている症状の改善も50%を越えたが、悪化例と出現例が合わ

せて20%にみられた。多動の改善は最も高く、60~92.9%であった。多動の悪化例と出現例は合わせて14.9%にみられた。常同行動の改善は、短期投与の場合と異なり、各群50%以上であった。べたべた甘えの改善もII群を除き、50%を越えた。乱暴の改善はIII群が50%以上で



表2 L-DOPA 投与1～3カ月後の改善（開始時症状に対する改善の割合）

群	I	II	III	IV	総 数
開始時年齢	2～5歳	6～9歳	10～14歳	15～19歳	
症 例 数	14	16	24	10	64
性 別	男11女0	男11女5	男19女5	男9女1	男53女11
睡眠リズム異常	1/7 (14.3%)	1/2 (50%)	1/7 (14.3%)	1/5 (20%)	4/21 (19.0%)
新しい環境への 不応	0/8 (0%)	4/10 (40%)	2/8 (25%)	1/7 (14.3%)	7/33 (21.2%)
こ だ わ り	4/11 (36.4%)	4/12 (33.3%)	8/23 (34.8%)	3/9 (悪化1) (33.3%)	19/55 (悪化1) (34.5%)
多 動	9/14 (悪化2) (64.3%)	7/16 (43.8%)	11/17 (悪化1, 出現1) (64.7%)	2/5 (40%)	29/52 (悪化3, 出現1) (55.8%)
常 同 行 動	1/7 (出現2) (14.3%)	4/12 (出現1) (33.3%)	3/18 (悪化3, 出現2) (16.7%)	0/8 (0%)	8/45 (悪化3, 出現5) (17.8%)
べたべた甘え	2/10 (20%)	2/11 (悪化4) (18.2%)	4/18 (悪化2, 出現2) (22.2%)	2/6 (悪化1) (33.3%)	10/45 (悪化7, 出現2) (22.2%)
乱 暴	1/5 (20%)	1/5 (悪化1, 出現2) (20%)	6/8 (悪化1) (75%)	1/2 (50%)	9/20 (悪化2, 出現2) (45%)
自 傷	2/3 (出現1) (66.7%)	2/8 (出現2) (25%)	6/11 (悪化1, 出現1) (54.5%)	4/8 (50%)	14/30 (悪化1, 出現4) (46.7%)
お う む 返 し	5/8 (62.5%)	1/12 (8.3%)	3/11 (増加1) (27.3%)	0/3 (0%)	9/34 (増加1) (26.5%)
独 語	0/11 (0%)	1/14 (増加3) (7.1%)	2/19 (増加1, 出現1) (10.5%)	1/8 (12.5%)	4/52 (増加4, 出現1) (7.7%)
言葉がふえた	3	4	6	1	14
友達への関心の増大	1	4	6	0	11

あった。自傷の改善率も高く、全群が50%を越えたが、とくに9歳以下のI, II群では100%であった。おうむ返しの減少例はI, III群でやや高かった。独語は開始時の頻度も81.3%と高かったが、L-DOPA 長期投与によっても変化は少なく、減少19.1%であった。

更に、極少量 L-DOPA による睡眠覚醒リズムの影響について検討を行なった。62例に、day-by-day plot法を用いた。L-DOPA 開始時の睡眠覚醒リズムの規則性・不規則性を問わず、58例(93.5%)においては、何ら影響が認められなかった。例えば、15歳8カ月の女兒は、

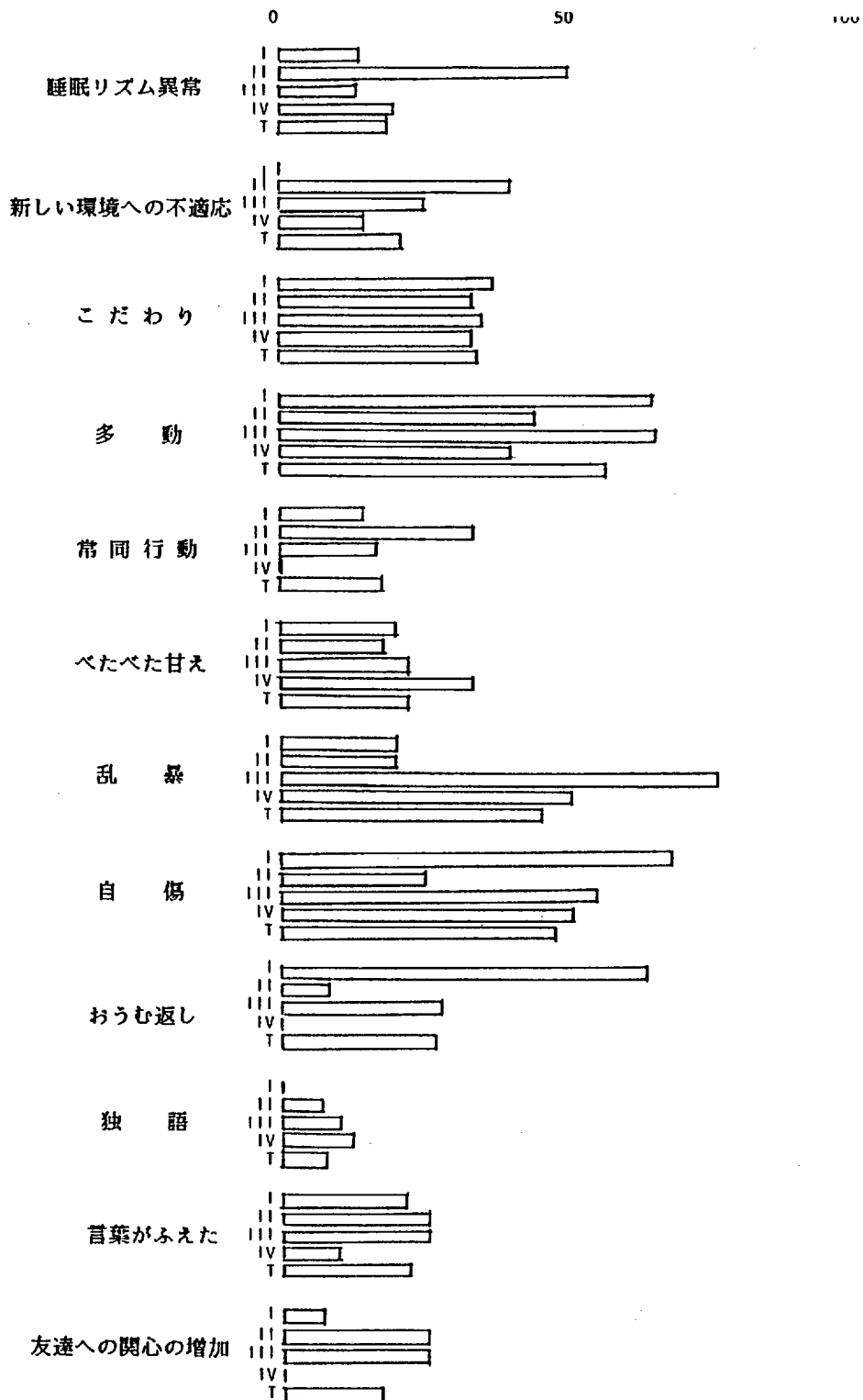


図2 L-DOPA 投与1～3カ月後の改善（開始時症状に対する改善の割合） T: Total

表3 L-DOPA 投与1年半～2年後の改善（開始時症状に対する改善の割合、ただし1年未満中止例6例を除く）

群	I	II	III	IV	IV	総数
開始時年齢	2～5歳	6～9歳	10～14歳	15～19歳		
症例数	13	16	20	9		58
性別	男13女0	男11女5	男16女4	男8女1		男48女10
睡眠リズム異常	2/6 (33.3%)	1/4 (25%)	1/4 (25%)	2/4 (50%)		6/18 (33.3%)
新しい環境への不応	3/7 (42.9%)	6/11 (54.5%)	4/5 (出現6) (80%)	2/6 (33.3%)		15/29 (出現6) (51.7%)
こだわり	7/10 (悪化1) (70%)	8/12 (悪化1, 出現2) (66.7%)	9/20 (悪化4) (45%)	2/8 (悪化1, 出現1) (25%)		26/50 (悪化7, 出現3) (52%)
多動	12/13 (悪化1) (92.3%)	10/15 (悪化2) (66.7%)	13/14 (出現1) (92.9%)	3/5 (悪化3) (60%)		38/47 (悪化6, 出現1) (80.9%)
常同行動	6/7 (85.7%)	7/14 (50%)	7/14 (悪化2, 出現2) (50%)	3/4 (悪化1) (75%)		23/39 (悪化3, 出現2) (59.0%)
べたべた甘え	6/10 (60%)	3/11 (悪化1, 出現1) (27.3%)	7/14 (出現2) (50%)	3/3 (出現1) (100%)		19/38 (悪化1, 出現2) (50%)
乱暴	1/4 (25%)	2/5 (悪化1, 出現1) (40%)	5/6 (悪化1, 出現1) (83.3%)	0/1 (0%)		8/16 (悪化2, 出現2) (50%)
自傷	3/3 (100%)	6/6 (悪化1, 出現1) (100%)	5/8 (出現2) (62.5%)	5/8 (62.5%)		19/25 (悪化1, 出現3) (76%)
おうむ返し*	4/7 (増加1) (57.1%)	4/12 (33.3%)	6/9 (出現1) (66.7%)	0/3 (0%)		14/31 (増加1, 出現1) (45.2%)
独語	3/11 (出現2) (27.3%)	3/14 (21.4%)	1/14 (増加1) (7.1%)	2/8 (出現1) (25%)		9/47 (増加1, 出現3) (19.1%)
言葉がふえた	4	8	7	2		21
友達と遊べる	4	5	12	1		22

\* ただし増減・出現は必ずしも悪化・改善と一致しない。

4歳初診時に通常環境下でありながら睡眠覚醒リズムがフリーランニングし、5HTP投与によって改善されなかった症例である。8歳頃から次第に規則性がみられるようになったが、現在

も睡眠覚醒リズムは不整で月経周期は10日前後遅れる。これらのリズムはL-DOPA投与によっても変化がみられなかった。62例中4例に睡眠覚醒リズムへのL-DOPAの影響がみられた

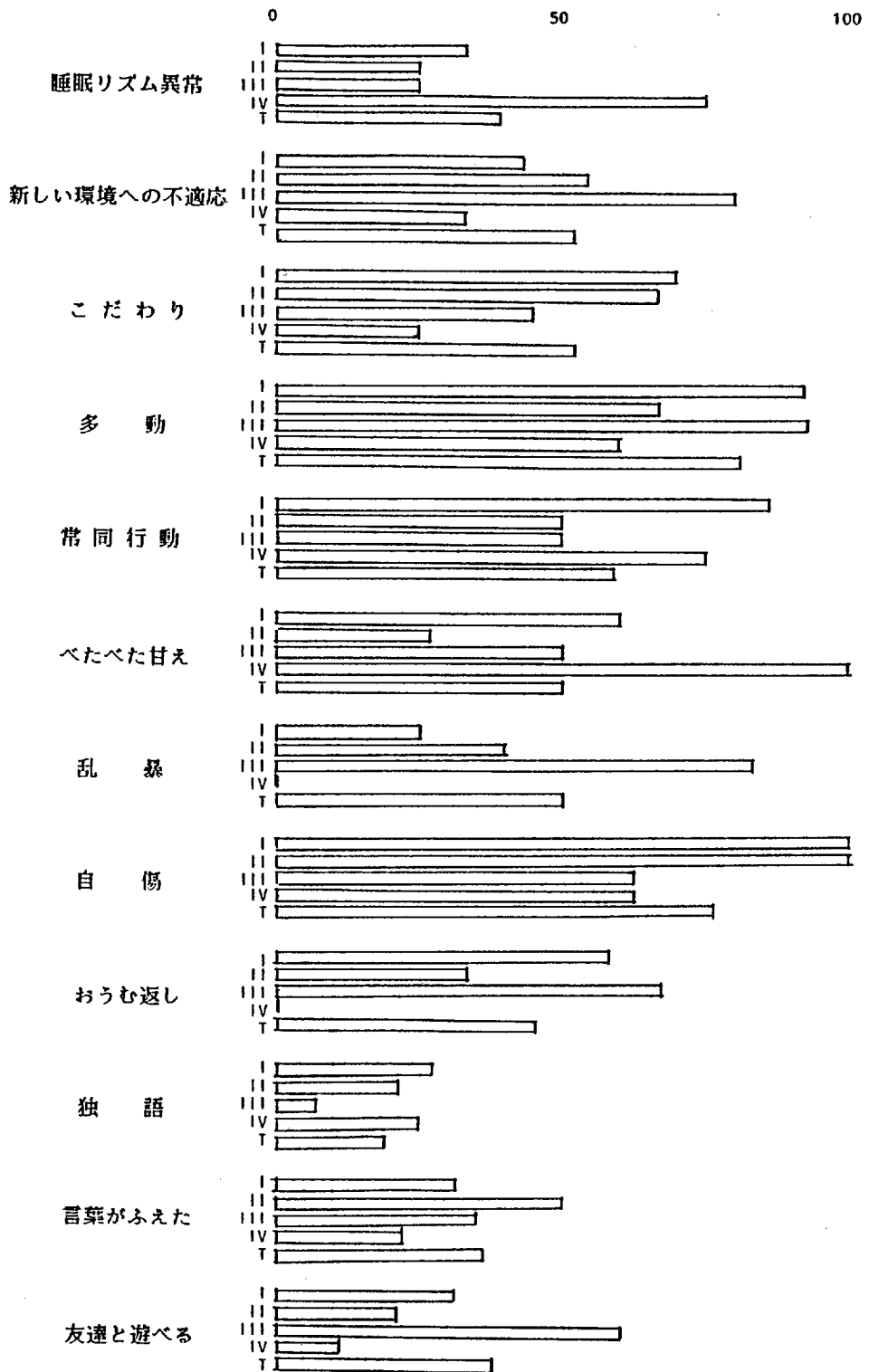


図3 L-DOPA 投与1年半～2年後の改善（開始時症状に対する改善の割合，ただし1年未満中止6例を除く） T: Total

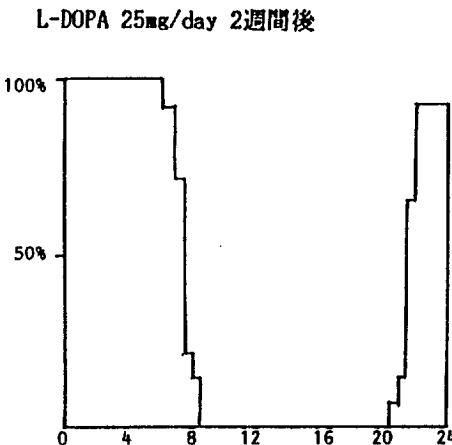
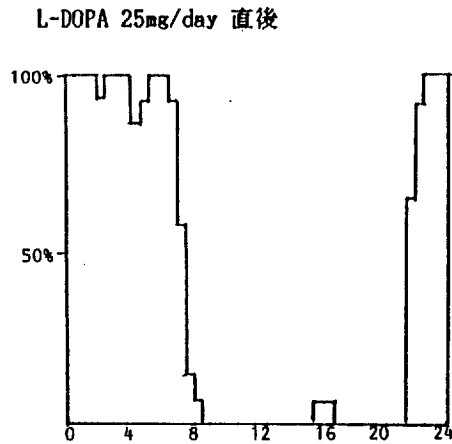
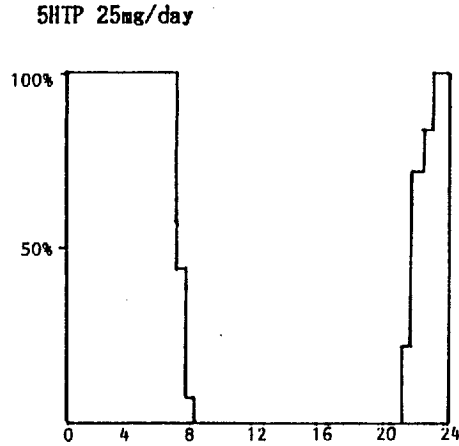


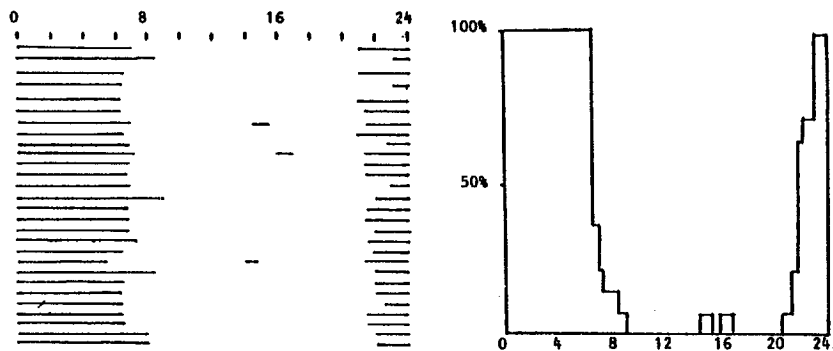
図4 T. S. 11歳1ヶ月男児

が、このうち2例は極く軽度の乱れであった。(図4)。即ち、5HTP から L-DOPA 投与に変更直後、睡眠覚醒リズムが3~4日間一過性に不規則となった。その後この乱れは L-DOPA

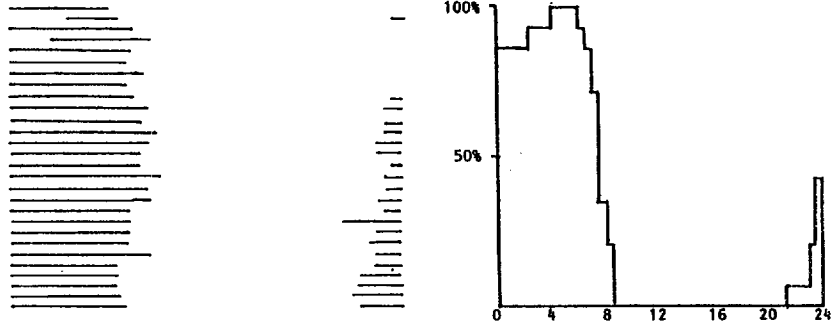
投与中自然に回復し、2年後の現在も安定している。残り2例は環境要因により一時的にリズムが乱れた症例である。このうち1例は16歳女児で(図5)、L-DOPA 15 mg/day投与中母の入院を契機に睡眠覚醒リズムが著しく乱れ、多動が激しくなり、視線があわなくなった。母の退院後3カ月を経ても、睡眠は不規則であった。L-DOPA を 20 mg/day に増量すると、3~4日後から夜間覚醒の頻度が減少し、多動や奇声も少なくなった。この際入眠時間の不整は残っていたが、睡眠覚醒の時間帯は安定した。

**考案** 私達は既に脳基底核疾患を中心とした種々の疾患において、0.5 mg/kg/dayの極少量 L-DOPA が黒質線条体 DA 神経系の後シナプス過敏症を改善させることを示した<sup>11,12)</sup>。今回の自閉症における極少量 L-DOPA による治験では、1~3カ月の比較的短期間では多動を最もよく改善し、乱暴や自傷もかなり軽減し、こだわりに軽度の改善傾向がみられた。しかし、常同行動、べたべた甘え、独語にはあまり影響せず、しかも改善例と悪化及び出現例とがほぼ同数であった。これが1年半~2年の長期投与では、多動及び自傷の軽減率が非常に高く、新しい環境への不応やこだわりなど、私達が5HT 神経系が関与すると考える症状にもかなりの改善があり、短期投与では改善させなかった常同行動やべたべた甘えなどもかなり軽減させた。このうち、新しい環境への不応やこだわりでは、悪化と出現も合わせて20%位あり、不安定であった。長期投与の場合、当然自閉児自身の発達や環境の変化、家庭・学校・幼稚園など周囲の努力、心理療法や治療教育などによる改善の可能性が大きい。しかし、少なくとも改善しえた症状は特異的なものであり、DA 神経系が関与しているとされる、多動、常同行動、自傷、乱暴、べたべた甘え等を主として改善させた。Mesolimbic 又は Mesocortical DA 神経系が関与し、常同行動には黒質線条体 DA 神経系が関与していると言われている<sup>5,6,7)</sup>。従って、L-DOPA による多動への効果は後シナプス過敏症の軽減と考えられるが、常同行動への効果発現に時間的ずれがあることについては、

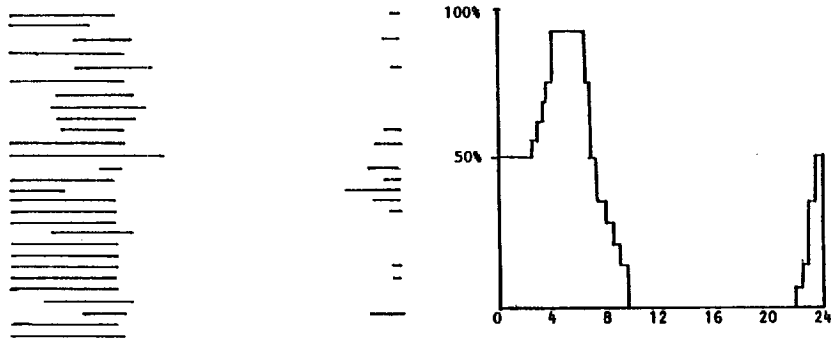
治療前



L-DOPA 15mg/day



L-DOPA 15mg (母入院)



L-DOPA 20mg/day

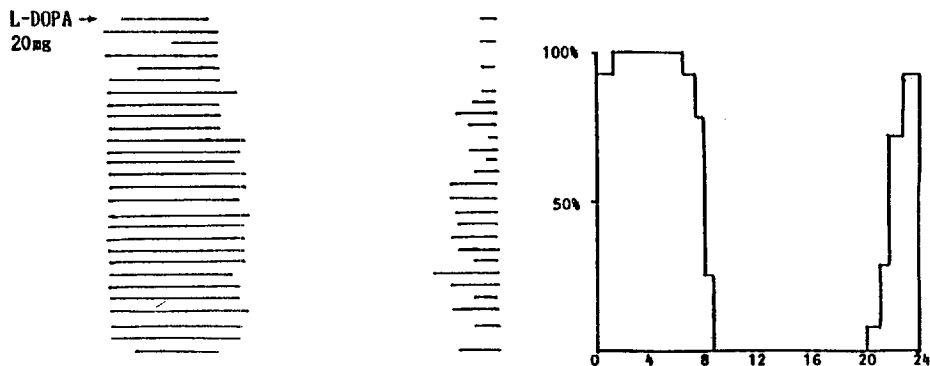


図5 K. E. 16歳0ヶ月 女兒

Mesocortical DA 系と黒質線条体 DA 系との間に効果発現に時間的差があるためか、又は受容器の dose dependency 或いは障害の差が考えられる。常同行動、べたべた甘え、乱暴、自傷などの行動には DA 神経系以外の系が関与している可能性がある。事実、動物においては、べたべた甘えや乱暴、自傷に相当する異常行動即ち、friendliness や muricide には DA 神経系の他、ノルアドレナリン (NA) 系、5 HT 系の関与が指摘されている<sup>1)</sup>。多動の低下は、環境からの入力に対する知覚が改善することによって、環境要因に左右される系即ち 5 HT 神経系及び NA 神経系の安定をもたらし、これが常同行動、べたべた甘え、乱暴、自傷等の改善につながることも考えられる。

極少量 L-DOPA により睡眠覚醒リズムには変化がみられなかった。環境要因によってリズムが乱れた例では、夜間の睡眠の時間帯で睡眠をとる頻度は増大していた。動物では、少量の DA 作働薬、過量の DA 拮抗薬が徐波睡眠を増加させることが知られており<sup>8, 9, 10)</sup>、今回の私達の自閉症症例でみられた結果も入眠期の徐波睡眠が増加もしくは安定したためとも考えられる。しかし一過性に夜間覚醒が増したことについては、黒質線条体 DA 神経系に著明な後シナプス過敏症が存在し、投与した極少量 L-DOPA がそれに促通的に作用して体動を増加させ、その時期での覚醒頻度を増加させたとも考えることもできる。しかし橋本らの自閉症のポリグラフの結果からは、黒質線条体 DA 神経系の後シナプス過敏症を示唆する所見は認められておらず<sup>13, 14, 15)</sup>、この病態については今後の検討を必要とする。

**結論** 自閉症64例に極少量 L-DOPA を投与し、睡眠覚醒リズムや行動面に与える影響を検討した。その結果、極少量 L-DOPA は睡眠覚醒リズムには影響を与えないが、その振幅に影響を与えた可能性があり、行動面では薬量依存性に多動、常同行動、べたべた甘え、乱暴、自傷など特定の行動を改善させた。このように、自閉症において L-DOPA の極少量投与が有効であったことは、DA の早期の活性低下後に生

ずる後シナプス過敏症が症状発現に関与している可能性を示唆する。更に二次的に受容器の機能異常も生ずることが考えられ、自閉症の症状発現には 5 HT 系、DA 系の他、NA 系など複数の神経系が加わり、症状を多彩かつ複雑にしているものと考えられる。

## 文 献

- 1) 瀬川昌也：自閉症児の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.
- 2) 瀬川昌也：本研究の目的。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、1-6, 1983.
- 3) Segawa, M : Brain & Development 8 : 327-333, 1986.
- 4) 瀬川昌也、曾田真理子、内山晃、根津教夫、野田泰子、野村芳子：5HTP 及び L-DOPA の治療。厚生省「家庭保健と小児の成長、発達に関する総合的研究」昭和 61 年度研究報告書、158-163, 1986.
- 5) 融道男、西川徹、Scatton, B. : 手網脚路による脳内モノアミン・ニューロンの調節。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、99-106, 1984.
- 6) 融道男、西川徹、小川篤子、高島瑞夫、保賀宣子：中脳皮質系ドーパミン・ニューロンの反応性調節に関与する神経回路。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 60 年度研究総括報告書、53-59, 1985.
- 7) 宇野正威、高沢彰、小沢信幸：実験的行動異常の神経機序—ドーパミン作働薬の行動と基底核神経活動へ及ぼす影響。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 60 年度研究総括報告書、69-76, 1985.
- 8) Jacobs, B. L. : Sleep : Neurotransmitters and Neuromodulators, ed, Wauquier, A. et al., pp 1-14, Raven Press, N. Y. 1983.
- 9) Wauquier A. et al. : Sleep : Neurotransmitters and Neuromodulators, ed. Wauquier, A. et al., pp 107-120, Raven Press, N. Y.

- 1983.
- 10) Cranchett, C. : Sleep : Neurotransmitters and Neuromodulators, ed. Wauquier, A. et al. pp 121-134, Raven Press, N. Y. 1983.
- 11) Segawa, M. et al. : The Basal Ganglia II. M. B. Carpenter and A. Jayaraman, pp 489-504, plenum Publishing Corporation, 1987.
- 12) 内山晃, 野村芳子, 瀬川昌也 : 睡眠中の体動要素に脳基底核は関与しているか. 臨床脳波 29 : 782-787, 1987.
- 13) 橋本俊顕, 福田邦明, 遠藤彰一, 田山正伸 : 自閉症児の睡眠および内分泌機能. 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, 11-18, 1984.
- 14) 橋本俊顕, 粟飯原良造 : 自閉症児の睡眠および内分泌機能—追跡調査, 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 60 年度研究総括報告書, 89-94, 1985.
- 15) 橋本俊顕, 田山正伸 : 自閉症の睡眠ポリグラフ的検討. 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, 11-18, 1984.

### 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>

Experimental and clinical researches were performed to investigate the pathophysiology of early infantile autism (EIA). In animal experiments the roles of the monoaminergic neurons were studied in the maturational process of the CNS and the effects of their early lesions on behavior at later ages were examined. Effects of levodopa were evaluated in each symptom and were correlated with the dosis and ages of the patients. By differentiating, clinically, the levodopa responsive from non-responsive symptoms and by detecting the dose dependent effects of levodopa, the roles of the dopamine (DA) neurons in particular symptoms of EIA and the mode of the dysfunction were clarified. Besides these, MRI were performed to study the white matter lesion around the amygdaloid nuclei of EIA and its importance for the pathogenesis.

Maeda and his colleagues studied the modulation of the serotonergic (5-HTergic) neurons in the primary visual field of the rat in the early neonatal period. As observed in the somatosensory area previously studied, the axon terminals of the dorsal raphe 5-HTergic neurons aggregated in the 4th layer of the cortex with stripe-like distribution around the 9th postnatal day. These axon terminals remained for 10 or more days and vanished around the 14th to 16th day, the date when or just before the neonate opened its eyes. This transient innervation of 5-HT neurons was still observed even when the development of the the 4th layer was inhibited by methylazoxymethanol. In neonatal rats, in which the enucleation of both eyes was performed before their opening, the 5-HT neurons showed aggregation on the same day as controls. However, they disappeared two days earlier than the normal neonates. Moreover, in these blind rats, there was derangement of the neurons in the 4th layer, which might have been caused by the disturbance of the innervation to the 4th layer from the lateral geniculate body, that sequentially developed by the loss of the retinofugal input.

These studies revealed that 5-HT neurons send their axons towards the 4th layer of the cortex in the neonatal period with the intrinsic process independently to their target cells in the layer, but their modulation is influenced both temporally and spacially by a peculiar sensory input to the cortical area.

Rats treated with 6-OHDA in the neonatal period later show hyperkinesia and are thought to be animal models of hyperkinetics or the attention deficit syndrome. This hyperkinesia is alleviated by amphetamine which is antagonized by methysergide, a 5-HT antagonist. With 6-OHDA treated male Sprague-Dawley rats, pretreated by



desipramine, Takahashi and his colleagues studied the roles of dopamine (DA) and its interaction with 5-HT neurons in the abnormal behaviors in animals.

In these rats, the hyperactivity developed on the 25th postnatal day but it ceased on the 35th day. Histochemical examinations revealed a hyperinnervation of the 5-HT neurons from the dorsal raphe nuclei, both in the striatum and the nucleus accumbens (NAC) in rats on the 35th post natal day. This 5-HT hyperinnervation in the NAC seems to antagonize the supersensitized DA terminal and inhibits hyperkinesia.

The descending tract from the nucleus reticularis pontis oraris (Poo) has roles in the tone regulation of the extremities and trunk. The minimum electrical stimulation in the midbrain locomotion region (MLR) makes a decerebrate animal do the four pedal locomotion. With this midbrain locomotion model, Mori and his colleagues examined the effects of the cholinomimetic agent and monoaminergic transmitters on the descending tone regulating system from the Poo. By injecting carbachol into the Poo, the four pedal locomotion was inhibited and stopped for about 20 minutes. But when 5-HT was injected into the same locus 10 minutes after the injection of carbachol, the locomotion appeared and recovered within 100 seconds. This procedure also caused the alteration of the excitability of the motor neurons (MN), that is, carbachol in Poo caused hyperdepolarization of the MN while 5-HT and noradrenaline (NA) resulted in their depolarization.

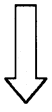
These results showed that the 5-HT and NA neurons in the midbrain could regulate the muscle tone and locomotion, via the Poo fugal descending pathway or the descending pathway from the MLR.

Kuru, Yaguchi and their colleagues performed a MRI examination on a boy with EIA, one of the monozygotic twin cases. In T<sub>1</sub> weighted images they observed a low signal intensity in the anterior portion of the lateral cleft of the inferior horn. In the coronal section they observed a lesion suggesting infarction, which was revealed as a continuous area with low signal intensity from the choroidplexus fissure.

By X-ray CT examination, they already had suggested the amygdala and related structures as some of the main pathological lesions of EIA. To detect the details of the white matter structure around the amygdala, MRI is a suitable and hopeful examination.

Segawa, Kato and Nomura evaluated the effects of low dosis levodopa on various symptoms and revealed that this reagent improved hyperkinesia, stereotyped movements, childishness, aggressiveness and selfmutilation. These effects were dose dependent and low dosis of 0.5 mg/kg/day or less was favorable. However, it did not influence the sleep wakefulness rhythm, though it accentuated the amplitude of the behavioral cycle. Moreover, levodopa showed no effects on the lack of social relations. The abnormal sleep wakefulness rhythm and the lack of social relations had already been shown to respond to 5-hydroxytryptophan and to be 5-HT related symptoms rather than the DA system.

These results reveal that in EIA, various nervous systems are involved; at least two monoaminergic neurons, 5-HT and DA neurons, the dysfunction of which cause peculiar symptoms for each. Maeda's studies re-emphasized the importance of 5-HT neurons in the development of the sensory system, particularly of their modulation and reconfirmed their critical ages in early infancy. Takahashi's results revealed the interrelation between the DA system and the serotonergic systems, both in the striatal and limbic systems, and their particular modulations observed in their early lesion in the DA system. This supported the early dopaminergic lesions as the cause of hyperactivity that develops later in EIA. Contrary to the experiment, in EIA this behavioral abnormality prolongs. This suggests the early existence of 5-HT hypofunction in EIA. Mori's studies clearly revealed the importance of the 5-HT and NA systems on tone and locomotive movements. This also confirms our hypothesis that hypotonia and disturbance in crawling or interlimb coordination observed in EIA are caused by the hypofunctioning 5-HT and NA neurons. The white matter around the amygdala might have roles in the pathophysiology of EIA and might be a causative lesion for symptomatic autism, particularly those having perinatal asphyxia. The interconnection of this structure and the monoaminergic neurons in the brainstem and midbrain must be studied for the causal interaction of these two portions in EIA.



## 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



これまでの研究成果から、自閉症の初期症状は、5HT 系障害に起因する症状、特にサーカディアン・リズムの障害と考えられる。乳児期早期に、この異常を見出し、環境要因の整備、特に、サーカディアン・リズム形成の time cue となる因子、明暗、対話(養護・世話)、食事を、昼夜の区別を明確に与えること、および乳児期後半での、四つ這い移動の訓練をすることは、5HT 系神経系の異常の矯正、改善ばかりでなく、将来現われる、DA 系障害由来の症状の軽減、発現期間の短縮(あるいは一過性とする)を可能とすると考えられる。ただし、DA 系単独に由来する症状は、環境要因に左右されるものではなく、その症状の程度に応じ、適宜投薬加療することが必要となる。

国の施策として、乳児期早期の明暗の区別、すなわち、日中の十分な太陽と、親子また養育者の接触、および、乳児期後半での四つ這い移動をするに十分な空間が、各乳児に与えられることが望まれる。