

6901

論文題目

「ヒト側坐核における神経伝達物質  
合成酵素の微細分布」

東京大学医学部脳研究施設臨床部門  
(神経内科)

指導教官      豊倉康夫      教授  
氏      名      郭      伸

## 目 次

	頁
第 1 部 正 常 脳	1
はじめに	1
対 象	9
方 法	9
結 果	13
考 察	17
第 2 部 パーキンソン病脳	32
対 象	35
方 法	36
結 果	37
考 察	42

## オ一部 正常脳

### はじめに

側生核 *nucleus accumbens* の名称は、今世紀初頭に Ziehen が有袋類脳において初めて用いたとされ、側脳室前核底部から中隔にかけての、ほぼ嗅結節を含む線条体吻側部に相当する領域を意味した。<sup>1)</sup> しかし、その範囲、名称について研究者間での一致をみず、中隔核の一部を含む *nucleus accumbens septi* の名称が用いられたこともある。近年、標識 [<sup>3</sup>H]Thymidine を用いたニマ<sup>2)</sup>ーロ<sup>3)</sup>コの個体発生<sup>4)</sup>の研究からは、側生核は中隔核・嗅結節から分離され、線条体の一部が腹内側へ進展したものである<sup>5) 6) 7)</sup>と考えられている。

古くから指摘されていた、扁桃体、海馬など大脳辺縁系諸核との神経線維連絡は、近年の horseradish peroxidase (HRP) の逆行性軸索<sup>5) 7) 8) 9) 10) 11) 12) 13)</sup>輸送、標識アミノ酸の順行性軸索輸送などの、より厳密な方法によっても確認され、大脳基底核に属しながら大脳辺縁系とも密接に結ぶ

ついている側坐核の特異な位置が注目されている。入力線維は、扁桃体、海馬、中脳被蓋野、前頭前野、視床などから受け、出力線維を、淡蒼球、黒質、中脳被蓋野などに投射している。形態的に明らかになつたものの様な神経線維連絡の一部については、神経電気生理学、生化学、薬理学的なフォローアップにより、神経伝達物質候補についても明らかにされてきている。例えば、側坐核への入力線維として中脳被蓋野 (Dahström & Fuxe の A10, A8)<sup>14)</sup> のドーパミン作働性 = ユーロニ、海馬・前頭葉グルタミン酸作働性 = ユーロニ<sup>15) 16)</sup>、側坐核内在性 = ユーロニ<sup>17)</sup> としてコリン作働性介在 = ユーロニ、側坐核からの出力線維として腹側淡蒼球 (無名質) および黒質へのγ-アミノ酪酸 (GABA)<sup>18) 19) 20) 21) 22)</sup> 作働性 = ユーロニ などについては多数の知見が蓄積されている。すなわち、これらの側坐核を中心とした神経回路網は、大脳辺縁系からの入力を別にすると、線系体を中心としたそれと、神経伝達物質の種

類まで含め、極めて類似していることが指摘できる。

一方で、側坐核における神経伝達物質候補およびその関連物質が測定され、ほとんどの物質が線条体におけるとほぼ同量であることが示されている。<sup>23) 24)</sup> すなわち、ドーパミン、<sup>25)</sup> セロトニン、<sup>26)</sup> アセチルコリン、<sup>27) 28)</sup> GABA、P物質、<sup>29)</sup> コレシスチキニン<sup>30)</sup> などを含むニューロンのmarkerである。ただし、ノルアドレナリンおよびニューロテニン<sup>31)</sup> の側坐核内含有量は、線条体内含有量<sup>32) 33)</sup> に比し2倍以上多いことが動物脳、<sup>34)</sup> ヒト脳を通じて報告されている。これらの神経伝達物質候補が側坐核で果たしている作用は未解明であるが、少なくともこれらの物質を含む神経終末の密度が側坐核でより高いことを示唆していると考えられる。ノルアドレナリン含有神経線維については、側坐核には終末が存在するが線条体には認められないと報告されている。

動物の行動に占める側坐核の役割りも調べ



に果<sub>1</sub>に<sub>1</sub>て<sub>1</sub>いる<sub>1</sub>ことか明<sub>1</sub>らかである。

動物実験からの類推で、ヒトにおける行動、精神活動に側坐核が独特な役割を果<sub>1</sub>に<sub>1</sub>こ<sub>1</sub>する<sub>1</sub>ことか想定されている。その裏づけとして、剖検脳を対象とした病的脳の研究からは、側坐核に線条体にはみられない神経伝達物質変化が生<sub>1</sub>じて<sub>1</sub>いる<sub>1</sub>ことか示唆されている。パーキンソン病では、GABA 作働性 = ニーロンの marker であるグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) 活性の低下が線条体より側坐核で著しく、コリン作働性 = ニーロンの marker であるコリンアセチル転換酵素 (CAT) 活性は線条体で<sup>40)</sup>不変なのに対して側坐核では亢進<sub>1</sub>こ<sub>1</sub>いる。ハンチントン舞蹈病では、GAD が線条体で<sup>41)</sup>低下<sub>1</sub>て<sub>1</sub>いる<sub>1</sub>の<sub>1</sub>に対して側坐核では変化がないか<sup>40)</sup>低下<sub>1</sub>こ<sub>1</sub>あり、CAT は線条体で<sup>40)</sup>低下し側坐核では不変、ドーパミン含量は尾状核より側坐核で<sup>44)</sup>高度の増加が認められる。精神分裂病では、側坐核のドーパミン<sup>42)</sup>またはノルアドレナリン<sup>43)</sup>含量の増加が報告されているが、これ

ら を 否 定 す る 報 告 も あ る 。 <sup>44)</sup> こ の よ う な ヒ ト 脳  
 に お け る 神 經 伝 達 物 質 関 連 物 質 <sup>45) 46)</sup> の 変 化 を ふ ま  
 え 、 パ ー キ ン ソ ン 病 の 無 動 症 、 精 神 分 裂 病 <sup>41) 42)</sup> か  
 よ ひ ハ ン チ ー ト ン 舞 踏 病 の 精 神 症 状 に 側 坐 核  
 が 関 与 し て い る 可 能 性 が 想 定 さ れ て い る 。

以 上 に 概 括 し た よ う に 、 側 坐 核 は 線 条 体 と  
 極 め て 類 似 し た 構 成 を も ち な が ら 、 独 立 し た  
 神 經 核 と し て の 性 格 を 充 分 に 有 し て い る こ と  
 は 明 ら か で あ る 。 し か し 、 側 坐 核 の 範 囲 は 明  
 確 で な く 、 と く に 線 条 体 と の 間 に は 、 様 々 な  
 指 標 を 用 い て の 検 索 に も か か ら ず 動 物 脳 に  
 お い て も ら 明 ら か な 境 界 線 を 引 く に 至 っ て  
 い な い 。 <sup>47)</sup> ヒ ト 側 坐 核 は 、 組 胞 構 築 学 的 に は 、  
 Brockhaus に よ り <sup>48)</sup> 'fundus striati' と し て 範 囲 が  
 示 さ れ て い る が 、 と く に 線 条 体 と の 境 界 を 示  
 す 明 確 な 指 標 は 欠 い て い る 。 こ の よ う に 、 範 囲 を  
 限 定 し 難 い 側 坐 核 か ら の 標 本 抽 出 に 際 し て は 、  
 こ の 範 囲 が 研 究 者 間 で 異 な る 可 能 性 は 否 定 で  
 き な い 。 <sup>42)</sup> 実 際 、 Bird ら が 指 摘 し て い る よ う に 、  
 側 坐 核 の dissection の 範 囲 の 違 い そ の も の が



ヒト剖検脳における神経伝達物質含有量を左  
 右12個のことも考えられ、研究者間でのバ  
 ラツキの一因にな、この可能性は高いとい  
 える。このような標本抽出による誤差の可能  
 性を除外するため、1980年の *ad hoc* com-  
 mittee report では、Brockhaus の 'fundus striati'  
 をヒト側坐核とみなし、'accumbens area' の<sup>49)</sup>  
 命名のもとに標本抽出の範囲を示した。しか  
 し、Brockhaus の境界づけに基づいている以上、  
 生化学的知見の裏付けはない。したがって、  
 accumbens area の神経伝達物質の微細分布を  
 検索することは、生化学標本抽出の指標に裏  
 付けを与える上で必要なことである。さらに、  
 細胞構築学的観点からなされた境界に対し、  
 神経生化学的側面から再評価を加えることに  
 なり、とくに不明確な線条体の境界の指標  
 が得られる可能性がある。病的脳における神  
 経伝達物質変化を分布様式を含めて検索する  
 ことにより、ある神経伝達物質を用いる神経  
 連絡に選択的な障害ないし変性をとらえるこ

とも、正常側生核における微細分布が明らかにされていれば可能となるう。

このような目的のもとに、GABA 作働性ニューロンの marker である GAD および コリン作働性ニューロンの marker である CAT の微細分布を、ad hoc committee の accumbens area における正常ヒト側生核で検索した。

## 対象

5例の正常脳を対象とした。いずれも、生前に精神神経症状を認めず、向精神薬、麻薬服用の既往もない。死戦期の状態は、いずれも15時間以内の昏睡、6日以内の臥床にとどまっていた。剖検は死後12時間以内に行なわれた。詳細は表に掲げた通りである。

剖検後、脳の右半側を研究用とし、厚さ1cmの冠状断連続切片としたのち、直ちにドライアイス上で可及的速やかに凍結した。この方法により組織の破壊を最小限にとどめ、脳切片を凍結することが可能であった。

## 方法

### 連続切片の作製

1cm厚の冠状断切片より線条体頭部全体を切り出し、クリオスタット台にのせ150 $\mu$ m厚の連続切片を作製した。2枚おきに50 $\mu$ m切片を作り、組織検索用とし拡大カメラ(Olympus)で撮影した。この操作を繰返し線条体頭部全体に施行した。吻側は被殻が表れるレベルか

ら尾側は前交連のレベルまでおよそ  $150\mu\text{m}$  切片で 70 枚であり、側生核は吻尾側間  $1.2\text{mm}$  の間に納まると考えられる。 $150\mu\text{m}$  厚切片はアクリル板にのせ、<sup>50)</sup> 5-10 秒間室温に曝すことにより固着させた。

### パンチ法および grid dissection 法

GAD および CAT の矢状方向の分布を調べるために  $0.9\text{mm}$  間隔で  $150\mu\text{m}$  切片を用いた。アクリル板に固着させた切片より、先を尖らせた金属管により側生核からは径  $2.4\text{mm}$ 、線条体からは径  $3.2\text{mm}$  の円柱状標本を凍結下に切り出した。側生核の内、中、外側、尾状核、被殻よりそれぞれにつき腹側、背側のニヶ所より標本を得た(図 1)。これらの操作は全て  $-30^{\circ}\text{C}$  の冷箱内で行った。パンチした標本は小試験管に入れ GAD, CAT の測定まで  $-80^{\circ}\text{C}$  で保存した。パンチ後の切片は、正確なパンチ部位の確認のため、拡大カメラで撮影した(図 1)。

冠状断面での GAD, CAT の微細分布の検索

のために、それぞれにつき吻・尾側2枚ずつの  $150\ \mu\text{m}$  切片を用いた。冷箱内で側坐核を  $1\ \text{mm} \times 1\ \text{mm}$  角の方形に安全カミソリ (フェーサー) を用いて細分した。dissection は 'accum-bens area' 全域を含む領域について行った。個々の標本を小試験管に移したあと、アクリル板に残されたナイフの切りあとを拡大カメラで撮影し (図2)、個々の方形の体積を、その表面積と切片の厚さ ( $150\ \mu\text{m}$ ) より算出した。

## 測定

51)

GAD は、 $^{14}\text{CO}_2$  生成法を一部改変して測定した。標本を  $12\ \mu\text{l}$  の蒸留水で homogenize し、 $5\ \mu\text{l}$  を測定用、 $5\ \mu\text{l}$  を蛋白測定用とした。assay mixture  $0.2\ \text{M}$  - リン酸カリウム緩衝液 ( $\text{pH } 6.5$ )、 $1\ \text{mM}$  dithiothreitol、 $1\ \text{mM}$  pyridoxal リン酸、 $50\ \text{mM}$  グルタミン酸、 $\text{L}-(1-^{14}\text{C})$  グルタミン酸 ( $50\ \text{mCi}/\text{mmol}$ , Amersham) の  $5\ \mu\text{l}$  に組織 homogenate  $5\ \mu\text{l}$  を加え、 $37^\circ\text{C}$  15分間 incubate した。ただし、grid dissection の標本は  $10\ \mu\text{l}$

の蒸留水で homogenize し, 10  $\mu$ l の assay mixture を加えた。生成した  $^{14}\text{CO}_2$  は, ミリコニカウンターを通し他端の小試験管内 NCS (Amersham) 150  $\mu$ l に吸着させた。反応を 6N-HCl 50  $\mu$ l にて停止させ 30 分静置後, 小試験管ごとバイアルに入れ、液体シンチレーションカウンターでカウントした。シンチレーターは 4% butyl PBD (ドータイト) トルエン 12 ml を用いた。

52)

CAT 活性は Fonnum の方法により測定した。組織は 10 mM EDTA 0.2% Triton X-100 溶液 12  $\mu$ l にて homogenize しその 5  $\mu$ l を測定に, 5  $\mu$ l を蛋白量測定に用いた。assay mixture 10 mM EDTA- $\text{Na}_2$ , 20 mM NaCN, 10 mM choline bromide, 0.5 M NaCl, 0.1 M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 0.2 mM physostigmine- $\text{SO}_4$ , 血清アルブミン 5  $\mu$ g/5  $\mu$ l, 5 mM Acetyl CoA (Sigma), 3H-Acetyl CoA (1.1 Ci/mmol, New England Nuclear) の 5  $\mu$ l に組織 homogenate 5  $\mu$ l を加え 37°C 15 分間 incubate した。ただし, grid dissection の標本は 10  $\mu$ l の homogenate に 10  $\mu$ l の assay mixture を加えた。氷冷 10 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4) 2 ml で反応を停止させ, 0.5% tetraphenyl

borane acetonitrile 2.5 ml を加え、上記の ニン  
 レー ター - 10 ml を加え、30 分間静置後液体ニ  
 ン レー シ ョ ン カ ウ ン タ ー で測定した。

蛋白質測定は Lowry <sup>53)</sup> の方法によった。標  
 準蛋白としてウシ血清アルブミンを用いた。

## 結果

### 1) 矢状方向の分布

GAD : 図 3 に蛋白あたりの活性として示す。  
 尾状核、被殻の値が矢状方向でほぼ一定なの  
 に対し、側生核では測定範囲の中央部で 2 倍  
 以上の高値を示している。各点は 2 例 (オ 1  
 例、オ 4 例) の各部につき腹側背側の平均値  
 であるが個々の症例でも相同の傾向が認めら  
 れた。また、側生核内・中・外側部で値のバ  
 ラツキが認められ、一冠状断切片側生核内  
 の GAD 分布が一様でないことが予想される。

CAT : 図 4 に示すように、GAD の分布とは全  
 く異なったパターンが得られた。すなわち、線  
 条体の CAT 活性がほぼ一定であるのに対し、  
 側生核吻側半では線条体と同値を示し、中央

部前交連より約 4 mm 吻側からは、尾側へ向けて徐々に活性が低下する顕著な傾向がみられた。各点は 3 例（オ 2, 3, 5 例）の平均値である。側生核内各部分の差異は認められなかった。また、GAD 活性の分布との間には関連性を認め得なかった。

## 2) 冠状断切片での側生核内微細分布

GAD : 症例 1 では、各 1 mm 平方角の組織片の GAD 活性は  $0.24 \sim 8.38 \mu\text{mol/g}$  湿重量/時間の間にあった。図 5 を吻側、図 6 を尾側のレベルの代表とし、その矢状断での位置は図 3 に示した。図 5, 6 では各 1 mm 平方角の活性値をも 6 段階に分けた活性値の範囲を示す色の濃淡で表現した。

前交連より約 6.5 mm 吻側における側生核内 GAD 分布を図 5 に示す。最も GAD 活性の高い領域は側生核腹内側の比較的狭い範囲に限局していた。高 GAD 活性の局在する領域の周囲では GAD 活性が低く、線条体との間に明確な境界はみられなかった。同様のパターンは、



矢状方向の分布でみられた中央部の高 GAD 活性を示した領域全体にわたってみられた。図 6 には前交連より約 4 mm 吻側にあける GAD 活性の分布を示す。図には示していないが、GAD 活性が線条体と変ぬらない吻尾側端では、冠状断切片での側坐核内 GAD 分布はほぼ均一で低値であった。

矢状方向の分布と総合すると、側坐核内で高 GAD 活性を示す領域は球ないし楕円体状の形状をなし、その周囲とは画然と区別し得る極めて特異な分布をとっていると考えられる。この症例 1 でみられた特異な分布は、検索した他の症例にも認められた。

CAT: 図 7, 8 には、症例 2 にあける側坐核内 CAT 活性の微細分布を GAD と同様の方法で示した。症例 2 での 1 mm 平方角 CAT 活性は  $2.1 \sim 15.9 \mu\text{mol/g}$  湿重量/時間 の範囲であった。

前交連より 5.0 mm 吻側では、高 CAT 活性領域は小さな幾つかの群を作、て斑状に分布している様にみえた(図 7)。一部に内包の線

縫が入りこんでいる部分では低 CAT 活性を示したが、斑状の分布は内包線維の混入を無視し得る側生核内側でも認められ、灰白質内に存在する分布パターンであると考えられる。

線条体との間に CAT 分布上の明らかな差は認めなかった。このようなパターンは、側生核吻側半の CAT 活性が高い領域に共通していた。

図 8 に更に 2mm 吻側での分布を示す。CAT 活性のこのような分布は、矢状方向の分布パターンからは予想し得ず、dissection にあける方形の大きさが 2~3 mm 平方と大きい場合には得られないものであった。これに対し、尾側半にあける CAT 活性は、斑状の分布パターンがみられず一様な低値を示した。相同の結果が他の症例でも得られた。

矢状方向の分布と総合すると、側生核吻側半では小斑状の高 CAT 活性領域が散在するパターンがみられ、尾側半では CAT 活性の分布の不均一性が矢われると考えられる。

## 考察

### 1) ヒト剖検脳における GAD, CAT 活性測定上の問題点

ヒト脳を対象とする研究においては剖検脳を扱う場合がほとんどである。従って、死戦期における全身状態、投与された薬剤、死後時間などは個々の例で著しく異なっている。このような個体差が GAD, CAT 活性に及ぼす非特異的影響の有無、程度は充分検討しなくてはならない。様々な実験により、通常の処理では GAD, CAT も死後安定であり、本研究の対象となった症例の様に 12 時間以内に凍結処置ができた場合、死後変化による影響は無視することかできる。<sup>54) 55) 56)</sup> 昏睡、<sup>40) 57)</sup> 脳虚血、<sup>58)</sup> 肺炎など<sup>59)</sup> に死亡直前罹患していた例では GAD 活性が著明に低下していたとする報告から、GAD が死戦期の状態に与える影響を受け得ることが示された。Spokes は死亡前最低 3 日間の病院生活のみで GAD 活性が低下する<sup>60)</sup> とまで報告している。しかし、本研究は GAD 活性を 1 症例での

脳内各所で比較したものであり、個体間には存在するこのような非特異的影響は受けにくいと考えられる。本研究で検索した症例の全てに、活性の絶対値には多少のばらつきがみられたが、その分布パターンは同様のものが得られたことはその裏付けと考えられる。CAT<sup>60)</sup>には死戦期の状態に左右されることは少ない。したがって、GADにみられる死戦期の影響を除けば、GAD、CAT活性は剖検脳で測定しても、生前の活性を反映する結果が得られると考えられる。

## 2) 正常ヒト側坐核におけるグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) の分布

側坐核におけるGAD活性の分布は極めて特徴的であり、腹内側の球状した円体状の極く限られた領域に集中していることが明らかである。ラット側坐核では、内側半と外側半

を比較すると内側が外側の約2倍の活性をもつと報告されてお<sup>17)</sup>り、本研究におけるヒト脳での結果と符合している。

GAD は、免疫組織化学的手法により、ある種のニューロン終末に局在することが明らかにされている。例えば、ミット線条体、淡蒼球、<sup>61)</sup>脚内核、<sup>62)</sup>黒質、<sup>63)</sup>小脳などである。側坐核でも、その位置は、前交連より尾側ではあるが神経軸索終末に存在することも示されている。<sup>64)</sup>したがって、本研究における側坐核内GAD活性の分布は、主としてGABA作働性ニューロン終末の集簇を反映していると考えられる。ただし、colchicineにより軸索流を阻害することにより細胞体にもGAD活性が認められるようになること、<sup>61)</sup>単一ニューロンによるGAD活性の測定で有意のGAD活性が細胞体に認められるとする報告もみられ(加藤尚彦, 私信), GABA作働性ニューロンの細胞体に由来する部分が存在することは否定できない。

この種のニューロンとして、第1に側坐核  
 外からの入力線維終末を反映している可能性  
 があげられる。標識アミノ酸の軸索輸送を利用  
 した研究からは、前頭前野<sup>65)</sup>、中脳腹側被蓋  
 野<sup>8)</sup>、扁桃核<sup>47)</sup>などからの神経線維終末が形成  
 する側坐核内の分布は、本研究のGAD分布に  
 みられる局在性を示していない。唯一、海馬<sup>66)</sup>  
 からのものは内側に集積する傾向をもつが、  
 海馬—側坐核路は電気生理学的に興奮性であ  
 り<sup>15)</sup>、その通路である脳弓の切断により側坐核  
 内GAD活性は変化せず<sup>16) 67)</sup>、グルタミン酸が著明に  
 減少することから、この神経経路の軸索終  
 末がGAD活性を反映している可能性は極めて  
 低いと考えられる。また、側坐核への入力線  
 維をここでなく切断しても側坐核GAD活性に  
 変化がみられないことは<sup>67)</sup>、側坐核GAD活性が  
 入力線維終末に由来する可能性は低く、もし  
 側坐核内に細胞体をもつGABA作働性ニュー  
 ロン終末に由来すると考えられる。

側生核の細胞構築，神経線維連絡は，前述  
 1) のように線条体のものと類似している。1  
 たがって，側生核内 GABA 作働性ニューロン  
 に関する検討の上では，研究の進んでいる線  
 条体ニューロンについてまず検討すること  
 が有益であろう。線条体の GABA 作働性ニュー  
 ロンとしては、線条体黒質路のものがよく知  
 られているが，介在ニューロンにも GABA 作  
 働性のニューロンが存在するといわれている。  
 以下に、出力系ニューロン，介在ニューロンの  
 の2つの可能性につき考察する。

まず，線条体からの出力系 GABA 作働性ニ  
 ューロンであるが，線条体黒質路<sup>68)69)70)</sup>ニューロン<sup>68)71)</sup>  
 が存在することは HRP 法，Golgi 法 など  
 より証明されている。形態的には中型細胞，  
 大型細胞の両者に報告がみられている。colchi-  
 cine 処理を加えた上で GAD の免疫組織化学的  
 染色を行うと，ラットでは中型細胞に GAD が<sup>61)</sup>  
 認められる。また，神経細胞体への直接の HRP  
 注入により，ある種の中型細胞が線条体外へ

軸索を送り、かつ密な側枝を線条体内に形成<sup>72)</sup>していることが明らかにされている。このニューロンが GABA 作働性であることは確かめられていないが、少なくとも出力系ニューロンには軸索側枝を線条体内に送り、その存在が形態的に証明されたと考えられる。1 だが、2, 存在が電気生理学的にも神経生化学的にも支持されている線条体経路ないし線条体淡蒼球路ニューロンの軸索側枝の終末が、線条体 GAD 活性に反映されている可能性は高いと思われる。

線条体に GABA 作働性介在ニューロンが存在することは、ラット線条体を離断し全ての神経線維連絡を切断しても線条体内の GAD 活性<sup>73)</sup>に変化がみられないこと、同様の破壊実験で変性を生じないニトラスを形態的に調べると<sup>74)</sup> GAD 陽性のものに合致した特徴を有すること、などから明らかにされている。ヒト脳を対象とした研究でも、ハンチントン舞蹈病脳の線条体 GAD 活性、GABA 含有量の低下が細胞脱落



の程度に等しいことから、これらが GABA 作働性介在ニューロンの脱落に起因すると推論され<sup>41)</sup>ている。したがって、線条体 GAD 活性の少なくとも一部は、GABA 作働性介在ニューロニに由来すると考えられる。

側生核の GABA 作働性ニューロンに関しては、細胞毒であるカイニン酸の核内注入により側生核 GAD 活性の著明な低下がみられることから、介在ニューロンに属すると考えられて<sup>16)</sup>いる。<sup>21)</sup>しかし、ラット側生核の電気凝固<sup>25)</sup>、カイニン酸注入により中脳（特に黒質）での GAD 活性が高度に低下すると報告されており、側生核黒質路に GABA 作働性ニューロンが含まれている可能性が高い。その他、側生核腹側淡蒼球路も電気生理学的研究から GABA 作働性と<sup>18) 19) 20)</sup>考えられ、側生核出力系ニューロンが GABA を含むことはほぼ確実といえる。

以上の主として動物脳における結果がセト脳にも適応し得るならば、本研究で得られた側生核内の GAD 活性の分布は、出力系 GABA 作

働性ニューロンの軸索側枝なしは介在ニューロン終末の集簇を反映してゐるとみなすことができる。

### 3) 正常セト側坐核におけるコリン・アセチル転換酵素 (CAT) の分布

CAT 活性は側坐核の内外側での差より、吻尾側での差の方が著しく、GAD 活性の分布との間にも関連はみられなかった。ラット脳では、これに反し側坐核内側半で外側半の2倍<sup>17)</sup>の CAT 活性が認められると報告されており、これは GAD 活性の分布と同様である。CAT 活性の分布の違いが種差によるものなのか、側坐核の dissection の範囲の差によるものかは判定がたい。

線条体、側坐核における CAT 活性の由来は、免疫組織化学的手法を用いて細胞レベルで検討されている<sup>76)</sup>。しかし、CAT の精製が困難で<sup>77) 78)</sup>あったため、CAT の局在には議論があった。最近、CAT の単クローニン性抗体を用いてラットの線条体・側坐核の免疫組織化学的検索が行われ、一部の神経細胞体 (中型, 大型細胞) および軸索終末<sup>79) 80)</sup>に CAT が局在していることが示されている。これらの CAT 陽性細胞は、

神経化学的実験により介在ニューロンをみろ  
うと考えられている。すなわち、線条体の神  
経線維連絡を全て切断しても CAT 活性に変化  
が認められず<sup>81) 82)</sup>、線条体へのカルシウム酸注入で<sup>83)</sup>  
は CAT 活性の著しい減少が認められる。た  
だし、ラット・ネコ脳では、線条体頭部には視  
床（とくに内側中心核、束傍核）に発するコ  
リン作働性ニューロンが投射しているとする  
報告もあり<sup>84) 85)</sup>、線条体 CAT 活性の一部にこの  
視床からの神経終末が関与していることは否  
定できない。

側坐核の CAT 活性も、線条体と同様核内の  
コリン作働性介在ニューロンに由来すること  
を示す報告が多い。すなわち、側坐核への入  
力線維を切断しても側坐核内 CAT 活性に変化  
がみられないこと<sup>86)</sup>、カルシウム酸を側坐核内に<sup>87)</sup>  
注入すると著明な CAT 活性の低下がみられる  
ことである。HRP を用いた神経線維連絡の検  
索により、視床側坐核路が存在することはい  
わさ<sup>5) 11) 86)</sup>されているが、これが視床線条体路と同様

コリン作働性と考えられるか否かは確かめられていない。

このように、側坐核 L A7 活性の由来は線条体と同様に、コリン作働性介在ニューロンが大きな割合を占めていると考えられる。しかし、同じ介在ニューロンでありながら、他の神経線維とのシナプス結合などの面では、線条体と側坐核のコリン作働性ニューロンには相違点があげられる。中脳ドーパミンニューロンとの関連では、線条体ではドーパミン作働剤によりアセチルコリンの代謝回転が遅延し、ドーパミン阻害剤で促進する所見から、線条体コリン作働性介在ニューロンがドーパミン受容体を介して直接に黒質ドーパミンニューロンの制衡を受けていると考えられる。これに対し、側坐核ではドーパミン作働剤のアセチルコリン代謝への作用は弱く、ドーパミン受容体をもたないため、A10 ドーパミンニューロンの直接の制衡は受けていないと考えられる。<sup>87)</sup> 逆に、側坐核コリン作働性介在

コーリンにはオピオイド受容体が局在するが、  
 線条体 = コーリンには局在しないと考えられ  
 る結果も得ら<sup>88)</sup>れている。さらに、組織化学の手  
 法からも、線条体では cholinesterase と enkephalin<sup>89)</sup>  
 が相補的な染色性を示すが、側坐核では同じ  
 部位に局在することが示され<sup>90)</sup>、オピオイド受  
 容体の局在の薬理学的な結果と合致した所見  
 であろう。ただし、cholinesterase がコーリン作  
 働性 = コーリン特異性に乏しい点では確実な  
 証明とはいえない。

このような動物実験の知見がヒト脳にも適応  
 されるならば、本研究の CAT 活性の分布から  
 は、側坐核の吻側半にコーリン作働性介在 = コー  
 リンが密に局在し、尾側半では疎であるとい  
 う不均一な分布パターンをとっていることが  
 想定できる。さらに、線条体と側坐核とで  
 CAT 活性の分布に相違がみられるのは、両核  
 におけるコーリン作働性 = コーリンの機能上の  
 差異を反映している可能性があることが強く  
 示唆される。

#### 4) ヒト側生核の境界

ヒト側生核は、細胞構築学的には Brockhaus  
により 'fundus striati' として境界づけられ  
ているが、特に線条体との間に肉眼的に明確  
な境界をひくことは依然困難であり、ヒト側  
生核の dissection ではしばしば研究者間の不  
一致を生ずる。<sup>42)</sup> 本研究では、GAD、CAT 活性の  
分布が側生核で極めて特異なものであり、背  
側部の線条体と異なることを示したが、側生核  
内での分布も不均一であり、GAD、CAT 活性  
の分布から側生核を線条体から明確に境する  
ことはできなかった。

動物脳でも、線条体から側生核を明確に境  
界する試みは成功していない。側生核への入  
力線維が全て検討されたが、その線維終末の  
分布は背外側の一部を除いた線条体頭部全域  
に及び、神経線維連絡が線条体と側生核の明  
確な境界の指標たり得ないことが示されてい  
る。<sup>47)</sup>

Heimer & Wilson は、側生核を嗅結節とこ  
もに腹側線条体とし、辺縁系大脳基底核と性

6) 格づけ<sup>6)</sup>ている。すなわち、線条体が新皮質から入力を受け淡蒼球へ出力 $\rightarrow$ 一 $\rightarrow$ 二を投射しているのと相同の関係で、側生核は海馬、扁桃体から入力を受け無名質（腹側淡蒼球）へ出力 $\rightarrow$ 一 $\rightarrow$ 二を送っている。同様に黒質、視床下核にも辺縁系大脳基底核とみなし得る領域がA10領域、視床下核腹側部に想定でき、大脳基底核全体に、従来の大脳基底核と相同の神経線維連絡をもつ辺縁系大脳基底核とが不可分に存在<sup>9)</sup>していると考えられる。したがって、側生核は腹側線条体として明確には線条体から境界し得ない領域を占め、機能的には背側線条体と明確に区別している独立した核であると考えられる。

同様の位置づけがヒト脳においても可能であれば、明確な境界をひき得なくとも独立の機能をもつ核として側生核を扱う必要があろう。したがって、剖検脳の検索においては線条体と分離して検索する必要がある。本研究で示した神経伝達物質の特異な分布パターンを充



分考慮する必要がある。生化学的分析の土からは、ad hoc committee report の 'accumbens area'<sup>49)</sup> は線条体と区別すべき領域の目安を示したに過ぎず、ここに示したように accumbens area 内でも不均一な分布をとり得ることは、標本取得の際に注意せねばならない。さらに、病的脳においては、側生核全体としての変化のみならず、この不均一な分布の変化にも注目することにより、神経細胞の病理変化を機能的側面から検索し得る可能性がある。

## オ2部 パーキンソンニ病脳

### はじめに

オ1部では、正常脳側生核 ("accumbens area") における GAD, CAT 活性の分布を示した。その結果、これらの神経伝達物質の marker の側生核内分布は特異なものではあるが、線条体との境界は明確ではなかった。オ2部では、このオ1部の結果をふまえ、病的脳側生核における GAD, CAT 活性の変化を検索した。

オ1部で触れたように、側生核はパーキンソンニ病における無動症 (akinesia) の発現に<sup>45) 46)</sup>関与している可能性がある。パーキンソンニ病脳で確立している黒質ドーパミン含有細胞の変性のみでは臨床症状の全てを説明できない。三大徴候のうち、振戦、筋固縮を欠きながら<sup>92)</sup>無動症の著明な "pure akinesia" の病態も知られていることから、無動症の責任病巣は黒質線条体ドーパミンニューロン以外の系に求

める必要がある。動物実験から、中脳被蓋野 (A10) 側坐核ドーパミン能系の障害が無動症の責任病巣であるとする仮説もたてられている。<sup>45) 46)</sup> 事実、パーキンソン病剖検脳における A10 領域、側坐核では、ドーパミン、チロシン水酸化酵素などのドーパミン能系の marker が減少していることが報告されており、黒質線条体のみならず中脳被蓋野側坐核路ドーパミン能系にも障害が存在する<sup>46) 93)</sup> ことが強く示唆されている。

一方で、パーキンソン病脳では黒質のみならず線条体にも病理変化が存在するとの報告がある。<sup>94)</sup> また、神経薬理学的には、線条体、側坐核の GABA 能系であるゴリノ作働性、GABA 作働性 GABA<sub>B</sub> が動物の行動面に重要な役割を担っていることが示唆されている。<sup>95) 96) 97)</sup>

したがって、パーキンソン病では線条体、側坐核病変が臨床症状の発現に関与していることは予想されることである。また、線条体を含め、側坐核の病変を探索することは、パー

キニソニ病の病像解析に貢献し得ると考えられる。

今回、一側に優位な臨床症状を呈したパーキニソニ病脳を検索する機会を得たので、線条体、側生核における病変を、 $\gamma$ AD、CAT活性および形態変化につき、左右脳の相同の部位を比較することにより検索した。

対象

死亡時72歳男性（東大神経内科18389-75）

主訴：歩行障害

家族歴：神経筋疾患を認めず

既往歴：特記すべきものなし

現病歴：1975年1月，歩行が何となく円滑でなくな，たゞとに気付かれる。同年秋，左手のシビレ感が出現し，相次いで左上肢，左下肢が時々ふるえるようになる。上記を主訴として同年12月，東大神経内科外来を受診。

初診時所見：仮面様顔貌，膏顔。Myerson徴候陽性。軽度の構音障害。筋トーマスは，左上下肢に明瞭な筋固縮を認め，右にも僅かながら証明された。左手，時には左下肢にも振戦を認めたが，右手には認めない。深部腱反射は左右差なく正常範囲。Babinski徴候陰性。Retropulsionを認める。歩行時左下肢の動きに円滑さを欠き，跛行を呈した。

以上の所見により，左側優位のパーキンソン病と診断された。

以後、外来通院で L-Dopa を投与、維持量として 3.0 g を処方された。左上下肢の筋固縮、振戦はかなり改善し、右上肢の筋固縮はさらに軽くなつたが完全に消失するにはいたらなかった。1979 年 6 月より carbidopa 600 mg に変更。

1980 年 9 月、胃部不快感を訴え、胃透視にて胃癌が発見された。同年 10 月、胃癌摘出術施行。同年 12 月、術後肺炎を併発して死亡した。10 月来、L-Dopa 剤は投与されてない。

剖検所見としては、黒質の色素は両側とも脱落していたが、右側の脱落がより著明であった。顕微鏡的には、黒質に Lewy 小体を認めた。

## 方法

### 連続切片の作製・Dissection

剖検時、脳幹を切り離したのち、両半球を切り離さず冠状断切片を作製し、一部を研究の対象とした。すなわち、側坐核に関してはその両側を吻側半のみ凍結切片とし、尾側半は

ホルマリンに固定した。両側の側生核を含む線条体の連続凍結切片をオ1部の方法に従って作製した。矢状方向の分布は、標本が完全でないため施行せず、冠状断切片における dissection のみを行った。2mm 前後の resolution で側生核を grid dissection し、同一切片で尾状核、被殻を4分画して切り出した。また、尾側で無名質を含むレベルでは、尾状核、被殻、淡蒼球内、外節を8分画、無名質を4分画した。左右のほぼ同一レベルの切片において両側に同様の dissection を施行した。黒質は、オ3神経が中脳を離れるレベルで、約2mmの grid dissection を左右に施行した。dissection 後、アクリル板の切りおとを拡大カメラで撮影し、正確な位置を決定した。全てのレベルにつき、2枚以上の切片に同一の dissection を施行し、再現性を確認した。

## 測定

GAD, CAT, 蛋白の測定はオ1部に述べた方法によった。

## Cytometry

連続切片作製時に得た  $50\mu\text{m}$  厚凍結切片に Klüver-Barrera 染色を施し、顕微鏡下に認められる神経細胞数を算定した。

黒質は内外方向に3等分し、それぞれを、さらに腹背側に2等分した区画内の色素含有細胞を全て数えた。各区画の面積に  $50\mu\text{m}$  を乗じた体積で細胞数を除し、単位体積あたりの細胞密度として表した。一切片内の左右黒質において対応する区画ごとの左右の比を求めた。

側生核を含む線条体については、側生核は ad hoc committee の "accumbens area" にほぼ一致する範囲を内外3等分し、被殻・尾状核についてはそれぞれを4等分した各区画につき、100倍で検鏡した (Nikon Biophoto)。各区画20視野において神経細胞数を数えた。視野内への内包線維の混入は可能な限り避けた。20視野の平均値として、単位体積あたりの神経細胞密度を算定し、左右の対応する区画ごとの比較を行った。大細胞の数は極めて少なか、た



ため、形態的な差を考慮に入れなかったが、大部分はいわゆる中型細胞で占められていた。

## 結果

### Cytometry

黒質の色素含有細胞密度は左右とも背側中央が最も高かったが、左:右の比をとると背側の各区画とも1:0.7で、差を認めなかった。腹側の色素含有細胞数は少なく左右での比較は余り意味付けられない(表2)。

線条体では、尾状核・被殻ともに細胞密度の左右の比は1:0.8で各区画での差は認められなかった。側坐核では、細胞密度が線条体に比し低く、左右の比でも内側と中央では1:0.6で線条体におけるより大きな左右差が認められた。ただし、側坐核外側では有意な左右差を認めなかった(表3)。算定した神経細胞の大部分は中型細胞であることから、いわゆる中型細胞密度の差を表わしていると考えられる。

GAD

grid dissection を行、た切片の矢状方向に占める位置は、第1部正常脳側坐核で得られた特徴的な高GAD活性領域のみられる範囲に左右とE充分含まれている。図9には、蛋白量あたりの活性で示したGADの分布を、その活性により6段階の濃淡で表わしてある。左側には、第1部で得られた特徴的なパターンに相応する結果が得られたが、右側側坐核での腹内側GAD活性は周囲と大きな差が認められない。正常脳でみられた高GAD活性領域に相当する部分には、GAD活性が僅かに高い区画がみられるが、きわ立、た特徴は薄れている。

別の切片を用い、側坐核の内外側、線条体（尾状核と被殻の平均）、淡蒼球外節、無名質（腹側淡蒼球）、黒質で左右の対応する区画のGAD活性の比をとると、大きく2群に分かれた。左右の比が1:0.8内外を示した領域は、側坐核外側、線条体、淡蒼球外節、黒

質背外側，腹側・中央外側であった。比が  
1:0.5 以下であった領域は，側坐核内側，無  
名質，黒質背内側・背側中央・腹内側であ  
った（表4）。

### CAT

grid dissection では resolution が不十分で  
あったためか，正常脳側坐核にみられたパタ  
ーンは認められなかった。尾状核，被殻，側  
坐核の分画内活性値の平均として表5に示し  
た。線条体，側坐核とも，左右比は約 1:0.8  
であった。

## 考察

パーキンソン病は、一般に一侧の上肢または下肢に症状が始まり、やがて対側も症状を呈するようになるという非対称の経過をとることが多い。本例のように病末期まで症状が一侧にとどまる例は比較的稀であるが、同様の症例の報告はみられる。脳の病理変化も、一侧に強いが他側にも軽度な病変がみられている。本例は右側脳に病理変化が強いが、臨床症状の軽微な右側上下肢に対応する左側の黒質にも色素脱失がみられ、左側脳が病変を免れていることを意味している訳ではない。すなわち、本例を含め、片側性パーキンソン病では、健常側に対応する側の脳にも軽度な病理変化を伴っていると考えられる。ただし、本例の右上下肢にみられたパーキンソン症状は僅かな筋固縮のみである点では、脳病変の左右差を比較することによりパーキンソン症状の発現に関与している病変を検索することは可能であろう。とくに、臨床症状と関連が

ある神経伝達物質の左右脳での差を検討することとは、パーキンソン症状に関連した病変を定性的にとらえる上で有用と考えられる。可なり、剖検脳を扱う上で大きな障害となる個体差による影響を除外しうる点では、一例とはいえず、多数例について病的例を正常例と比較することには匹敵する重要な意義があるものと考えられる。

本研究では、左右脳の対応する部位の比較を行、このことが、正常脳における左右差の可能性については検討しなくては必要がある。形態的には、線条体、淡蒼球などで体積、細胞密度に有意な左右差が存在しないことがホルマリン固定脳で明らかにされている<sup>(100)</sup>。また、線条体の体積がパーキンソン病脳と正常脳と<sup>(100)</sup>で差がないことも確かめられている。したがって、本例における cytometry の左右差は、病変の左右差を反映し、これとみなすことができる。また、GAD、CAT活性でも、線条体、黒質では有意な左右差がないことが多数の正

(101) (102)

常脳で確認されている。1だが、2, cyto-  
metry, GAD・CAT 活性にみられた左右差  
は、いづれも疾患に特異的であり、パーキン  
ソン病脳の病変を反映するものとみなすこと  
ができる。

片側性パーキンソン症候群における、症状と  
黒質病変との関係は、反対側とも同側  
(98) (104)とも報告されている。ただし、同側の症  
例は血管性病変や、結核腫などの腫瘍性病変  
(98) による一側黒質の破壊であり、病変の広がり  
は黒質に限局している訳ではない。本症例パー  
キンソン病では、反対側黒質に病変が強い  
(98) (99)ことで一致している。本症例の場合も脳病  
変は臨床症状の強い側の対側に優位であつた  
点で文献的知見に一致している。

黒質の cytometry では、色素含有細胞密度は  
1 : 0.7 の左右比を示し、内側・中央・外側で  
の差を認めない。文献的には、パーキン  
ソン病の黒質色素含有細胞は中央1/3で脱落変  
性(105)が強いとされている。本例の結果との不-

致は、細胞脱落の他、グリオーシス、体積変化などが影響し、細胞密度としての左右差に表われなかった可能性がある。

側生核を含む線条体で行った cytometry からは、パーキンソン病脳線条体に神経細胞脱落がありうること、それが側生核内側で著しいことが示された。用いた切片が  $50\mu\text{m}$  と厚いため、切片の厚さが左右で異なるための誤差の可能性は否定しえない。しかし、前述したように、パーキンソン病脳の線条体には体積変化が認められず、一切片内で側生核内側と線条体での左右比が異なっていることから、少なくとも側生核内側には有意の細胞脱落が存在すると結論できるとであろう。パーキンソン病脳側生核の神経細胞脱落の有無を論じた報告はみられないが、本例における結果は、パーキンソン病における側生核の関与を示唆するものと考えられる。一方、線条体に関しては、大細胞優位の神経細胞脱落が存在すると報告されている。その細胞密度も、

$0.004025 \text{ mm}^3$  あたり 65.5 (換算値) であり、  
 本例における右 41, 2, 左 51, 2 とは、前者の固  
 定による細胞密度の増大を考慮すれば、3 解  
 する範囲で一致している。ただし、本研究  
 では、形態的な区別を行っていないので、左  
 右差として表わされているのは、線条体神経  
 細胞の大多数を占める中型細胞<sup>106)</sup> であり、大  
 細胞優位の左右差に関しては検討しなかつ  
 た。

GAD, CAT 活性の結果からは、側坐核 GABA  
 作働性 = ユーロニに強い障害が存在し、コリ  
 ン作働性 = ユーロニの障害は軽度であると考え  
 られる。これに対し、線条体 GABA および  
 コリン作働性 = ユーロニの障害は軽い。また、  
 前1部で述べたように、GABA 作働性 = ユー  
 ロニには、介在 = ユーロニと出力系 = ユーロ  
 ニとが考えられている。側坐核の出力系 = ユー  
 ロニは黒質背内側、腹側淡蒼球(無名質)  
 に終止している。本例では、これらの部位の  
 GAD 活性の左右比は 1:0.5 以下であり、これ



は、線条体出力 = ユーロンの終止している黒質中央、外側、淡蒼球における左右比 1:0.8 に比して大である。側生核内側の GAD 活性の高い領域での左右差が比で 1:0.5 以下であることから、側生核出力系 GABA 作働性 = ユーロンが選択的に障害されているとみえることが可能であろう。ただし、黒質、無名質における GAD 活性が全て側生核出力系 = ユーロン終末に由来する訳ではないので、他の系の障害を反映している可能性は否定しえない。

片側性パーキンソン病脳の神経伝達物質を測定した報告は、知り得た限りでは Barolin<sup>103)</sup> のものが唯一である。測定された物質は、ドーパミン、ノルアドレナリンおよびセロトニンで、線条体のドーパミンが症状の対側で著しく低下していた。<sup>103)</sup> GAD, CAT に関する報告はみられていない。左右差の認められないパーキンソン病脳側生核の GAD, CAT 活性の変化を正常対照脳と比較した報告も数少なく、McGeer<sup>104)</sup> は GAD が正常の 46%, CAT が 217 %

<sup>40)</sup>  
 であつたとしてゐる。しかし、線条体における結果は異なり、<sup>40)</sup> GAD 低下は軽く、CAT はほとんど変化してゐない。本研究で得た結果と比較してみると、GAD の結果は一致してゐるが、CAT の結果は大きくくい違ひ<sup>40)</sup> である。しかし、CAT 活性が線条体で変化しないとしてゐるのは McGeer (この報告のみであり、<sup>106) 107)</sup> 低下の報告もみられる。本研究の対象は片側性パーキンソン病であるが、一般のパーキンソン病と同様の変化が認められたものと考えられる。

このように、GAD、CAT 活性の測定結果からは、パーキンソン病脳における側坐核出力系 GABA 作働性 = ニューロンの選択的障害が想定された。その障害のメカニズムとしては、GABA 作働性 = ニューロンの脱落変性、神経細胞の脱落を伴ふない機能的な障害、の二通りの考え方があつる。前者は、疾患に特異的な病変としてとらえることが可能であり、後者は、黒質、中脳被蓋野ドーパミン = ニューロンの変

性脱落などの一次的変化の反映である可能性  
 性がある。cytometry では、側生核内側に強  
 い細胞脱落が示唆された。線条体の神経細胞  
 は、通常大細胞と非大細胞（小および中型細  
 胞）に形態的に分類されている。数量的には  
 後者が圧倒的であり、なかでも medium spiny  
 neuron（有棘中型細胞）が全体の95%以上を  
 占めるとされている。<sup>108)</sup> 一方、形態的分類と  
 神経伝達物質との対応は確定した関係が得ら  
 れていない。<sup>61)</sup> GABA, アセチルコリン, P物質、<sup>79) 80)</sup> 61)  
<sup>109)</sup> エンケファリン, ソマトスタチン などを含む  
 神経細胞は、形態的にはいずれも有棘中型  
 細胞であると考えられているが、一方では  
 GABA 作働性の大型細胞<sup>110)</sup> や、コリン作働性  
 の大型ニューロンの報告もみられている。<sup>78) 79) 80)</sup>  
 側生核においても事情は同様である。したが  
 って、cytometry で示された側生核内側に  
 強い細胞脱落を直ちに神経伝達物質変化に結  
 びつけることはできない筈であるが、側生核  
 出力系 GABA 作働性ニューロンの障害が神経

細胞脱落を反映している可能性はあろう。

CATの結果からは、コリン作働性 = ユーロンの脱落の可能性は少ないが、P物質、エンケファリン含有細胞などの脱落を反映している可能性は、本研究の結果からは言及しない。その場合、GABA作働性 = ユーロンの障害はドーパミン = ユーロンの変性による機能的な変化にとどまっている可能性がある。側坐核、線条体にみられる細胞脱落が、GABAなどある特定の神経伝達物質含有細胞に選択的なものかどうかは、今後免疫組織化学的手法などを用いて解明すべき問題であらう。

側坐核 GABA 作働性 = ユーロンは、主としてラットを用いた動物実験により活動性、異常運動などの制<sup>96) 111)</sup>禦、調節に関与していると考えられている。側坐核 GABA 作働性 = ユー<sup>112) 97)</sup>ロニが投射する腹側深蒼球、黒質でも GABA 作働薬の作用は、catalepsy, 回転・常同運動の誘発・増強がみられる。これらはドーパミン = ユーロニとは独立に作用すると考えられ

ている。これらの動物実験は、ヒトにおける側生核 GABA 作働性 =  $\gamma$ - $\text{A}$  の役割を一面で示唆していると考えられるが、直ちにその神経回路の脱落な $\sim$ し亢進症状と $\sim$ その臨床症状に結びつけることはできない。動物の行動の要素分析の困難さ、薬剤注入による影響が非選択的であるなどの制約を免れないためである。

他方、神経線維連絡の上では、側生核は、大脳辺縁系（海馬・扁桃体）から大脳基底核（黒質、腹側淡蒼球）への情報の流れの中継核とみることができ、中脳被蓋野からのドーパミン =  $\text{D}$  はこの経路を修飾していると考えることができ。本研究の結果からは、側生核からの最も強力な出力路と考えられる $\gamma$ - $\text{A}$  作働性 =  $\gamma$ - $\text{A}$  にも強い障害があり、ドーパミン =  $\text{D}$  の修飾作用のみならず、出力路の障害によりパーキンソン症状が発現する $\sim$ と考えられる。大脳辺縁系は情動と深い関わりを持つことから、

この程路の障害により motivation から行動への転換に支障が生じうることは推察され、動物の行動変化の研究を考へあわせると、無動症はそのよい例であろう。しかし、側坐核病変と臨床症状の発現との関連性はほとんど検索がなされておらず、推測の域をでていないのが現状である。

## まとめ

第一部では、ヒト正常脳側生核におけるGAD, CAT活性の微細分布を三次元的に検索した。GADは側生核腹内側に球状、し橋円体状をなす限局した領域で高活性を示した。CATは側生核尾側半では尾側ほど活性値が低くなる傾向を示し、吻側半では斑状に分布していた。すなわち、GAD, CATともに側生核内で不均一な分布様式をとり、標本抽出の範囲を決める上で注意が必要であることが示された。また、細胞構築学的にも不明確であった線条体との境界は、GAD, CATの分布様式からは明らかにし得なかった。

第二部では、片側性パーキンソン病脳における側生核・線条体を中心としたGABA作働性およびコリン作働性ニューロンの病変を検索した。パーキンソンではこれまで余り注目されなかった線条体、とくに側生核に細胞脱失を伴う病変が存在し、側生核ではGABA作働

性出力系  $\rightarrow$   $\rightarrow$   $\rightarrow$  に強い障害が存在すること  
が示唆された。パーキンソン病の病像解析  
の上からは、側生核・線条体病変にも着目す  
る必要がありと考えられる。

### 謝 辞

著者にヒト側生核の機会を与えて下さった  
東京大学医学部脳研神経内科 豊倉康夫教授  
に深く感謝いたします。実験について、終始  
御指導をいただいた筑波大学臨床医学系神経  
内科 金澤一郎助教授に心から感謝いたしま  
す。実験について貴重な御助言を下された国  
立神経センター疾病第1部 杉田秀夫部長、  
病的脳の入手に御甚力下さり、組織学的検索  
に御指導いただいた国立病院医療センター神経  
内科 萬年徹医長、病的脳を御提供下さった  
東京大学医学部病理学教室 長嶋和郎講師に  
心から感謝いたします。



# REFERENCE:

- 1) Koikegami, H., Hirata, Y. & Oguma, J.: Studies on the paralimbic brain structures. 1. Definition and delimitation of the paralimbic brain structures and some experiments on the nucleus accumbens. *Folia Psychiatrica Neurologica Japonica*, 21:151,1967.
- 2) Brand, S. & Rakic, P.: Neurogenesis of the nucleus accumbens septi and neighboring septal nuclei in the rhesus monkey: a combined (3H)thymidine and electron microscopic study. *Neuroscience*, 5:2125,1980.
- 3) Creps, E.S.: Time of neuron origin in preoptic and septal areas of the mouse: an autoradiographic study. *J. comp. Neurol.*, 157:161,1974.
- 4) Lawson, S.N., May, M.K. & Williams, T.H.: Prenatal neurogenesis in the septal region of the rat. *Brain Res.*, 129:147,1977.
- 5) Swanson, L.W. & Cowan, W.M.: A note on the connections and development of the nucleus accumbens. *Brain Res.*, 92:324,1975.
- 6) Heimer, L. & Wilson, R.D.: The subcortical projections of the allocortex: similarities in the neural associations of the hippocampus, the piriform cortex, and the neocortex. In Golgi Centennial Symposium Proceedings (edited by Santini, M.), Raven Press, New York, 1975, p.177.
- 7) Nauta, W.J.H., Smith, G.P., Faull, R.L.M., et al.: Efferent connections and nigral afferents of the nucleus accumbens septi in the rat. *Neuroscience*, 3:385,1978.
- 8) Beckstead, R.M., Domesick, V.B. & Nauta, W.J.H.: Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Res.*, 175:191,1979.

- 9) Conrad, L.C.A. & Pfaff, D.W.: Autoradiographic tracing of nucleus accumbens efferents in the rat. *Brain Res.*, 113:589, 1976.
- 10) Krayniak, P.F., Meibach, R.C. & Siegel, A.: A projection from the entorhinal cortex to the nucleus accumbens in the rat. *Brain Res.*, 209:427, 1981.
- 11) Powell, E.W. & Leman, R.B.: Connection of the nucleus accumbens. *Brain Res.*, 105:389, 1976.
- 12) Troiano, R. & Siegel, A.: Efferent connections of the basal forebrain in the cat: the nucleus accumbens. *Exp. Neurology*, 61:185, 1978.
- 13) Williams, D.J., Crossman, A.R. & Slater, P.: The efferent projections of the nucleus accumbens in the rat. *Brain Res.*, 130:217, 1977.
- 14) Dahlström, A. & Fuxe, K.: Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, 232:1, 1964.
- 15) DeFrance, J.F. & Yoshihara, H.: Fimbria input to the nucleus accumbens septi. *Brain Res.*, 90:159, 1975.
- 16) Walaas, I. & Fonnum, F.: Biochemical evidence for glutamate as a transmitter in hippocampal efferents to the basal forebrain and hypothalamus in the rat brain. *Neuroscience*, 5:1691, 1980.
- 17) Fonnum, F., Walaas, I. & Iversen, E.: Localization of GABAergic, cholinergic and aminergic structures in the mesolimbic system. *J. Neurochem.*, 29:221, 1977.

- 18) Dray, A. & Oakley, N.R.: Projections from nucleus accumbens to globus pallidus and substantia nigra in the rat. *Experientia*, 34:68, 1979.
- 19) Jones, D.L. & Mogenson, G.J.: Nucleus accumbens to globus pallidus GABA projection: electrophysiological and iontophoretic investigations. *Brain Res.*, 188:93, 1980.
- 20) Mogenson, G.J., Swanson, S.W. & Wu, M.: Neural projections from nucleus accumbens to globus pallidus, substantia innominata and lateral preoptic-lateral hypothalamic area: an anatomical and electrophysiological investigation in the rat. *J. Neurosci.*, 3:189, 1983.
- 21) Walaas, I. & Fonnum, F.: Biochemical evidence for  $\gamma$ -aminobutyrate containing fibers from the nucleus accumbens to the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Neuroscience*, 5:63, 1980.
- 22) Wolf, P., Olpe, H.-R., Avrith, D., et al.: GABAergic inhibition of neurons in the ventral tegmental area. *Experientia*, 34:73, 1978.
- 23) Koob, G.F., Balcom, G.J. & Meyerhoff, J.L.: Dopamine and nor-epinephrine levels in the nucleus accumbens, olfactory tubercle and corpus striatum following lesions in the ventral tegmental area. *Brain Res.*, 94:45, 1975.
- 24) Saavedra, J.M. & Zivin, J.: Tyrosine hydroxylase and dopamine- $\beta$ -hydroxylase: distribution in discrete areas of the rat limbic system. *Brain Res.*, 105:517, 1976.
- 25) Saavedra, J.M., Brownstein, M. & Palkovits, M.: Serotonin distribution in the limbic system of the rat. *Brain Res.*, 79:437, 1974.

- 26) Palkovits, M., Saavedra, J.M., Kobayashi, R.M., et al.: Choline acetyltransferase content of limbic nuclei of the rat. Brain Res., 79:443, 1974.
- 27) Balcom, G.J., Lenox, R.H. & Meyerhoff, J.L.: Regional  $\gamma$ -amino-butyric acid levels in rat brain determined after microwave fixation. J. Neurochem., 24:609, 1975.
- 28) Tappaz, M.L., Brownstein, M.J. & Palkovits, M.: Distribution of glutamate decarboxylase in discrete brain nuclei. Brain Res., 108:371, 1976.
- 29) Kanazawa, I. & Jessell, T.: Post mortem changes and regional distribution of substance P in the rat and mouse nervous system. Brain Res., 117:362, 1976.
- 30) Emson, P.C., Rehfeld, J.F. & Rossor, M.N.: Distribution of cholecystokinin-like peptides in the human brain. J. Neurochem., 38:1177, 1982.
- 31) Kobayashi, R.M., Brown, M. & Vale, W.: Regional distribution of neurotensin and somatostatin in rat brain. Brain Res., 126:584, 1977.
- 32) Farley, I.J. & Hornykiewicz, O.: Noradrenaline distribution in subcortical areas of the human brain. Brain Res., 126:53, 1977.
- 33) Manberg, P.J., Youngblood, W.W., Nemeroff, C.B., et al.: Regional distribution of neurotensin in human brain. J. Neurochem., 38:1777, 1982.

- 34) Lindvall, O. & Stenevi, U.: Dopamine and noradrenaline neurones projecting to the septal area in the rat. *Cell Tissue Res.*, 190:383, 1978.
- 35) Kelly, P.H. & Moore, K.E.: Mesolimbic dopaminergic neurones in the rotational model of nigrostriatal function. *Nature*, 263:695, 1976.
- 36) Jackson, D.M., Andén, N.-E. & Dahlström, A.: A functional effect of dopamine in the nucleus accumbens and in some other dopamine-rich part of the rat brain. *Psychopharmacologia (Berl.)*, 45:139, 1975.
- 37) Pijnenburg, A.J.J. & van Rossum, J.M.: Stimulation of locomotor activity following injection of dopamine into the nucleus accumbens. *J. Pharm. Pharmac.*, 25:1003, 1973.
- 38) Miyamoto, M. & Nagawa, Y.: Mesolimbic involvement in the locomotor stimulant action of thyrotropin-releasing hormone (TRH) in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 44:143, 1977.
- 39) Nemeroff, C.B.: Neurotensin: perchance on endogenous neuroleptic? *Biological Psychiatry*, 15:283, 1980.
- 40) McGeer, P.L. & McGeer, E.G.: Enzymes associated with the metabolism of catecholamines, acetylcholine and GABA in human controls and patients with Parkinson's disease and Huntington's chorea. *J. Neurochem.*, 26:65, 1976.
- 41) Spokes, E.G.S.: Neurochemical alteration in Huntington's chorea. A study of post-mortem brain tissue. *Brain*, 103:179, 1980.

- 42) Bird, E.D., Spokes, E.G.S. & Iversen, L.L.: Increased dopamine concentration in limbic areas of brain from patients dying with schizophrenia. *Brain*, 102:347, 1979.
- 43) Farley, I.J., Price, K.S., McCullough, E., et al.: Norepinephrine in chronic paranoid schizophrenia: above-normal levels in limbic forebrain. *Science*, 200:456, 1978.
- 44) Crow, T.J., Baker, H.F., Cross, A.J., et al.: Monoamine mechanisms in chronic schizophrenia: post-mortem neurochemical findings. *Br. J. Psychiat.*, 134:249, 1979.
- 45) Andén, N.-E. & Johnels, B.: Effect of local application of apomorphine to the corpus striatum and to the nucleus accumbens on the reserpine-induced rigidity in rats. *Brain Res.*, 133:386, 1977.
- 46) Price, K.S., Farley, I.J. & Hornykiewicz, O.: Neurochemistry of Parkinson's disease: relation between striatal and limbic dopamine. *Adv. Biochem. Psychopharm.*, 19:293, 1978.
- 47) Kelley, A.E., Domesick, V.B. & Nauta, W.J.H.: The amygdalo-striatal projection in the rat---an anatomical study by antegrade and retrograde tracing methods. *Neuroscience*, 7:615, 1982.
- 48) Brockhaus, H.: Zur feineren Anatomie des Septum und des Striatum. *J. Psychol. Neurol.*, 51:1, 1942.
- 49) Bird, E., Davies, P., Kanazawa, I., et al.: Ad hoc committee report Accumbens Area. In Human Brain Dissection (edited by Pope, A.), U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, N.I.H., 1980, p.19.

- 50) Kanazawa, I.: Grid microdissection of human brain areas. In Brain Microdissection Techniques (edited by Cuello, A.C.), IBRO, 1983, p.127.
- 51) Albers, R.W. & Brady, R.O.: The distribution of glutamic decarboxylase in the nervous system of the rhesus monkey. J. Biol. Chem., 234:926, 1959.
- 52) Fonnum, F.: A rapid radiochemical method for the determination of choline acetyltransferase. J. Neurochem., 24:407, 1975.
- 53) Lowry, O.H., Rosebrough, N.H., Farr, A.L., et al.: Protein measurement with Folin phenol reagent. J. Biol. Chem., 193:269, 1951.
- 54) Perry, R.H., Tomlinson, B.E., Taylor, M.J., et al.: Human brain temperature at necropsy: a guide in post-mortem biochemistry. Lancet, i:38, 1977.
- 55) Puymirat, J., Javoy-Agid, F., Gasper, P., et al.: Post mortem stability and storage in the cold of brain enzymes. J. Neurochem., 32:449, 1979.
- 56) Spokes, E.G.S. & Koch, D.J.: Post-mortem stability of dopamine, glutamate decarboxylase and choline acetyltransferase in the mouse brain under conditions simulating the handling of human autopsy material. J. Neurochem., 31:381, 1978.
- 57) McGeer, P.L., McGeer, E.G. & Wada, J.A.: Glutamic acid decarboxylase in Parkinson's disease and epilepsy. Neurology (Mineap.), 21:1000, 1971.

- 58) Perry, E.K., Gibson, P.H., Blessed, G., et al.: Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. *J. Neurol. Sci.*, 34:247, 1977.
- 59) Bowen, D.M., Smith, C.B., White, P., et al.: Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain*, 99:459, 1976.
- 60) Spokes, E.G.S.: An analysis of factors influencing measurements of dopamine, noradrenaline, glutamate decarboxylase in human post-mortem brain tissue. *Brain*, 102:333, 1979.
- 61) Ribak, C.E., Vaughn, J.E. & Roberts, E.: The GABA neurons and their axon terminals in rat corpus striatum as demonstrated by GAD immunocytochemistry. *J. comp. Neurol.*, 187:261, 1979.
- 62) Ribak, C.E., Vaughn, J.E., Saito, K., et al.: Immunocytochemical localization of glutamate decarboxylase in rat substantia nigra. *Brain Res.*, 116:287, 1976.
- 63) McLaughlin, B.J., Wood, J.G., Saito, K., et al.: The fine structural localization of glutamic decarboxylase in synaptic terminals of rodent cerebellum. *Brain Res.*, 76:377, 1974.
- 64) Pérez de la Mora, M., Possani, L.D., Tapia, R., et al.: Demonstration of central  $\gamma$ -aminobutyrate-containing nerve terminals by means of antibodies against glutamate decarboxylase. *Neuroscience*, 6:875, 1981.
- 65) Beakstead, R.M.: An autoradiographic examination of cortico-cortical and subcortical projections or the mediodorsal-projection (prefrontal) cortex in the rat. *J. comp. Neurol.*, 184:43, 1979.



- 66) Kelley, A.E. & Domesick, V.B.: The distribution of the projection from the hippocampal formation to the nucleus accumbens in the rat: an anterograde- and retrograde-horseradish peroxidase study. *Neuroscience*, 7:2321, 1982.
- 67) Walaas, I. & Fonnum, F.: The effects of surgical and chemical lesions on neurotransmitter candidates in the nucleus accumbens of the rat. *Neuroscience*, 4:209, 1979.
- 68) Bolam, J.P., Somogyi, P., Totterdell, S., et al.: A second type of striatonigral neuron: a comparison between retrogradely labelled and Golgi-stained neurons at the light and electron microscopic levels. *Neuroscience*, 6:2141, 1981.
- 69) Grofova, I.: The identification of striatal and pallidal neurons projecting to the substantia nigra. An experimental study by means of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Brain Res.*, 91:286, 1975.
- 70) Kanazawa, I., Marshall, G.R. & Kelly, J.S.: Afferents to the rat substantia nigra studied with horseradish peroxidase, with special reference to fibres from the subthalamic nucleus. *Brain Res.*, 115:485, 1976.
- 71) Difiglia, M., Pasik, P. & Pasik, T.: A Golgi study of neuronal types in the neostriatum of monkey. *Brain Res.*, 114:245, 1976.
- 72) Preston, R.J., Bishop, G.A. & Kitai, S.T.: Medium spiny neuron projection from the rat striatum: an intracellular horseradish peroxidase study. *Brain Res.*, 183:253, 1980.
- 73) McGeer, P.L. & McGeer, E.G.: Evidence for glutamic acid decarboxylase-containing interneurons in the neostriatum. *Brain Res.*, 91:331, 1975.

- 74) Hassler, R., Chung, J.W., Wagner, A., et al.: Experimental demonstration of intrinsic synapses in cat's caudate nucleus. *Neurosci. Lett.*, 5:117, 1977.
- 75) Waddington, J.L. & Cross, A.J.: Neurochemical changes following kainic acid lesions of the nucleus accumbens: implications for a GABAergic accumbal-ventral tegmental pathway. *Life Sci.*, 22:1011, 1978.
- 76) Rossier, J.: Serum monospecificity: a prerequisite for reliable immunohistochemical localization of neuronal markers including choline acetyltransferase. *Neuroscience*, 6:989, 1981.
- 77) Hattori, T., Singh, V.K., McGeer, E.G., et al.: Immunohistochemical localization of choline acetyltransferase containing neostriatal neurons and their relationship with dopaminergic synapses. *Brain Res.*, 102:164, 1976.
- 78) Kimura, H., McGeer, P.L., Peng, J.H., et al.: The central cholinergic system studied by choline acetyltransferase immunohistochemistry in the cat. *J. comp. Neurol.*, 200:151, 1981.
- 79) Armstrong, D.M., Saper, C.B., Levey, A.I., et al.: Distribution of cholinergic neurons in rat brain: demonstrated by the immunocytochemical localization of choline acetyltransferase. *J. comp. Neurol.*, 216:53, 1983.
- 80) Houser, C.R., Crawford, G.D., Barber, R.P., et al.: Organization and morphological characteristics of cholinergic neurons: an immunocytochemical study with a monoclonal antibody to choline acetyltransferase. *Brain Res.*, 266:97, 1983.

- 81) Butcher, S.G. & Butcher, L.L.: Origin and modulation of acetylcholine activity in the neostriatum. *Brain Res.*, 71:167, 1974.
- 82) McGeer, P.L., McGeer, E.G., Fibiger, H.C., et al.: Neostriatal choline acetylase and cholinesterase following selective brain lesions. *Brain Res.*, 35:308, 1971.
- 83) Schwarcz, R. & Coyle, J.T.: Striatal lesions with kainic acid: neurochemical characteristics. *Brain Res.*, 127:235, 1977.
- 84) Kim, J.-S.: Transmitters for the afferent and efferent systems of the neostriatum and their possible interactions. *Adv. Biochem. Psychopharm.*, 19:217, 1978.
- 85) Simke, J.P. & Saelens, J.K.: Evidence for a cholinergic fiber tract connecting the thalamus with the head of the striatum of the rat. *Brain Res.*, 126:487, 1977.
- 86) Groenewegen, H.H., Becker, N.E.H.M. & Lohman, A.H.M.: Subcortical afferents of the nucleus accumbens septi in the cat, studied with retrograde axonal transport of horseradish peroxidase and bisbenzimid. *Neuroscience*, 5:1903, 1980.
- 87) Consolo, S., Ladinsky, H., Bianchi, S., et al.: Apparant lack of a dopaminergic-cholinergic link in the rat nucleus accumbens septi-tuberculum olfactorium. *Brain Res.*, 135:255, 1977.
- 88) Costa, E.: Introduction: morphine, amphetamine and non-cataleptogenic neuroleptics. *Adv. Biochem. Psychopharm.*, 16:557, 1977.

- 89) Graybiel, A.M. & Ragsdale, C.W.Jr.: Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkey and cat demonstrated by acetylcholinesterase staining. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 75:5723, 1978.
- 90) Herkenham, M. & Pert, C.B.: Mosaic distribution of opiate receptors, parafascicular projections and acetylcholinesterase in rat striatum. Nature, 291:415, 1981.
- 91) Graybiel, A.M. & Ragsdale, C.W.Jr.: Fiber connections of the basal ganglia. Prog. Brain Res., 51:239, 1979.
- 92) Barbeau, A.: Contribution of levodopa therapy to the neuropharmacology of akinesia. In Parkinson's disease (edited by Stiegfried, J.), Hans Huber Publishers, Bern, 1972, p.151.
- 93) Jovoy-Agid, F. & Agid, Y.: Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson's disease? Neurology (Mineap.), 30:1326, 1980.
- 94) Bugiani, O., Perdelli, F., Salvarani, S., et al.: Loss of striatal neurons in Parkinson's disease: a cytometric study. Eur. Neurol., 19:339, 1980.
- 95) Consolo, S., Ladinsky, H. & Garattini, S.: Effect of several dopaminergic drugs and trihexyphenidyl of cholinergic parameters in the rat striatum. J. Pharm. Pharmacol., 26:275, 1974.
- 96) Scheel-Krüger, J., Cools, A.R. & van Wel, P.H.: Muscimol a GABA-agonist injected into the nucleus accumbens increases apomorphine stereotypy and decreases the motility. Life Sci., 21:1697, 1977.

- 97) Scheel-Krüger, J., Arnt, J., Braestrup, C., et al.: GABA-dopamine interaction in substantia nigra and nucleus accumbens --- relevance to behavioral stimulation and stereotyped behavior. *Adv. Biochem. Psychopharm.*, 19:343, 1978.
- 98) Benda, C.E. & Cobb, S.: On the pathogenesis of paralysis agitans (Parkinson's disease). *Medicine*, 21:95, 1942.
- 99) Martinez, A.J. & Utterback, R.A.: Unilateral Parkinson's disease, clinical and neuropathologic findings. *Neurology (Mineap.)*, 23:164, 1973.
- 100) Böttcher, J.: Morphology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.*, 52: Suppl., 62:1, 1975.
- 101) Glick, S.D., Ross, D.A. & Hough, L.B.: Lateral asymmetry of neurotransmitter in human brain. *Brain Res.*, 234:53, 1982.
- 102) Rossor, M., Ganett, N. & Iversen, L.: No evidence for lateral asymmetry of neurotransmitters in post-mortem human brain. *J. Neurochem.*, 35:743, 1980.
- 103) Barolin, von G.S., Bernheimer, H. & Hornykiewicz, O.: Seitenverschiedenes Verhalten des Dopamines (3-Hydroxytyramine) im Gehirn eines Falles von Hemiparkinsonismus. *Arch. Neurol. Psychiatry*, 94:241, 1964.
- 104) Hunter, R., Smith, J., Thomson, T., et al.: Hemiparkinsonism with infarction of the ipsioateral substantia nigra. *Neurol. Appl. Neurobiol.*, 4:297, 1978.
- 105) Hassler, R.: Zur Pathologie der Palalysis agitans und des postenzephalitischen Parkinsonismus. *J. Psychologie und Neurologie*, 48:387, 1938.

- 106) Reisine, T.D., Fields, J.Z. & Yamamura, H.I.: Neuro-transmitter receptor alterations in Parkinson's disease. Life Sci., 21:335, 1977.
- 107) Lloyd, K.G., Möhler, H., Heitz, Ph., et al.: Distribution of choline acetyltransferase and glutamate decarboxylase within the substantia nigra and in other brain regions from control and Parkinsonian patients. J. Neurochem., 25:789, 1975.
- 108) Kemp, J.M. & Powell, T.P.S.: The structure of the caudate nucleus of the cat: light and electron microscopy. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B., 262:383, 1971.
- 109) Johansson, O. & Hökfelt, T.: Nucleus accumbens: transmitter histochemistry with special reference to peptide-containing neurons. In The Neurobiology of the Nucleus Accumbens (edited by Chronister, R.B. & De France, J.F.), HAER Institute, Brunswick, Maine, 1981, p.147.
- 110) Hassler, R.: Electron Microscopic differentiation of the extrinsic and intrinsic types of nerve cells and synapses in the striatum and their putative transmitters. Adv. Neurol., 24:93, 1979.
- 111) Pycock, C.J. & Horton, R.W.: Possible GABA-mediated control of dopamine-dependent behavioural effects from the nucleus accumbens of the rat. Psychopharmac., 49:173, 1976.

- 112) Scheel-Krüger, J., Magelund, G. & Olanas, M.C.: Role of GABA in the striatal output system: globus pallidus, nucleus entopeduncularis, substantia nigra and nucleus subthalamicus. In GABA and the Basal Ganglia (edited by DiChiara, G. & Gessa, G.L.), Raven Press, N.Y., 1981, p.165.

## 図の説明

### 才工部

#### 図1. パニチ法による切りあと

前交連より約 2.5 mm 吻側における線条体，側坐核の無染色拡大写真を示す。パニチ法でサンプルを切り出したあとが円形にみられる。尾状核背側(△)・腹側(▲)，被殻背側(○)・腹側(●)からは径 3.2 mm，側坐核内背側(○)・内腹側(●)，中央背側(△)・中央腹側(▲)，外背側(□)・外腹側(■)は径 2.4 mm の金属管を用いた。

#### 図2. Grid dissection による切りあと

前交連より約 3.0 mm 吻側における無染色拡大写真を示す。サンプルを切り出したあと、アクリル板につけられたナイフの傷がみられる。右側に切り出した範囲を実線で囲み示す。



### 図 3. 矢状方向の GAD 活性分布

サンプルはパニチ法により、側坐核内側 (●)・中央 (▲)・外側 (■) および尾状核 (△)、被殻 (○) から得た。それぞれの値は、腹側と内側の平均を症例 1 と症例 4 の対応する部位ごとに平均したものである。下段の線条体冠状断切片のスキーマを示し、側坐核 (accumbens area) を黒塗りで表わした。図 5、6 の冠状断微細分布に用いた切片の矢状方向でのおよその位置を、細い縦線で示した。

### 図 4. 矢状方向の CAT 活性分布

符号は図 3. と同様。それぞれの値は、症例 2, 3, 5 における対応する部位における値の平均である。細い縦線は、図 7, 8 に示す冠状断切片の矢状方向でのおよその位置である。

図5. 冠状断切片における吻側側生核内 GAD 活性微細分布 (吻側)

前交連より約 6.5 mm 吻側のレベル。症例 1。各小区画の GAD 活性は区画の体積から計算し湿重量あたりで示す。6段階の色の濃淡で分布を示した。右の無染色の切片の写真には dissection の範囲を実線で囲んで示した。

図6. GAD 活性微細分布 (尾側)

図5. より約 2.5 mm 尾側における症例 1 の側生核内微細分布を示す。

図7. CAT 活性微細分布 (中央)

症例 2. 前交連より約 5.0 mm 吻側のレベル。GAD と同様の方法で表示した。

図8. CAT 活性微細分布 (吻側)

症例 2. 図7 より約 2 mm 吻側。\* は測定しなかったことを表す。

## オ二部

図 9 . 片側性 パーチニソニ病 線条体、側生核  
における GAD 活性の分布。

各区画の GAD 活性は蛋白量あたりで示す。

6段階の色の濃淡により GAD 活性の分布

を示した。Cd : 尾状核, Pt : 被殻,

Acc : 側生核。

Table. PROTOCOL OF THE AUTOPSY CASES

表 1

No.	Age & Sex	Pathological Diagnosis	X(hr.)	Y(days)	Z(hr.)
1.	69 Male	Gastric Cancer	6	2	10
2.	51 Male	Hepatoma	12	0	12
3.	73 Male	Pulmonary Carcinoma	2	6	15
4.	66 Male	Urinary Bladder Ca.	2	0	9
5.	45 Male	Liver Cirrhosis	12	4	10

X: time interval from death to autopsy (hour)

Y: period of being confined to bed (day)

Z: period of coma (hour)

Table Cytometry of the substantia nigra

	Right	Left	R/L Ratio
DM	13.1	18.8	0.70
DI	21.5	30.7	0.70
DL	13.1	20.2	0.65
VM	0.9	1.1	0.84
VI	1.3	1.5	0.82
VL	1.0	1.5	0.66

Pigmented neurones /mm<sup>2</sup> in 50  $\mu$ m thick slices

表2. 50 $\mu$ m 厚凍結切片のKlüver-Barrera染色による黒質色素含有細胞数集定。単位面積あたりの細胞数で示す。右側の左側に対する比で左右比を表わす。

DM: 黒質背内側, DI: 背側中間, DL: 背外側  
VM: 腹内側, VI: 腹側中間, VL: 腹外側。

Table Cytometry of the striatum

		Right	Left	R/L Ratio
Cd	DM	44.2±2.0	52.6±2.0	0.84*
	DL	39.3±1.2	48.7±1.4	0.81**
	VM	44.8±1.1	52.5±1.6	0.85**
	VL	39.1±1.1	55.9±1.6	0.70**
Pt	DM	40.4±1.3	52.1±2.1	0.78**
	DL	40.4±1.3	47.7±1.9	0.85*
	VM	39.9±1.3	48.0±1.5	0.83**
	VL	41.6±1.1	52.0±1.6	0.80**
Acc	Med	34.7±1.5	58.7±2.7	0.59**
	IM	34.6±1.5	56.4±2.5	0.61**
	Lat	47.1±1.7	51.9±1.4	0.91

Cd:caudate nucleus, Pt:putamen, Acc:nucleus accumbens, DM:dorso-medial, DL:dorso-lateral, VM:ventro-medial, VL:ventro-lateral, Med:medial, IM:intermediate, Lat:lateral part of the each nucleus, Each number indicates the mean ±s.e.m. of the neurones per 0.004025mm<sup>3</sup> of the corresponding area of the each nucleus. \*:p<0.01, \*\*:p<0.001 (Student t-test).

表 3. 側坐核・線条体における神経細胞密度.

0.004025 mm<sup>3</sup> 内神経細胞数を20視野の平均±標準誤差として示す。左右の相同の領域における比を右側の左側に對する割合で示す。T検定で \* p<0.01, \*\* p<0.001。

	Right	Left	R/L Ratio
Acc Med	31.1	63.4	0.49
Lat	37.4	42.5	0.78
Striatum	29.2	35.8	0.80
S.I.	20.7	51.3	0.40
G.P. ext.	78.4	94.3	0.83
SN DM	27.1	87.7	0.31
DI	50.5	135.6	0.37
DL	58.9	66.9	0.88
VM	33.3	75.7	0.44
VI	38.6	44.9	0.86
VL	44.3	47.8	0.93

表4. GAD 活性 ( $\mu\text{mol} / \text{g}$  蛋白 / 時間)

Acc Med: 側坐核内側, Acc Lat: 側坐核

中間側および外側の平均, S.I.: 無名質

(腹側淡蒼球), G.P. ext.: 淡蒼球外節,

SN: 黒質, DM: 背内側, DI: 背側中間側,

DL: 背外側, VM: 腹内側, VI: 腹側中間側,

VL: 腹外側。

	Right	Left	R/L Ratio
Pt	23.0	28.2	0.82
Cd	16.4	21.4	0.77
Acc	18.0	21.8	0.83

CAT  $\mu\text{mol/g protein/hour}$ .

表5. CAT活性 ( $\mu\text{mol/g 蛋白/時間}$ ) を示す。

Pt: 被殻, Cd: 尾状核, Acc: 側坐核。



图 1

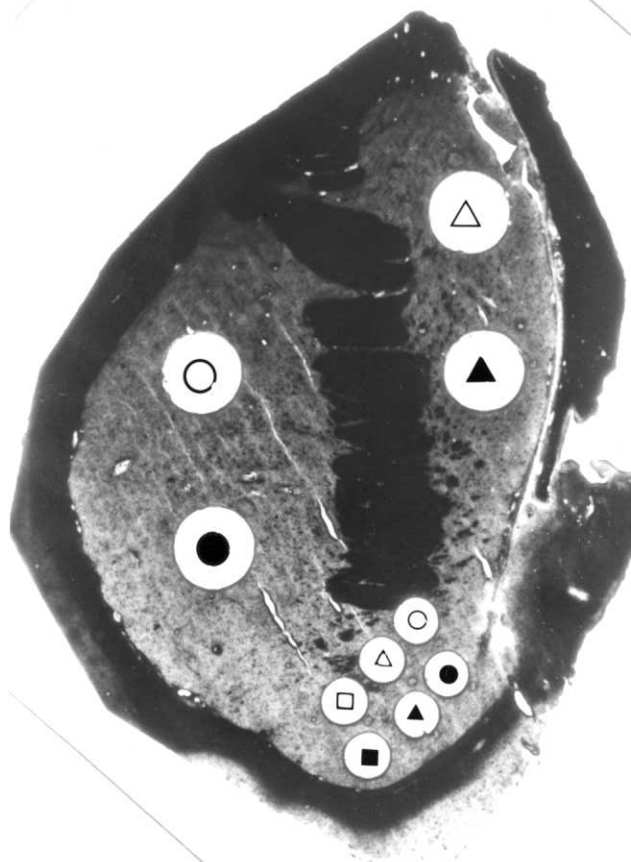
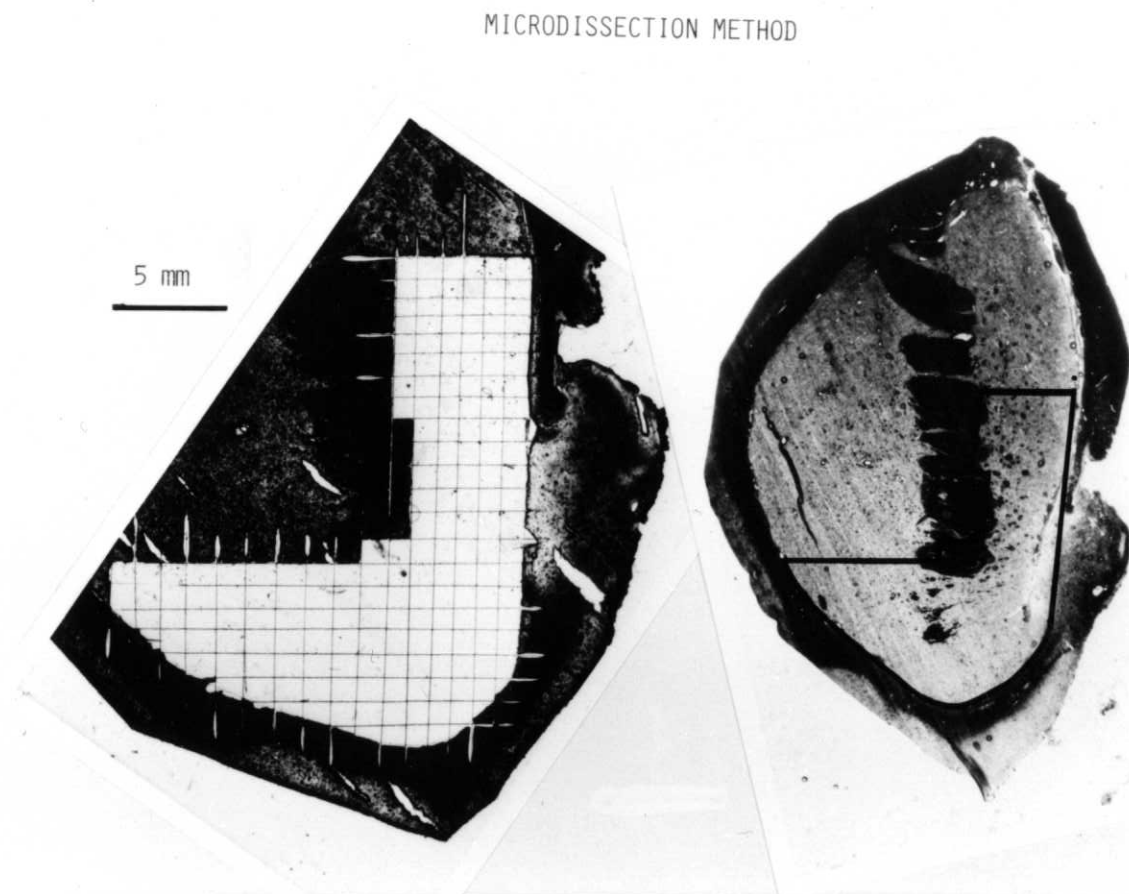


图 2



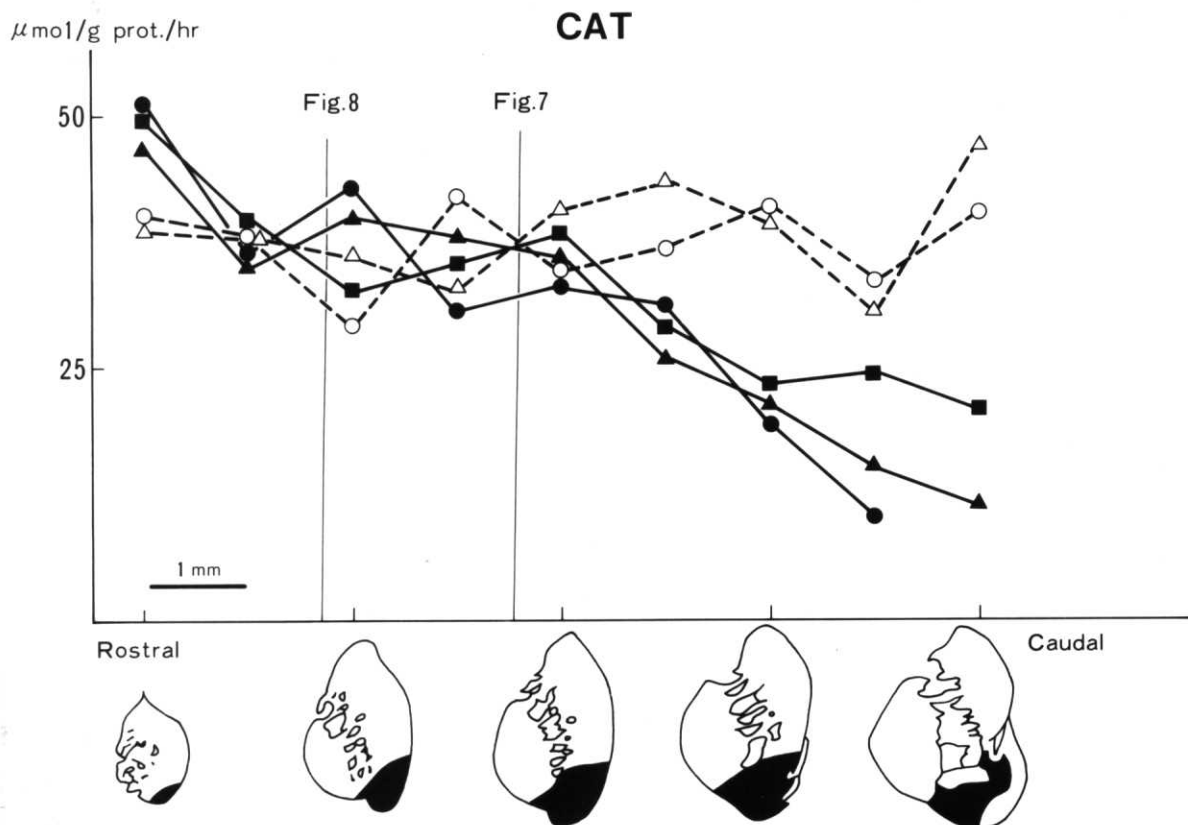
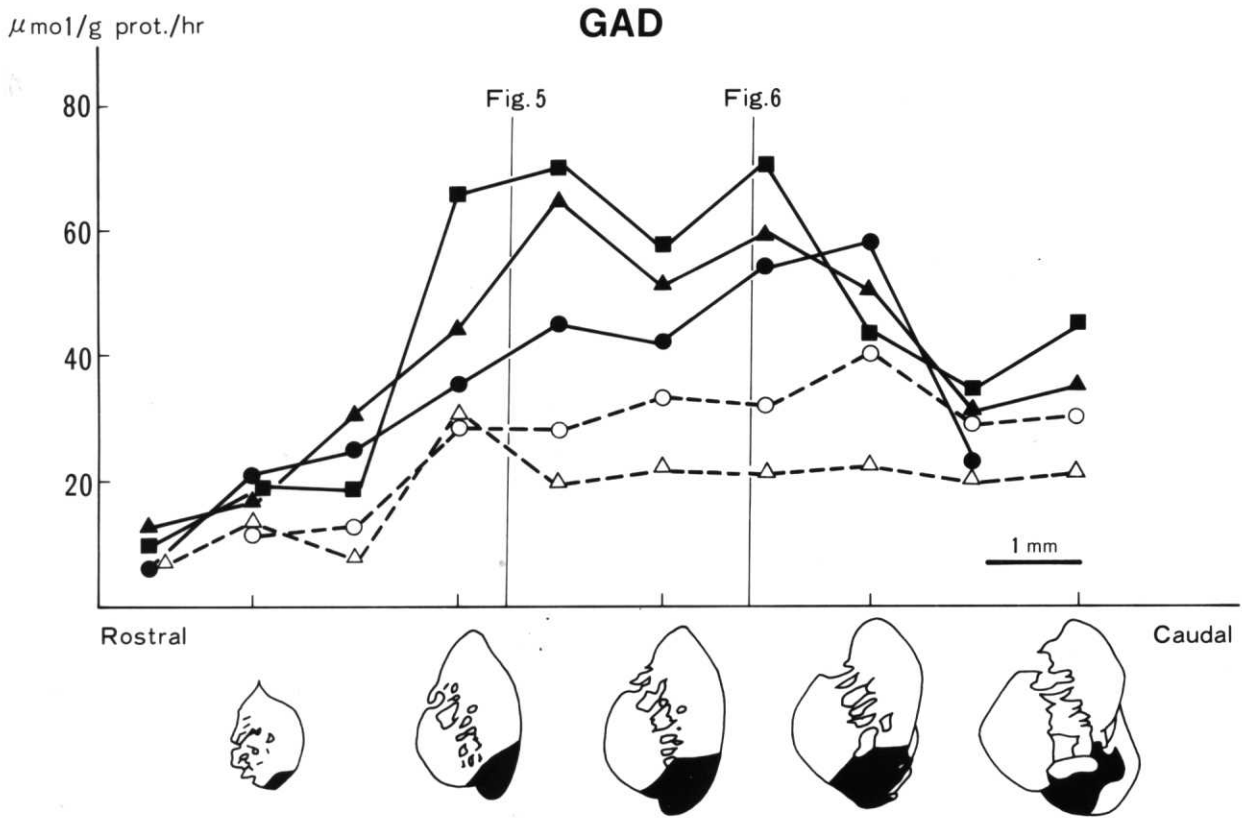


图 5

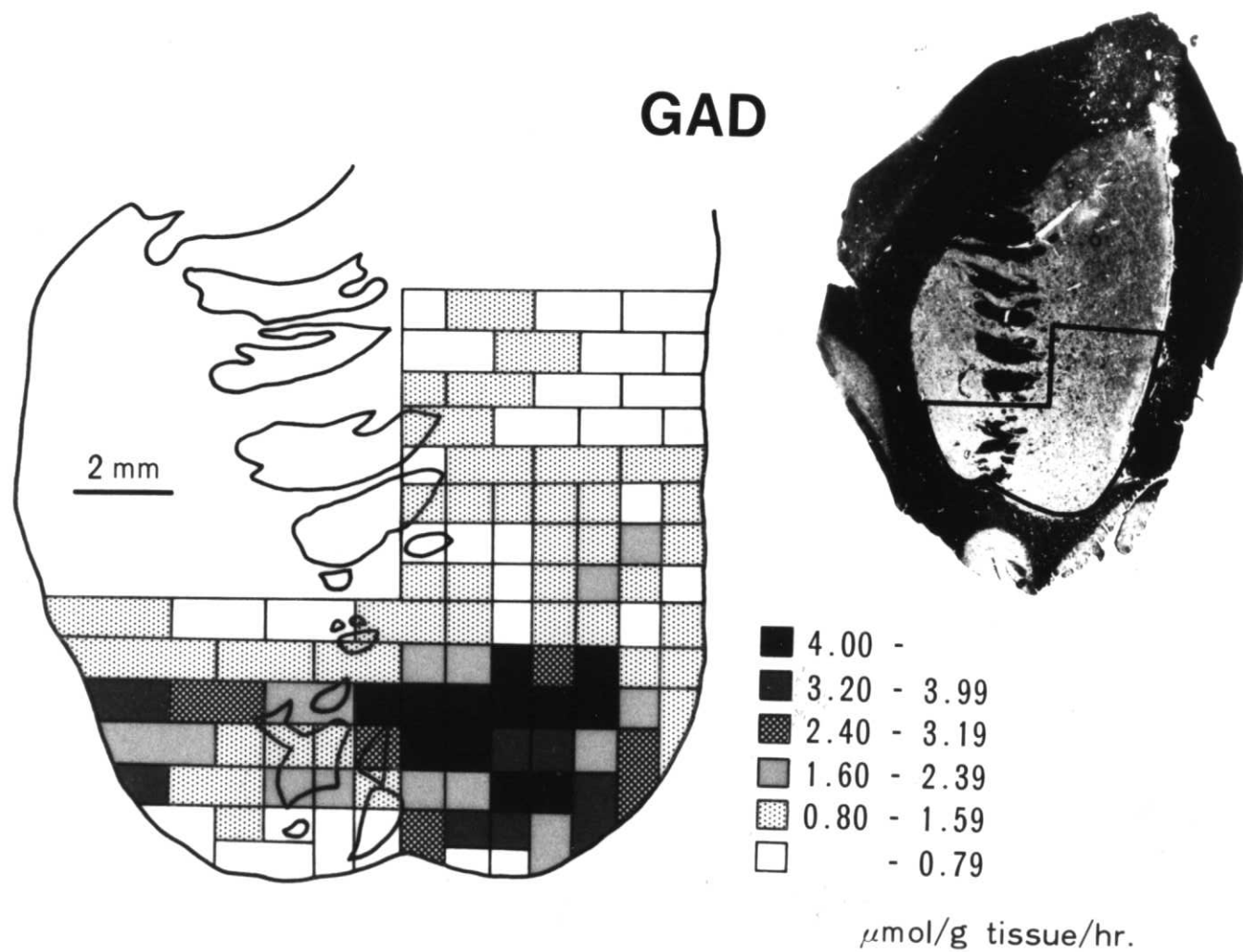


图 6

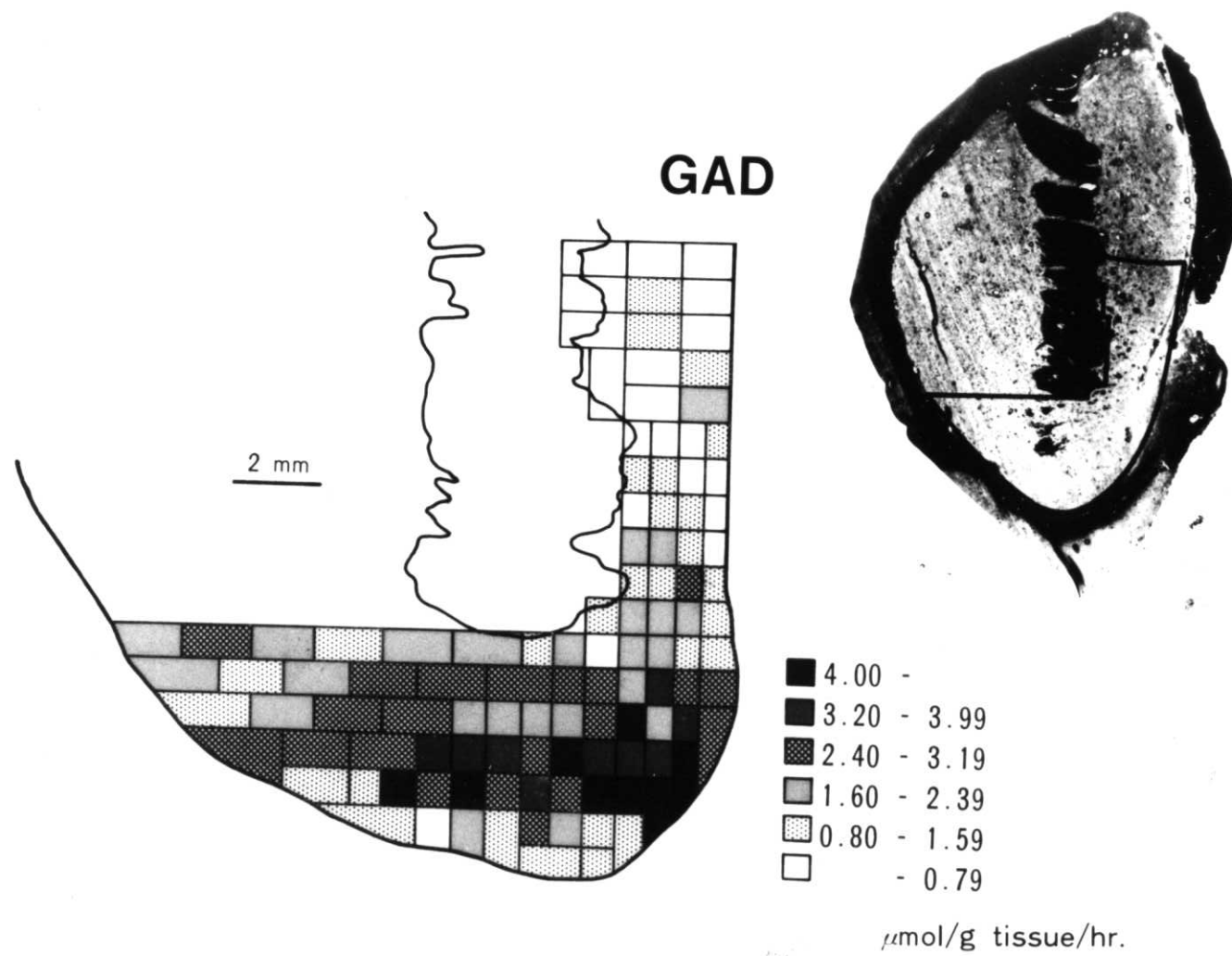
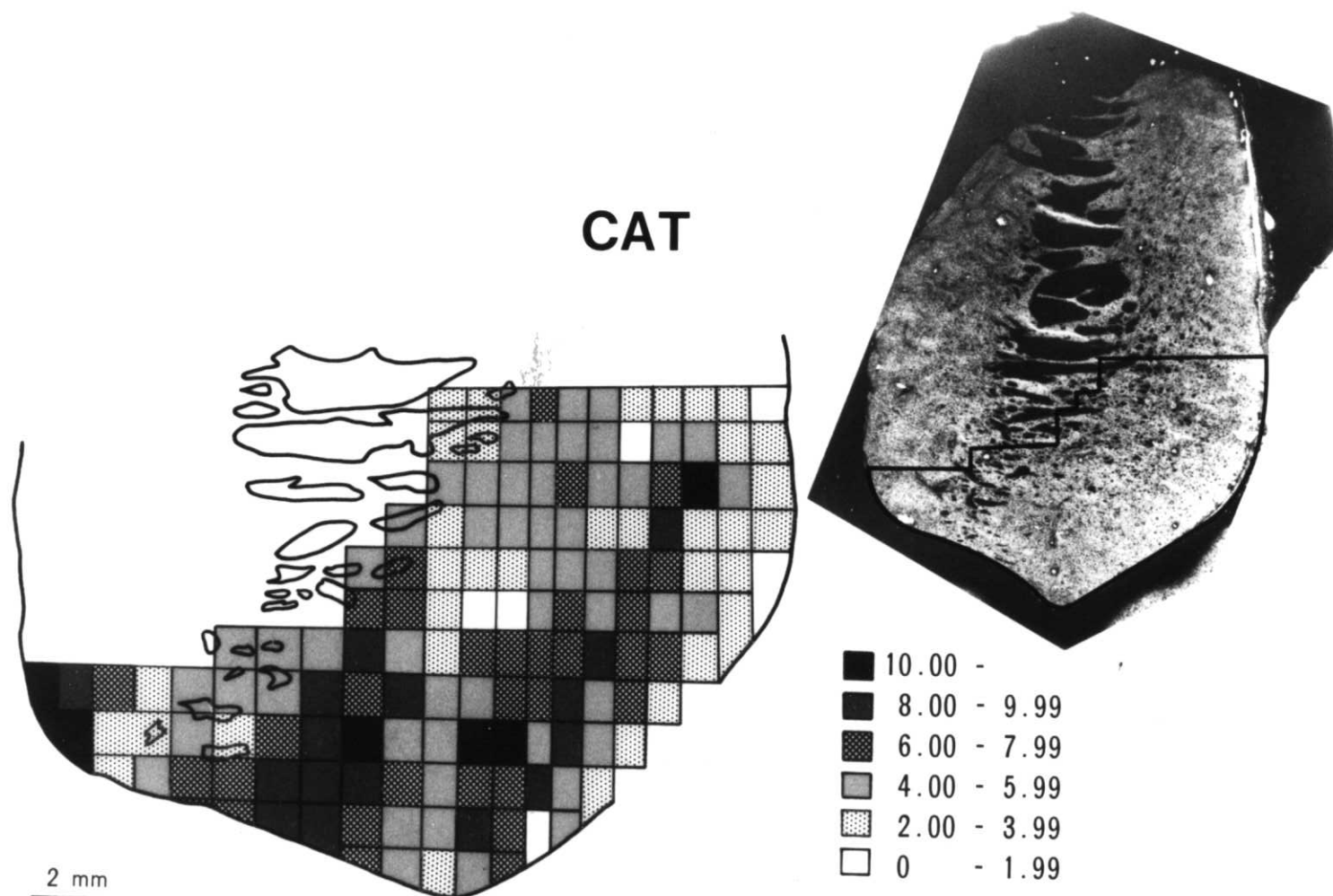


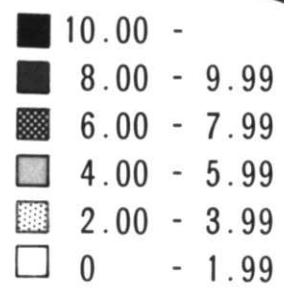
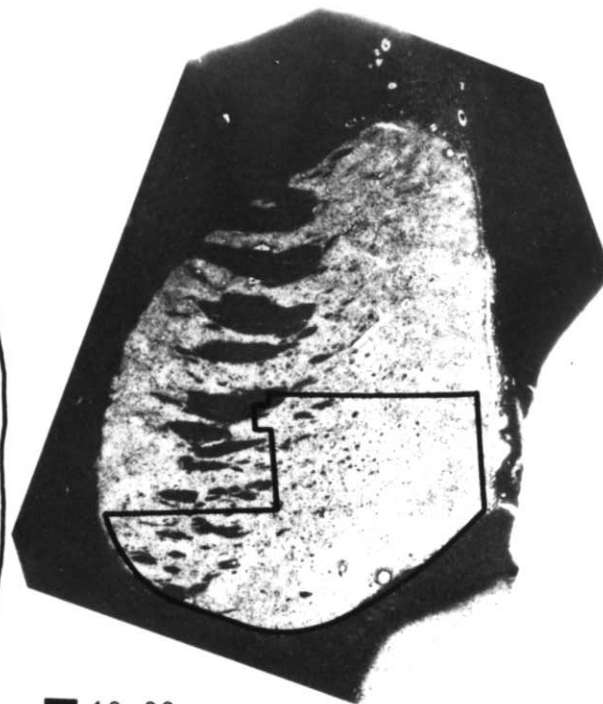
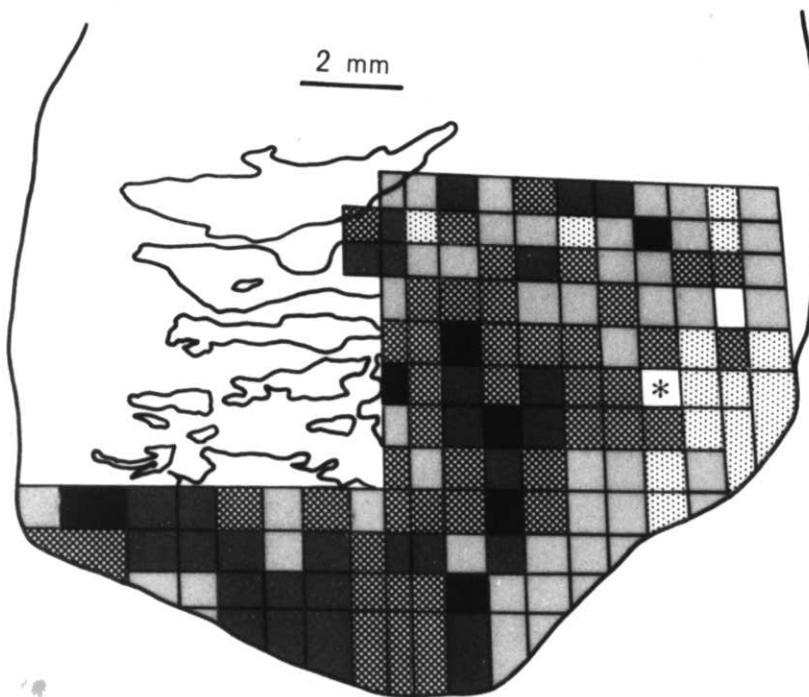
図 7



$\mu\text{mol/g tissue/hr.}$

图 8

CAT

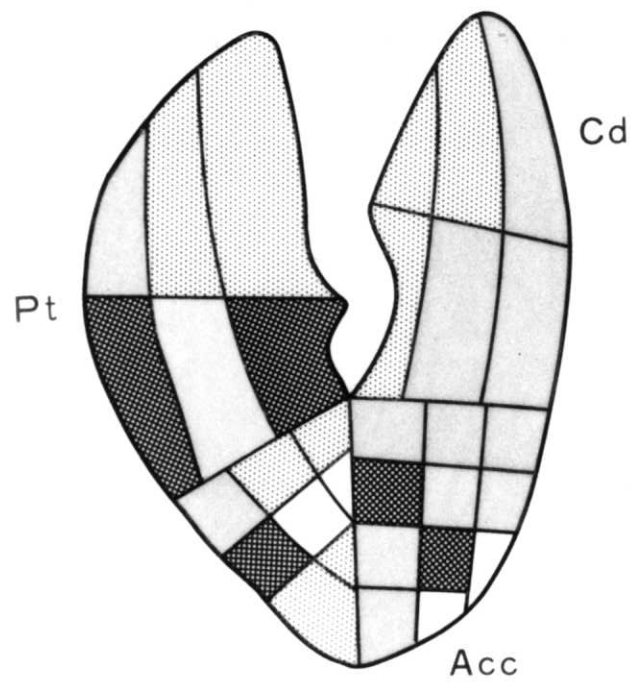


$\mu\text{mol/g tissue/hr.}$

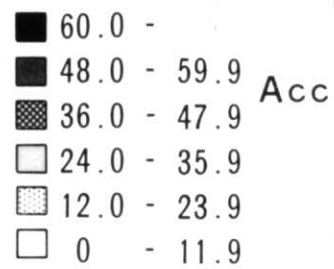
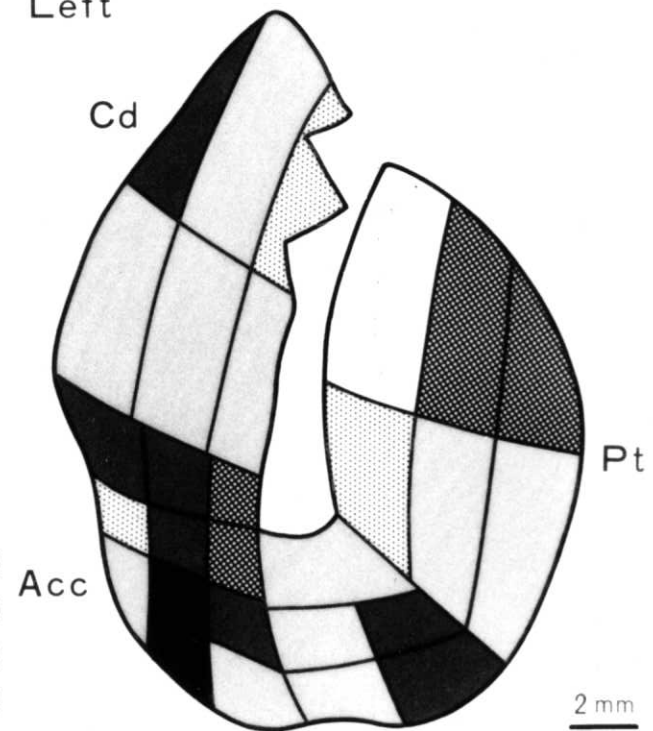
图 9

## GAD

Right



Left



$\mu\text{mol/g prot/hr.}$

2 mm