

ネコの非律動的不随意運動発現 に關与する神経路に關する研究

Study of the neural pathway concerned with
the non-rhythmic involuntary movements in cats.

岡山大学医学部脳神経外科教室 (主任: 西本 詮教授)

吉 村 好 和

(昭和57年12月21日受稿)

Key words: dyskinesia, mesencephalic
ventromedial tegmentum(VMT),
Kainic acid

緒 言

Parkinsonism に対し, Cotzias ら(1967)¹⁾が L-Dopa の大量投与の有効性を報告して以来, その画期的な治療効果によって, L-Dopa 療法が広く普及するに至っている. さらに近年, L-Dopa と末梢性脱炭酸酵素阻害剤を併用することにより, 少量の L-Dopa で脳内 dopamine (以下 DA と略す) 濃度を高め, DA の末梢性副作用を軽減させる試みがなされ, 優れた臨床効果が得られるようになった. しかしその反面, L-Dopa 療法の副作用としての顔面, 口・舌や四肢, 体幹にみられる L-Dopa induced dyskinesia²⁻⁴⁾ の出現頻度が増加し, 併用療法が行われた Parkinsonism の50~90%の例に L-Dopa induced dyskinesia の発生がみられるに至っている^{5,6)}. この L-Dopa induced dyskinesia は症候学的には chorea に極めて類似した不随意運動であり, その発現機構の解明は治療の点からも, また, 錐体外路系の病態生理を知る上からも, 重要な課題となっている. Parkinsonism は黒質線状体 DA ニューロンを中心としたアミン代謝障害がその本態であるとされているが⁷⁻¹⁰⁾, この L-Dopa induced dyskinesia や chorea はいずれも線状体とその症状発現の場として主要な役割を占めているのであらうと考えられている¹¹⁻¹³⁾. 線状体においては, DA, acetylcholine,

5-hydroxytryptamine (以下 5-HT と略す), gamma-amino-butyric acid (以下 GABA と略す) などを neurotransmitter とする種々のニューロンが存在するが, これらの間のバランスが崩れて, DA が減少すれば akinesia を主とした Parkinsonism の症状を呈し, 逆に DA が過剰となると dyskinesia という運動亢進状態を呈すると考えられている. すなわち, Parkinsonism における L-Dopa induced dyskinesia は線状体 DA レセプターの denervation supersensitivity¹⁴⁾ が存在する状況において, L-Dopa を大量負荷することによって生じるのであらうと推測されている.

一方, この L-Dopa induced dyskinesia とよく類似した abnormal involuntary movement (以下 AIM と略す) をサルやネコを用いて実験的に作成し¹⁵⁻²¹⁾, dyskinesia における神経生理学的, 神経化学的検索を進める試みがなされているが, 未だ統一した見解が得られていない.

そこで, 本研究では, ネコの中脳内腹側被蓋野 (ventromedial tegmentum—以下 VMT と略す) に刺激用電極を埋め込み, その高頻度電気刺激により AIM を誘発²¹⁾せしめた上で, glutamic acid の構造類似物である kainic acid (以下 KA と略す)(図 1) を尾状核頭部(head of caudate nucleus—以下 HCN と略す), 被蓋, 淡蒼球 (globus pallidus—以下 GP と略す) に微量注入して破壊巣を作成し, AIM に及ぼす影

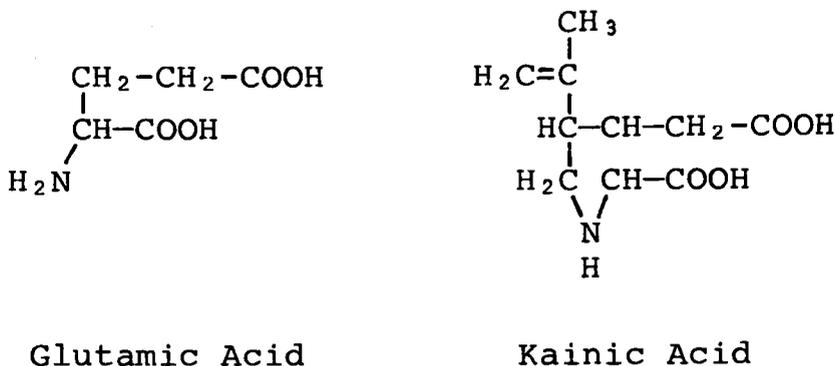


図1 Glutamic acid および Kainic acid の構造式

響を観察するとともに、その発現に関与する神経路について検索を行った。

実験方法

第1節 電極埋め込み実験

体重2.5~3.5kgの比較的良好に慣れた成熟ネコ27頭を用いた。硫酸アトロピン0.03mg/kgを前投薬として筋注し、塩酸ケタミン15mg/kgを麻酔剤として筋注により使用し、自発呼吸下に実験を行った。東大脳研式定位頭蓋固定器に頭蓋を固定し、air drillを用いて小孔を穿ち、Snider-Niemerの図譜²²⁾に従って、一側のVMT〔A:4.0~4.5, L:2.0~2.5, H:-5~-5.5〕に外径0.5mm、電極間距離1mmのステンレス製同心円双極電極を刺入した。先端部の双極電極の高頻度電気刺激(3~10V, 0.5~1.0 msec, 20~100 Hz)によって刺激側瞳孔の縮小、眼球の内転、瞬膜の収縮、項頸筋の収縮のほか、口・舌、反対側肢のchorea様不随意運動の出現を認め、これらの刺激効果が最も著しい部位に、歯科用セメントを用いて電極を頭蓋に固定して慢性実験用とした。

第2節 電気刺激実験

刺激実験は電極の埋め込み手術後4、5日を経過して全身の状態が安定したと思われる時期以降に、無麻酔下に無抑制の状態、電極にコードを接続し、日本光電製 electronic stimulator MSE-3Rを用い、3~10V, 0.5~1.0 msec, 20~100 Hzの矩形波で、VMTの電気刺激を行

い、その刺激効果を観察した。

第3節 視床腹外側核破壊実験

VMTに電極を埋め込み、その電気刺激によって再現性のよいAIMが誘発されることを確認した1頭のネコ(Cat No 4)の、電極を埋め込んだVMTと同側の視床腹外側核〔A:10.0, L:5.5, H:+3.5〕に破壊巣を作成した。前投薬として硫酸アトロピン0.03mg/kgを筋注し、麻酔剤として塩酸ケタミン15mg/kgを筋注により使用し、気管内挿管による調節呼吸下に、頭蓋にair drillを用いて小孔を穿った。凝固針先端を目標部に刺入し、Stoelting社製直流式 Lesion Producing Deviceを用いて、電極先端を陽極とした単極法により、5 mA, 10 secの高周波電気凝固を行って破壊巣を作成し、視床腹外側核破壊後のVMT刺激による効果を観察した。

第4節 KA注入実験

VMTに電極を埋め込み、その電気刺激によりAIMを誘発せしめたネコ16頭を用いて、以下の部位にKAを微量注入して、小破壊巣を作成した。

- ① HCN. anteroventral part〔A:17~19, L:4~5, H:+4~+5〕(Cat No. 5, 6)
- ② HCN. rostromedial part〔A:14~15, L:4~5, H:+4~+5〕(Cat No. 9, 22)
- ③ 被殻〔A:9~18.5, L:8~12.5, H:0~+1.5〕(Cat No. 24, 28, 35, 36)
- ④ GP〔A:10~13.5, L:9~10, H:0〕(Cat No. 13, 14, 15, 17, 19, 21)

⑤entopeduncular uncus (A: 11.5, L: 6.5, H: -1.5) (Cat No. 25, 33)

GPにKAを注入したネコ6頭のうち、3頭 (Cat No. 13, 19, 21)ではGPのmedial partのみに、また、1頭 (cat No. 17)ではGPのlateral partのみに限局した破壊巣を作成すべく試みた。

KAは石津製薬K.K.製のものを用い、生食1mlにKA 2mgを溶解してその溶液1 μ l (KAとして2 μ g)を各部位に注入し、注入部位の神経細胞が十分に破壊されたと思われた7ないし10日目以後に、VMT刺激を行って運動効果を観察した。

第5節 組織学的検索

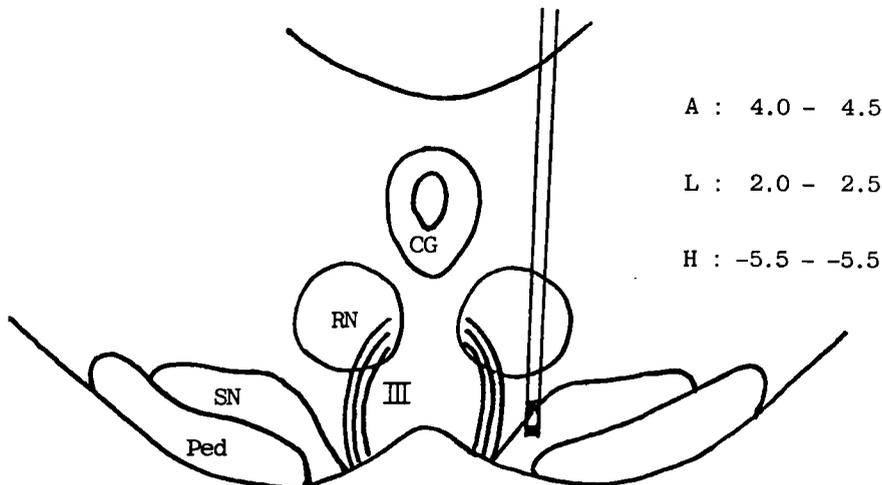
視床腹外側核に高周波電気凝固による破壊巣を作成したネコ (cat No. 4) , および、線状体の各部位にKAを微量注入して破壊巣を作成したネコ9頭 (cat No. 6, 14, 15, 21, 22, 25, 28, 33, 35) につき、破壊巣作成後のVMT刺激による刺激効果を観察した後、硫酸アトロピン0.03mg/kgを前投薬として用い、塩酸ケタミン15mg/kg筋注による麻酔を行い、気管内挿管による調節呼吸下に開胸を行って、胸部大動脈

を露出し、カテーテルを挿入して、10%ホルマリン溶液500~1000mlにて脳を灌流した。断頭後、脳を取り出し、10%ホルマリン溶液中に浸し、3週間固定した後、視床腹外側核破壊を行ったネコにおいては、前額断による厚さ50 μ の連続切片を作成して破壊巣を確かめ、KA注入実験を行ったネコにおいては、厚さ5~10 μ の連続切片のHematoxylin-Eosin染色、および、Klüver-Barrera染色によって、KAによる破壊巣の部位、組織学的変化につき検討した。

実験結果

第1節 VMTの刺激効果

27頭の成熟ネコの一側VMT (A: 4~4.5, L: 2~2.5, H: -5~-5.5) (図2)に電極を埋め込み、3~10V, 0.5~1.0 msec, 20~100 Hzの高頻度電気刺激を行った。刺激直後に随意運動の停止と、刺激側瞳孔の縮瞳、眼球の内転がおこり、2ないし4秒の潜時をおいて頭部および体幹の刺激反対側へのturning, 続いて反対側前肢の挙上、または引き様運動, chewing, lickingを生体とした口・舌のAIMが観察され、さらにはsalivation, urination, tachycardia



CG : Central Gray

RN : red Nucleus

SN : Substantia Nigra

Ped : Cerebral Peduncle

III : Root Fiber of Third Cranial Nerve

図2 VMTへの埋め込み電極の位置を示す模式図

などの自律神経症状の発現も認められた。これらの AIM は刺激中持続して観察され、刺激中止後も数秒間続いて認められた。このような典型的な刺激効果を呈したものは27頭のうち17頭であり、他の10頭においては、刺激効果は認められたものの、AIM が軽度で典型的でないもの3頭、反対側への turning のみ呈したもの3頭、口・舌の chewing, licking などの bucco-lingual movement が主体であったもの2頭、反対側前肢の AIM しか呈さなかったもの2頭であった。これらの刺激効果は同一のネコにおいて、電気刺激のくり返しによって同じ不随意運動が再現されるのが観察された。

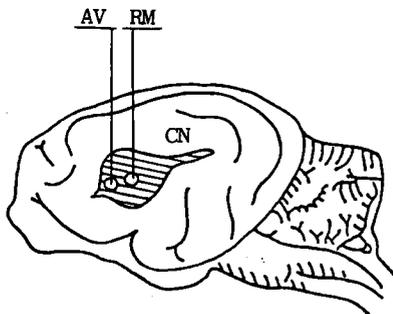
第2節 視床腹外側核破壊の効果

VMT 電気刺激により、刺激反対側への turning, 口・舌の chewing, licking, 反対側前肢の招き様運動などの典型的な刺激効果を呈したネコ1頭 (cat No. 4) を用い、VMT 刺激と同側の視床腹外側核に高周波電気凝固による破壊巣を作成し、4日目以後に VMT の電気刺激を行った。VMT 刺激により、刺激側瞳孔の縮瞳、眼球の内転は認められたが、刺激反射側への turning,

口・舌の chewing, licking, 反対側前肢の招き様運動などの AIM は認められず、周波数は20~100 Hz の範囲で、刺激電圧を15V まで上昇させても AIM の出現はみられなかった。

第3節 KA 注入後の VMT 刺激効果

図3の如く、HCN の anteroventral part [A: 17~19, L: 4~5, H: +4~+5] (Cat No. 5, 6), および、被殻 [A: 9~18.5, L: 8~12.5, H: 0~±1.5] (Cat No. 24, 28, 35, 36) に KA による破壊巣を作成したネコにおいては、破壊後も VMT 刺激による chewing, licking などの bucco-lingual movement や反対側前肢の AIM は破壊前と同様に認められ、破壊による VMT 刺激効果に変化はみられなかった。一方、HCN の rostromedial part [A: 14~15, L: 4~5, H: +4~+5] (Cat No. 9, 22), および、GP [A: 10~13.5, L: 9~10, H: 0] (Cat No. 13, 14, 15, 17, 19, 21) を破壊したネコにおいては、破壊後に VMT 刺激による AIM は消失した。また、entopeduncular nucleus [A: 11.5, L: 6.5, H: -5] (Cat No. 25, 33) のみに限局した破壊巣を作成すべく KA 注入を



CN : Caudate Nucleus

AV : Anteroventral Part

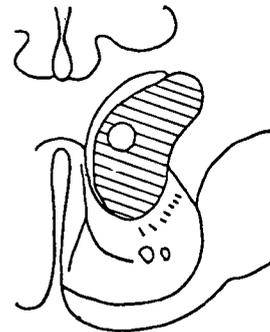
RM : Rostromedial Part

AV

A : 17 - 19

L : 4 - 5

H : 4 - 5



RM

A : 14 - 15

L : 4 - 5

H : 4 - 5

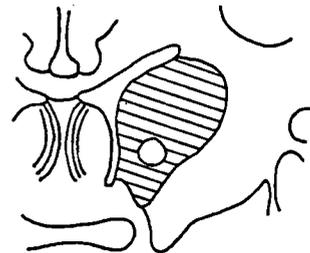


図3 尾状核内 KA 注入部位を示す模式図



図4 視床腹外側核破壊巣(前額断)
(Klüver-Barrera 染色)

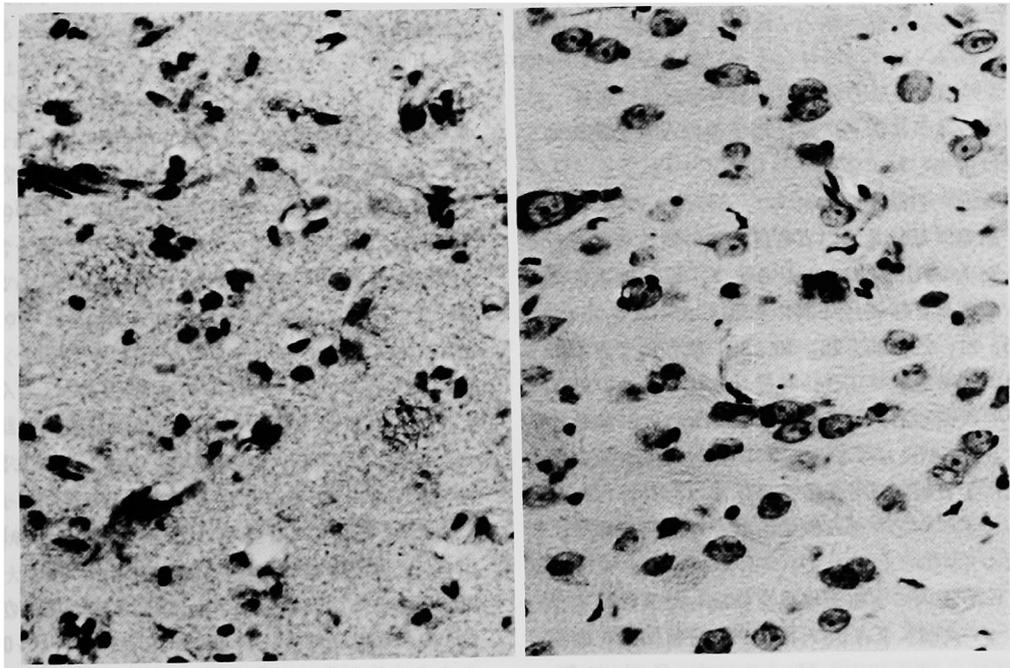


図5 HCN rostromedial part への KA 注入による組織変化
(左: 注入部
右: 隣接する HCN 正常組織像
(Klüver-Barrera 染色, 200倍)

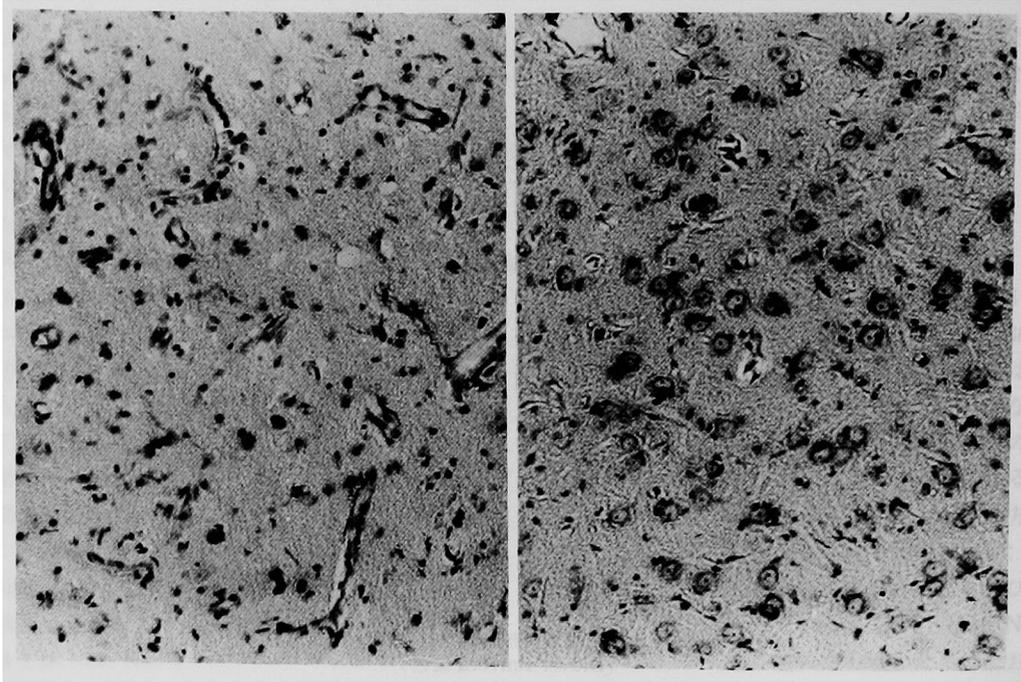


図6. GPへのKA注入による組織変化

(左: 注入部
右: 隣接するGP正常組織像
(Klüver-Barrera染色, 100倍)

行ったネコにおいては, 破壊後に VMT 刺激効果は消失した。

第4節 組織学的検索

高周波電気凝固による視床腹外側核破壊を行ったネコ (Cat No. 4), および, KA 注入による破壊巣を作成したネコ 9 頭 (Cat No. 6, 14, 15, 21, 22, 25, 28, 33, 35) について, VMT 電気刺激実験終了後, 連続切片標本により破壊巣を確認した。図4は Klüver-Barrera 染色による前額断における視床腹外側核の高周波電気凝固による破壊巣である。破壊巣は腹外側核の殆んどすべてと一部外側中心核, 後内側腹側核に及んでいた。

KA 注入による破壊巣を作成した 9 頭のネコについては, KA 注入後 12~15 日目に脳を灌流固定し, 連続切片を Hematoxylin-Eosin 染色, および, Klüver-Barrera 染色によって, 破壊巣を確認した。HCN においては, それぞれ HCN 内で anteroventral part (Cat No. 6), rostromedial part (Cat No. 22) によく限局した破壊

巣を認めた。被殻では, その anterior で [A : 16, L : 8, H : 0] の部を中心として KA を注入したネコ (Cat No. 28) では被殻の anterior part のほとんどすべてと一部内包, 外包, 前障を含む破壊巣を認め, その posterior で [A : 10.5, L : 11.5, H : 0] の部を中心としたもの (Cat No. 35) では, 被殻の posterior part でその dorsal part と ventral part の一部を除いたほとんどすべてと外包, 前障を一部含んだ破壊巣を認めた。GP においてはその medial part [A : 11.5, L : 9.0, H : 0] を中心として KA 注入を行ったもの (Cat No. 21) では GP の dorsolateral part を一部除いたすべてと entopeduncular nucleus の外側 2/3, 内包の一部を含む破壊巣が, GP の lateral part [A : 11.5, L : 10.0, H : 0] を中心としたもの (Cat No. 14, 15) では, GP の ventromedial part を除くほとんどすべてと一部被殻内側, entopeduncular nucleus の dorsolateral part, 内包を含む破壊巣が認められた。entopeduncular nucleus [A : 11.5, L : 6.5,

H: -0.5] (Cat No. 25, 33)においては、破壊巣は entopeduncular nucleus の内側1/3を除いた部分と、GP の内側2/3、内包の一部を含んだ破壊巣を認めた。このように、HCN においてはその anteroventral part, rostromedial part に限局した破壊巣を作り得、被殻においても、KA 注入部位を変えることにより、被殻のほとんどすべての部を破壊し得たが、GP においてその medial part または lateral part のみに限局した破壊巣、および、entopeduncular nucleus のみに限局した破壊巣を作成することは成し得なかった。本研究では KA 2 mg を生食 1 ml に溶解し、その溶液 1 μ l (KA として 2 μ g) を注入したが、いずれの例においても良く限局された直径 2.6~3.0mm の球状の破壊巣を作成し得た。図 5 左は KA を注入した HCN の rostromedial part の Klüver-Barrera 染色による 200 倍の光顕組織像、図 5 右は同部に隣接した HCN の正常組織像である。KA 注入部位においては、血管増生、細胞消失などの変化がみられるが、myelin はよく保たれており、通過線維には影響を与えないことを示していた。図 6 左は KA 注入部位の GP medial part の Klüver-Barrera 染色による 100 倍の光顕組織像であるが、HCN における同様の組織変化が認められた。図 6 右は同部に隣接した GP の正常組織像である。いずれの例においても、破壊巣と正常組織との境界部は崩壊した神経細胞が正常組織内にわずかに認められるという形を示し、破壊巣はよく限局されていた。

考 按

Parkinsonism においては、線状体における DA の減少に基づく DA レセプターの denervation supersensitivity^{14,23)} が存在し、そこに L-Dopa の大量投与による DA の過剰状態が生じると、L-Dopa induced dyskinesia が発現するとされている^{12,14)}。一方、この L-Dopa induced dyskinesia と症候学的に類似した Huntington's chorea においては、黒質細胞に対して抑制的に働く尾状核の GABA ニューロンの著明な変性脱落^{13,24)} のために、脱抑制による黒質線状体 DA ニューロンの hyperfunction が生じて、変性過

程にあって abnormal response を呈する線状体ニューロンに DA が作用し、chorea を発現するものとされている¹²⁾。

すなわち、dyskinesia や chorea などの本態は線状体 DA レセプターの supersensitivity や、線状体 DA の過剰、DA ニューロンの hyperfunction など黒質線状体 DA ニューロンの神経化学的異常であるとされているが、その発現機序および神経路に關しては未だ推測の域を出ず、統一した見解が得られていないのが現状である。

ところで、現在、このヒトの L-Dopa induced dyskinesia によく類似した AIM を呈する実験モデルを使用して、種々の神経化学的、神経生理学的検索がなされている²⁵⁻²⁹⁾。Goldstein らはサルの一側 VMT に小破壊巣を作成し、反対側肢の hypokinesia と自発性振戦を呈したサルに L-Dopa を負荷すると、振戦の停止と同時に振戦肢、顔面・口・舌の choreo-athetosis 様の AIM が発現することを報告した¹⁷⁻¹⁹⁾。この実験モデルにおいては、VMT 破壊により、この部を通る黒質線状体 DA ニューロン、縫線核線状体 5-HT ニューロンの切断と、背側縫線核の細胞消失、および赤核脊髓路と結合腕腹側部の破壊などが生じるが、この際、破壊側の線状体において DA と 5-HT の著明な減少が認められている^{18,30)}。一方、Liles ら(1969)¹⁵⁾はネコの HCN の破壊により、また、Skultety (1962)³¹⁾、中村(1980)²¹⁾ らはネコの VMT 刺激により head turning, circling, choreo-athetosis 様の AIM を誘発せしめ得ることを報告している。中村はこの VMT 刺激によって誘発される AIM は VMT の電気刺激によって線状体ニューロンの hyperfunction が生じて超こるのであろうと考察している²¹⁾。これら二種類の動物を用いた実験モデルにおいて、極めて類似した不随意運動が誘発されているが、Goldstein らのサルを用いた実験において、VMT の破壊によって線状体の DA レセプターに起きた変化の上に L-Dopa を負荷したのと同じ状態が、中村のネコを用いた実験モデルにおける VMT 刺激で得られるのではないかと考えられ、いずれにおいても同じ機序で不随意運動が発現しているものと思われる。ところで、

一側 VMT に破壊巣を作成した後、L-Dopa の大量投与によって誘発されるサルでの dyskinesia は VMT 破壊側と同側の視床腹外側核破壊によって消失することが確かめられており¹⁷⁻¹⁹⁾、この AIM 発現機構には、黒質線状体から視床に至る神経路が主要な役割を果たしていると考えられているが、この神経路の詳細な fiber connection に関しては未だ統一した見解が得られていない。

一方、近年、グルタミン酸の構造類似物である KA³²⁾ がその脳内微量注入により、注入部位において、通過線維および神経終末に何ら影響を与えることなく、選択的に神経細胞体およびその樹状突起を破壊する^{33,34)} という特性を利用して、種々の神経化学的、また、神経生理学的検索に応用されるようになってきた³⁵⁻³⁹⁾。KA 注入後の組織変化については、まず、KA 注入 10 分後には細胞質内の Nissl-substance の減少がはじまり、約 2 時間後にはこの変化の進行とともに細胞体が丸味を失ってその構造に変化が生じ、さらに時間経過につれて、核の好塩基性が増強し、クロマチンの凝集が著明となり、nuclear membrane の distortion、細胞質の空胞化が起こり、24 時間後には neuron はその径が 40% にまで減少する。注入後 2 日を経過すると、細胞質内の Nissl-substance の消失、細胞体の著明な減少、クロマチンの凝集、および、nuclear membrane の断裂、崩壊が生じ、注入 7 ないし 10 日後には注入部位の著明な細胞消失、毛細血管の増生、グリア細胞の増殖が認められ、注入後 3 週間では著明な astrocyte の増生を生じてくるとされている³³⁾。また、KA 注入では急性期の変化としての血管に対する傷害やそれに伴う出血、あるいは細胞の炎症性反応は認められないとされている³³⁾。KA 注入量と破壊巣の大きさとの間には直線的な相関関係は認められないが、いずれも生食 1 μ l の溶液とした場合には、KA 0.5 μ g で直径 0.4~0.6mm、1.0~2.0 μ g で直径 2.6~3.0mm、5 μ g では直径 3.2~3.6 mm の球状を呈する破壊巣の作成がみられるとされている³³⁾。

そこで本研究では黒質背内側部を含めた VMT に電極を埋め込んだ慢性ネコを使用して、その

電気刺激により AIM を誘発せしめ、さらに VMT 刺激と同側の視床腹外側核破壊によって、破壊後は VMT 刺激による AIM 発現が消失することを確認した上で、それぞれ異ったネコを用いてネコの AIM 発現に関与していると思われる尾状核、被殻、淡蒼球の各部に KA を微量注入し、注入部位の細胞体および樹状突起破壊後の VMT 電気刺激による AIM 発現の有無を検討し、このネコにおける AIM 発現に関与する神経路について検索を行った。

HCN anteroventral part、被殻への KA 注入による破壊巣作成では、注入後の VMT 電気刺激による AIM 発現に変化は認められなかったが、HCN rostromedial part、GP への KA 注入では、注入後の VMT 電気刺激による AIM 発現の消失をみた。entopeduncular nucleus への KA 注入でも、AIM 発現の消失を認めたが、実験後の連続切片による組織学的検索では、破壊巣は実際には entopeduncular nucleus のみならず GP の大部分をも含んでおり、entopeduncular nucleus のみに限局した破壊巣は作り得なかった。組織学的には各々の注入部位において、通過線組は影響を受けることなく、よく限局した直径 2.6~3.0mm の細胞消失を主体とした破壊巣が認められた。すなわち、ネコにおいては、AIM を発現する神経路は黒質線状体路から HCN rostromedial part、GP、視床腹外側核に至る経路が主要な役割を果たしており、このうち、HCN rostromedial part、および、GP において少なくとも 1 つ以上のシナプスを經由しているものと考えられた。しかしながら、淡蒼球内における機能の局在、さらには、Hassler ら⁴⁰⁾、新見ら⁴¹⁾によって霊長類における GP 内節に相当するとされているネコの entopeduncular nucleus の AIM 発現機構への関与の有無に関してはなお不明で、これらに関する検索には本研究における KA を使用した方法では困難であると思われた。

黒質線状体路は黒質 pars compacta の rostral part から HCN へ、caudal part から被殻へ dopaminergic fiber が投射し⁴²⁻⁴⁴⁾、HCN において interneuron にシナプス結合をしているのではないかとされているが、この dopaminergic

fiber が線状体ニューロンに及ぼす影響については、抑制的に作用するという説⁴⁵⁻⁴⁷⁾と促通的に作用するという説⁴⁵⁾に分かれ、いまだ統一した結論は得られていない。線状体黒質路は HCN から黒質 pars reticulata の rostral part へ、被殻から caudal part へ投射し⁴²⁻⁴⁴⁾、これらは GABA^{42,43,48-50)}、および、Substance P^{51,52)} を neurotransmitter とすることが明らかにされている。GABA ニューロンまたはそれから放出される GABA は DA ニューロンに対して単シナプス性に抑制的に作用すると考えられており⁵³⁻⁵⁶⁾、一方、substance P に関しては、黒質に電気泳動的に substance P を注入するとニューロンの発火頻度が増大するとされている⁵⁷⁾。また、GABA の antagonist である picrotoxin を投与して GABA による抑制を妨げた状態で HCN を電気刺激すると、黒質ニューロンには促通効果が認められ、この促通効果は substance P と拮抗作用を有する baclofen を投与すると消失することより⁵⁸⁾、substance P は黒質ニューロンに対して促通性作用を有していると考えられている。これらの黒質線状体路、線状体黒質路の運動機能における役割に關して、諸種の研究がなされている。Huntington's chorea においては、substance P の減少を示唆する報告⁵²⁾はあるものの、substance P の役割については明らかにされておらず、HCN の GABA ニューロンの著明な変性脱落のために、DA ニューロンに対する抑制が失われ、DA 系の hyperfunction が生じて chorea が出現するとされている¹²⁾。この chorea は Parkinsonism における L-Dopa induced dyskinesia と極めて類似しているが、Parkinsonism においては線状体内 GABA 濃度の減少、線状体 GABA レセプターの減少はみられておらず⁵⁹⁾、従って Parkinsonism の線状体では GABA 系の機能低下は無いものと考えられる。すなわち線状体においては DA 系と関連を持つ GABA ニューロンをはじめとする種々のニューロンは dyskinesia の発現に間接的な影響を与えているにすぎず、L-Dopa induced dyskinesia の発現に關する一義的な役割は線状体 DA 系に存在するとされている⁶⁰⁾。Liles ら(1969)¹⁵⁾ はネコの HCN anteroventral part の一側性小破

壊巣では対応側前肢の athetoid and choreiform hyperkinesia が出現するが、HCN の他の部位の破壊では AIM の出現は認められなかったと報告している。Cools(1972)¹⁶⁾ はネコの HCN rostromedial part への DA 局所注入では対応側前肢の AIM を認めたが、anteroventral part への DA 注入では AIM の出現は認められなかったと報告し、また、中村²¹⁾もネコを用いて、HCN 内に同様の機能局在の存在することを報告している²¹⁾。大本ら(1981)⁶⁰⁾は一側 VMT 破壊後、L-Dopa 過剰投与により dyskinesia を発現させたサル HCN に慢性カニューレを埋め込み、種々の中枢作用物質を微量注入して dyskinesia 発現の有無を観察した実験において、HCN の dorsomedial part (A: 18.0, L: 3.0~4.0, H: 11.0~12.0) への DA および DA agonist の注入により dyskinesia の発現をみているが、それより目標部位が 3 mm 以上離れた部への注入では dyskinesia の発現が認められなかったと報告し、HCN における機能局在を示唆している。本研究においても、HCN の anteroventral part への KA 注入による細胞体破壊では VMT 電気刺激による AIM 発現の消失が認められず、rostromedial part の破壊により AIM の消失を認めたことは、これらの報告と一致し、HCN の rostromedial part の neuron が DA 系の hyperfunction による AIM 発現の key structure をなすものであると思われた。

HCN から視床に至る transmission 系に關しては、新見ら(1970)⁴¹⁾によれば、ネコにおいて HCN からは大部分は GP の medial part へ、一部は lateral part へ投射しており、HCN 内の局在については、その medial および ventromedial part からは GP の medial part へ、lateral part からは GP の lateral part へ、さらに、dorsolateral part からは entopeduncular nucleus へ投射しているとされている。一方、Hassler ら(1974)⁴⁰⁾は、ネコにおいて、HCN から GP, entopeduncular nucleus に efferent connection が認められ、そのうち、ほとんどは GP の背側 1/3 に、また、少数が entopeduncular nucleus に投射しているとしている。霊長類においては、Hassler ら(1979)⁴²⁾は線状体からの

efferent system は黒質以外にも、HCN, 被殻両者から GP 外節へ、さらに GP 外節から GP 内節および中脳 reticular formation に GABAergic fiber が投射し、GP 内節から視床腹外側核に投射していると報告し、Carpenter⁴³⁾によれば、HCN, 被殻ともに GP 内節、外節両者への投射が認められ、GP からは視床腹外側核、視床前腹側核へ、GP 内節から中脳被蓋、GP 外節から subthalamic nucleus への投射が存在するとされている。従って、以上をまとめると、HCN からの efferent system は、ネコにおいては、黒質、GP, entopeduncular nucleus へ、霊長類においては、黒質、および、GP 外節、あるいは内節の双方へ投射するとされ、さらに GP から視床腹外側核への fiber connection が存在するとされている。この HCN から GP を経由して視床腹外側核に至る系における GP, あるいはネコにおける entopeduncular nucleus の機能に関しては議論の多い所である。最近の知見では、線状体から GP への投射は、線状体黒質路と同様に、GABA, および、substance P を伝達物質とする抑制性と促進性の両者が存在するのであろうと推測されている⁶¹⁾。さらに、GP から視床への投射系に関しては、Frigyesi ら(1971)⁶²⁾ はネコの entopeduncular nucleus の電気刺激によって、視床腹外側核、正中中心核において、単シナプス性の興奮性後シナプス電位をみており、逆に、宇野(1981)⁶¹⁾ は同じ電気刺激によって、視床腹外側核、前腹側核において、単シナプス性の抑制性後シナプス電位を記録し、この抑制ニューロンは GABA を伝達物質とするとしている。このように、HCN-GP-視床系に関しては、その神経生理に統一した見解が得られてはいないが、本研究においては、ネコの GP への KA 注入による破壊で、VMT 刺激による AIM 発現の消失をみたことより AIM 発現に関与する神経路は GP において1つまたはそれ以上のシナプスを經由していることは確実であると思われる。すなわち、不随意運動に関与する黒質-線状体-視床路に関して、ネコにおいては、黒質-線状体 DA ニューロンの hyperfunction は HCN rostromedial part の部のニューロンの活動によりもたらされ、主として、異常インパルス

の伝達に関与すると考えられる線状体-視床路は、HCN rostromedial part, および、GP において、少なくとも1つ以上のシナプスを經由しているものと考えられた。今後さらに、GP 内での機能局在の有無、また、entopeduncular nucleus の関与について等、検討を進める必要があると思われる。

総 括

一側 VMT に電極を埋め込み、高頻度電気刺激により種々の AIM を誘発せしめた成熟ネコを用い、視床腹外側核の高周波電気凝固による破壊、および、線状体の各部に KA による破壊を行って、AIM 発現に関与する神経路について検討を行った。

1) 1側 VMT [A: 4.0~4.5, L: 2~2.5, H: -5~-5.5] の3~10V, 0.5~1.0m sec, 20~100Hz の矩形波高頻度電気刺激により、刺激直後に随意運動の停止と同側瞳孔の縮瞳、眼球の内転を認め、2ないし4秒の潜時をおいて頭部および体幹の刺激反対側への turning, 反対側前肢の挙上、または choreo-athetosis 様の AIM, chewing, licking を主体とした buccolingual movement が観察され、さらには salivation, urination, tachycardia などの自律神経症状をも認めた。これらの AIM は刺激中持続して認められ、また、刺激効果は同一のネコにおいて再現性のよいものであった。

2) VMT 電気刺激により AIM を誘発せしめたネコの同側視床腹外側核 [A: 10.0, L: 5.5, 4: +3.5] に高周波電気凝固によって破壊巣を作成すると、破壊後は VMT 刺激による AIM は認められなくなった。すなわち、口・舌や四肢の AIM を発現するインパルスは視床腹外側核を經由しているものと考えられた。

3) 神経毒である KA が通過線維に何ら影響を与えず、神経細胞体およびその樹状突起のみを選択的に破壊するという特性を利用して、VMT 電気刺激により AIM を誘発せしめたネコの線状体の各部に KA 2 μ g を注入し、破壊後の VMT 刺激効果の変化を観察した。HCN の anteroventral part [A: 17~19, L: 4~5, H: +4~+5], および、被殻 [A: 9~18.5,

L: 8~12.5, H: 0~+1.5) への KA 注入後は VMT の刺激効果は注入前と同様に認められ、この部は AIM 発現機構に直接の関与はしていないと思われた。一方、HCN の rostromedial part [A: 14.0~15.0, L: 4.0~5.0, H: +4.0~+5.0], および、GP [A: 10.0~13.5, L: 9.0~10.0, H: 0] への KA 注入では、注入前に認められた VMT 刺激効果は消失した。すなわち、この両部位のニューロンは AIM 発現に重要な役割を担っていると考えられ、また、AIM 発現に関与する神経路は、この両者において、少なくとも 1 つ以上のシナプスを經由していると考えられた。

4) 組織学的検索を行い、KA 2 μ g を注入した各部位において、KA により直径 2.6~3.0mm のよく限局した球状の破壊巣が作成されていることを認め、同部において、著明な細胞構築の崩壊を果たしていることを確認した。なお、KA

による破壊巣において、myelin はよく保たれており、通過線維は影響を受けていないものと考えられた。また、視床腹外側核破壊を行ったネコにおいて、腹外側核に限局した破壊巣を確認した。

以上のごとく、ネコの一侧 VMT 電気刺激によって発現する AIM の神経機構に関しては、VMT 刺激と同側の黒質から発して、HCN rostromedial part, GP を經由して視床腹外側核に至る神経路が主要な役割を果たしており、このうち、NCN rostromedial part, および、GP において、少なくとも 1 つ以上のシナプスを有する経路であると考えられた。

稿を終るにあたり、終始懇篤なる御指導と御校閲を賜った恩師西本 詮教授、ならびに、大本堯史助教授に深甚なる謝意を表します。

文 献

1. Cotzias, G.C., Van Woert, M.H. and Schiffer, L.M.: Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism. *N. Engl. J. Med.* **276**, 374-379, 1967.
2. Cotzias, G.C., Papavasiliou, P.S. and Ziegler, R.: Modification of Parkinsonism. Chronic treatment with L-Dopa. *N. Engl. J. Med.* **280**, 337-345, 1969.
3. Mones, R.J., Elizan, T.S. and Siegel, G.T.: Analysis of L-Dopa induced dyskinesias in 51 patients with Parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **34**, 668-673, 1971.
4. Hughes, R.C., Polgar, J.G., Weightman, D. and Walton, J.N.: L-Dopa in Parkinsonism and influence of previous thalamotomy. *Br. Med. J.* **1**, 7-13, 1971.
5. 安藤一也, 間野忠明, 宇尾野公義, 横地正之, 伊藤 清, 大本堯史, 水野美邦: Parkinsonism に対する L-Dopa 療法—L-Dopa 単独療法と carbidopa 併用療法の比較検討—日本医事新報, **2752**, 11-17, 1977.
6. Mars, H.: Modification of levodopa effect by systemic decarboxylase inhibition. *Arch. Neurol.* **28**, 91-95, 1973.
7. Barbeau, A., Murphy, C.F. and Sourkes, T.L.: Excretion of dopamine in disease of basal ganglia. *Science* **113**, 1706-1707, 1961.
8. Barbeau, A.: The pathogenesis of Parkinson's disease: A new hypothesis. *Can. Med. Assoc. J.* **87**, 802-807, 1962.
9. Turner, B.: *Handbook of Clinical Neurology* Vol. 6 ed. P.J. Vinken and G.W. Bruyn, North-Holland Publ., Amsterdam, pp. 212-217, 1968.
10. Hornykiewicz, O.: Dopamine in the basal ganglia. Its role and therapeutic implications. (including the clinical use of L-Dopa.) *Br. Med. Bull.* **29**, 172-178, 1973.
11. Klawans, H.L., Ilahi, M.M. and Ringel, S.P.: Toward an understanding of the pathophysiology of

- Huntington's chorea. *Confin. Neurol.* **33**, 297—303, 1971.
12. Klawans, H.L. and Weiner, W.J.: Human extrapyramidal disorders. In *Models of Human Neurological Diseases*. ed. Klawans, H.L., Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 1—38, 1974.
 13. Barbeau, A.: Biochemistry of Huntington's chorea. In *Advances in Neurology*, Vol. 1, ed. A. Barbeau, T.N. Chase, and G.W. Paulson, Raven Press, New York, pp. 473—516, 1973.
 14. Ungersted, U.: Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. *Acta Physiol. Scand. (Suppl.)* **367**, 69—93, 1971,
 15. Liles, S.L. and Davis, G.D.: Athetoid and choreiform hyperkinesias produced by caudate lesions in the cat. *Science* **164**, 195—197, 1969.
 16. Cools, A.R.: Athetoid and choreiform hyperkinesias produced by caudate application of dopamine in cats. *Psychopharmacologia (Berl)* **25**, 229—237, 1972.
 17. Battista, A.F., Goldstein, M. and Ogawa, M.: Production of involuntary movements by L-Dopa in monkeys with tegmental lesions. *Exp. Neurol.* **33**, 566—575, 1971.
 18. Goldstein, M., Battista, A.F., Ohmoto, T., Anagnoste, B. and Fuxe, K.: Tremor and involuntary movements in monkeys: Effect of L-Dopa and of a dopamine receptor stimulating agent. *Science* **179**, 816—817, 1973.
 19. Goldstein, M., Battista, A.F. and Miyamoyo, T.: Modification of involuntary movements by centrally acting drugs. In *Advances in Neurology*, Vol. 9, ed. D. Calne, T.N. Chase, and A. Barbeau, Raven Press, New York. pp. 299—305, 1975.
 20. Poirier, L.T.: Nervous mechanism involved in experimentally induced extrapyramidal disturbances. *Confin. Neurol.* **36**, 223—236, 1974.
 21. 中村成夫：ネコの錐体外路系に関する神経生理学的研究(第1編)。岡山医学会雑誌。 **92**, 205—216, 1980.
 22. Snider, R.S. and Niemer, W.T.: *A Stereotaxic Atlas of the Cat Brain*. The University of Chicago Press, Chicago., 1961.
 23. Pycock, C.J. and Marsden, C.D.: Central dopaminergic receptor supersensitivity and its relevance to Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **31**, 113—121, 1977.
 24. Perry, T.L., Hansen, S. and Kloster, M.: Huntington's chorea. Deficiency of gamma-amino-butyric acid in brain. *N. Engl. Med.* **288**, 337—342, 1973.
 25. Ward, A.A., McCulloch, W.S. and Magonn, H.W.: Production of an alternating tremor at rest in monkeys. *J. Neurophysiol.* **11**, 317—330, 1948.
 26. Poirier, L.J.: Experimental and histological study of midbrain dyskinesia. *J. Neurophysiol.* **23**, 534—551, 1960.
 27. 大本堯史：サルにおける実験的振戦と舞踏病様不随意運動。神経進歩, **19**, 592—603, 1975.
 28. 大本堯史, 松本祐藏, 中村成夫, 宮本俊彦：L-Dopa induced dyskinesia に関する実験的研究。脳と神経, **32**, 161—169, 1980.
 29. McKenzie, G.M. and Viik, K.: Chemically induced choreiform activity. Antagonism by GABA and EEG patterns. *Exp. Neurol.* **46**, 229—243, 1975.
 30. Poirier, L.J. and Sourkes, T.L.: Influences of the substantia nigra in the catecholamine content of the striatum. *Brain* **88**, 181—192, 1965.
 31. Skultety, F.M.: Circus movements in cats following midbrain stimulation through chronically implanted electrodes. *J. Neurophysiol.* **25**, 152—164, 1962.
 32. Olney, J.W., Rhee, V. and Ho, O.L.: Kainic acid: a powerful neurotoxin analogue of glutamate. *Brain Res.* **77**, 509—512, 1974.

33. Coyle, J.T., Molliver, M.E. and Kuhar, M.J.: *In situ* injection of kainic acid: A new method for selectively lesioning neuronal cell bodies while sparing axons of passage. *J. Comp. Neurol.* **180**, 301—324, 1978.
34. Wuerthere, S.M., Lovell, K.L., Jones, M.Z. and Moore, K.E.: A histological study of kainic acid-induced lesions in the rat brain. *Brain Res.* **149**, 489—497, 1978.
35. Coyle, J.T. and Schwarcz, R.: Lesion of striatal neurones with kainic acid provides a model for Huntington's chorea. *Nature* **263**, 244—246, 1976.
36. Schwarcz, R. and Coyle, J.T.: Neurochemical sequelae of kainate injection in corpus striatum and substantia nigra of the rat. *Life Sci.* **20**, 431—436, 1977.
37. Dichihara, G., Ollanas, M., Flacco, M.D., Spano, P.F. and Tagliamante, A.: Intranigral kainic acid is evidence that nigral non-dopaminergic neurones control posture. *Nature* **268**, 743—745, 1977.
38. Schwarcz, R. and Coyle, J.T.: Striatal lesions with kainic acid; neurochemical characteristics. *Brain Res.* **127**, 235—249, 1977.
39. 栗原悦雄, 米田幸雄, 栗山欣弥: ケイニン酸のラット線状体投与に伴う行動と錐体外路系における GABA の変化について. 脳研究会会誌, **5**, 122—123, 1979.
40. Hassler, R.: Fiber connection within the extrapyramidal system. *Conf. Neurol.* **36**, 237—255, 1974.
41. Niimi, K., Ikeda, T., Kawamura, S. and Inoshita, H.: Efferent projections of the head of the caudate nucleus in the cat. *Brain Res.* **21**, 327—343, 1970.
42. Hassler, R., Mundinger, F. and Riechert, T.: *Stereotaxis in Parkinson Syndrome. With an Atlas of the Basal Ganglia in Parkinsonism.* ed. R. Hassler, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg New York. pp. 2—13, 1979.
43. Carpenter, M.B.: *Human Neuroanatomy.* seventh edition. The Williams and Wilkins Company. pp. 496—520, 1976.
44. Szabo, J.: Organization of the ascending striatal efferents in monkeys. *J. Comp. Neurol.* **189**, 307—321, 1980.
45. Kitai, S.T., Sugimoto, M. and Kocsis, J.D.: Excitatory nature of dopamine in the nigrocaudate pathway. *Exp. Brain Res.* **24**, 351—363, 1976.
46. McLennan, H. and York, H.: The action of dopamine on neurones of the caudate nucleus. *J. Physiol.* **189**, 393—402, 1967.
47. Siggins, G.R.: Electrophysiological role of dopamine in striatum: excitatory or inhibitory. In *Psychopharmacology. A Generation of Progress.* ed. M.A. Lipton, A. DiMascio and K.F. Killam, Raven Press, New York, pp. 143—157, 1978.
48. Precht, W. and Yoshida, M.: Blockage of caudate evoked inhibition of neurones in the substantia nigra by picrotoxin. *Brain Res.* **32**, 229—233, 1971.
49. Kim, J.S., Hassler, R. and Okada, Y.: Role of gamma-aminobutyric acid (GABA) in the extrapyramidal motor system 2. some evidence for the existence of a type of GABA-rich strionigral neurones. *Exp. Brain Res.* **14**, 95—104, 1971.
50. 吉田允男: 大脳基底核の生理学—最近の知見について—。神経進歩, **17**, 157—161, 1973.
51. Kanazawa, I., Emsin, P.C. and Cuello, A.C.: Evidence for the existence of substance P-containing fibers in striato-nigral and pallidonigral pathways in rat brain. *Brain Res.* **119**, 447—453, 1977.
52. 金澤一郎: Huntington's chorea と神経伝達物質。神経進歩, **21**, 705—713, 1977.
53. Fuxe, K., Andersson, K., Schwarcz, R., Agnati, L.F., Pérez de la Mora, M., Hökfelt, T., Goldstein,

- M., Ferland, L., Possani, L. and Tapia, R.: Studies on different types of dopamine nerve terminals in the forebrain and their possible interactions with hormones and with neurones containing GABA, glutamate and opioid peptides. In *Advances in Neurology*, Vol. 24, ed. L.J. Poirier, T.L. Sourkes and P.J. Bedard, Raven Press, New York, pp. 199—215, 1979.
54. Klawans, H.L.Jr: The pharmacology of extrapyramidal movement disorders. In *Monographs in Neural Sciences*. Vol. 2, ed. M.M. Cohen and S. Karger, pp. 98—105, 1973.
55. Yoshida, M. and Precht, W.: Monosynaptic inhibition of neurones of the substantia nigra by caudatenigral fibers. *Brain Res.* **32**, 225—228, 1971.
56. Yoshida, M., Ravin, A. and Anderson, M.: Monosynaptic inhibition of pallidal neurones by axon collaterals of caudatonigral fibers. *Exp. Brain Res.* **15**, 333—347, 1972.
57. Walker, R.J., Kemp, J.A., Yajima, H., Kitagawa, K. and Woodruff, G.N.: The action of substance P on mesencephalic reticular and substantia nigral neurones of the rat. *Experientia* **32**, 214—215, 1976.
58. Kanazawa, I. and Yoshida, M.: Electrophysiological evidence for an existence of the excitatory fibers in the caudate-nigral pathway in the cat. *Neurosci. Lett.* **20**, 301—306, 1980.
59. Rinne, U.K., Sonninen, V. and Laaksonen, H.: Responses of brain neurochemistry to levodopa treatment in Parkinson's disease. In *Advances in Neurology*, Vol. 24, ed. L.J. Poirier, T.L. Sourkes and P.J. Bedard. Raven Press, New York, pp. 259—274, 1979.
60. 大本堯史, 松本祐藏, 中村成夫: L-Dopa induced dyskinesia. *神経進歩*, **25**, 23—37, 1981.
61. 宇野正威: 錐体外路系の機能的解剖学. *神経精神薬理*. **10**, 679—689, 1981.
62. Friegyesi, T.L. and Rabin, A.: Basal ganglia-diencephalon synaptic relations in the cat 33. An intracellular study of ansa lenticularis, lenticular fasciculus and pallido-subthalamic projection activities. *Brain Res.* **35**, 67—87, 1971.

**Study of the neural pathway concerned with the non-rhythmic
involuntary movements in cats**

Yoshikazu YOSHIMURA

Department of Neurological Surgery, Okayama University Medical School

(Director: Prof. A. Nishimoto)

An electrode was implanted to stimulate unilaterally the mesencephalic ventromedial tegmentum (VMT) in 27 adult cats. Abnormal involuntary movements (AIM) such as contraversive head turning, bucco-lingual movements and choreoathetoid movements of the contralateral forelimb were elicited by high frequency electrical stimulation (20-100 Hz); the cats were unrestrained. Such AIM were abolished by damaging the thalamic ventrolateral nucleus ipsilateral to the stimulated side.

In order to investigate the neural pathway related to AIM, kainic acid ($2\mu\text{g}$) was injected stereotaxically into either the caudate nucleus or the globus pallidus in cats which had AIM during electrical stimulation of the VMT. These experimentally produced AIM did not changed with injection of kainic acid into the ipsilateral anteroventral part of the caudate nucleus, but were abolished by injection either into the ipsilateral rostromedial part of the caudate nucleus or into the globus pallidus. It was confirmed histologically that the intracerebral microinjection of kainic acid produced degeneration of nerve cell bodies and dendrites near the injection site while not affecting axons terminating in or passing through it.

These results suggest that the neural pathway arising from the substantia nigra and leading to the ventrolateral thalamus via the rostromedial part of the caudate nucleus and the globus pallidus are essential in producing AIM by electrical stimulation of VMT, and that this neural pathway contains at least one synapse each within the caudate nucleus and the globus pallidus.