

東医大誌 49(1) : 9~18, 1991

Adenosine Potentiator (ジラゼプ及びプロペントフィリン) の加齢に伴うマウス海馬神経細胞に及ぼす影響

— 病理学的研究 —

東京医科大学老年病学教室 (指導: 勝沼英宇教授)

野 口 壽 美 子

Effect of Adenosine Potentiator (dirazep, propentofylline) on Hippocampal Pyramidal Cells in Mice with Ageing

— A pathological study —

Sumiko NOGUCHI

Department of Geriatrics, Tokyo Medical College
(Director: Prof. Hideyo KASTUNUMA)

At the present time, senile dementia of Alzheimer type (SDAT), with has been drawing a great deal of attention socially as well as medically, is increasing along with the growing population of the elderly. As any successful animal model of this disease has not been established yet, so that a related study of the changes in hippocampal pyramidal cells of mice with ageing was attempted in order to clarify the pathogenesis in relation to this disease. The histo-pathological studies were designed so as to determine 1) whether or not the hippocampal pyramidal cells deteriorate in number and morphology with ageing, and 2) whether or not dirazep and propentofylline reduce the degeneration and/or deterioration of the hippocampal pyramidal cells with ageing. The results obtained were as follows:

1) Degenerating hippocampal pyramidal cells were seen more in number in the area CA1 and Sommer sector than CA3 area of hippocampus region after 41 weeks. The percentage of the degenerating cells in the area of Sommer sector were 11.9%, and 31.4% at the 41st and 47th week respectively.

2) The morphology of degenerated cells showed shrinkage of cytoplasm with pyknotic nucleus similar to the Spielmeyer's cells as seen by light microscopy.

3) Dilazep and propentofylline, adenosine potentiators, brought about reduction of the degeneration and inhibition of the deterioration of the hippocampal pyramidal cell due to ageing.

These data suggests that dilazep and propentofulline can protect the hippocampal pyramidal cells from the degeneration and deterioration due to ageing by the pharmacological action of promoting cerebral blood flow through the dilatation of the artery and accumulation of adenosine

(1990年10月23日受付, 1990年11月2日受理)

Key words: アデノシンポテンシエーター (adenosine potentiators), 加齢 (ageing), 海馬錐体細胞 (hippocampal pyramidal cells), ジラゼプ (Dirazep), プロペントフィリン (Propentofylline)

by inhibition of the uptake of adenosine into the cells.

Conclusion: Hippocampal pyramidal cells in the CA1 and Sommer sector in mice tend to degenerate and deteriorate with ageing, but dilazep and propentofylline can protect the cells from such degeneration and deterioration.

I. 緒 言

近年、人口の高齢化と共に、老人病の中で痴呆が社会的並びに医学的問題として注目されて来ている。特に、中枢神経系の進行性の変性により重篤な痴呆を招くアルツハイマー型痴呆は、その病態の解明、予防、治療の確立が急がれている。

アルツハイマー型痴呆では¹⁾、記憶力障害、自発性低下を前景に呈して、失語、失行、失認、構成行為困難などの高次脳機能障害を伴うが、記憶にとって決定的に重要な脳の部位は²⁾、間脳中心と側頭葉内側部であると考えられている。Hyman らは³⁾、アルツハイマー型痴呆患者脳で、内嗅領皮質と海馬体内の海馬台に、著しいニューロンの喪失を報告した。この所見は、アルツハイマー型痴呆初期の記憶障害に側頭葉内側面に異常が多いという特徴を示唆している。また、Zola-Morgan 等⁴⁾は健忘症患者の脳で海馬 CA1 野の錐体細胞の完全消失が原因で、健忘を呈した症例を報告し、これら所見から海馬が記憶障害と関連深いことを示唆した。しかし、現在では高齢化に伴う脳の変化の研究は⁵⁾、神経細胞の喪失、神経細胞の大きさと樹状突起の形態の変化、神経原線維変化や老人斑などの脳内における神経病変がその焦点の傾向となっている。一方、生理的な研究でも高齢者は若年者に比し、記憶力が低下するという成績も報告されており、臨床的には長谷川、柄沢らによれば高齢者では痴呆が増加するという。

教室の勝沼らも、加齢と共に高齢者では、自律神経系障害、記憶力低下を認め、この所見は老年期痴呆と近似していることを報告した。著者も勝沼らと共にマウスの海馬錐体細胞は加齢と共に減少し、ジラゼブで予防可能である成績を報告したが、今回は、更にアデノシンの細胞内取り込みを抑制する作用を有し、アデノシンを増加させ、血管平滑筋を拡張して血流の増加を促すプロペントフィリンなどの adenosine potentiator を用いて、マウスの加齢に伴う海馬錐体細胞の変化についての細胞病理形態を検討した。

II. 材料と方法

1) 実験動物

ddy 系雄性マウス (SPF) を用いた。

2) 飼育条件

実験期間中、温度 $23 \pm 2^\circ$ 、湿度 $60 \pm 10\%$ に室内管理された飼育室内でケージに一匹飼いと、固形飼料 CE-2 (日本クレア) および水道水を自由に摂取させた。明暗サイクル 12 時間、換気回数週 1 回とする。

3) 供試薬物

(1) ジラゼブ (興和株式会社より試供)

本剤は ATP の分解産物であるアデノシンを賦活し血管平滑筋の感受性を高める血管拡張作用と赤血球のアデノシン取り込みを抑制し、アデノシンが増加することによりアデノシンを賦活化させる作用がある。

(2) プロペントフィリン (日本ヘキスト株式会社より試供)

本剤は細胞内 cAMP 濃度の増加及びアデノシンの細胞内取り込みの抑制作用を示し、アデノシンの作用を増強させる作用がある (図 1)。

(3) 生理食塩水 (大塚製薬)

対照として使用した。

4) 投与薬、用量、投与方法及び実験方法

(1) 投与薬

ジラゼブ及びプロペントフィリンは生理食塩水に溶解して用いた。二剤共、予備実験の腹腔内注射でそれぞれ 30 mg/kg、10 mg/kg で死亡しないことを確かめた上で、一回量として使用した。生理食塩水は一回量 10 ml/kg とした。

(2) 投与方法

腹腔内投与でいずれの薬剤も安全を確かめた後、毎日一回腹腔内投与を行なった。投与による感染の有無は尿検査を参考にした。

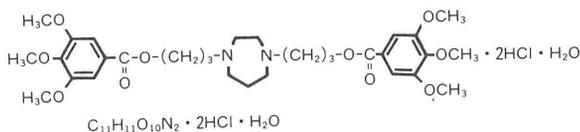
(3) 実験方法 (表 1)

① ジラゼブ群

9 週間投与 6 匹、15 週間投与 10 匹、合計 16 匹

dilazep

1,4-Bis[3-(3,4,5-trimethoxybenzoyloxy)-propyl]-perhydro-1,4-diazepine
dihydrochloride monohydrate



propentofylline

3-methyl-1-(5-oxohexyl)-7-propyl-7H-purine-2(3H), 6(1H)-dione

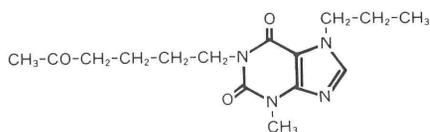


図 1 ジラゼブ, プロペントフィリンの化学構造式

表 1 群構成

	動物数				
	5週齢	15週齢	32週齢	41週齢	47週齢
対 照 群	10	10	10	6	10
Dilazep 投与群 (30mg/kg, i.p.)	—	—	— (投与開始)	6	10
Propentofylline 投与群 (10mg/kg, i.p.)	—	—	— (投与開始)	5	10

② プロペントフィリン群

9 週間投与 5 匹, 15 週間投与 10 匹, 合計 15 匹

③ 生理食塩水群

9 週間投与 6 匹, 15 週間投与 10 匹, 合計 16 匹

5) 標本作成法

5, 15, 32, 41 及び 47 週齢のマウスをエーテル浅麻酔下にて断頭放血し, 直ちに脳を摘出する。その後, 10% 中性緩衝ホルマリンで固定し, 大脳縦裂より 1.5 mm の部位にそって右大脳半球を縦方向に切り出す (図 2)。常法に従い組織標本を作成した。切片は 3~4 μ m に薄切後, H.E 及び K.B 染色を行なった。又, 一部標本については透過電顕標本を作成し, JEOL 100SX (日本電子) にて観察した。

海馬 CA 1 を (A), CA 3 を (C), CA1~CA 3 移行部を (B) とし, 各部位について光顕下での 0.25

mm² あたりの神経細胞数を算定した (図 3)。

III. 成 績

1) 海馬アンモン角の各部位の神経錐体細胞の出現頻度の比較

まず, 加齢変化を比較する目的で, 5, 15, 32 週齢の若年マウス対照群の海馬神経細胞数を算出した。

5 週齢では, 図 4 のごとく (A), (C) で, 共に核が濃縮し, 原形質も萎縮し, 長い突起を持つ変性神経細胞が 2.7% であったが, (B) では 1.7% と少なかった。すなわち, CA1, CA 3 よりも Sommer 扇形部の方が, 正常神経細胞が多いことになる。15, 32 週齢では, B 群は他部よりも変性細胞出現頻度は増加し, 3.5%~5.8% になり, 41 週齢では 11.9%, 47 週齢では 31.9% と増加し, 加齢に

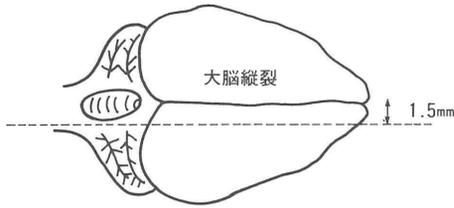


図 2 脳標本の切り出し部位

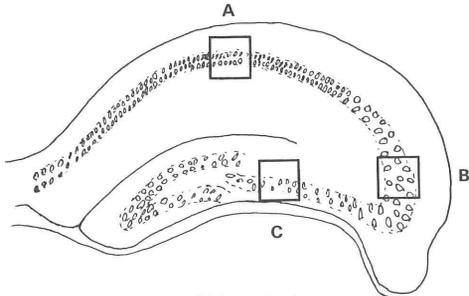


図 3 海馬神経細胞計測部位

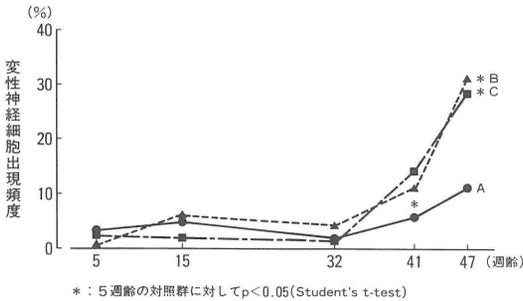


図 4 各週齢における変性細胞の出現頻度

よる Sommer 扇形部の血管構造の解剖学的影響を反映しているものと考えられる。すなわち、32 週齢までは変性細胞出現頻度は少なく、加齢による変化は少ないと考えられるが、41 週以降では加齢による細胞の変性は増加する。それに対しジラゼブ群では、41 週齢では B 部の頻度は 14.5%、47 週齢では 8.9% と低く、特に、47 週齢は C 部でも対照群で 29.1% なのに対し 20.9% と低く、明らかにジラゼブの効果と思われる変性細胞数の減少が認められた。又、プロペントフィリン群も 41 週齢では対照群に比し A 部 12.2%、B 部 14.1% と共に有意差はないが、C 部では 11.9% とやや減少し、47 週ではジラゼブ群同様 A 部 10.1%、B 部 9.0%、C 部 12.9% と共に変性細胞の減少が認められ、プロペントフィリンの効果を示唆された (図 5, 表 2)。

2) 組織学的所見

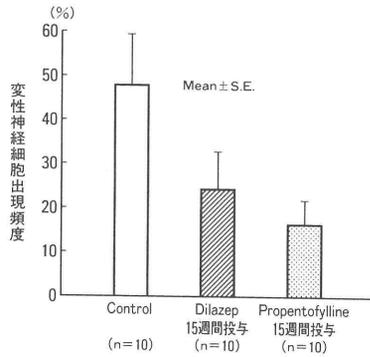


図 5 47 週齢における各群の変性神経細胞の出現頻度

(1) 光顕所見

32 週齢の正常マウスの海馬錐体細胞は、錐体形の外観を有し、胞体は細胞質に富み、核は円形で核小体 1~2 個を有す。ごく少数であるが紡錘形も認められるが、変性細胞は見られない (写真 1)。これに対し 41 週齢と老齢マウスでは、核が濃縮し、胞体も萎縮した Spielmeyer の単純萎縮細胞を少量認めた (写真 2)。しかし、ジラゼブ群では、生理食塩水群で著しく増加した変性細胞は認められるが、32 週齢に見られた円形の核、胞体が豊かな錐体細胞は生理食塩水群より多くあり (写真 2)、プロペントフィリン群でも、形態の良く保たれた錐体細胞が多く、変性細胞の出現は減少傾向にある所見を得た (写真 2)。47 週齢では生理食塩水群は加齢による変性錐体細胞の増加の著しい像が見られた (写真 3, 4)。ジラゼブ群では、大部分を若齢マウスに認められた様な錐体細胞が占め、変性細胞は極めて少ない (写真 3, 4)。又、プロペントフィリン群でも、変性細胞は 41 週齢より更に減少している所見を認めた (写真 3, 4)。

(2) 電顕所見 (写真 5)

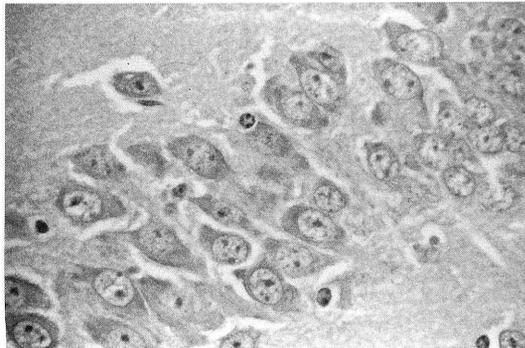
47 週齢における B 部の電顕像は、対照群では錐体細胞の核は不整形で核膜の軽度陥入を認め、細胞質のミトコンドリアの膨化とリポフスチンの増加が見られる。ジラゼブ群では、いずれも変性程度は軽かった。これは、ジラゼブ投与により、細胞質内小器官が保持され、細胞機能は維持されていることを示唆している。プロペントフィリン群でも写真の如くリポフスチンの沈着が少なく且つミトコンドリアも多く保たれ、その配列も乱れていない。これは、プロペントフィリンがアデニールサイクレーズの障害を防止していることを示唆している。

表 2 各個体の変性神経細胞の出現頻度

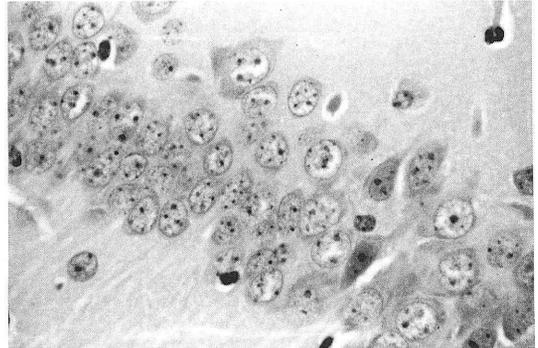
動物番号	5 週 齢			15 週 齢			32 週 齢		
	Control			Control			Control		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1	6.4	1.9	0.0	1.7	4.5	3.5	2.9	3.6	0.0
2	4.7	0.0	0.0	4.4	4.3	0.0	0.0	2.5	0.0
3	0.0	5.7	18.9	4.3	0.0	0.0	1.5	0.0	0.0
4	1.4	0.0	1.9	4.5	7.8	0.0	1.6	10.0	0.0
5	4.2	3.6	0.0	4.3	6.3	0.0	1.6	1.9	2.0
6	0.0	1.7	0.0	8.5	7.3	0.0	0.0	3.8	0.0
7	1.7	2.6	2.0	3.8	21.7	6.3	4.1	0.0	2.0
8	1.5	0.0	2.1	7.0	2.2	5.3	3.0	0.0	2.0
9	5.4	0.0	2.3	2.8	2.0	1.9	1.5	5.8	0.0
10	1.5	1.8	0.0	6.2	2.2	0.0	1.2	7.4	0.0
Mean ± S.E.	2.7 ±0.7	1.7 ±0.6	2.7 ±1.8	4.8 ±0.6	5.8 ±1.9	1.7 ±0.8	1.7 ±0.4	3.5 ±1.1	0.6 ±0.3

41 週 齢									47 週 齢								
Control			Dilazep (9週間投与群)			Propentofylline (9週間投与群)			Control			Dilazep (15週間投与群)			Propentofylline (15週間投与群)		
A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
—	—	—	—	—	—	3.6	2.6	4.0	3.8	100.0	32.1	6.2	5.9	11.4	4.2	5.0	10.8
3.7	2.4	—	2.4	3.6	51.1	1.2	0.0	50.8	2.3	4.1	1.8	0.0	8.5	—	21.8	2.8	1.6
10.9	21.6	0.0	1.8	0.0	3.6	1.0	2.1	3.4	1.3	9.6	25.0	5.1	4.4	3.6	4.2	3.2	4.0
8.0	0.0	42.2	0.0	1.9	3.9	54.2	58.6	0.0	9.3	12.5	76.6	4.8	11.1	3.6	3.8	3.4	4.2
4.9	35.6	—	65.2	61.4	—	1.2	2.0	1.2	9.4	83.6	84.5	5.7	0.0	72.5	16.8	16.0	12.8
3.8	0.0	0.0	0.0	5.6	0.0	—	—	—	14.7	9.6	2.0	5.3	8.0	6.7	5.0	8.0	16.9
—	—	—	—	—	—	—	—	—	4.4	2.2	43.5	5.2	3.2	2.6	0.0	1.0	17.8
—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.0	0.0	0.0	43.8	0.0	10.5	9.6	19.0	26.0
—	—	—	—	—	—	—	—	—	24.3	88.7	12.5	0.0	48.0	64.6	18.8	16.8	12.8
—	—	—	—	—	—	—	—	—	44.8	8.8	13.3	0.0	0.0	12.5	16.3	14.8	21.8
6.3*	11.9	14.1	18.9	14.5	14.7	12.2	14.1	11.9	11.4	31.9*	29.1*	7.6	8.9	20.9	10.1	9.0	12.9
±1.4	±7.2	±14.1	±12.7	±11.8	±12.2	±23.5	±25.1	±21.8	±4.4	±13.0	±9.7	±4.1	±4.5	±9.1	±7.7	±6.9	±8.0

* : 5 週齢の対照群に対して $p < 0.05$ (Student's t-test)



A. 15 週齢 (H.E. 染色)



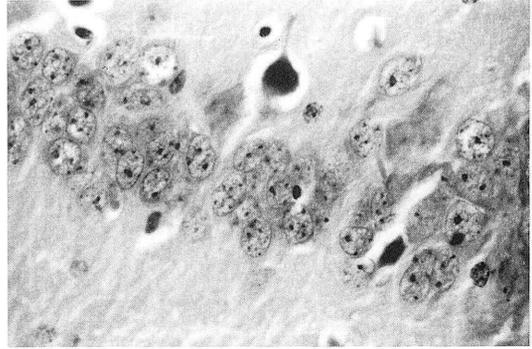
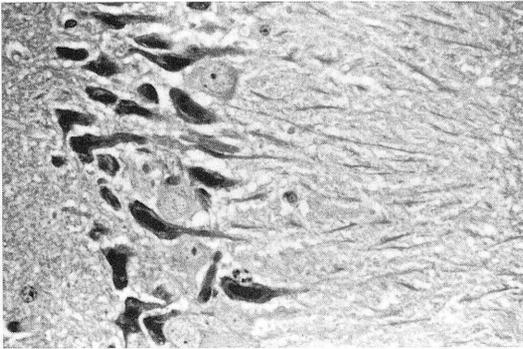
B. 32 週齢 (H.E. 染色)

写真 1 若年マウス正常海馬細胞

IV. 考 察

痴呆を原因別に分類すると、脳血管障害、変性疾患、内分泌疾患、栄養・代謝障害、無酸素性脳症、腫瘍、感染症、金属代謝異常、薬物中毒等に痴呆を挙げることが出来る。変性疾患による痴呆の内、アルツハイマー型痴呆は、1907 年アルツハイマーに

より報告された 65 歳以前に発症する従来のもとの、65 歳以後に発生するものとそれぞれ独立した疾患に考えられていたが、両者の臨床像、病理学的所見には本質的な差異は認められないことから、現在では両者は同一疾患とし、亜型として老年期発症型を 1 型とし、初老期発症型を 2 型とする分類が提唱されるに至っている。



生理食塩水群	ジラゼブ群
	プロペント フィリン群

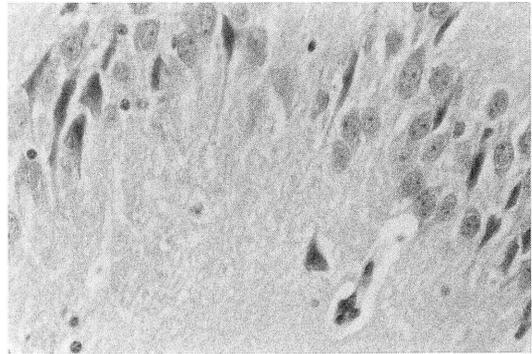
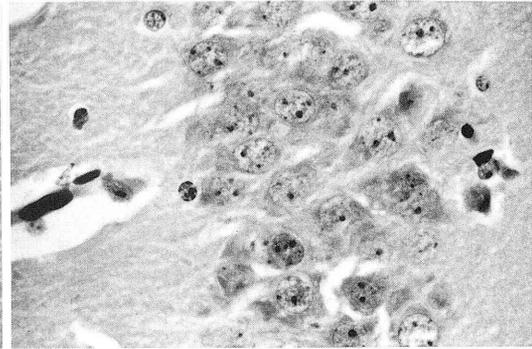
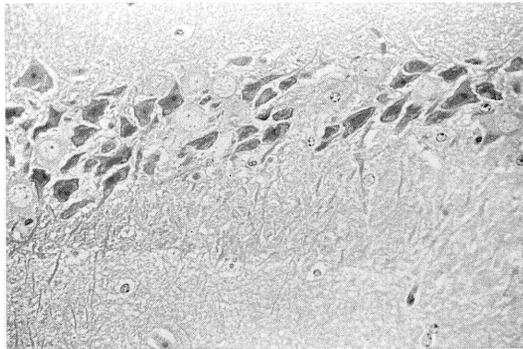


写真 2 41 週齢マウスの錐体細胞 (H.E 染色)



生理食塩水群	ジラゼブ群
	プロペント フィリン群

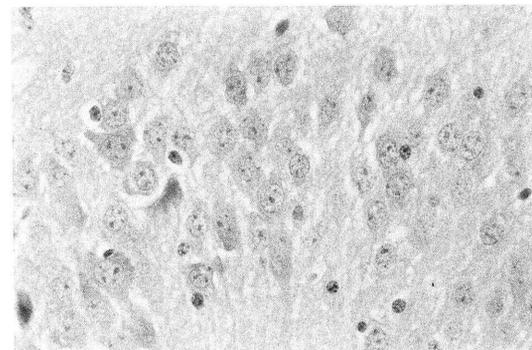
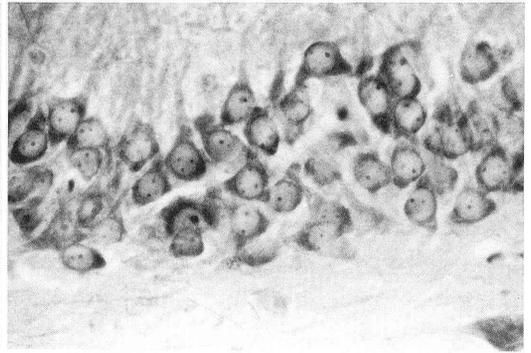
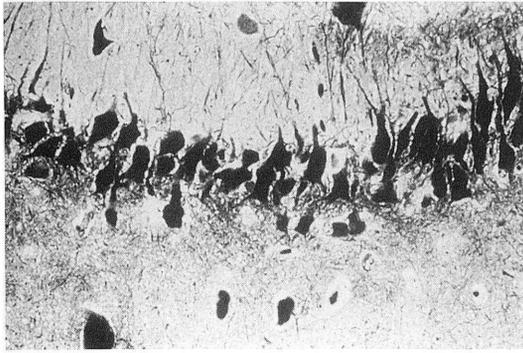


写真 3 47 週齢マウスの錐体細胞 (H.E 染色)



生理食塩水群	ジラゼブ群
	プロペント フィリン群

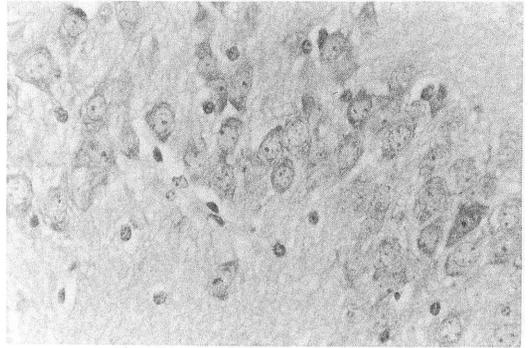
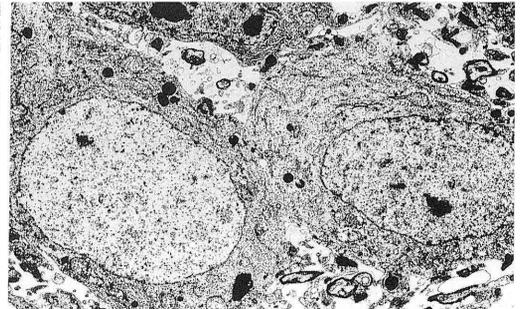
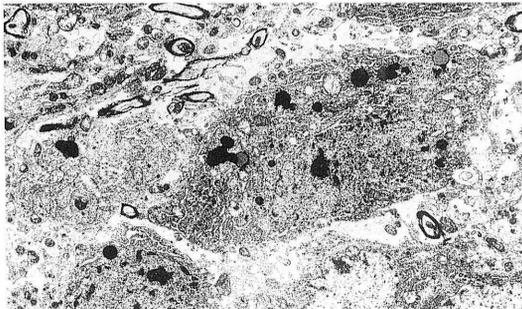


写真 4 47 週齢マウスの錐体細胞 (K.B 染色)



生理食塩水群	ジラゼブ群
	プロペント フィリン群

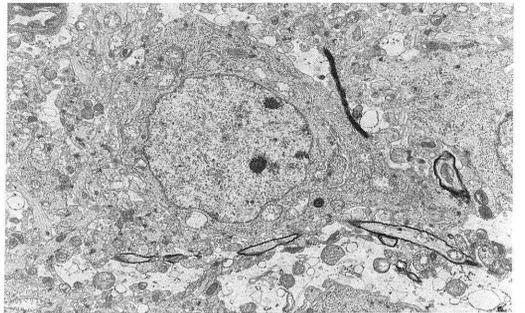


写真 5 加齢マウスの錐体細胞電顕像

アルツハイマー型痴呆の原因については⁹⁾, 家族性¹⁰⁾, DNA 異常説, 神経細胞の代謝, 伝達物質の異常説, アミロイド沈着説, 感染症説などの諸説がある。痴呆の特徴的変化は脳の萎縮が著明で, 脳重

量も著減していることが挙げられるが, この所見は生理的加齢脳にも見られることから, 高齢者に痴呆が起りやすいと考えられる。

病理学的には, 神経細胞の脱落は大脳皮質のみな

らず海馬、視床下部、脳幹、小脳などに著明に見られる。そして、脳神経の機能上重要な役割を持つ神経伝達物であるアセチルコリン、ノルアドレナリン、セロトニンの作動性ニューロンの起始核の神経細胞の脱落は注目されている⁷⁾⁸⁾。Davies らは⁹⁾、アルツハイマー型痴呆の大脳のアセチルコリン合成酵素コリンアセチルトランスフェラーゼ活性の著しい減少を報告し、Whitehouse ら¹⁰⁾はアセチルコリン作動ニューロンの起始核である視床下部のマイネルト核の神経細胞の減少を報告した。その結果、アルツハイマー型痴呆の認知障害、特に記憶障害に、コリン作動性薬物を用いる治療の理論的根拠となった。また、胎児ラット中隔のコリン作動性物質を多く含有する細胞を高齢ラットの海馬や脳弓-海馬損傷ラットの海馬に移植すると学習や記憶の成績の回復が認められることを証明している¹¹⁾。以上のことから、アルツハイマー型痴呆の記憶障害はHyman らが提唱した様に、側頭葉内側面の異常との密接な関係が明らかになり、特に、海馬 CA 1 野での錐体細胞の減数、退行消失の程度が重要であると考えられている。

海馬、歯状回に分布する動脈血管の基本構築は、秋間ら¹²⁾による A) 髄中隔にそって走る動脈、B) 歯状回表層より穿通する動脈、C) 海馬采と歯状回の境より侵入し海馬白板にそって走る 3 群の動脈に分けられる。A) は海馬及び歯状回に分枝し、分子層、錐体細胞層あるいは顆粒細胞層に枝を与え網細血管網を形成する。B) は歯状回表層より侵入し終板に達し網細血管網を形成する。Spielmeyer, 内村¹³⁾は海馬を終板、抵抗帯、Sommer 扇形部に区分しているが、血行分布上、Sommer 扇形部と終板は虚血壊死に陥りやすい。すなわち、CA 1 と CA 3 移行部、著者らのいう B 部位の錐体細胞に変性がおこりやすいと推定出来る。

神経伝達物質には¹⁴⁾アセチルコリン、活性アミンなどがあるが、その他 neuromodulator と呼ばれるアミノ酸、神経ペプチド、アデノシン、プロスタグランジンなどがある。中村らは¹⁴⁾、虚血ラットの脳幹や大脳基底核ではドーパミン濃度の上昇を報告した。虚血によりアデノシンが増加し、それにより cyclic AMP 濃度が上昇し、Ca が細胞内に流入するため、ドーパミン合成酵素、チロシン水酸化酵素が活性化されることも原因の一つと考えられている。又、1988 年 Schubert¹⁵⁾¹⁶⁾は砂ネズミの前頭葉

の虚血において、組織壊死に伴い ATP 分解の結果アデノシンが増加し、グリア細胞、アストロサイトからも放出が見られるという。又、内頸動脈結紮 2 日後では、CA 1 錐体細胞に虚血が選択的に認められ、同時に Ca が虚血程度に比例して蓄積し、Mg も増加するという。アデノシンの生理作用は、A₁ receptor に作用しシナプス前ニューロンからの神経伝達物質、Ca の伝達を調節して軸索への Ca 流入を抑制するのに対し、多量のアデノシン放出の場合には、シナプス前ニューロンが後ニューロンの Ca 流入を緩徐に抑制する feed-back 機構と A₂ receptor を介して adenosine antagonist としてシナプス前ニューロンのアデノシン放出を抑制、軸索への Ca 流入を阻止する作用がある。シナプス結合の変化は電気活動の持続、伝達物質の分泌や受容体の特性を変える安定した生化学的、生物物理学的変化、細胞間の接触状況を幾何学的に変化させるニューロンの形態学的変化の 3 つがあるが、Schubert は¹⁷⁾その内の生化学的变化を重視し、虚血の結果、Ca が神経細胞に取り込まれ、Ca の軸索への流入、蓄積により細胞の壊死が起こる。そのため、錐体細胞は脱落すると報告した。以上のことから記憶障害が起こると推定出来る。一方、小暮らは¹⁸⁾電気活動の持続について報告している。すなわち、細胞の遅延性壊死の機序を明らかにする試みであるが、虚血により大量のグルタミン酸が放出しシナプス後細胞膜にイオン透過性の穴が出来る。その結果シナプス後細胞は脱分極し、その際イオン及び水に関するホメオスタシスが壊れる。ミトコンドリア内の ATP を消費することによって、イオンポンプを通じイオンと水は排出促進され、膜は再び分極して興奮性を取り戻し、ホメオスタシスは正常に復する。この時、仕事量が急増すると ATP 生産量は正常以上に増えない為、細胞のすべての生合成能が低下し、虚血数日後には寿命を迎えた分子が果たしていた機能はその細胞から脱落してしまい、細胞の死に至るという仮説を提唱した。

脳循環改善薬とは¹⁰⁾、従来、脳血管拡張薬と呼ばれてきたが、脳血管拡張以外にも、抗血小板作用、赤血球変形能改善作用、赤血球酸素解離促進作用等を併せ持つものが多い。ジラゼブ及びプロベントフィリンは、組織 ATP に作用して分解産物のアデノシンの賦活化を高め、その結果、血管平滑筋を弛緩させる。また、赤血球の解糖系で 2,3 DPG の産生

を高め、Hb との結合により酸素を解離し、組織へ酸素を供給する作用を有する。前記したように、アデノシンの作用は、Ca の細胞内流入を調節すると同時に神経伝達物質放出抑制、軸索への Ca 流入阻止に関係していることから、adenosine potentiator としてジラゼブ、プロペントフィリンの作用も多大に関与していると思われる。その他の作用として、ジラゼブは教室の勝沼ら²⁰⁾の研究に於いて、慢性脳血管障害患者投与例で組織酸素解離能上昇の結果、臨床症状の改善を認めた。又、近喰ら²¹⁾は家兎を用いて脾臓灌流法による赤血球変形能の測定を行なったが、その中で、赤血球変形能を規制する因子の一つとして赤血球膜脂質異常及び不飽和脂肪酸化上昇が膜粘弾性に大きく関与し、プロペントフィリン投与例では、赤血球崩壊が軽度で、プロペントフィリンが赤血球変形能すなわち不飽和脂肪酸化を高め、膜の粘弾性に影響を及ぼしていると報告している。赤血球変形能は、脳低酸素状態及び脳虚血時に脳血流量を増加させ、低下した脳エネルギー代謝を改善させる。

本実験に於いて、ddy 系雄性マウスの 5, 15, 32 週齢の若年マウスと、41, 47 週齢の対照群及びジラゼブ群及びプロペントフィリン群の老齢マウスについて海馬錐体細胞を病理組織学的に比較検討した。その結果、5, 15, 32 週齢の若年マウスの海馬神経細胞は異常を認められなかった。41, 47 週齢の老齢マウスの海馬錐体細胞は、ジラゼブ群及びプロペントフィリン群では若年マウスとほぼ同じ形態を示したが、若干、核が濃染し、原形質が萎縮変性した細胞も混在している像もあった。これに対し、対照群では CA1 から CA3 への移行部、すなわち B部に写真 4 の如く濃縮した核と Nissle 小体のほとんど消失した細胞質及び胞体の長い、あたかも spielmeyer の単純萎縮像を呈する細胞を多く認めた。この様な変性萎縮した細胞の出現は、加齢によるものと考えられたが、この所見に対し、ジラゼブ及びプロペントフィリンは、アデノシンを賦活化することにより 41, 47 週齢の老齢マウスの加齢による海馬錐体細胞の変性および減少を抑制する作用があると考えられ、且つ錐体細胞の壊死が認められなかったのはシナプス前ニューロンと後ニューロンの軸索への Ca 流入を調節する作用のあるためと思われた。今後の研究が期待される。

V. 結 語

さきに脳血管障害に対する二重盲験試験はじめ、一般臨床試験において、ラジゼブの自発性低下の改善、酸素解離能及びプロペントフィリンの赤血球変形能促進、記憶力低下の防御等が報告されている。

今回、マウスを用い、加齢に伴う老齢期の海馬錐体細胞の病理組織学的変化と、記憶と関連の深い海馬錐体細胞へのジラゼブとプロペントフィリンの影響を病理組織学的に検討し、次の結果を得た。

1) 病理組織学的所見において、対照群では、海馬錐体細胞の変性は加齢に伴い CA1~CA3 への移行部に高頻度に出現した。

2) 変性神経細胞は核の濃縮、胞体の縮小及び長い突起を示し、H.E 染色により濃赤色に染色され、電顕上ではミトコンドリアの腫大、リポフスチン沈着の増加、髄鞘の空胞変性を呈した。

3) ジラゼブ及びプロペントフィリン投与により、海馬神経細胞の変性萎縮を阻止し形態維持に大いに関与している可能性が示唆される。その機序については今後検討する必要があると考える。

この稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜わった恩師勝沼英宇教授に深甚なる謝意を表すとともに、病理組織像に関し御助言いただいた老年病学教室各位に感謝いたします。

文 献

- 1) 紺野敏昭, 千葉健一, 東儀英夫: 痴呆を示す疾患, 老年期痴呆. 2(2): 47~59, 1988
- 2) Larry R. Squire: Memory and Brain (訳 河内十郎) 医学書院. 東京. 1989, pp 178~204
- 3) Hymman. B.T. et al: Alzheimer's disease. Cell specific pathology isolates the hippocampal formation. Science 225: 1168~1170, 1984
- 4) Zola-Morgan. S, L.R. Squire and D. Amaral: Humman amnesia and the medial temporal resion. Enduring memory impairment follwig a bilateral lesion limited to the CA1 field of the hippocampus. J. Neurosci.: 2950~2967, 1986
- 5) 石井 毅: 老年期痴呆の病理. Pharma Medica: 54~60, 1987
- 6) 前田 進 他: 家族性 Alzheimer 症. 精神経誌 70: 419~428, 1968

- 7) Mann. DM, Yates Po: Serotonin nerve celles in Alzheimer's disease. J. Neural Neurosurg Psychiatr **46**: 96~98, 1983
- 8) Ishii T: Distribution of Alzheimer's Neurofibrillary Changes in Brain Stem and Hypothalamus of Senile Dementia. Acta Neuropathol. **6**: 181~187, 1966
- 9) Davie SP, Maloney AJF: Selective Loss of Central Cholinergic Neurons in Alzheimer's Disease. Lancet **2**: 1403, 1976
- 10) Whiteous PJ et al: Alzheimer's disease. Evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. Ann Neural **10**: 122~126, 1981
- 11) Gage. F.H, S.B. Dunnett and D.A.T. Kelley: Intra hippocampal septal grafts ameliorate learning impairments in aged rats. Science **225**: 553~535, 1984
- 12) 秋間道夫 他: 脳微小循環系の形態学的研究. 海馬血管の基本構築とその変化について. Neuropathol. **7**: 116, 1086
- 13) 武谷止孝: 神経病理組織学入門, 医学書院, 東京, 1975, 17~21
- 14) 中村重信: 脳虚血ではどんな変化が起こっているか. 神経伝達物質の変化とその対策. Medical Practice **3** (10): 1726~1732, 1986
- 15) Schubert P: Moduration of Synapically Evoked Neuroral calcium Fluxes by adenosine in neurotransmitter and cortical function: 471~481, 1988
- 16) Schubert P: Physiological modulation by adenosine selective blockade of A₁-receptors with DPCPX enhances stimulus trainevoked neuronal Ca flex in rat hippocampal siicas. Brain res. **458**: 162~165, 1988
- 17) Schubert P, Heineman V.W.E, Kala. R: Differential effect of adenosine on pre and post synaptic calcium flexes. Brain: 376, 382~386, 1986
- 18) 小暮久也, 飛田宗重, 泉山公明: 脳虚血ではどんな変化が起こっているか. 代謝異常とその対策. Medical Practice **3**(10): 1718~1722, 1986
- 19) 宇高不可思, 澤田秀幸, 亀山正邦: 脳循環代謝改善薬. 診断と治療 **77**(5): 997~1003, 1989
- 20) 勝沼英宇 他: 脳血管障害例 (後遺症が固定した慢性期) の酸素解離能と臨床症状に及ぼす Dilazep の影響. 基礎と臨床 **15**: 808~819, 1981
- 21) 近喰 桜: 脾臓灌流法による赤血球変形能の測定—pentoxifylline, propentofylline, 及び Ca 拮抗剤が赤血球膜の変形能に及ぼす影響について—. 東医大誌 **47**(5): 746~757, 1989

(別刷請求先: 〒 160 新宿区西新宿 6-7-1

東京医科大学病院老年病学教室 野口寿美子)