

東医大誌 49(2) : 117~127, 1991

高齢者各種神経疾患における脚橋被蓋核の 細胞脱落に関する研究

—特に痴呆発現との関係において—

東京医科大学老年病学教室 (指導: 勝沼英字教授)

金 谷 潔 史

A Study on Neuronal Loss in the Nucleus Tegmenti Pedunculopontinus in Various Neuronal Diseases in the Elderly

—With special reference to the development of dementia—

Kiyoshi KANAYA

Department of Geriatrics, Tokyo Medical College

(Director: Prof. Hideyo KATUNUMA)

In order to clarify the function of Nucleus tegmenti pedunculopontinus (NPP) as a part of brain reticular formation, a study was carried out anatomically, histochemically, and pathologically, using a human brainstem. Results obtained were as follows.

1) Serial sections of brainstem specimens from two cases of normal subjects stained by Nissl method were prepared and distribution of NPP was studied anatomically. NPP was located in the pons tegmentum surrounded by the pedunculus cerebellaris superior, the lemniscus lateralis, and the lemniscus medialis. The region presented with the nuclear group covered an around about 0.8 mm -1.0 mm rostral from the utmost caudal side of the substantia nigra through the beginning of the nucleus of locus coeruleus about 1.3 mm-1.8 mm caudally, and about 2.5 mm in whole length with average cell density of 111 ± 46 cells/mm².

2) Serial brainstem sections from two cases of normal subjects were prepared and processed with highly sensitive acetylcholine esterase (AChE) staining. A lesion where nerve cells and nerve fibers stained brown by AChE staining were identified as NPP, anatomically, which was indicated as cholinergic neurons.

3) Sixty-seven cases of materials were divided into 7 groups: control, parkinson's disease with dementia {PD (D+)}, Parkinson's disease without dementia {PD (D-)}, Senile dementia of Alzheimer's type (SDAT) including 1 case of Alzheimer's disease (AD), progressive supranuclear palsy (PSP), cerebral vascular disease with dementia {CVD (D+)}, and cerebral vascular disease without dementia {CVD (D-)}. A study of calculating NPP neuronal loss to compare normal with other groups was carried out. The results revealed significant neuronal loss was found in degenerative disease, SDAT, AD, PSP, and PD; to the contrary, cells were well preserved in the CVD. There

(1990年12月3日受付, 1990年12月?日受理)

Key words: 脚橋被蓋核 (nucleus tegmenti pedunculopontinus), 細胞脱落 (neuronal loss), パーキンソン病 (Parkinson's disease), アルツハイマー型老年痴呆 (senile dementia of Alzheimer type), 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy)

were no significant differences among PD (D+), PD (D-), CVD (D+) and CVD (D-).

4) At the lesion where still NPP nerve cells were remained, Lewy body was seen in PD, and neurofibrillary changes were noted in PSP, SDAT along with an proliferation of astroglia there about. These findings may be proved as the neuronal loss from a point of view of pathomorphology.

Summary

From the results of projection of NPP to the intralaminar nuclei, it is suggested that neuronal loss of NPP would affect the reticular-activating system, thereby contributing in one way or another to the onset of dementia in PSP, SDAT, and AD, and hypoactivity and the sleep disturbance in PD.

I. 緒 言

脚橋被蓋核 Nucleus tegmenti pedunculo-pontinus (以下 NPP と略す) は、尾側中脳被蓋部の腹側外側部から吻側橋被蓋部の腹側外側部までの広がりをもつ脳幹網様体の一部に位置する核とされている。1984 年 Mesulam ら¹⁾は、サルを用いて Acetylcholinesterase (AChE) と Choline acetyltransferase (ChAT) の両者による組織化学的反応から大脳および脳幹のコリン作動性細胞の map を作製し、NPP が cholinergic neuron の核であることを証明し、Ch5 と称した。その後、Mizukawa ら²⁾によってヒトにおいても同様のことが証明され、NPP はマイネルトの基底核とならぶ主要な cholinergic neuron の核とされている。しかし、その老化および変性疾患における変化についてはほとんど不明である。そこで、ヒト脳について、同核の解剖学的広がりを連続切片を用いて検索した。また、高感度アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 染色を行い、NPP が cholinergic neuron であることを確認した。さらに、変性疾患群および血管性病変群における同核の病理学的変化を正常老化群と比較検討を行い、興味深い成績が得られたのでここに報告する。

II. 対象及び研究方法

対象は、東京都老人医療センターで剖検された老人脳 71 例 (男性 36 例、女性 35 例、平均年齢 80.0 歳) である。

1) 解剖学的位置の確認

(a) 対象：臨床的に痴呆がなく、病理学的にも正常老化と考えられる 2 例 (81 歳女性、67 歳男性)

(b) 方法：パラフィン包埋した脳幹部を、下部中

脳から上部橋にかけて 40 μ 間隔で連続切片をつくり、Nissl 染色を行った。さらに画像解析装置 CB-TASPER (Computer build 社製) を用いて、20 倍視野における同核の最も神経細胞の密な部分を 950 \times 720 μ m の大きさで細胞数を計測し、1 mm² 内の値に換算した値を細胞密度として、NPP の広がりを検索した。

2) 組織化学的検索

(a) 対象：臨床的に痴呆がなく、病理学的にも正常老化と考えられる 2 例 (76 歳男性、102 歳男性)

(b) 方法：摘出脳の脳幹部を 4%パラホルムアルデヒド含有 0.1 M リン酸バッファーで 48 時間固定後、マイクロスライサー (DOSAKA EM 社製) にて厚さ 40 μ の連続切片を作製し、Tago らによる高感度 AChE 染色³⁾を行った。

3) 病理学的検討

(a) 対象：67 例 (男性：33 例、女性：34 例、平均年齢 80.6 歳) を病例別に以下の 7 群に分類して検索した。診断は、病理学的診断に基づいた。

① 正常対照群 Normal control (Control)：臨床的に痴呆がなく、病理学的にも正常老化と考えられるもの 21 例 (平均年齢 75.6 歳、男：10 例、女：11 例)

② 痴呆を伴うパーキンソン病群 Parkinson's disease with dementia；PD (D+)：5 例 (平均年齢 88.2 歳、男：1 例、女：4 例)

③ 痴呆を伴わないパーキンソン病群 Parkinson's disease without dementia；PD (D-)：6 例 (平均年齢 77.2 歳、男：4 例、女：2 例)

④ 進行性核上性麻痺群 Progressive supranuclear palsy；(PSP)：2 例 (平均年齢 72.5 歳、男：1 例、女：1 例)

⑤ 老年痴呆群 Senile dementia of Alzheimer

type ; (SDAT) およびアルツハイマー病 Alzheimer's disease ; (AD) : SDAT 9例 (平均年齢 89.6歳, 男: 3例, 女: 6例), AD 1例 (75歳, 女). なお, AD は 60歳発症例である.

⑥ 血管性痴呆群 Cerebral vascular disease with dementia ; CVD (D+) : 13例 (平均年齢 83.2歳, 男: 10例, 女: 3例)

⑦ 血管性病変を有するが痴呆を伴わない群 Cerebral vascular disease without dementia ; CVD (D-) : 10例 (平均年齢 75.6歳, 男: 4例, 女: 6例)

(b) 方法: 連続切片で確認した NPP の解剖学的位置を参考にして, 各々ほぼ同じ位置と思われる断面でパラフィン標本を作製し, Nissl, Hematoxylin-Eosin (H-E) 染色を行った. また, 細胞脱落の明らかな症例群, 正常例群の代表例に, 特殊染色として Glial fibrillary acidic protein (GFAP) 染色を行い, 比較検討を行った. 各症例の病理形態学的変化の観察は, H-E 標本を中心に行った. さらに, Nissl 標本を用いて, 各症例ごとに NPP の総細胞数, 細胞密度を計測し, 細胞脱落の有意差の検定を行った. なお, 計測には CB-TASPER を使用し

た. 細胞密度は, 1) の解剖学的位置の確認で行ったのと同様の方法で計測し, 総細胞数は, 950×720 μm の大きさのスケールで重複を避けた 4 視野の細胞数の総和で規定した. また, 断面の基準は, 黒質 (SN) の最尾側と青斑核 (LC) の最吻側の間とし, これは下丘の頂上から長軸に垂直な面にほぼ一致した.

III. 研究成績

1) 解剖学的位置 (写真 1, 図 1)

NPP は, 上小脳脚, 外側毛帯, 内側毛帯に囲まれる橋被蓋部に位置した類楕円形の核である. 神経細胞は, Nissl 小体に富む 20~30 μ のやや大型のものであった. 正常対照 2 例における NPP の神経細胞の広がりを見せ, NPP の核としての集団を呈している部分は, 黒質の最尾側より約

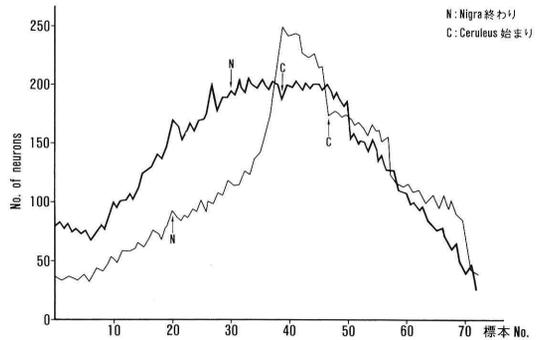


図 1 正常 control 2 例の NPP の神経細胞密度の分布

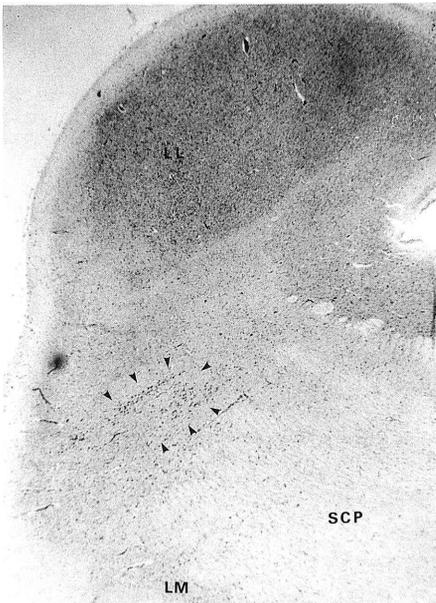


写真 1 NPP の脳幹での位置, NPP: 矢印内 LL: lateral lemniscus (外側毛帯) LM: medial lemniscus (内側毛帯) SCP: superior cerebellar peduncle (上小脳脚) (正常 control, Nissl 染色, ×33)

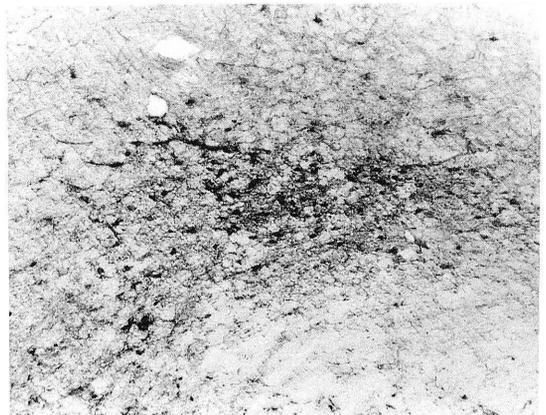


写真 2 AchE で陽性に染まる NPP 神経細胞および神経線維 (正常 control, AchE 染色, ×100)

0.8~1.0 mm 吻側寄りの部位から青斑核出現より約 1.3~1.8 mm 尾側寄りまでであり、全長約 2.5 mm の比較的縦に長い広がりをもっていた。平均細胞密度は、 111 ± 46 個/mm² であった。

2) 組織化学的検索 (写真 2)

解剖学的位置で確認した部位に、AchE に茶褐色に染まる神経細胞の集団および神経線維を認め、NPP が cholinergic neuron であることを確認した。

3) 病理学的検討

① 年齢との相関：図 2, 3 は、各疾患群別の NPP

の細胞密度 (DC) 及び総細胞数 (TC) と、年齢との関係をそれぞれ示す散布図である。どの群においても年齢と DC, TC との相関はなく、SDAT, AD, PD, PSP の変性疾患群では、年齢と無関係に DC, TC の低下が認められた。

② NPP の細胞脱落：図 4, 5 は、NPP の各疾患別の DC と TC を示す。各疾患群において DC, TC の平均値の差の検定 (F-検定, t-検定) を行った結果、DC に関して、PD 群 {PD(D-) + PD(D+)} [平均 77 ± 22 個/mm²] は、Control 群 [137 ± 38 個/mm²] に比して有意の減少 ($p < 0.01$) を認めたが、PD(D+) [71 ± 27 個/mm²]、PD(D-) [82 ± 16 個/mm²] 群の両者に有意差はなかった。PSP 群 [54 ± 16 個/mm²]、SDAT 群 [82 ± 27 個/mm²] (含 AD) は、Control 群に比して有意の減少 ($p < 0.05$) を認めたが、CVD 群 {(CVD(D-) + CVD(D+)) [126 ± 45 個/mm²] との有意差を認めず、CVD(D-) [137 ± 54 個/mm²]、CVD(D+) [119 ± 36 個/mm²] の両者にも有意差はなかった。また、SDAT 群 [82 ± 27 個/mm²]、PD 群 [77 ± 22 個/mm²] の両者に有意差はなかった。

また、TC に関しても、DC の結果と同様に、PD 群 {PD(D-) + PD(D+)} [平均 224 ± 54 個]、PSP

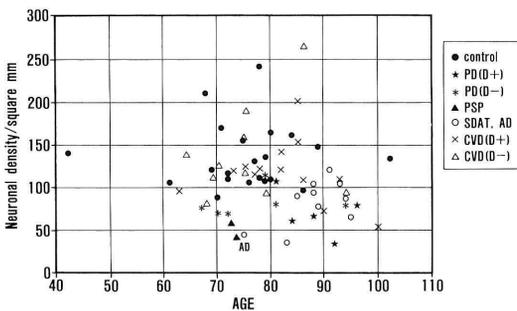


図 2 各種神経疾患における NPP の神経細胞密度と年齢との相関

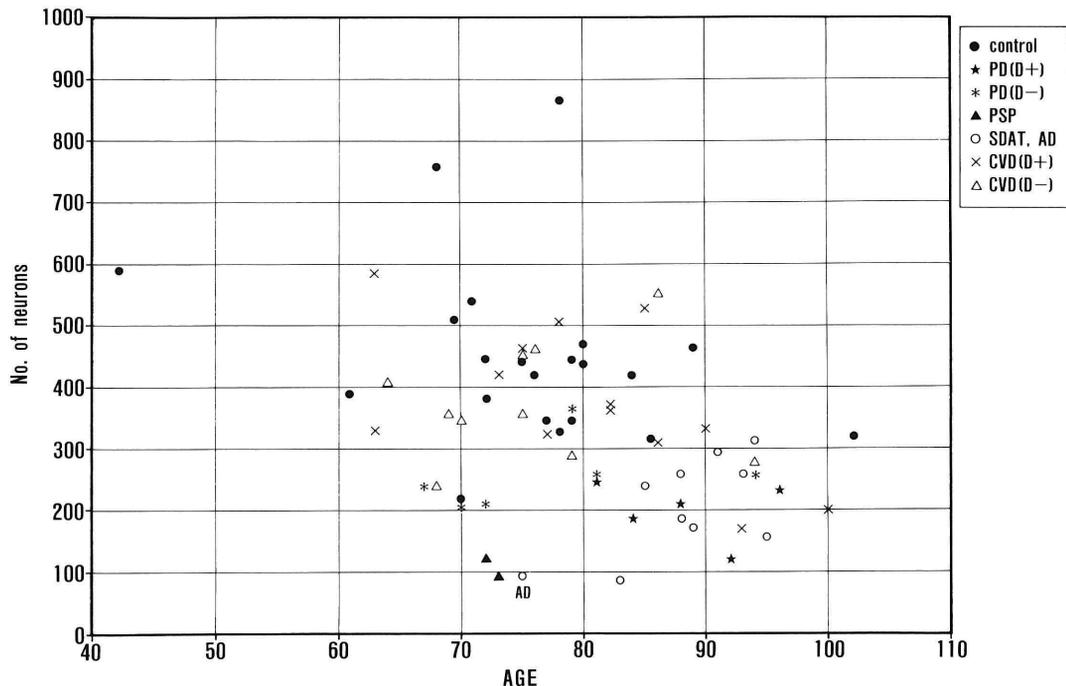


図 3 各種神経疾患における NPP の神経細胞数と年齢との相関

群 [108±76 個], SDAT 群 [204±78 個] は, Control 群 [449±148 個] に比して有意の減少 ($p < 0.01$) を認めたと, CVD 群 {(CVD(D-) + CVD(D+)) [394±145 個] との有意差を認めず, CVD(D-) [406±187 個], CVD(D+) [385±110 個] の両者にも有意差はなかった. また, SDAT 群 [204±78 個], PD 群 [227±59 個] の両者にも有意差を認めなかった.

即ち, PD, PSP, SDAT (含 AD) の変性疾患群は, 正常 Control 群に比して有意の細胞脱落を認めたと, 血管障害群は, 痴呆の有無に関係なく有意の

細胞脱落を認めなかった.

③ NPP の病理組織学的変化

以上の定量的結果を裏付ける病理組織学所見として, 正常対照例では, NPP の神経細胞及び細胞周囲に, 加齢に基づく明瞭な形態学的変化は認められず, 神経細胞数もよく保たれていた (写真 3).

一方, SDAT, AD, PSP, PD の変性疾患では, 同核周囲に astrocyte の増加を伴った細胞脱落が目立ち, 加えて, SDAT, AD では, 残存する神経細胞に神経原線維変化を伴うものが認められた (写真 4, 5, 6, 7).

写真 8, 写真 9 は, GFAP 染色による正常対照例 (86 歳, 男性) と SDAT 例 (82 歳, 男性) の NPP および同核周囲の astrocyte の変化を示す. 正常対照例と比較すると, SDAT 例では, 細胞脱落を生じた部位を補充するように反応性グリアの増殖が認められた. このグリアの増殖は他の変性疾患にも認められ, 加齢によるグリアの増殖より明らかに強いことから, 神経細胞の変性脱落に伴った反応性変化と考えられる.

また, PD の全例において, 同核の残存する神経細胞および神経突起内に, 封入体である Lewy 小体 (LB) の存在を認めた. LB の形状は, 神経細胞体内のものは, 黒質, 青斑核, 迷走神経背側核等に認められるものと類似しており, eosin に赤く染ま

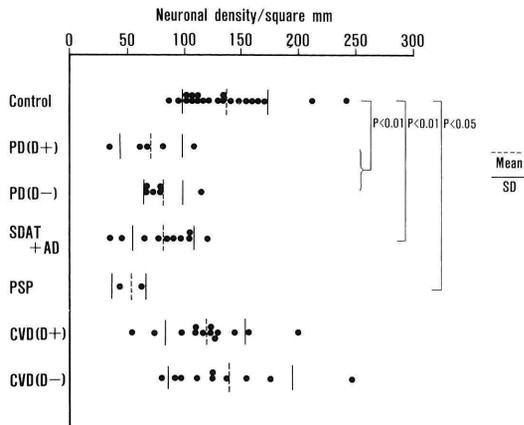


図 4 疾患別 NPP の神経細胞密度

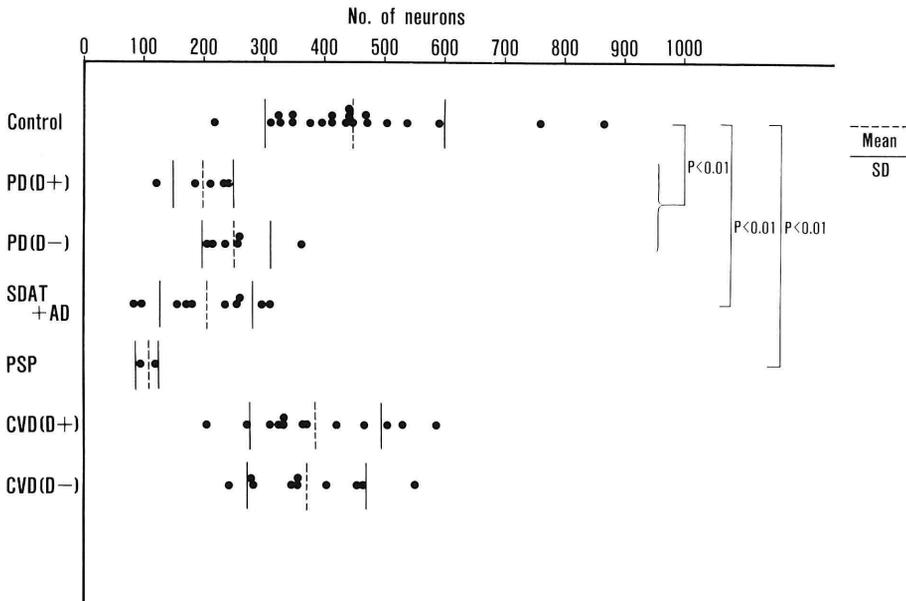


図 5 疾患別 NPP の神経細胞数

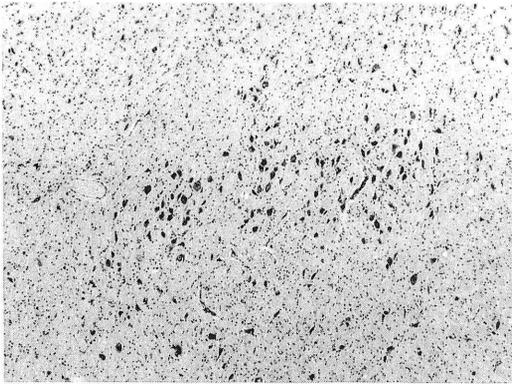


写真 3 NPP, 正常 control (Nissl 染色, ×100)

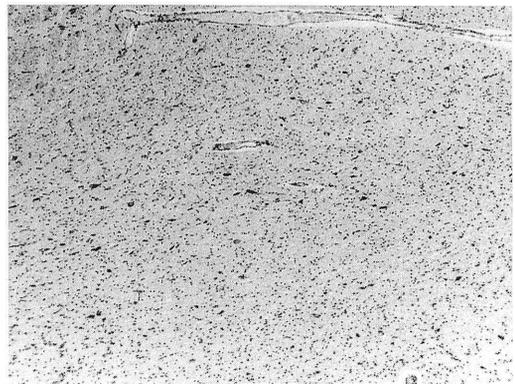


写真 5 NPP, PSP 例 (Nissl 染色, ×100)



写真 4 NPP, AD 例 (Nissl 染色, ×100)

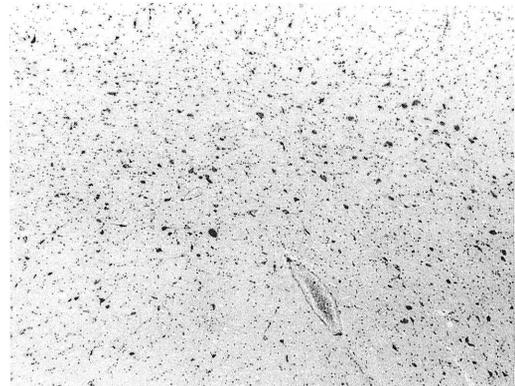


写真 6 NPP, PD 例 (Nissl 染色, ×100)

る類円形の core の周囲に halo を有するものであった (写真 10).

一方、小型の core をもち、明瞭な halo を有さない LB が比較的多く認められたが、これは、軸索や樹状突起内に出現したものであった。

IV. 考 察

NPP は、中脳から橋にかけて上小脳脚周辺に広がる網様体の一部につけられた名称であり、1909 年 Jacobsohn がヒトの脳幹を細胞構築学的に観察して最初に報告された (Rye ら⁴⁾ 参照)。その後も多くの研究者によって同核が研究されてきたが、その解剖学的位置に関して、研究者によって必ずしも統一されているわけではない。Olszewski と Baxter⁵⁾ は、ヒトの NPP を細胞の密度に応じて、緻密部、分散部の 2 つに分類している。Rye ら⁴⁾ は Jacobsohn がヒトの脳幹を観察してこの名をつけたのと同じ基準でラットの NPP を定義している。

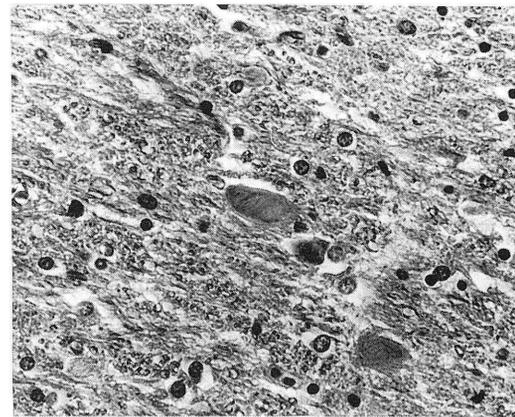


写真 7 NPP, 神経原線維性変化, AD 例 (HE 染色, ×2000)

また、Nauta ら⁶⁾ は、autoradiography 法による順行性標識法によって基底核の投射線維終末の分布領域から NPP を定義している。一方 Mesulam ら⁷⁾ は、サルによる Acetylcholinesterase (AChE)

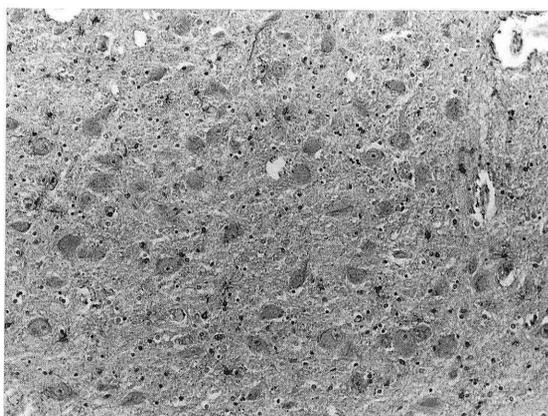


写真 8 NPP 正常 control. astroglia の増加を認めず (GFAP 染色, $\times 330$)

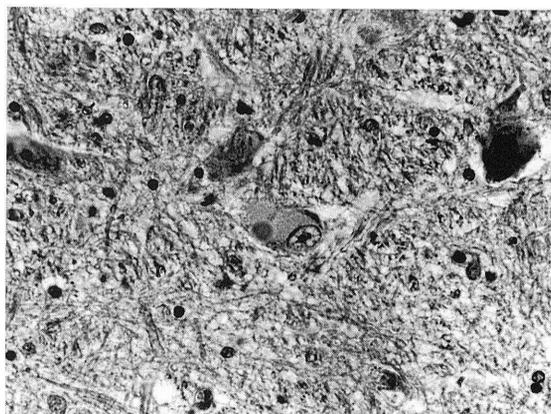


写真 10 NPP, PD 例. Lewy 小体 (HE 染色, $\times 2000$)

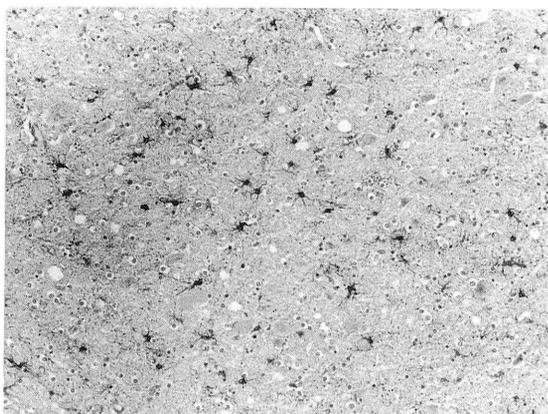


写真 9 NPP, SDAT 例. 神経細胞の脱落と astroglia の増加 (GFAP 染色, $\times 330$)

と Choline acetyltransferase (ChAT) の両者による組織化学的反応から、NPP に相当する部位を Ch5 と称している。さらに Mizukawa ら²⁾は、ヒト脳幹部においても同様のことを行い、NPP がマイネルトの基底核とならぶ主要な cholinergic neuron の核であることを証明している。

このように古くから NPP は多くの研究者によって、まず細胞構築学的に研究され、近年では酵素組織化学的、免疫組織化学的、さらには電気生理学的にも調べられてきている。しかし、NPP が神経細胞、神経線維の複雑に入り組んだ脳幹網様体の一部に属することからその解剖学的位置を完全に正確に規定することは困難と思われる。よって本研究は、まず、脳幹の連続切片標本を作製し、同核の神経細胞の最も密な部位の細胞数を同一のスケール内でカ

ウントすることによって、脳幹における同核の長軸方向のおおよその位置を検索し得た。そして、この解剖学的位置は AchE による同核の組織化学的検索、個々の症例における病理形態学的変化を検討する際のメルクマールとして参考にした。

近年、NPP が cholinergic neuron の核であることが証明されて以来、ヒト脳での同核の病理形態学的変化が注目されつつある。アセチルコリン (Ach) 神経は周知のとおり、AD, SDAT において大脳皮質のコリンアセチル転移酵素 (ChAT) 活性が著名に低下しているという報告⁷⁻⁹⁾以来、痴呆の発生機構と関連して古くから注目を集めている。さらにその後、大脳皮質への Ach 神経投射の起始核である Meynert 基底核 (NbM) の神経細胞が AD で著減しているという報告¹⁰⁾から、AD と NbM との関係が重要視されている。その後 NbM は他の疾患においても検討され、AD のみならず SDAT, PD, Pick 病等でも細胞脱落が報告¹¹⁻¹⁴⁾されており、今日 NbM の細胞脱落は AD に特異的ではないとされている。NPP も NbM と同様 Ach 神経投射起始核であることから、痴呆をきたす各種疾患における同核の病理学的変化に興味をもたれているが、まだその報告は少ない。Hirsch ら¹⁵⁾は、1987年に Ach E 染色と NADH diaphorase 染色を用いて、NPP の神経細胞が PD や、PSP で有意に減少していることを報告している。さらに翌年、Jellinger ら¹⁶⁾は、PD, PSP のみならず、SDAT, AD でも同核の細胞脱落があることを報告している。今回著者

の研究成績でも、NPP は SDAT, AD, PD, PSP の変性疾患群で有意の細胞脱落を認めたが、血管性病変群では有意差を認めなかった。この結果は、痴呆の発現機序と NPP の細胞脱落との関係を考えてと非常に興味深い。

NPP の投射様式は、autoradiography による順行性標識法や horseradish peroxidase (HRP) による逆行性輸送法によって解明されつつあり、入力系としては、黒質網様部、淡蒼球内節、扁桃核、前頭葉皮質からの連絡を受け、出力系としては、黒質緻密部、視床の髄板内核、視床下核へと投射している^{17)~22)} (図 6)。これらの投射経路から、今回の成績と、痴呆をきたす各疾患との関係を考察する。

痴呆は、多発梗塞性痴呆に代表される脳血管性痴呆、Alzheimer 型痴呆 (AD, SDAT) に代表される脳実質性痴呆 (脳変性痴呆)、両者の合併する混合性痴呆に大別される²³⁾。小阪はさらに、臨床病理学的観点から痴呆を脳の障害部位によって次のように分類している²⁴⁾。

1. 大脳性痴呆 cerebral dementia
 - a) 皮質性痴呆 cortical dementia
 - b) 皮質、白質性痴呆 cortico-medullary dementia
 - c) 白質性痴呆 medullary dementia
2. 辺縁性痴呆 limbic dementia
3. 皮質下性痴呆 subcortical dementia

AD, SDAT は、その病変の主座が海馬を含む大

脳皮質であることは周知のことである。しかし、病変の進行と共に扁桃核、NbM, 青斑核などの皮質下諸核もほとんど常に侵され、大脳白質もしばしば侵される。このように AD, SDAT が全脳を侵す疾患であることから、Ach 神経投射起始核である NPP の変性脱落はある程度予測される変化である。では NPP の変性脱落は、痴呆の発現にどの様に関与するであろうか、先に述べたように、AD, SDAT は全脳をび漫性に侵す疾患であることから、AD, SDAT における痴呆の責任病巣を決定することは困難である。しかし、NPP が投射している視床髄板内核は、網様体賦活系の上端を形成しており、同核の細胞脱落は、網様体賦活系の大脳皮質への賦活化異常をもたらし、痴呆発現になんらかの影響を与えている可能性が強く示唆される。

さらに注目したいのは、PSP における細胞脱落と皮質下性痴呆との関係である。皮質下性痴呆は、大脳皮質に大きな病変を認めず、皮質下諸核に明らかな器質性病変を認めず、皮質下諸核と大脳皮質との線維連絡に障害があるために生ずると定義されている。そしてその主体は、大脳皮質の知的機能を活性化させる機構に障害があるために起こる注意の転動性の障害と、思考過程を中心とする精神活動の緩慢化にあるとされている。即ち、この痴呆の発現に脳幹網様体による大脳皮質の賦活化異常が強く関与していると考えられる。今回の研究成績では症例数が 2 例と少ないために、これだけでの判断は危険であるが、PSP での NPP の著明な細胞脱落は、その痴呆発現に何らかの影響を与えていることが強く示唆される。

一方、今回の結果で、PD では痴呆と無関係に細胞脱落が認められた。PD は、黒質-線条体ドーパミン系ニューロンの変性を特徴とするが、近年、ドーパミン系のみならずノルアドレナリン系、セロトニン系、アセチルコリン系の障害も報告されている。病理学的には、黒質緻密部におけるメラニン含有細胞の消失、変性、グリオシス、Lewy 小体の出現が特徴である。しかし、今日 Lewy 小体は、黒質以外にも青斑核、迷走神経背側核、視床下部、縫線核、脊髄側核、交感神経節にも見られ、必ずしもメラニン含有細胞に限らず出現することが知られている。したがって、PD における NPP の Lewy 小体をともなった細胞脱落は、これらの部位と同様の変性脱落が示唆される。しかし、NPP が淡蒼球

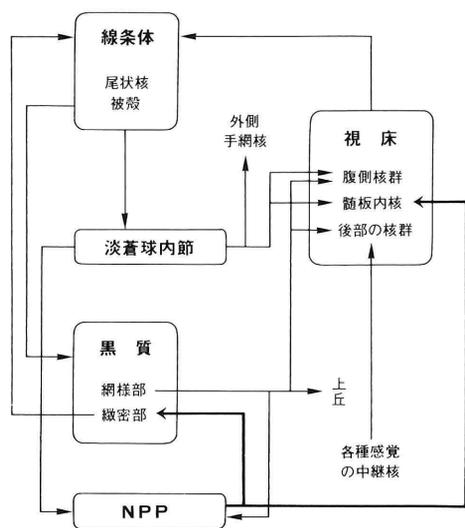


図 6 NPP の線維連絡 (文献 22 より、一部改変)

内節、黒質網様部からの入力線維を持ち、黒質緻密部への出力線維を持つという線維連絡から、PDにおける細胞脱落は黒質の1次性脱落から生じる2次性の変化であることも否定できない。この疑問に関しては、選択的に黒質に障害を与える神経毒である1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)を用いた動物実験によって解明できるかもしれない。

近年PDと痴呆の合併が多く研究者によって臨床病理学的観点から報告されている。しかし、臨床的にPDにどの程度痴呆が合併しているかは研究者によってかなりばらつきがある。これはPDにおける痴呆の判定の難しさや、診断方法の違いなどが考えられる。また病理学的には、生前痴呆を認めたPDではAlzheimer神経原線維変化や老人斑の出現率が高く、SDATとの合併が考えられている²⁵⁾。しかし、痴呆を合併するPDの全てがSDATやADの所見を合併しているわけではなく、これだけでは痴呆の説明はつかない。また、Alzheimer型痴呆での大脳皮質におけるChAT活性の低下の原因として、NbMにおける神経細胞の脱落が考えられているが、PDにおいてもNbMの細胞脱落がみられ痴呆との関連が報告されている¹³⁾。さらに、大脳皮質、海馬におけるChAT活性低下の報告²⁶⁾もあり、Alzheimer型痴呆と同様にコリン作動性ニューロンの障害が示唆されている。しかし、いずれも痴呆の確定的な要因にはなりえず、痴呆をともなったPDに関しては今も議論が盛んである。今回の結果では、PDにおいてNPPの著明な細胞脱落を認めたが、痴呆を有するPDと痴呆のないPDとでは、症例数の少ないこともありその細胞脱落に関して有意差を認めなかった。しかし、痴呆の有無は別にしても、NPPの細胞脱落は、網様体の大脳皮質への賦活系に影響を及ぼし、PDの特徴的な臨床症状である自発性の低下や、意識障害、睡眠障害の発現に何らかの関与をしていることが考えられる。

最後に脳血管障害例におけるNPPの変化では、今回の結果において、NPPの細胞は痴呆の有無にかかわらず有意な脱落を認めなかった。また、痴呆を認めた脳血管障害例と痴呆のない脳血管障害例とでも細胞脱落での有意差はなかった。この結果は単純に、脳血管性痴呆の場合のNPPの細胞は保たれていることを示しているが、これは、多発性脳梗塞性痴呆やBinswanger型白質脳症においてNbMの

神経細胞が減少していない²⁷⁾²⁸⁾という報告と類似している。即ち、NPPが、SDAT、PD、PSPのような変性疾患群で細胞脱落をきたし、脳血管障害群ではその数を保っているという結果は、投射経路は違っても、同じcholinergic neuron投射起始核であるNbMと極めて似た態度をとることは非常に興味深い。

NPPに関してはまだ不明な点も多く、今後より詳細な検討が必要と思われるが、同核がcholinergic neuron投射起始核であり、網様体賦活系に大きく関与をしていることから、今後、痴呆発現における同核の役割がよりいっそう解明されることが期待される。

V. 結 語

脳幹網様体の一部であるNPPに関して、ヒト脳幹部を用いて解剖学的、組織化学的、病理学的に検討を行い以下の結論を得た。

1) 正常老化2例の脳幹部をNissl染色を行った連続切片標本を作製し、その解剖学的広がりを検索した。NPPは、上小脳脚、外側毛帯、内側毛帯に囲まれる橋被蓋部に位置し、核としての集団を呈する部位は、黒質の最尾側より約0.8~1.0mm吻側寄りの部位から青斑核出現より約1.3~1.8mm尾側寄りまでであり、全長約2.5mm、平均細胞密度は 111 ± 46 個/mm²であった。

2) 正常老化2例の脳幹部の連続切片を作製し、高感度AChE染色を行い、解剖学的に確認した部位にAChEに茶褐色に染まる神経細胞の集団および神経線維を認め、NPPがcholinergic neuronであることを確認した。

3) 対象67例を、control、PD(D+)、PD(D-)、SDAT、PSP、CVD(D+)、CVD(D-)の7群に分け、各群のNPPの細胞脱落をcontrol群と比較した。NPPは、SDAT(含AD)、PSP、PDの変性疾患群で有意の細胞脱落を認めたが、CVD群では細胞はよく保たれていた。なお、PD(D+)とPD(D-)、CVD(D+)とCVD(D-)との有意差は認めなかった。

4) 細胞脱落の結果を裏づける病理形態学的変化として、NPPの残存する神経細胞にPDではLewy bodyを、PSP、SDATでは神経原線維変化を認め、それぞれ周囲にastrogliaの増生をともなっていた。

5) NPP が視床髄板内核に投射していることから、同核の細胞脱落は網様体賦活系に影響を与え、PSP, SDAT, AD の痴呆発現や、PD の意欲低下、睡眠障害になんらかの寄与をしていることが示唆された。

なお本論文の要旨は第 30 回日本老年医学会、第 30 回日本神経病理学会で発表した。

稿を終えるにあたり、御指導御校閲を頂きました恩師東京医科大学老年病学教室勝沼英宇教授に深甚なる謝意を捧げますと共に、貴重な剖検材料を使わせて頂いたうえに御校閲を頂いた東京都老人医療センター病理部長（現東京医科大学病理学第一講座教授）嶋田裕之先生に心からお礼を申し上げます。また、御教示、御助言頂きました東京都老人総合研究所臨床病理部長大坪浩一郎先生に深謝致します。

最後に直接御指導を賜りました東京大学脳研究施設脳病理学部門教授故朝長正徳先生の御冥福を心よりお祈りすると共に本稿を謹んで献呈致します。

文 献

- 1) Mesulam, M et al : Atlas of cholinergic neurons in the forebrain and upper brainstem of the macaque based on monoclonal cholin acetyl transferase immunohistochemistry and acetylcholinesterase histochemistry. *Neuroscience* **12** : 669~686, 1984
- 2) Mizukawa, K et al : The cholinergic system of the human hindbrain studied by choline acetyltransferase immunohistochemistry and acetyl cholinesterase histochemistry. *Brain Res* **379** : 39~55, 1986
- 3) Tago, H, Kimura, H, and Maeda, T : Visualization of detailed acetylcholinesterase fiber and neuron staining in rat brain by a sensitive histochemical procedure. *J. Histochem. Cytochem.* **34** : 1431~1439, 1986
- 4) Rye, DB et al : Pedunculopontine tegmental nucleus of the rat : cytoarchitecture, cytochemistry, and some extrapyramidal connections of the mesopontine tegmentum. *J Comp Neurol* **259** : 483~528, 1987
- 5) Olszewski, J and Baxter, D : *Cytoarchitecture of the Human Brainstem*, 2nd ed, Basel, Karger, 1982 pp. 195~196
- 6) Nauta, WJH et al : Efferent connections and nigral afferents of the nucleus accumbens in the rat. *Neuroscience* **3** : 385~401, 1978
- 7) Bowen, DM et al : Neurotransmitter related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain* **99** : 459~496, 1976
- 8) Davis, P and Maloney, AJF : Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* **25** : 1403, 1976
- 9) Perry, EK et al : Necropsy evidence of central cholinergic deficits in senile dementia. *Lancet* **22** : 189, 1977
- 10) Whitehouse, PJ et al : Alzheimer disease : Evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann. Neurol.* **10** : 122, 1981
- 11) Candy, et al : Pathological changes in the nucleus of Meynert in Alzheimer's and Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **59** : 277, 1983
- 12) Tagliavini, F and Pilleri, G : Basal nucleus of Meynert. A neuropathological study in Alzheimer's disease, simple senile dementia, Pick's disease and Huntington's chorea. *J. Neurol. Sci.* **62** : 243, 1983
- 13) Nakano, I and Hirano, A : Parkinson's disease : Neuron loss in the nucleus basalis with out concomitant Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* **15** : 415, 1984
- 14) Uhl, G.R et al : Pick's disease (lobar sclerosis) : Depletion of neurons in the nucleus basalis of Meynert. *Neurology* **33** : 1470, 1983
- 15) Hirsch, EC et al : Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Proc Nat Acad Sci USA* **84** : 5976~5981, 1987
- 16) Jellinger, K : The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosu. and Psychi.* **51** : 540~543, 1988
- 17) Graybiel, AM : Neurochemically specified subsystems in the basal ganglia. In : Evered, O'Connor M, eds. *Function of the Basal Ganglia*. London : Pitman : 114~119, 1984
- 18) Jackson, A and Crossman, AR : Nucleus tegmenti pedunculopontinus : efferent connections with

- special reference to the basal ganglia, studied in the rat by anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. *J. Comp Neurol* **231**: 396~420, 1983
- 19) Sugimura, T and Hattori, T: Organisation and different projections of nucleus tegmenti pedunculopontinus pars compacta with special reference to its cholinergic aspects. *Neuroscience* **11**: 931~946, 1984
- 20) Usonoff, KG: Tegmentonigral projections in the cat. Electron microscopic observations. *Adv. Neurol* **40**: 55~61, 1984
- 21) Beninato, M and Spencer, RF: A cholinergic projection to the rat substantia nigra from the pedunculopontine tegmental nucleus. *Brain Res*: 169~174, 1987
- 22) 中村泰尚他: 視床と大脳基底核の関係. *神経進歩* **32**: 384~397, 1988
- 23) 小阪憲司: 老化性痴呆の臨床. 金剛出版, 東京, 1988 pp. 45~47
- 24) 小阪憲司: 痴呆の分類; どのような痴呆があるのか. *月刊薬事* **28**: 1979~1983, 1986
- 25) 杉村公也, 山崎義一, 安藤一也: 痴呆をともなったパーキンソン病; Alzheimer 病との合併例について. *臨床神経* **17**: 513~519, 1977
- 26) Ruberg, M et al: Muscarinic binding and choline acetyltransferase activity in Parkinsonian subjects with reference to dementia. *Brain Res* **232**: 129~139, 1982
- 27) Mann, D.M.A, Yates, P.O. and Marcyniuk, B: The nucleus basalis of Meynert in multiinfarction (vascular) dementia. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, **71**: 332, 1986
- 28) 山之内 博, 名倉博史, 豊倉康夫: 老年者の Binswanger 型進行性血管性白質脳症における nucleus basalis of Meynert の変化. *神経内科* **28**: 77~79, 1988

(別刷請求先: 〒160 新宿区西新宿 6-7-1

東京医科大学老年病学教室 金谷潔史)