

加齢および痴呆と基底核

新潟大学脳研究所脳疾患標本センター

小柳清光

新潟大学脳研究所実験神経病理学部門

生田房弘

Basal Ganglia in Aging and Dementia

Kiyomitsu OYANAGI

*The Center for Materials of Brain Diseases,
Brain Research Institute, Niigata University*

Fusahiro IKUTA

*Department of Pathology, Brain
Research Institute, Niigata University*

The neostriatum, nucleus accumbens and basal nucleus of meynert (bnM) in Alzheimer's disease (AD), progressive supranuclear palsy (PSP) and parkinsonism-dementia complex of Guam (GuamPDC) were examined immunohistologically, ultrastructurally, quantitatively and topographically. Compared to neurologically normal controls, the number of large neurons was reduced by approximately 65% in the caudate nucleus and putamen in these diseases and especially, in AD and GuamPDC, by more than 90% in the nucleus accumbens. The decreased number of large neurons in the neostriatum was significantly correlated to that in the bnM in AD and GuamPDC, but not in PSP. The remaining large neurons in the neostriatum and nucleus accumbens of these three diseases contained neurofibrillary tangles (NFTs). The NFTs were composed varying amounts of 21-to 25-nm wide paired helical filaments admixed with straight tubules (STs) in AD and GuamPDC, and composed mainly of STs in PSP. Extremely severe loss of large neurons in the nucleus accumbens in AD and GuamPDC may be linked to marked degeneration of the limbic and ventral

Reprint requests to: Kiyomitsu OYANAGI
The Center for Materials of Brain Diseases,
Brain Research Institute, Niigata University,
1-Asahimachi, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学脳研究所脳疾患標本センター

小柳清光

tegmental areas and nucleus dorsal raphe.

Key words: neostriatum, nucleus accumbens, Alzheimer's disease, progressive supranuclear palsy, parkinsonism-dementia complex of Guam

線条体, 側坐核, アルツハイマー病, 進行性核上性麻痺, グアム島パーキンソン・痴呆症

はじめに

痴呆は通常, 大脳皮質または白質が広範に障害された際に来される. 加齢と密接に関連した痴呆疾患であるアルツハイマー病/アルツハイマー型老年痴呆 (AD) でも, 大脳の皮質と白質で強い萎縮と変性がみられ, 主としてこれらの病変によって痴呆症状が来されることは疑う余地がないように思われる. 一方, AD では, パーキンソニズムやミオクローヌスなどの錐体外路症状も高頻度に認められるという¹⁾. これらの錐体外路症状にも関連し, 最近私たちは, AD, また AD と同じく中年以降に発症して痴呆症状を来し, 大脳および脳幹に多数の神経原線維変化 (NFT) を示す進行性核上性麻痺 (PSP) およびグアム島のパーキンソン・痴呆症 (GuamPDC) において, 線条体すなわち尾状核と被殻, ならびに側坐核におけるそれぞれ特異的な組織学的所見を明らかにした. 本稿では, これらの所見と, 大脳皮質に広くコリン作動性の線維を送るマイネルト核における所見とを対比しつつ述べる.

材料と方法

臨床病理学的に診断された日本人 AD 20例 (63才~89才), 同じく PSP 12例 (62才~83才), グアム人 GuamPDC 50例 (44才~84才) の剖検例を用いて線条体と側坐核およびマイネルト核を組織学的に検討した. 正常対照として, 肉眼的および組織学的にも脳に病変を認めない日本人, 20才代5例, 30才代2例, 40才代8例, 50才代8例, 60才代8例, 70才代2例, 80才代1例, の剖検例を用いた.

ホルマリン固定された大脳を冠状断し, 側坐核, 漏斗, および乳頭体レベルをパラフィン包埋して, 5ないし6 μm 厚切片に hematoxylin-eosin (HE), Klüver-Barrera (KB), Bodian, phosphotungstic acid hematoxylin, Congo red, periodic acid-Schiff, periodic acid-methenamine silver (PAM) 染色を施行し, 抗ヒト tau 蛋白 polyclonal 抗体, 抗 β peptide polyclonal 抗体, 抗 glial fibrillary acidic protein polyclonal 抗体を用

いて免疫染色を行った.

神経細胞の定量的な検索には, AD 7例 (69.0 \pm 9.5 (Av. \pm S.D.) 才), PSP 6例 (67.3 \pm 4.3才), GuamPDC 6例 (64.7 \pm 10才) を用い, 正常対照として, 若年者群は, 20才代5例, 30才代2例 (27.0 \pm 5.5才), 高齢者群は, 50才代1例, 60才代2例, 70才代2例, 80才代1例 (69.0 \pm 8.4才) を用いた.

線条体と側坐核の神経細胞の定量的な検索は, 上記した各レベルの線条体と側坐核の 20 μm 間隔の 10 μm 厚 KB 染色標本2枚に含まれる, 核小体を持つ神経細胞の核の大きさを画像解析装置で計測し, 100 μm^2 までを小型 (解剖学的に言う中等大) 神経細胞, それ以上を大型神経細胞として数を求め, その局在を図示した.

マイネルト核の大型神経細胞の数は, 漏斗のレベルの 100 μm 間隔の 10 μm 厚 KB 染色標本2枚で, 核小体を有し, 胞体の半径が 25 μm 以上の神経細胞の数を求めた.

統計計算には, Mann-Whitney U test または χ^2 test を用いた.

電顕観察は, 解剖時3% glutaraldehyde に固定した線条体を osmium tetroxide で後固定し, エポン包埋切片をウラン-鉛染色して行った.

結 果

I. “正常” 対照群

高齢者群では, 線条体と側坐核およびマイネルト核の大型神経細胞に少数の NFT がみられた. 線条体の断面積は高齢者群でも減少していなかった (図 1-a) が, 神経細胞の数は, 若年者群に比較して, 小型神経細胞では約5%, 大型神経細胞では約10%減少していた.

II. AD, PSP, GuamPDC

AD では, 大脳皮質と白質は強く萎縮していたが, 線条体と側坐核には萎縮はみられなかった (図 1-b). PSP の線条体と側坐核にも有意な萎縮はみられなかった. しかし GuamPDC の被殻は軽度ながら有意に萎縮していた (表 1).

組織学的には, いずれの疾患群でも, 線条体と側坐核

の小型神経細胞の数はよく保たれてみえたが、大型神経細胞は極めて減少して認められた (図 2)。

神経細胞の定量的な検索では、いずれの疾患群でも、

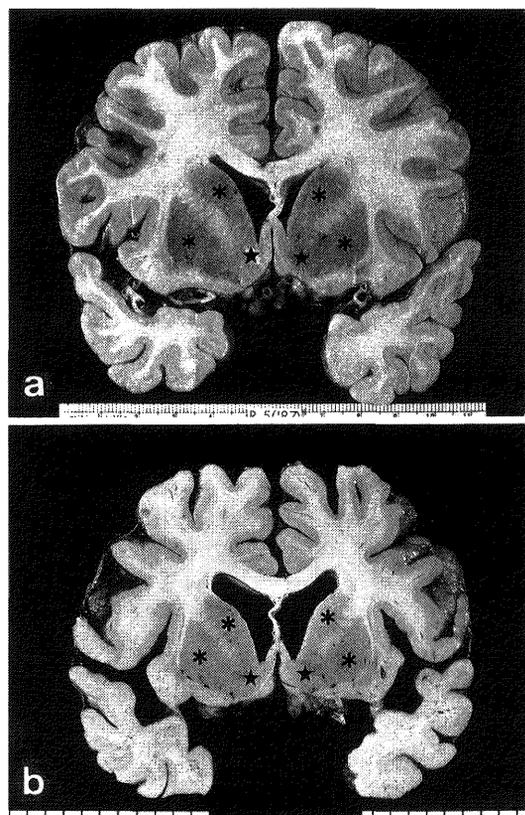


図 1 アルツハイマー病 (b) では、大脳皮質と白質が強く萎縮する一方、線条体 (*) と側坐核 (★) には萎縮はみられない。対照 (a)。

線条体では大型神経細胞は対照群の約35%まで減少しており、AD および GuamPDC では側坐核で対照群の約10%にまで減少していた。一方、小型神経細胞は、AD と PSP では有意な減少は見られず、GuamPDC の被殻で軽度ながら有意な減少がみられたのみであった (表

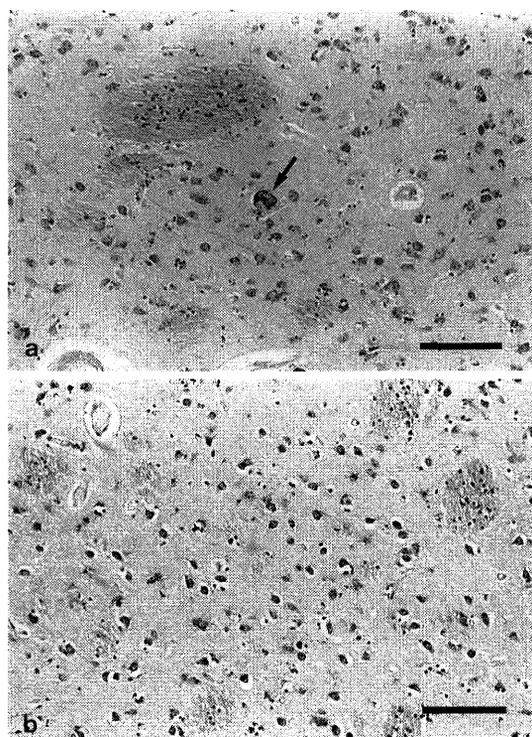


図 2 尾状核。グアム島パーキンソン・痴呆症 (b) では、対照 (a) で認められる大型神経細胞 (←) が、選択的に減少してみえる。KB 染色。Bars=100 μm

表 1 アルツハイマー病 (AD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、グアム島パーキンソン・痴呆症 (GuamPDC) の検索症例と、定量的検索結果

Disease category	Age (yr)	Brain weight (g)	Area (mm ²)		Number of Large Neurons					Number of Small Neurons	
			Caudate head	Putamen	Caudate head	Nucleus accumbens	Putamen		Basal nucleus of Meynert	Caudate head	Putamen
							accumbens level	mammillary level			
Control (n=6)	68.8±8.4	1282±67	116±27	108±23	217±55	53.0±17	190±28	218±65	925±156	54122±12269	51492±9195
AD (n=7)	69.0±9.5	1135±52	102±15	112±5.6	72±45*	5.4±3.1*	40±10*	66±46*	264±155*	48512±6638	44155±7465
PSP (n=6)	67.3±4.3	1212±90	99±12	96±23	90±19*	15.0±7.8*	52±12*	66±22*	808±155	49251±13433	53377±11763
GuamPDC (n=6)	64.7±10	1072±155	90±17	76±20**	83±37*	4.7±3.3*	44±60*	83±60*	144±73*	51527±11000	37683±8488**

The values indicate mean±S.D.

*; p<0.01, **; p<0.05, comparison with control.

1, 図 2, 3)²⁾⁻⁶⁾.

マイネルト核の大型神経細胞は, AD では28%まで, GuamPDC では15%まで減少していたが, PSP では有意な減少はみられなかった. 線条体とマイネルト核の大型神経細胞は, AD および GuamPDC では相関して減少していたが, PSP では有意な相関はみられなかった(図 4)⁵⁾⁷⁾.

AD, PSP, GuamPDC とも, 少数残存した大型神経細胞には NFT が高頻度にみられ, PSP, GuamPDC では小型神経細胞の一部にも NFT が認められた. AD および GuamPDC の線条体では, curly fiber と少数の滲漫性老人斑 (SP) が認められ, 側坐核でより著しかった⁴⁾⁵⁾.

NFT は, AD と GuamPDC ではその大部分が paired helical filaments であり, 一方 PSP では主として straight tubules から成っていた(図 5)⁴⁾⁵⁾.

考 察

線条体と側坐核では, マイネルト核と同様, 大脳皮質との密接な繊維連絡とコリン作動性神経細胞の存在が知られている⁸⁾. マイネルト核は, AD および GuamPDC では強く変性することが知られている⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾. 一方線条体は, AD でも GuamPDC でも比較的保たれる, と言われてきた¹¹⁾¹²⁾.

しかし私どもの一連の研究により, AD, PSP および GuamPDC の線条体と側坐核では, 大型神経細胞が

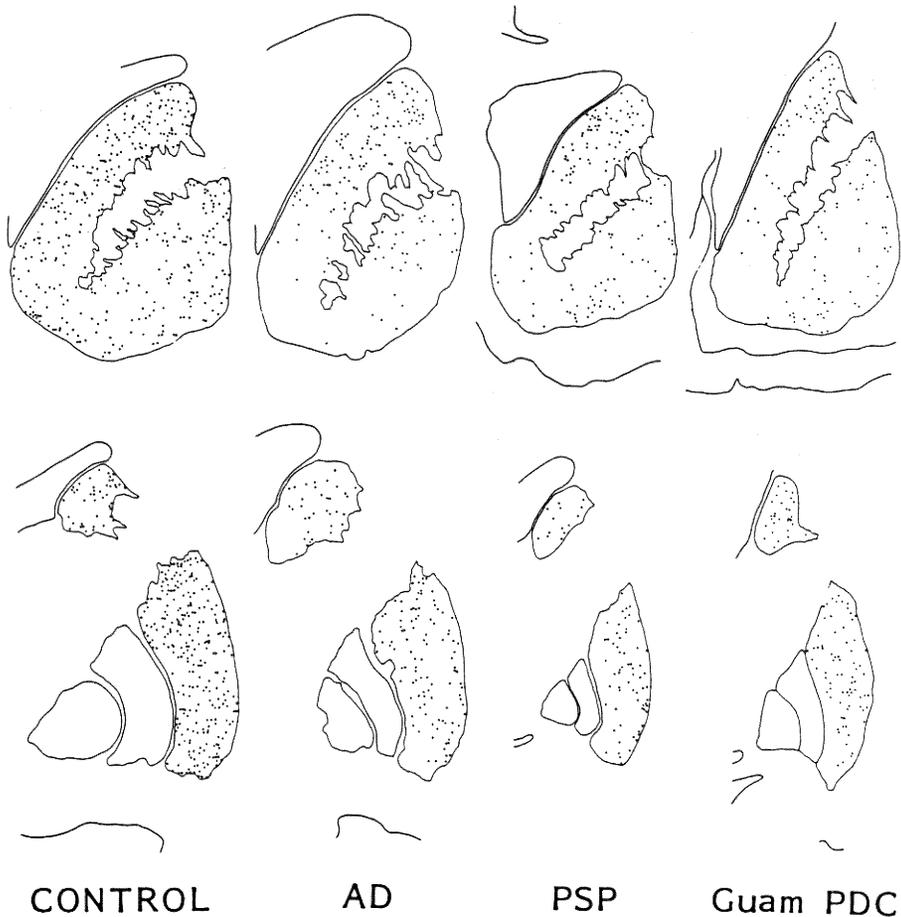


図 3 アルツハイマー病 (AD) と進行性核上性麻痺 (PSP), グラム島パーキンソン・痴呆症 (GuamPDC) における線条体大型神経細胞の局在. AD, GuamPDC では側坐核でより強い減少がみられる.

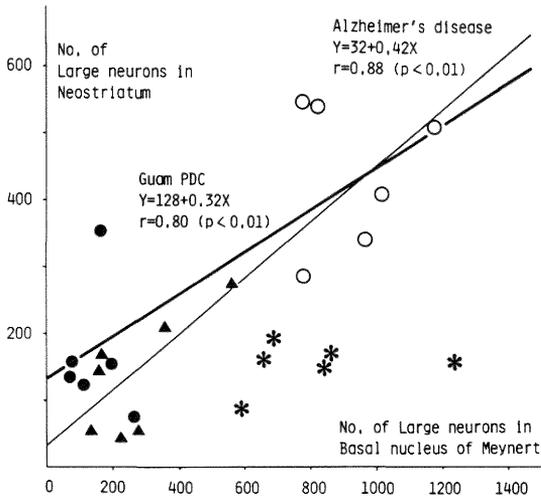


図4 アルツハイマー病(▲)と、グアム島パーキンソン・痴呆症(GuamPDC:●)では、線条体とマイネルト核の大型神経細胞は相関して減少していた。しかし進行性核上性麻痺(*)ではマイネルト核で大型神経細胞の減少はみられず、有意な相関は認められなかった。対照(○)。

選択的に減少することが明らかとなった²⁾⁻⁶⁾。その減少は、PSP ではほぼ均一であったが、AD、GuamPDCでは側坐核で強かった⁴⁾⁵⁾。線条体と側坐核の大型神経細胞の大部分はコリン作動性の介在ニューロンと考えられている⁸⁾。従って上記した所見は、ADの側坐核で最近指摘されたコリン作動性神経細胞の脱落¹³⁾と一致する所見と考えられた。また線条体と側坐核における大型神経細胞の選択的な脱落は、これらの疾患で認められる様々な錐体外路症状¹⁾とも密接に関連しているものと考えられた。

線条体と側坐核の大型神経細胞は、マイネルト核神経細胞と同様、神経成長因子(NGF)受容体を有する細胞であると言われている¹⁴⁾。従って、ADおよびGuamPDCで線条体とマイネルト核の大型神経細胞が相関しつつ減少していたこと⁷⁾は、これらの神経細胞の変性とNGFの活性発現とが何らかの関連を有していることを示唆している。

側坐核は、海馬傍回、帯状回などの大脳辺縁系、および中脳の腹側被蓋野、脳幹縫線からの線維を受け、locomotion, behaviorに關与する、と言われている⁸⁾。ADとGuamPDCでは、大脳辺縁系、および中脳の腹

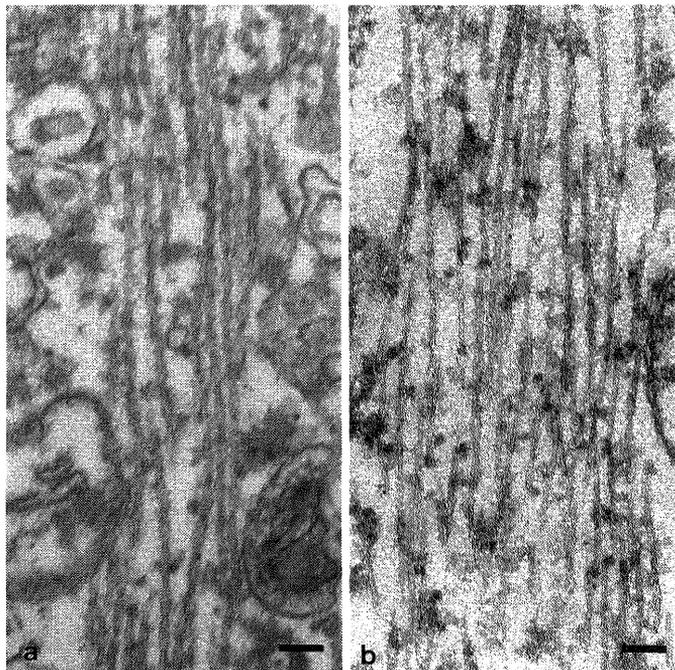


図5 アルツハイマー病(AD, a)および進行性核上性麻痺(PSP, b)における線条体の大型神経細胞の神経原線維変化。ADでは主としてpaired helical filaments, PSPでは多くがstraight tubulesからなる。Bars=100 nm

側被蓋野, 脳幹縫線の強い神経細胞脱落がすでに知られており⁶⁾¹²⁾¹⁵⁾, これらの部位の神経細胞脱落と, 側坐核の強い大型神経細胞の減少, SP および curly fiber の出現とは連動したものである可能性が考えられた。

ヒトにおける基底核, 特に線条体および側坐核の機能と, 加齢に関連してそこに生じる疾患特異的な病変形成機序, 異常運動の発現や痴呆症状との関連についての研究は漸く端緒に付いたばかりである。今後の進展が期待される場所である。

本研究の一部は, 昭和63年度有任基金による新潟大学医学研究助成金を受けて成されたものである。ここに記して深謝申し上げます。なお, 本研究の内容は, 第495回新潟医学会(平成6年1月22日)で発表した。

参 考 文 献

- 1) **Adams, R.D. and Victor, M.:** Alzheimer disease, Principles of Neurology, 3rd edn., McGraw-Hill, New York, p. 861~866, 1985.
- 2) **Oyanagi, K., Takahashi, H., Wakabayashi, K. and Ikuta, F.:** Selective involvement of large neurons in the neostriatum of Alzheimer's disease and senile dementia: a morphometric investigation. *Brain Res.*, **411**: 205~211, 1987.
- 3) **Oyanagi, K., Takahashi, H., Wakabayashi, K. and Ikuta, F.:** Selective decrease of large neurons in the neostriatum in progressive supranuclear palsy. *Brain Res.*, **458**: 218~223, 1988.
- 4) **Oyanagi, K., Takahashi, H., Wakabayashi, K. and Ikuta, F.:** Large neurons in the neostriatum in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy: a topographic, histologic, and ultrastructural investigation. *Brain Res.*, **544**: 221~226, 1991.
- 5) **Oyanagi, K., Makifuchi, K., Ohtoh T. Chen, K.-M., Gajdusek, D.C., Chase, T.N. and Ikuta, F.:** The neostriatum and nucleus accumbens in parkinsonism-dementia complex of Guam: A pathologic comparison with Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol.*, **88**: 122~128, 1994.
- 6) 小柳清光, 生田房弘, **Chen, K.-M.:** グアム島パーキンソン痴呆症の神経病理学的特徴。痴呆。その責任病巣を求めて, 柳澤勝彦, 宮武正編, p. 36~56. 科学評論社. 東京, 1992.
- 7) **Oyanagi, K., Takahashi, H., Wakabayashi, K. and Ikuta, F.:** Correlative decrease of large neurons in the neostriatum and basal nucleus of Meynert in Alzheimer's disease. *Brain Res.*, **504**: 354~357, 1989.
- 8) **Smith, A.D. and Bolam, J.P.:** The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. *Trends Neurosci.*, **13**: 259~265, 1990.
- 9) **Whitehouse, P.J., Price, D.L., Struble, R.G., Clarke, A.W., Coyle, J.T. and DeLong, M.R.:** Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science*, **215**: 1237~1239, 1982.
- 10) **Nakano, I. and Hirano, A.:** Neuronal loss in the nucleus basalis of Meynert in parkinsonism-dementia complex of Guam. *Ann. Neurol.*, **13**: 87~91, 1983.
- 11) **Terry, R.D.:** Alzheimer's disease. In "Textbook of Neuropathology", Eds. R.L. Davis and D.M. Robertson, Williams and Wilkins, Baltimore, p. 824~841, 1985.
- 12) **Hirano, A., Malamud, N. and Kurland, L.T.:** Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. II. Pathological features. *Brain*, **84**: 662~679, 1961.
- 13) **Lehéricy, S., Hirsch, E.C., Cervera, P., Hersh, L.B., Hauw, J.-J., Ruberg, M. and Agid, Y.:** Selective loss of cholinergic neurons in the ventral striatum of patients with Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**: 8580~8584, 1989.
- 14) **Kordower, J.H., Bartus, R.T., Bothwell, M., Schatteman, G. and Gash, D.M.:** Nerve growth factor receptor immunoreactivity in the nonhuman primate (*Cebus apella*): distribution, morphology, and colocalization with cholinergic enzymes. *J. Comp. Neurol.*, **277**: 465~486, 1988.
- 15) **Yomamoto, T. and Hirano, A.:** Nucleus raphe dorsalis in parkinsonism-dementia complex of Guam. *Acta Neuropathol.*, **67**: 296~299, 1985.