

脳質コリンエステラーゼ活性分布に関する 組織化学的研究

〔第3篇〕脳質コリンエステラーゼ活性分布の年令的差異

京都大学結核研究所小児特異性研究部（指導 教授 佐川 一郎）

木 口 尙 好

（昭和34年6月30日受付）

〔内 容 抄 録〕

神経機能に直接関係を有するアセチルコリン（A Ch）代謝に重要な意義を有するコリンエステラーゼ（Ch E），特に脳質 Ch E の活性分布が年令的にどのような差異を有するかを明らかにするため，幼若動物一家兎においては生下時，生後2週，生後4週，生後8週，ラッテでは生後1週，生後3週，生後11週のものと同家の成熟例について Koelle & Friedenwald 変法にて全 Ch E，Koelle 改良法にて特異的 Ch E を検索し次のような結果を得た。

- 1) 脳の各部により幼若期の活性状態は異なっている。
- 2) 大脳皮質部では生下時やや Ch E 活性の増大傾向を示し，生後2～3週のとときの活性は増大を認め，生後4週以後の活性はほぼ成熟例と同程度である。
- 3) 尾状核部の活性は生下時やや減少傾向を認め，生後2週でも減少を示し，生後3～4週で増大を示し，家兎では生後8週にてまた減少傾向を，ラッテでは生後11週で著しい増大を認める。
- 4) 中脳部は家兎ではほぼ尾状核部と同様の所見を呈したが，ラッテでは生後11週の活性度は尾状核部のような増大を示さず生後3週と同程度である。
- 5) 小脳部では家兎で生後4週，生後8週に軽度の減少傾向を認めたが，幼若期を通じほぼ同程度の活性を示す。
- 6) 全 Ch E と特異的 Ch E を比較すると生後3週目に大脳皮質における特異的 Ch E の増大が著しい。

1 緒 言

Adrian¹⁾，Nachmansohnら²⁾³⁾の研究によつて，Acetylcholine (A Ch)は Dale のいわゆる Choline 性神経の興奮伝導物質であるのみならず，広く Synapse の伝導にあずかり，神

経線維の興奮伝導にも A Ch が重要な意義を有することが明らかにされた⁴⁾⁵⁾⁶⁾。

従つて A Ch は自律神経のみならず広く運動，知覚神経にも重要な役割りを果しており，A Ch 代謝はあらゆる神経機能と直接関係があるものと考えられる。

脳質 Ch E 活性分布の年令的差異を明らかにするため，次のような実験を行つたのでここに報告する。

2 実験方法

1) 家兎

生下時，生後2週，生後4週，生後8週をえらび，これと体重2.5kg前後の家兎を成熟例として使用した。これらの動物をエーテル屠殺又は空気静注にて致死せしめ直ちに脳を摘出して Koelle & Friedenwald 変法により全 Ch E を検索した。

2) ラッテ

生後1週，生後3週，生後11週のラッテを使用し，これらをエーテル屠殺又は失血致死せしめて直ちに脳を摘出し，Koelle 改良法により全 Ch E および特異的 Ch E を検索した。

3 実験成績

1) 家兎の全 Ch E (第1表)

i) 大脳皮質部

成熟家兎の特異的 Ch E 検索結果は第1篇⁸⁾に述べたが，全 Ch E 活性分布状態もほぼ同様である。すなわち弱拡大顕微鏡所見としてやや弱い Ch E の分布にまぎつて強い Ch E を原形質にもつた神経細胞の散在が認められ，強拡大顕微鏡所見では Ch E 分布は比較的まばらで神経細胞に相当する部分に Ch E 活性の強い所

第1表 家兎における全 Ch E

時 期	動物 No.	大脳皮質	尾状核	中 脳	小脳皮質
生 下 時	S—1	±	卅	卅	卅
	S—2	±	卅	卅	卅
	S—3	±	卅	卅	+
	S—4	+	卅	卅	+
生後2週	2—1	±	卅	卅	+
	2—2	+	卅	卅	+
	2—3	+	卅	卅	卅
生後4週	4—1	±	卅	卅	+
	4—2	±	卅	卅	+
	4—3	±	卅	卅	+
生後8週	8—1	±	卅	卅	+
	8—2	±	卅	卅	+
成 熟 例	A—1	±	卅	卅	+
	A—2	±	卅	卅	+

見をみる。幼若動物においては、生下時には軽度の活性増大を認め、肉眼的に皮質、髓質の区別がつく。生後2週の時期には区別は一層明らかとなり、皮質の各層の神経細胞に硫化銅反応を認める。生後4週、生後8週のものは成熟家兎と同様で皮質、髓質の区別が辛うじて出来得る程度であつた。

ii) 尾状核部

成熟家兎についての全 Ch E 活性分布状態も第1篇に述べた特異的 Ch E とほぼ同様なものであつて、Ch E 濃度は非常に高く、周囲の白質部と強い対照を示し、顕微鏡拡大所見で、神経細胞外の部分にも Ch E の分布を認めるが幼若動物の分布状態も同様である。活性状態については生下時ではほとんど差はないが成熟家兎に比べると幾分活性の減少を認め、生後2週の時期のものは個体差が著しく成熟家兎以上の活性を認めるものもあつた。生後4週は全く成熟例と同程度の Ch E 活性状態を示し弱拡大顕微鏡所見で強い Ch E 分布を示す細胞を認め、血管内皮細胞、神経線維にも弱い Ch E 分布を認めた。生後8週は生下時と同様の活性状態で幾分減少傾向を思惟させた。

iii) 小脳皮質部

この部における活性状態は生下時、生後2週の両時期において成熟家兎と同程度を示し、肉眼的に分布の少ない外層と分布の強い内層を区別し得、弱拡大顕微鏡所見で神経細胞層にかなり

の Ch E 活性分布を認める。生後4週、生後8週の両期では活性減少傾向を認めるが、内外層の区別はできる。

iv) 中脳

この部の Ch E 活性分布はその存在する神経核に依存するもので、そのほかの中心灰白質部などでは神経細胞でさえ Ch E 分布は少いし、白質部にいたつてはほとんど活性分布を認めないくらい弱く、幼若動物においても分布状態は同様で、しかも諸神経核の活性状態は生下時、生後2週、生後4週、生後8週のいずれも尾状核部と同様の活性度を示した。

2) ラットの全 Ch E および特異的 Ch E (第2表) 全 Ch E

第2表 ラットの全 Ch E および特異的 Ch E

	時 期	No.	大脳皮質	尾状核	中 脳	小脳皮質	
全 Ch E	生後1週	1—1	±	+	+	+	
		1—2	±	卅	卅	+	
		1—3	±	+	+	+	
		1—4	±	卅	卅	+	
	生後3週	3—1	+	卅	卅	+	
		3—2	卅	卅	卅	+	
		3—3	卅	卅	卅	+	
		3—4	卅	卅	卅	+	
	生後11週	11—1	±	卅	卅	+	
		11—2	±	卅	卅	卅	
		11—3	±	卅	卅	+	
		11—4	±	卅	卅	卅	
	特異的 Ch E	生後1週	1—1	±	+	+	+
			1—2	±	卅	卅	+
			1—3	±	+	+	+
			1—4	±	卅	卅	+
生後3週		3—1	+	卅	卅	+	
		3—2	卅	卅	卅	+	
		3—3	卅	卅	卅	+	
		3—4	卅	卅	卅	+	
生後11週		11—1	±	卅	卅	+	
		11—2	±	卅	卅	卅	
		11—3	±	卅	卅	+	
		11—4	±	卅	卅	卅	

i) 大脳皮質部

活性分布状態は第1篇において述べた成熟例と同様な分布状態を示していたが、活性度では生後1週の活性は比較的弱く肉眼的に皮質、髓質の区別が辛うじてし得る程度である。

生後3週では活性増大を認め特に皮質部に強い硫化銅反応を呈していた。生後11週の所見はほぼ生後1週と同程度であつたが、幾分増大傾

向を示していた。

ii) 尾状核部

この部の活性分布は一般には極めて大であるが、幼若動物では非常に弱く、生後1週では肉眼的にその活性存在を認めない。弱拡大所見ではじめて Ch E 活性を示す細胞を認める程度である。生後3週においてはかなりの活性を認める。生後11週のものには更に活性の増大を認め神経線維にまで活性分布をみるようになり成熟例と等しい状態であつた。

iii) 中脳

この部の活性も生後1週では極めて弱く減少傾向を認め、生後3週のものにはかなりの活性を示すものもあつて活性度は尾状核部に似た動態を示した。しかし生後11週のものでは生後3週とほぼ同程度であつた。

iv) 小脳

この部の活性態度は生後1週、生後3週、生後11週のいずれもほとんど同程度であるが、成熟例に比べると僅かに減少傾向を示している所見であつた。

特異的 Ch E

i) 大脳皮質

活性分布状態は全 Ch E とほぼ同様であるが、生後3週の活性増大は全 Ch E に比してその程度が大であり、生後1週、生後11週のものに対して僅かに多いくらいであつた。

ii) 尾状核部

この部の活性は全 Ch E と全く同一の様相を示し、大脳皮質におけるがごとき活性増大度の差も認められなかつた。

iii) 中脳

この部の活性状態も全 Ch E と同一の所見で、生後1週で減少、生後3週、生後11週のものと同程度の活性を認めた。

iv) 小脳

この部もほぼ全 Ch E と同様の所見を示し、全般に幾分弱いものがあつた。

4 総括および考察

酵素系と年齢との関係については、その活性は胎児又は生後早期に増大傾向を示し、成熟期の始め頃に最大になり成熟したものではやや減

少するといわれており、脳もその例外でなく、Ch E の活性も同様な関係があると報告されている⁹⁾。窪田¹⁰⁾は成熟及び幼若家兔の二群を Urethane, Luminal で麻酔した際の血清 Ch E 値をみた結果、幼若家兔では著変なく、成熟家兔で抑制されるという成績から Ch E 量に年齢的差異のあることを指摘している。脳の活性の年齢的差異については、Metzler & Humm はラッテについて検した結果、生後26日で最大活性値に達したと報告し¹¹⁾ Himwich & Aprison は家兔の延髄、大脳皮質、尾状核の活性値を検し、延髄は15ヶ月、尾状核、大脳皮質は18カ月に最大活性値に達した¹²⁾と報告している。その他、羊、ラッテ、モルモット、人の出産前後の活性値を検したとの報告¹³⁾もあるし、Elks & Todrick はラッテ脳について8つの部分に分けて定量し、各部によつて最大活性値に達する時期が異なることを報告している¹⁴⁾。又、北川¹⁵⁾は同腹の犬およびその母犬を使用して脳の活性値を検し神経機能の発達について考察している。以上の実験はいずれも定量的なものであり、Elks & Todrick、北川の実験を除いては全脳についての検索結果であつて絶対値によつて論じているため、各期相互の活性状態を比較することは出来ない。しかして北川はg. 当りの Ch E 消長は脳重量とは別個に増加すると報告している。私の家兔およびラッテについての脳 Ch E 活性の組織化学的検索の結果、脳各部はそれぞれ異つた活性度を示し、その増大、減少も部によつて異なつていように見受けられたが、動物による個体差も考えられ、尾状核、中脳等の重要な中枢において、家兔では生下時に既に大きな活性を示しているに対し、ラッテでは生後1週でもその活性が弱かつたのは興味がある。

大脳皮質に関しては、家兔、ラッテの両者は、生後2週、生後3週、生後4週の時期に Ch E の活性が著るしく増大傾向を示し、新陳代謝との関係から、この期の発育、運動の様相が推察できる。これに対して平衡、運動の協調を司る小脳が殆んど差異をみないのは、小脳の関与を必要とする様な複雑な運動が遅れて発

育することに関係があるのではないかと思われた。

なお痙攣と活性の増減との関係を考えると、生後2週から4週の間Ch E増大所見は一種の痙攣準備状態を意味し幼若動物の易痙攣性との関係を思わせるものがあり、更にINHの中毒症状との関係ではINH慢性中毒および急性中毒でも致死量以下の投与ではCh E活性の減少を認めたことより、幼若動物の生後2～4週Ch E活性増大の時期には比較的大量のINHを与えても中毒症状の発現は軽度なのではないかと思われる。

最後に生後3週の大脳皮質のCh E活性状態が全Ch Eと特異的Ch Eとでその増大度が異なり、いずれも増大を示すが、生後1週と比べての増大度の点では却つて特異的Ch Eの方が大でこれは特異的Ch E以外のCh Eおそらく非特異的Ch Eの活性状態が関係するものと思われる、非特異的Ch Eが脳血管の透過性と関連を有すること¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾より、この時期の血管透過性の異常をも考えさせられる。

5 結 論

家兎およびラットの幼若動物についてその脳質Ch Eを組織化学的に検索して次の知見を得た。

1) 脳の各部により幼若期の活性状態は異なっている。

2) 大脳皮質部では生下時ややCh E活性の増大傾向を示し、生後2～3週のときの活性は増大を認め、生後4週以後の活性はほぼ成熟例と同程度である。

3) 尾状核部の活性は生下時やや減少傾向を認め、生後2週でも減少を示し、生後3～4週で増大を示し、家兎では生後8週にてまた減少傾向を、ラットでは生後11週で著るしい増大を認める。

4) 中脳部は家兎ではほぼ尾状核部と同様の所見を呈したが、ラットでは生後11週の活性度は尾状核部のような増大を示さず生後3週と同程度である。

5) 小脳部では家兎で生後4週、生後8週に

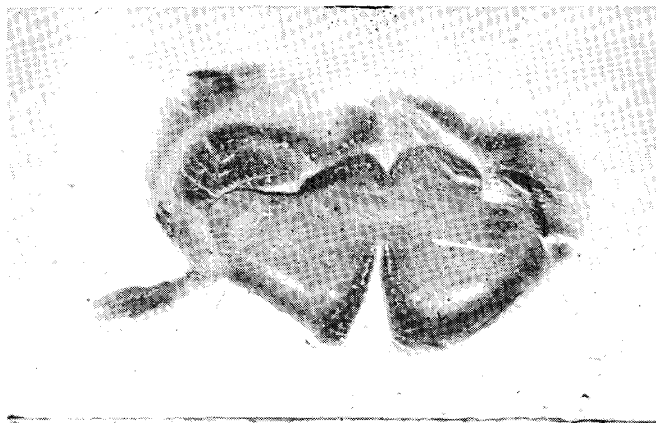
軽度の減少傾向を認めたが、幼若期を通じほぼ同程度の活性を示す。

6) 全Ch Eと特異的Ch Eを比較すると生後3週目に大脳皮質における特異的Ch Eの増大が著るしい。

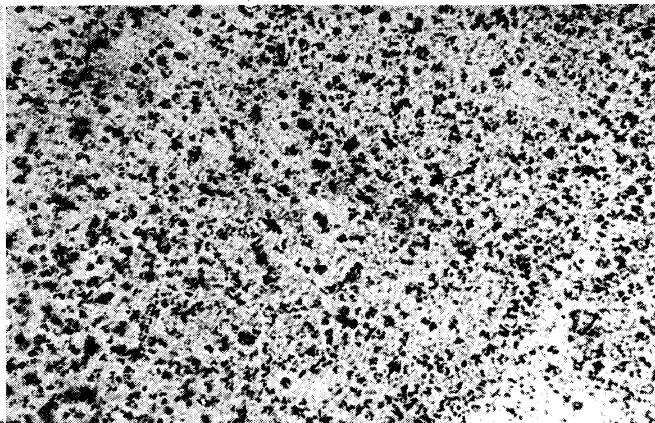
稿を終るにのぞみ、御指導と御校閲を頂いた恩師佐川教授に深謝する。また御指導御援助を頂いた京都通信病院宮野博士をはじめ研究所諸先生に深い感謝の意を表する。

主 要 文 献

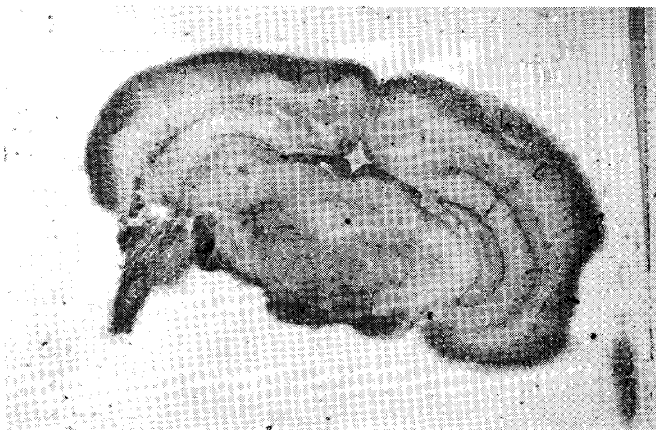
- 1) Adrian, E. D. : *Ergehen. Physiol.* 35, 755 (1933).
- 2) Nachmansohn, D. : *J. of Physiol.* 95, 29 (1939).
- 3) Marnay, A. & Nachmansohn, D. : *J. of Physiol.* 92, 37 (1938).
- 4) 高木貞敬 : 医学のあゆみ. 14, 210 (昭21).
- 5) 沖中重雄・吉川政己 : 日新医学. 37, 416 (昭25).
- 6) 沖中重雄・吉川政己 : 日新医学. 37, 467 (昭25).
- 7) 木口尚好 : 昭和32年度京大結研学術講演会.
- 8) 11) より引用.
- 9) 芳我哲次郎 : 小児科紀要. 1, 221 (昭30) より引用.
- 10) 11) より引用.
- 11) Himwich, H. E. & Aprison, M. H. : *Biochemistry of the developing nervous System* Acad. Press. Inc. Pub. (1955).
- 12) 13) より引用
- 13) Elks, J. & Todrick, A. : *Biochemistry of the developing nervous System.* Acad. Press. Inc. Pub. (1955).
- 14) 北川照男 : 日本小児科学会雑誌. 61, 428 (昭32).
- 15) 宇尾野公義 : 総合臨床. 6, 189 (昭32).
- 16) Lindvig, P. E., Greig, M. E. & Peterson, S. W. : *Arch. Biochem.* 30, 241 (1951)
- 17) Greig, M. E. & Mayberry, T. C. : *J. Pharm. Exp. Therap.* 102, 1 (1951).



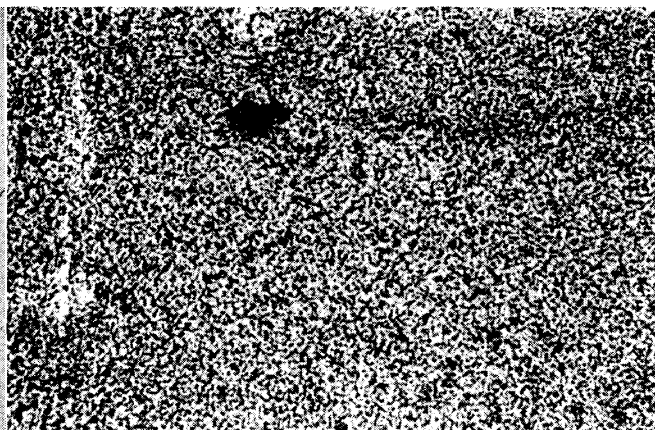
(図1) 生後3週の脳(ラッテ)
Ch E 活性分布 肉眼的所見



(図2) 生後3週の大脳皮質(ラッテ)
Ch E 活性分布 拡大所見



(図3) 生後11週の脳(ラッテ)
Ch E 活性分布 肉眼的所見



(図4) 生後11週の尾状核(ラッテ)
Ch E 活性分布 拡大所見