

氏 名	山 崎 正 寿 やま ざき まさ かず
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 529 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科・専 攻	医 学 研 究 科 生 理 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Significance of Central Noradrenergic System on Harmaline Induced Tremor (ハルマリン誘発性振戦における中枢ノルアドレナリン系の意義)

(主 査)
論文調査委員 教 授 藤 原 元 始 教 授 佐々木和夫 教 授 高 折 修 二

論 文 内 容 の 要 旨

パーキンソン病は、振戦、筋硬直、無動症など錐体外路系症状を主徴とする疾患であり、黒質一線条体ドーパミン性神経系の変性と共に、青斑核を含む中枢ノルアドレナリン性神経系の広範な変性が認められている。この青斑核に由来する中枢ノルアドレナリン性神経終末は、錐体外路系を含む中枢神経系の広い領域に分布しており、パーキンソン病患者では、皮質下におけるノルアドレナリン含量の減少が報告されている。本論文では、パーキンソン病様振戦の実験モデルとしてハルマリン誘発振戦を用い、青斑核由来のノルアドレナリン性神経系が、振戦発生機構にいかなる役割を演じているかを研究したものである。

実験は一定室温と食餌によって飼育された雄性成熟ラットを用い、ノルアドレナリン前駆アミノ酸であるL-スレオ-3,4-ジヒドロフェニールセリン (L-DOPS) およびノルアドレナリンの側脳室内投与、両側青斑核の電氣的刺激、両側青斑核の電氣的破壊および6-ヒドロキシドーパミン (6-OHDA) 注入による化学的破壊などの前処置を行い、ハルマリン誘発振戦の強度、持続時間および筋電図の測定を行った。また、脳内ノルアドレナリン量は蛍光法にて測定し、刺激および破壊部位の範囲は蛍光組織化学法により確認した。

ハルマリン投与5～10分後より筋電図上に10～12回/秒の振戦波が出現し、振戦の強さ、発生頻度および持続時間は投与量に比例して増加した。ハルマリン 10 mg/kg 腹腔内投与により全例に振戦が発現し、その平均持続時間は 108.3 ± 16.8 (S.E.) 分 ($n=10$) であった。L-DOPS 200 μ g/rat およびノルアドレナリン 50 μ g/rat の脳室内前投与によりハルマリン 10 mg/kg 誘発振戦の持続時間は40～45%有意に短縮し、同時に大脳皮質、線条体などのノルアドレナリン量の著しい増加がみられた。また、両側青斑核の頻回刺激により (4 V, 30 Hz, 2 分)、筋電図上の10～12回/秒のハルマリン誘発振戦波は明らかに抑制された。これらの結果は、青斑核由来ノルアドレナリン性神経系の活動亢進がハルマリン誘発振戦を抑制することを示している。一方、両側青斑核を電氣的に、または6-OHDAにて化学的にほとんど完全に破壊した動物ではハルマリン誘発振戦の持続時間は約60%有意に延長し、同時に大脳皮質および線条体のノル

アドレナリン量は著しく減少した。また、蛍光組織学的に青斑核のノルアドレナリン含有細胞数の著減および神経線維に沿った蛍光の蓄積がみられた。これらのことは青斑核由来ノルアドレナリン性神経系の活動低下がハルマリン誘発振戦を増悪することを示している。

従来、ハルマリン誘発振戦は、脳内ドーパミン、セロトニン、およびアセチルコリン系機能の不均衡によるといわれ、ノルアドレナリン系の関与については明らかでなかった。本論文は、青斑核のノルアドレナリン系がハルマリン誘発振戦に対し、抑制的に作用することを明らかにしたものであり、このことは中枢ノルアドレナリン性神経系が、パーキンソン病の振戦発生機構に関与するといわれている線条体、下オリーブ核、小脳などに投射し、それらの部位を介して振戦の発現に抑制的な役割を演じているものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

パーキンソン病では黒質一線条体ドーパミン性神経系の変性と共に、青斑核を含む中枢ノルアドレナリン性神経系の変性が認められている。

本研究はパーキンソン病様振戦の実験モデルとしてラットのハルマリン誘発振戦を用い、中枢ノルアドレナリン性神経系が振戦発生機構にいかなる役割を演じているかを調べたものである。ノルアドレナリンおよびその前駆アミノ酸であるL-スレオ-DOPSの脳室内投与、および両側青斑核の頻回電気刺激はハルマリン誘発振戦を明らかに抑制した。一方、両側青斑核を電氣的に、または6-ヒドロキシドーパミンにより化学的に破壊した動物では、大脳皮質および線条体のノルアドレナリン量の著しい減少と同時に、ハルマリン誘発振戦の持続時間を有意に延長した。従って、青斑核由来の中枢ノルアドレナリン性神経系はハルマリン誘発振戦に対し抑制的に作用すると結論された。以上の研究は振戦発生機構に関与する中枢ノルアドレナリン性神経系の役割について有意義な新知見を加えたものである。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。