

# ネコの錐体外路系に関する神経生理学的研究

## 第 1 編

### 中脳内腹側被蓋野電気刺激による不随意運動作成に関する 実験的研究

岡山大学医学部脳神経外科教室（主任：西本詮教授）

中 村 成 夫

（昭和55年1月29日受稿）

**Key Words : Parkinsonism**

L-Dopa-induced dyskinesia

Ventromedial tegmentum (VMT)

Head of the caudate nucleus (HCN)

#### 緒 言

Parkinsonism に対する治療として、従来の抗コリン剤を中心とした薬物療法、定位脳手術に加え、Cotziasら(1967)<sup>1)</sup>の報告を契機として、L-Dopa の大量療法が普及し、画期的な治療効果をあげるに至っている。さらに近年、L-Dopa の投与に伴う dopamine (以後 DA と略す)の末梢性副作用を減少し、脳内の DA の濃度を高める目的で、末梢性脱炭酸酵素抑制剤の併用が試みられ、少量の L-Dopa でより優れた臨床効果がえられるようになったが、副作用としての舞踏病様不随意運動(dyskinesia)<sup>2)3)4)</sup>の増加をきたし、その発現メカニズムの解明と対策が重要な課題となっている。

Parkinsonism における L-Dopa-induced dyskinesia では、線状体における DA 受容体の denervation hypersensitivity<sup>5)</sup> が主因をなすといわれ、他の病因に起因する hyperkinetic syndrome、例えば、Huntington's chorea や、neuroleptics の長期使用例にみられる tardive dyskinesia などとの類似性がしばしば論じられており、三者とも、線状体を異常インパルス発生のもととする類似の症状発現機序が考えられている。<sup>6)7)8)</sup>

一方、実験的に種々の方法による dyskinesia の作成がなされている。<sup>9)10)11)・2)13)14)15)16)</sup>このなかでも、中脳内腹側被蓋野(ventromedial tegmentum: 以後 VMT と略す)の破壊により

発現させた振戦を有するサル<sup>17)18)</sup>を用いた実験、<sup>9)13)14)15)19)</sup>線状体に注目したネコの実験<sup>10)11)</sup>が代表的なもので、神経化学、神経薬理、神経生理学的知見を総合して、dyskinesia のメカニズムに迫ろうとする試みがなされているが、なお一定の見解を見出しえないのが現状である。

そこで、本研究では、dyskinesia の発現に一義的な役割を果していると考えられる黒質線状体 dopaminergic system に注目し、黒質背内側部を含む VMT と、尾状核頭部(head of the caudate nucleus: 以後 HCN と略す)に電極を埋込んだ慢性ネコを用い、完全に無抑制の状態、電気刺激により種々の不随意運動を誘発することに成功したので報告する。

#### 実 験 方 法

実験動物には、体重2.5-3.5kgのよく慣れた成熟ネコを使用した。

##### 第1節 電極埋込み実験

前投薬として硫酸アトロピン0.03mg/kg、麻酔薬として塩酸ケタミン15mg/kgを使用、気管内挿管は行わず自発呼吸下に実験を行った。東大脳研式定位固定器に頭蓋を固定後、air drill にて小孔を開け、Snider-Niemer の図譜<sup>20)</sup>に従い、一側の VMT [A: 4.0~4.5, L: 2.0~2.5, H: -5.0~-5.5] と、同側の HCN の anteroventral part [A: 17~19, L: 4~5, H: 4~5] と rostromedial part [A: 14~15, L: 4~5, H: 4~5] に、外径0.5mm、電

極間距離 1 mm のステンレス製同心円双極電極を埋込み、歯科用セメントにて電極を頭蓋に固定し、慢性実験用とした(図1)(図2 a, b)。

0.5–1.0 msec, 20–100 Hz) による physical response (動眼神経根線維の刺激による縮瞳, 眼球運動, 瞬膜の収縮, 項頸筋の収縮, 反対側

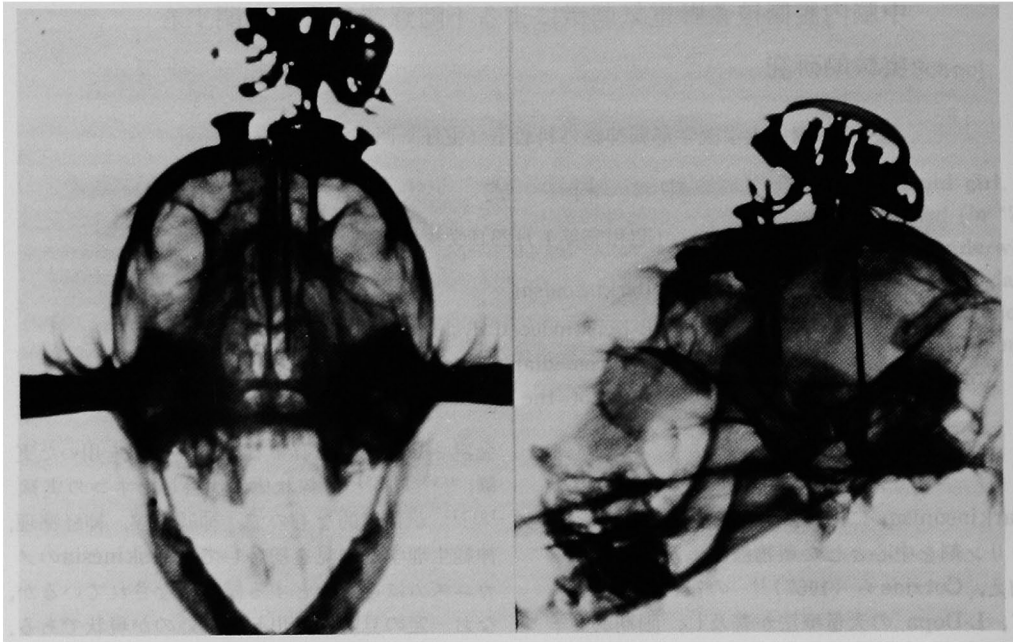


図1. 左側 VMT, 左側 HCN (rostromedial part と anteroventral part) に埋込んだ電極の X 線写真 (Cat No. 8)

Location of the caudate nucleus stimulation

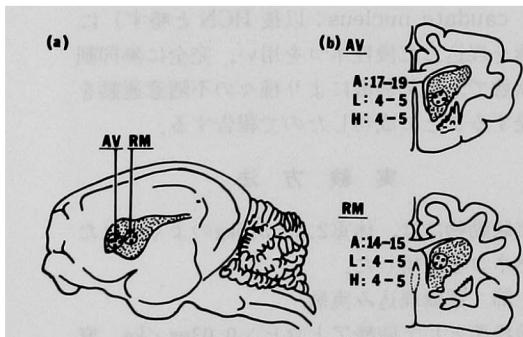


図2. 埋込み電極の位置を示す膜式図  
a) 矢状断面, b) 前額断面

なお HCN の rostromedial part と anteroventral part は, Cools の文献<sup>11)</sup> より引用したもので, それぞれ, DA の局所注入により反対側肢の運動と反対側への turning が起るとされている部位と, これらの運動効果の起らない対照部位である。また VMT の電極位置の決定には, 目標部付近の高頻度電気刺激 (2–10 V,

肢, 口・舌の不随意運動等) を参考にした。

## 第2節 電気刺激実験

刺激実験は, 電極周囲の状態が安定したと思われる, 埋込み手術後 4–5 日以降に, 完全に無麻酔, 無抑制の状態コードを電極に接続して行った。日本光電製 electronic stimulator MSE-3R にて, 2–10 V, 0.5–1.0 msec, 1–100 Hz の矩形波刺激を行い, 次の事項を観察した。

- ① VMT の刺激効果
- ② 刺激のパラメーターと刺激効果の相関
- ③ HCN の刺激効果
- ④ VMT と HCN の重複刺激の効果
- ⑤ VMT の刺激効果に及ぼす L-Dopa, haloperidol 全身投与の影響

## 第3節 HCN での細胞外記録

3頭の成熟ネコを用い, Nembutal 20mg/kg で軽く麻酔し, 気管内挿管後 Flaxedil で非動化し, volume-limited respirator を用いて, room air による調節呼吸下に実験を行った。東大脳研式定位固定器に頭蓋を固定し, Snider-

Production of abnormal involuntary movements in cats

| Cat No. | Target(L)                      | Parameter                         | Latency | Remarks   |
|---------|--------------------------------|-----------------------------------|---------|---|
| 1       | A : 4.0<br>L : 2.5<br>H : -5.5 | 5-10V<br>0.5-1.0msec<br>50-100 Hz | 2-4sec  | 1) Head turning<br>2) AIM of rt. forelimb<br>3) Circling<br>4) Oral AIM                             |
| 5       | A : 4.0<br>L : 2.0<br>A : -5.5 | 5-10V<br>0.5-1.0msec<br>50 100 Hz | 2sec    | 1) Retrocollis and head turning<br>2) AIM of rt. fore- and hind-limbs<br>3) Oral AIM<br>4) Circling |
| 8       | A : 4.5<br>L : 2.5<br>H : -5.5 | 3-10V<br>0.5-1.0msec<br>20-100 Hz | 2-3sec  | 1) Head turning<br>2) Oral AIM<br>3) AIM of rt. forelimb  |

表 1. VMT の刺激部位の座標, 刺激のパラメーター, 運動発現までの潜時, 刺激効果  
AIM: abnormal involuntary movements

Niemer の図譜に従い, VMT には外径0.4mm, 電極間距離 0.5mm のステンレス製同心円双極電極を, HCN の rostromedial part には先端10 μm, 抵抗20MΩ の細胞外記録用のステンレス製微小電極(室町機械製)を挿入した。不随意運動を誘発しえたのと同じパラメーターでVMTの電気刺激を行い, HCNの unit の発射の状態を観察した。

刺激実験終了後, 細胞外記録を行った箇所にもステンレス製同心円電極を埋込み, 回復後, 電気刺激による physical response の観察を行った。

第4節 組織学的検索

実験終了後 Stoelting 社製直流式 lesion producing device を用い, 電極先端を陽極とした単極法により, VMT, HCN に小破壊巣を作成した。調節呼吸下に開胸し胸部大動脈を露出し, KCl の心腔内注射で心停止後, 大動脈弓部まで挿入したカテーテルを介して, 10%ホルマリン溶液にて脳を灌流後断頭した。さらに, これを10%ホルマリン溶液中で3週間固定後, brain cutting を行い, Hematoxylin-Eosin 染色, Klüver-Barrera 染色により電極先端部の位置を確認した。

実験結果

第1節 VMT の刺激効果

10頭の成熟ネコについて, ほぼ同一座標の VMT [A: 4.0~4.5, L: 2.0~2.5, H: 5.0~-5.5] の 2-10V, 0.5-1.0msec, 20-100

Hz の高頻度電気刺激によりえられた効果は次のごとくであった。刺激開始直後に運動の停止と, 同側の縮瞳, 眼球の内転が起り, 2-4秒の潜時をおいて, ①頭部および軀幹の反対側への turning, および反対側への回旋運動, ②反対肢主に前肢の挙上, または choreoathetosis 様の不随意運動, ③chewing, licking を主体とした口・舌の不随意運動が観察され, さらには, tachycardia, salivation, urination のごとき自律神経症状がみられることもあった。このような刺激効果は, 刺激中ずっと続くが, 刺激中止後も数秒間続いて観察された。また, 十分な間隔をおいて刺激を何回繰返しても, 全く同じ type の運動が出現した。

(表1)には, 典型的な刺激効果のあらわれた3頭のネコについて, 刺激部位の座標, 刺激のパラメーター, 潜時, 運動出現の順序を示した。(図3)はCat No. 8について, 刺激開始 Abnormal Involuntary Movements in freely moving cat produced by the stimulation of It. VMT

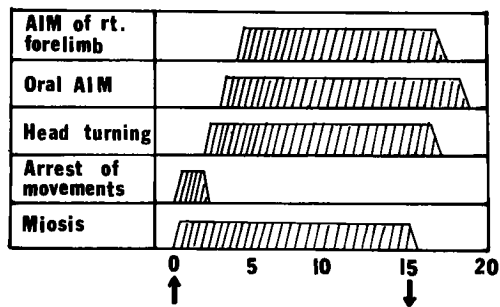
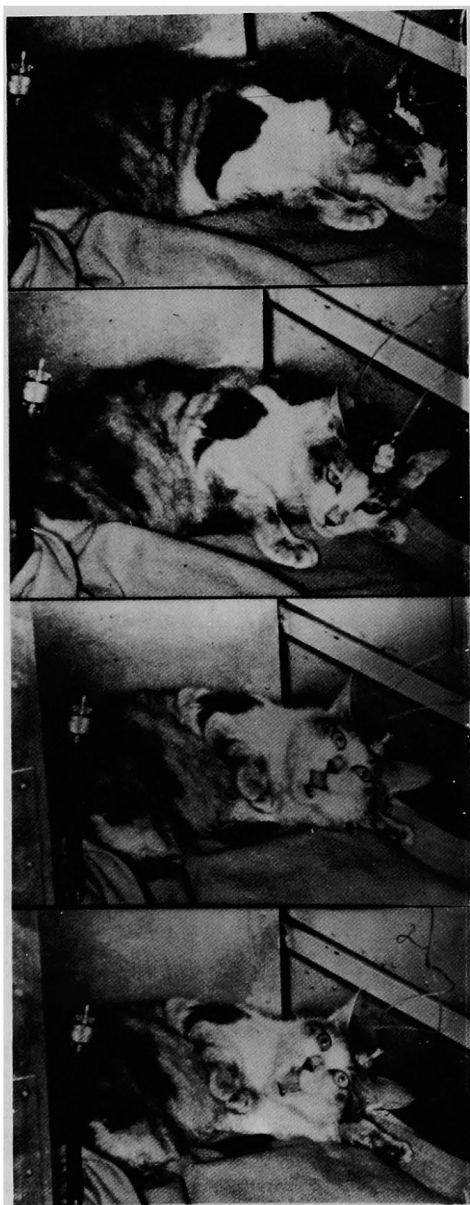


図3. VMT 刺激効果の時間経過 (Cat No. 8)



Just after stimulation

Arrest of voluntary movements

Ipsilateral miosis

2 sec

Head turning

3 sec

Stereotyped movements of  
contralateral forelimb

5 sec

Licking and chewing

図4. 左側 VMT の刺激効果 (Cat No. 1 の16mmフィルム)

と運動発現の順序, 刺激中止と刺激後効果を模式的に示したもので, (図4)は Cat No. 1 の16mmフィルムよりとった連続写真である。

また, 典型的な刺激効果を示さなかった他の7頭では, いずれも刺激直後より同側の縮瞳と運動の停止がみられたが, その後に反対側への turning のみ呈したもの(3頭), 反対側前肢の伸展あるいは挙上しか呈さなかったもの(3頭), chewing と licking を呈したもの(1頭)など

がみられた。複合した不随意運動を呈さず, 単一の不随意運動のみを呈したこれら7頭の非典型例においても, 電気刺激の繰り返しによって, 全く同じ type の不随意運動を誘発しえた。実験ネコ10頭のすべてにおいて, 電気刺激による運動効果は, このように極めて再現性のよいものであった。

第2節 刺激のパラメーターと刺激効果

optimal stimulationは5-6V, 0.5-1.0

msec, 20-50 Hzで, 5 V以下の弱刺激では運動発現までの潜時が延びる傾向にあった。また弱刺激時には, 特にネコによる個体差がみられ, 運動の停止, turning, 廻旋が起らず, 例えば摂食中ならば, 摂食を続けながら四肢の不随意運動が出現するような例もあったが, ほとんどの例では, これらは一連の連続する運動としてみられ, 各要素を別々に誘発することは不可能であった。強刺激(高電圧, 高頻度)は組織損傷を起こす可能性があり好ましくないが, turning, 廻旋が強調されて四肢の不随意運動がマスクされる傾向にあり, さらに, より強刺激では, 恐らく大脳脚への電流の leakageにより, 反対側肢を伸展し刺激側へ横転する例もあった。

10-20秒程度の短時間の刺激を5分間隔で数回繰り返した時には, 閾値は刺激開始時より次第に低下してくる傾向にあった。しかし, 20-30秒の刺激でも刺激間隔を1-2分と短くして繰り返すと, 次第に運動は起り難くなり, 回復には相当の時間を要した。再現性のよい運動効果をうるためには, 1回の刺激時間は少なくとも20-30秒までにとどめ, 刺激間隔は少なくとも5-10分あける必要があった。

なお, 長期埋込み例では, 電極先端周囲に組織変化が起ってくるものと考えられ, 同一効果をえるためには, より強い刺激が次第に必要となった。

### 第3節 HCNの刺激効果

HCNの rostromedial partでは, VMT刺激の場合と同様に, 反対側への turning, 廻旋, 四肢, 口・舌の不随意運動を5頭中4頭に誘発しえた。ただ自律神経症状はみられず, 時に両側性の散瞳がみられた。

HCNの anteroventral partでは, これらの運動の発現頻度は少く, 5頭中1頭において同側への turning が観察された。

### 第4節 VMTとHCNの重複刺激の効果

重複刺激を行ったのは2例であった。VMTの刺激効果の発現後, HCNの rostromedial partを同時刺激すると, turning, 四肢, 口・舌の不随意運動とも増強された。逆にHCNの rostromedial partの刺激中にVMTの刺激を追加した場合にも, 同様の増強傾向をみたが, 前者に較べると程度は軽かった。ところがVMTの刺激中にHCNの anteroventral partの刺

激を追加した場合には, turning, 四肢, 口・舌の不随意運動とも抑制された。

### 第5節 VMTの刺激効果に及ぼす薬物の全身投与の影響

VMTの電気刺激により, 再現性のよい turning, 廻旋, choreo-athetosis様不随意運動, 口・舌の licking が出現した3頭のネコ(Cat No. 1, 5, 8)を選び, L-popa および haloperidol の不随意運動に及ぼす影響を検討した。

L-Dopa 30mg/kgの静注, 100mg/kgの腹腔内注射では, 30分後から turning, 廻旋の増強がみられ, 閾値下刺激でも種々の不随意運動が出現したが, ことに廻旋の出現が著明であった。

haloperidol 1.0mg/kgの筋注では, これらの不随意運動はすべて抑制される傾向をみた。しかし, L-Dopa, haloperidol の四肢・口・舌の不随意運動に対する影響は明らかではなかった。

### 第6節 HCNでの細胞外記録

3頭のネコ(Cat No. 5, 8, 10)の HCN (rostromedial part) で細胞外記録を行った。VMTの5 V, 1 msec, 50 Hz, 10秒間の高頻度刺激中および終了後約3秒間, HCNの rostromedial partでは発射が増加し, 次で20-30秒間逆に発射が抑制された後, 数分で刺激前の状態に復した。この刺激により発射した unit は, 刺激前から自然発射していた unit とは異なり振巾が大きく, 刺激中はこれらが入り混てみられた(図5)。

さらに, このうちの1頭(Cat No. 5)において, 細胞外記録を行った HCN と, 刺激を行った VMT の高頻度電気刺激を行い(慢性実験), いずれの場合にも, 反対側への turning, 口・舌の不随意運動の出現をみた。また, この HCN と VMT の重複刺激で運動効果の増強がみられた。

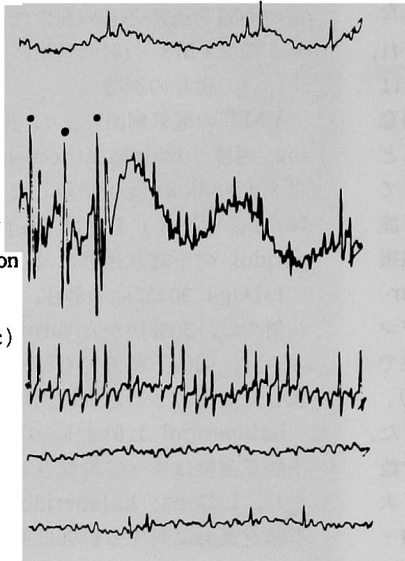
### 第7節 組織学的検索

典型的な不随意運動を誘発しえた3頭について brain cutting を行い, 電極の先端位置の検索を行った。(図6)は Cat No. 1 の中脳前額断で, 黒質背内側部(pars compacta)の一部を含み, その遠心性線維が集束していると思われる VMT に電極の先端がみられる。他の2頭のネコでも, ほぼ同一部位に電極の先端があることを確認した。

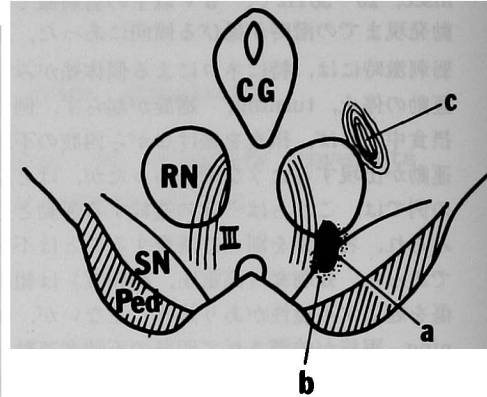
Unit recording in Caudate nucleus

Resting record

After repetitive  
VMT stimulation  
(5V, 1msec,  
50 Hz, for 10 sec)



300µv  
50msec



b) a) の模式的説明  
CG : central gray RN : red nucleus  
SN : substantia nigra  
III : root fiber of the third cranial nerve  
Ped : cerebral peduncle  
a→電極先端位置  
b, c→電極自然抜去時の artifact  
(Snider-Niemer の図譜より引用)

図 5. HCN の rostromedial part における細胞外記録 (Cat No. 5)

各列の記録は連続したものではなく、  
2列目は刺激終了(●印は刺激の artifact)直後の記録  
3列目は刺激終了数秒後、発射の増加している期間の記録  
4列目は20-30秒後、発射の抑制されている期間の記録  
5列目は数分後、刺激前の状態に復したところを示す

考 按

Parkinsonism における L-Dopa-induced dyskinesia は、他の病因に起因する hyperkinetic syndrome, 例えば Huntington's chorea, tardive dyskinesia などの類似性がしばしば論じられている。

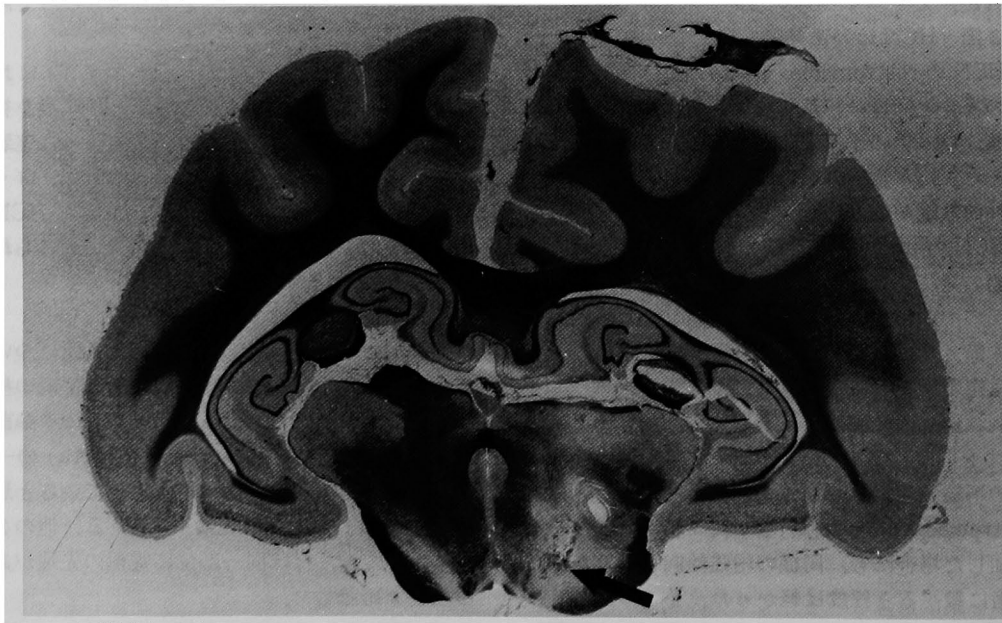


図 6. a) VMT の電極先端部位を示す脳前額面の Klüver-Barrera 染色標本 (Cat No. 1)

L-Dopa-induced dyskinesia は L-Dopa 著効例にみられ、線状体における DA レセプターの denervation supersensitivity が存在することと、L-Dopa の過剰投与とが相俟って発生するとされている<sup>5)6)</sup>。

Huntington's chorea では、近年、尾状核の gamma-amino-butyric acid (以後 GABA と略す) ニューロンの著明な変性脱落のあることが報告され<sup>21)</sup>、そしてこの GABA ニューロンは黒質細胞に対して抑制的に働いているので、この疾患では、脱抑制による黒質線状体 DA ニューロンの hyperfunction と、変性過程にある線状体ニューロンの異常反応性が相俟って、chorea を発現するものと推定されている<sup>6)</sup>。

tardive dyskinesia は、neuroleptics の長期使用例にみられ、特に服薬中止後または減量時に発生頻度が多い、neuroleptics が DA レセプターを抑制することにより、chemical denervation が起こり、フィードバックによる黒質線状体 DA ニューロンの hyperfunction と、長期の denervation の結果、変化をきたした線状体ニューロンの異常反応性が原因とされている<sup>22)</sup>。

このように、これらはいずれの場合にも、黒質線状体ニューロン、または線状体 DA レセプターの hypersensitivity ないし DA の過剰などの神経化学的な異常が、dyskinesia の根底をなしているとの見方がなされている<sup>7)</sup>。ところが、この黒質線状体路の機能、あるいは線状体内部での dyskinesia を起こす異常インパルスの発生メカニズムについては、種々の見解が出され統一されていないのが現状である。

さて、サルの VMT の破壊により、反対側肢に自発振戦をきたすことが報告され<sup>17)18)23)</sup>、神経化学、神経薬理、神経生理学的アプローチの発達と相俟って、VMT の破壊が Parkinsonism の実験モデルとして使用されるようになった。この際みられる解剖学的変化としては、この部を通る黒質線状体 DA ニューロン、および縫線核線状体 5-Hydroxy-tryptamine (以後 5-HT と略す) ニューロンの切断と、逆行性変性による黒質 Pars compacta と背側縫線核の細胞消失、および赤核脊髄路と結合腕腹側部の破壊などが主なもので、破壊側の DA と 5-HT が著明に減少している<sup>24)25)</sup>。そして黒質線状体

DA ニューロンの破壊だけでは hypokinesia しか起らず、振戦の発現には rubro-olivo-cerebello-rubral loop<sup>26)</sup> のいずれかの部位での障害のうえに、線状体における DA、5-HT のようなモノアミンの減少が必要であろうといわれている。

この実験モデルを使用して、Battistaら(1971<sup>13)</sup>、Goldsteinら(1973<sup>14)</sup>、1975<sup>15)</sup>)は、L-Dopa 単独大量投与、L-Dopa と末梢性脱炭酸酵素抑制剤 (MK-486) の併用、DA レセプター刺激剤 (ET495) などの投与により、振戦肢、顔面・口・舌の choreo-athetosis 様の dyskinesia を発現させた。そして視床腹外側核破壊により四肢の dyskinesia を止めうることを確かめ、また種々の中枢作用物質の全身投与による dyskinesia の変化を観察し、その発現には、線状体において、DA のみならず、acetylcholine、GABA、5-HT のいずれもが関与していると報告している。

そこで著者は、黒質背内側部を含めた VMT と、尾状核頭部 (HCN) に電極を埋込んだ慢性ネコを使用して、両者が運動機能の上でどのような関連を有しているかを検討した。VMT の刺激で chorea 様、athetosis 様の不随意運動の他、反対側への turning を誘発しえた。この不随意運動は、刺激開始より運動の発現まで数秒の潜時があり、刺激を続けた後には再度の刺激に反応しない時期があるので、chemical factor の関与、すなわち、恐らく DA その他上記の如き物質のアンバランスが惹起されているのではないと思われる。そして、ほぼ同一座標へ電極を埋込んだ他のネコでも、同様の再現性のよい choreo-athetosis 様の運動が出現したため、これが dyskinesia のメカニズムを探る実験モデルとして使用できるのではないかと考えの上に検討を進めた。

この Goldsteinらのサルの dyskinesia と、著者のネコにおける不随意運動を同等に扱ってよいかどうか疑問であるが、一方は VMT の破壊と L-Dopa の負荷により、本研究では VMT の電気刺激により、極めて類似の不随意運動が出現した。神経生理学上、一見矛盾しているように思えるが、VMT の破壊後、線状体の DA レセプターに起きた変化の上に L-Dopa を負荷したのと同じ状態が、VMT の電気刺激でえられ

るのではないかと思われ、興味深い。

蛍光組織化学法でこの黒質線状体 DA ニューロンの存在が初めて明らかにされ、Parkinsonism の病態を解明せんと、近年生理学的研究が多数なされているが、この系の機能に関しては、種々の見解が出され、まだ統一されたものはない。黒質の電気刺激で抑制される尾状核細胞は、microelectrophoresis により投与された DA により抑制をうけるとする報告が多いが<sup>27) 28) 29) 30) 31)</sup>、他方、黒質刺激で興奮性所見を示唆する結果もえられている<sup>27) 28) 29) 31)</sup>、ただし黒質刺激、DA 投与のいずれでも興奮するニューロンは、線状体のなかでも被殻においてしか未だ報告がない<sup>32)</sup>そして dyskinesia の発現メカニズムに関しても見解は様々で、Klawans ら (1971)<sup>6)</sup>は、DA により促進を受けるニューロンの異常反応がひきがねになっていると述べ、Barbeau ら (1973)<sup>8)</sup>は、線状体 GABA ニューロンの減少により脱抑制を受けた、黒質線状体ニューロンの hyperfunction が加味し、線状体における filter mechanism の欠如が起これば、pallidothalamic tract を通る異常インパルスを通すことになって chorea を起こすのであろうと考えている。

著者は、choreo-athetosis 様不随意運動を誘発しうる種々のパラメーターで VMT を刺激し、HCN の rostromedial part で細胞外記録を行い、刺激中と刺激中止後数秒間発射の増加をみ、さらに 20-30 秒間発射が抑制された後、数分で、刺激前の状態に復するのを観察した。この刺激した unit は、刺激前から自然発射していた unit とは異なり振巾が大きく、この異常な発射が dyskinesia を起こすひきがねになっている可能性が考えられる。また、刺激中止後も数秒間発射の増加がみられたことは、dyskinesia が刺激中止後やはり数秒間続いたことと関係しているのかもしれない。

Feltz ら (1972)<sup>33)</sup>によれば、黒質の刺激で促進を受けるニューロンは HCN の内側部に分布し、抑制を受けるニューロンは HCN 全体に散在しているという。そして抑制を受けるニューロンは、全身麻酔下においても glutamate で容易に賦活されるのに反し、促進を受けるニューロンは局所麻酔下においても自然発射することは少なく、glutamate でも賦活され難く、あ

るものは、長時間刺激後 autoactive firing が起こると報告している。

また、黒質ないし黒質線状体路の電気刺激で DA が release するという報告がある。すなわち、Von Voigtlander ら (1971)<sup>34)</sup>は push-pull cannula を使用し、ネコの黒質の 10-30 Hz の刺激で DA の release が最高値を示したと述べ、Korf ら (1976)<sup>35)</sup>は、ラットの内側前脳束の刺激で線状体組織中に増える homovanillic acid は、刺激の周波数、電流の強さにより異なり、2msec の biphasic pulse の場合は、25Hz、300  $\mu$ A まではほぼ正比例して増えるが、それ以上刺激を強くすると plateau に移行すると報告している。報告者により刺激方法が異なるため、多少数値に差異がみられるが、いずれの報告においても、本研究で choreo-athetosis 様の運動がみられた刺激条件にほぼ一致している。

線状体を target とした不随意運動作成の試みは、これまで主にネコでなされてきた。Lilles ら (1969)<sup>10) 36) 37)</sup>は、ネコの HCN の anteroventral part の破壊により、前肢の choreo-athetosis 様の不随意運動を誘発したが、これ以外の部の破壊や大破壊巣では不随意運動の出現はみられていない。さらに HCN の anteroventral part の弱い電気刺激で、同側の運動領皮質の synchronization を、medial part の刺激では逆に desynchronization を観察しており、HCN 内部の機能局在を指摘している。

これまで HCN の電気刺激の効果として報告されたものを列挙してみると、①反対側への turning、廻旋<sup>38) 39) 40) 41)</sup>、②反対側肢の挙上ないし stereotypy<sup>38) 41)</sup>、③自律神経症状<sup>42)</sup>、④複雑な行動の開始ないし迷行の失敗<sup>43)</sup>、⑤抑制<sup>40)</sup>などであり、この中には、表現の違いはあるが、四肢の choreo-athetosis 様の運動を示唆しているものがいくつかある。

Cools (1972)<sup>11)</sup>はネコの HCN の rostromedial part へ DA を局所注入し、約 10 分の潜伏の後、反対側への turning、反対側前肢の choreo-athetosis 様の不随意運動の出現を、また、同部への haloperidol、procaine の局所注入により、逆に同側への turning、同側肢の choreo-athetosis 様の不随意運動の出現を観察しているが、HCN の anteroventral part で



は、これらの運動の出現はみられなかったと述べている。そして、この結果と、Lilesら (1969)<sup>10) 36) 37)</sup>の報告を合わせ考察し、choreo-athetosis 様運動の発現に関与している黒質線状体 DA ニューロンは、HCN の rostromedial part と anteroventral part を結合している、抑制性介在ニューロンを促通していると述べている。

著者も、VMT の電気刺激で発射の増加する HCN の rostromedial part の電気刺激により、同様の choreo-athetosis 様の運動や反対側への turning をみたが、HCN の anteroventral part では、これらの運動効果が少ないと思われた。そして、VMT と HCN の重複刺激の効果は、HCN の rostromedial part では増強が、anteroventral part では抑制がみられたが、機能局在をはっきりさせるためには、さらに詳細な検討が必要であろう。

以上、ネコの VMT の電気刺激により誘発した choreo-athetosis 様不随意運動と turning について、主に尾状核との関連において検討し、その発生メカニズムについて文献の考察を加えた。現在、choreo-athetosis 運動は、線状体の DA レセプターの supersensitivity ないし線状体ニューロンの abnormal response が原因で起ってくると考えられている。本研究では、黒質、尾状核が intact の状態で、VMT の電気刺激により、従来報告のみられなかった choreo-athetosis 様不随意運動を誘発したが、このことは、予め線状体の DA レセプターに supersensitivity が無いと考えられる状態においても、VMT の電気刺激により線状体ニューロンの hyperfunction が十分起りうることを示すものであろう。この刺激効果は、刺激開始より運動出現まで数秒の潜時があること、連続刺激後には再度の刺激に反応しない時期があること等より、chemical factor の関与が十分考えられ、しかもこの際、HCN では発射の増加するニューロンも見られたことより、choreo-athetosis 運動の発現に、このニューロンが重要な働きをもっているものと思われる。一方、VMT は黒質線状体 DA 系の他、結合腕線維、DA を含めた他のモノアミン系などが通過ないし起始しているところであり、尾状核も、強力な大脳皮質からの入力、黒質、視床、淡蒼

球との結合も存在している。今後この choreo-athetosis 運動の発生メカニズムとその対策について、こうした他の系との関連の上に検討を進めてゆく必要があろう。

## 総 括

成熟ネコの、ほぼ同一座標の VMT [A: 4.0~4.5, L: 2.0~2.5, H: -5.0~-5.5] の高頻度電気刺激により、完全に無麻酔、無抑制の状態種々の不随意運動を作成し、これを主に尾状核頭部 (HCN) との関係について検討を加えた。

① 1側の VMT の 3-10V, 0.5-1.0 msec, 20-100 Hz の矩形波刺激により、刺激開始直後に運動の停止、同側の縮瞳、眼球の内転が、次で 2-4 秒の潜時をおいて、反対側への turning, 回旋、反対側肢主に前肢の choreo-athetosis 様の不随意運動、licking, chewing 等の口・舌の不随意運動の他、自律神経症状がおこり、これらの不随意運動は刺激中止後も数秒間続いて観察された。

② 組織学的検索により、電極の先端は黒質背内側部を含み、黒質線状体ニューロンが集束していると思われる VMT にあることが確かめられたが、この部を通る他の系をも同時に刺激している可能性は否定できないと考えられた。

③ HCN で細胞外記録を行った。VMT の高頻度電気刺激で発射の増加する HCN の rostromedial part [A: 14~15, L: 4~5, H: 4~5] の高頻度電気刺激でも、同様に turning, 回旋の他、反対側肢、口・舌の不随意運動が出現した。

④ VMT と HCN の rostromedial part の重複刺激では、turning, 回旋、反対側肢および口・舌の不随意運動は増強し、VMT と HCN の anteroventral part [A: 17~19, L: 4~5, H: 4~5] の重複刺激では不変ないし抑制された。

⑤ L-Dopa の全身投与により、VMT 刺激による運動効果、特に circling はスピードが増強され、haloperidol では抑制される傾向をみた。

以上の如く、黒質線状体 dopaminergic system は、turning, 回旋、四肢、口・舌の choreo-athetosis 様不随意運動の発現に密接に関係しており、特に VMT の高頻度刺激で促通を受け

る線状体ニューロンの異常な発射が、これらの不随意運動発現に極めて重要な役割をもっているものと思われた。

稿を終るにあたり、終始懇篤な御指導御校閲を戴いた恩師西本 詮教授および大本堯史助教授に心からの感謝を捧げる。

#### 参 考 文 献

1. Cotzias, G.Cj, Van Woert, M.H. and Schiffer, L.M.: Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism. *N. Engl. J. Med.* **276**, 374-379, 1967.
2. Cotzias, G.C., Papavasiliou, P.S. and Gellene, R.: Modification of parkinsonism — chronic treatment with L-Dopa. *N. Engl. J. Med.* **280**, 337-345, 1969.
3. Mones, R.J., Elizan, T.S. and Siegel, G.J.: Analysis of L-Dopa induced dyskinesias in 51 patients with Parkinsonism. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **34**, 668-673, 1971.
4. Hughes, R.C., Polgar, J.G., Weightman, D. and Walton, J.N.: L-Dopa in Parkinsonism and influence of previous thalamotomy. *Br. Med. J.* **1**, 7-13, 1971.
5. Ungerstedt, U.: Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. *Acta physiol. scand. Suppl.* **367**, 69-93, 1971.
6. Klawans, H.L., Ilahi, M.M. and Ringel, S.P.: Toward an understanding of the pathophysiology of Huntington's chorea. *Confin. Neurol.* **33**, 297-303, 1971.
7. Klawans, H.L. and Weiner, W.J.: Human extrapyramidal disorders. In *Models of Human Neurological Diseases*, ed. H.L. Klawans, Excerpta Medica, Amsterdam, pp.1-38, 1974.
8. Barbeau, A.: Biochemistry of Huntington's chorea. In *Advances in Neurology*, Vol. 1, ed. A. Barbeau, T.N. Chase, G.W. Paulson, Raven Press, New York, pp. 473-516, 1973.
9. Sourkes, T.L. and Poirier, L.J.: Neurochemical bases of tremor and other disorders of movement. *Canad. Med. Asso. J.* **94**, 53-60, 1966.
10. Liles, S.L. and Davis, G.D.: Athetoid and choreiform hyperkinesias produced by caudate lesions in the cat. *Science.* **164**, 195-197, 1969.
11. Cools, A.R.: Athetoid and choreiform hyperkinesias produced by caudate application of dopamine in cats. *Psychopharmacologia (Berl.)* **25**, 229-237, 1972.
12. Murphey, D.L. and Dill, R.E.: Chemical stimulation of discrete brain loci as a method of producing dyskinesia models in primates. *Exp. Neurol.* **34**, 244-254, 1972.
13. Battista, A.F., Goldstein, M. and Ogawa, M.: Production of involuntary movements by L-Dopa in monkeys with tegmental lesions. *Exp. Neurol.* **33**, 566-575, 1971.
14. Goldstein, M., Battista, A.F., Ohmoto, T., Anagnoste, B. and Fuxe, K.: Tremor and involuntary movements in monkeys: Effect of L-Dopa and of a dopamine receptor stimulating agent. *Science* **179**, 816-817, 1973.
15. Goldstein, M., Battista, A.F. and Miyamoto, T.: Modification of involuntary movements by centrally acting drugs. In *Advances in Neurology*, Vol. 9, ed. D. Calne, T.N. Chase, and A. Barbeau, Raven Press, New York, pp. 299-305, 1975.
16. Ng, L.K.Y., Gelhard, R.E., Chase, T.N. and MacLean, P.D.: Drug-induced dyskinesia in monkeys: a pharmacologic model employing 6-hydroxydopamine. In *Advances in Neurology*, Vol. 1, ed. A. Barbeau, and G.W. Paulson, Raven Press, New York, pp. 651-655, 1973.
17. Ward, A.A., McCulloch, W.S. and Magoun, H.W.: Production of an alternating tremor at rest in monkeys. *J. Neurophysiol.* **11**, 317-330, 1948.
18. Poirier, L.J.: Experimental and histological study of midbrain dyskinesias. *J. Neurophysiol.* **23**, 534-

- 551, 1960.
19. 大本堯史：サルにおける実験的振戦と舞蹈病様不随意運動。神経進歩, 19, 188-199, 1975.
  20. Snider, R.S. and Niemer, W.T. *A Stereotaxic Atlas of the Cat Brain*. The University of Chicago Press, Chicago, 1961.
  21. Perry, T.L., Hansen, S. and Kloster, M.: Huntington's chorea. Deficiency of  $\gamma$ -amino-butyric acid in brain. *N. Engl. J. Med.* 288, 337-342, 1973.
  22. Anden, N.E., Roos, B.E. and Werdnius, B.: Effects of chlorpromazine, haloperidol and reserpine on the levels of phenolic acids in rabbit corpus striatum. *Life Sci.* 3, 149-158, 1964.
  23. Carrea, R.M.E. and Mettler, F.A.: Function of the primate brachium conjunctivum and related structures. *J. Comp. Neurol.* 102, 151-322, 1955.
  24. Poirier, L.J. and Sourkes, T.L.: Influences of the substantia nigra on the catecholamine content of the striatum. *Brain* 88, 181-192, 1965.
  25. Goldstein, M., Anagnoste, B. and Battista, A.F.: The effects of ventromedial tegmental lesions on the biosynthesis of catecholamines in the striatum. *Life Sci.* 5, 2171-2176, 1966.
  26. Larochelle, L., Bedard, P., Boucher, R. and Poirier, L.J.: The rubro-olivo-cerebello-rubral loop and postural tremor in the monkey. *J. Neurol. Sci.* 11, 53-64, 1970.
  27. Bloom, F.E., Costa, E. and Salmoiraghi, G.C.: Anesthesia and the responsiveness of individual neurons of the cat to acetylcholine, norepinephrine and dopamine administered by microelectrophoresis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 150, 244-252, 1965.
  28. Bradley, P.B.: Synaptic transmission in the central nervous system and its relevance for drug action. *Int. Rev. Neurobiol.* 11, 1-56, 1968.
  29. Herz, A. and Zieglgänsberger, W.: The influence of microelectrostatically applied biogenic amines, cholinomimetics and procaine on synaptic excitation in the corpus striatum. *Int. J. Pharmacol.* 7, 221-230, 1968.
  30. McLennan, H. and York, D.H.: The action of dopamine on neurones of the caudate nucleus. *J. Physiol.* 189, 393-402, 1967.
  31. Connor, J.D.: Caudate nucleus neurones: correlation of the effects of substantia nigra stimulation with iontophoretic dopamine. *J. Physiol.* 208, 691-703, 1970.
  32. York, D.H.: Possible dopaminergic pathway from substantia nigra to putamen. *Brain Res.* 20, 233-249, 1970.
  33. Feltz, P. and Albe-Fessard, D.: A study of an ascending nigro-caudate pathway. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.* 33, 179-193, 1972.
  34. Von Voigtlander, P.E. and Moor, K.E.: The release of H<sup>3</sup>-dopamine from cat brain following electrical stimulation of the substantia nigra and caudate nucleus. *Neuropharmacology* 10, 733-741, 1971.
  35. Korf, J., Grasdijk, L. and Westerink, B.H.: Effects of electrical stimulation of the nigrostriatal pathway of the rat on dopamine metabolism. *J. Neurochem.* 26, 579-584, 1976.
  36. Liles, S.L. and Davis, G.D.: Interrelation of caudate nucleus and thalamus in alteration of cortically induced movement. *J. Neurophysiol.* 32, 564-573, 1969.
  37. Liles, S.L. and Davis, G.D.: Electrocortical effects of caudate stimulation which alter cortically induced movement. *J. Neurophysiol.* 32, 574-582, 1969.
  38. Forman, D. and Ward, J.W.: Responses to electrical stimulation of caudate nucleus in cats in chronic experiments. *J. Neurophysiol.* 20, 230-244, 1957.
  39. Laursen, A.M.: Movements evoked from the region of the caudate nucleus in cats. *Acta Physiol. Scand.* 54, 175-184, 1962.
  40. McLennan, H., Emmons, P.R. and Plummer, P.M.: Some behavioral effects of stimulation of the cau-

- date nucleus in unrestrained cats. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* **42**, 329–339, 1964.
41. Cools, A.R.: Chemical and electrical stimulation of the caudate nucleus in freely moving cats: The role of dopamine. *Brain Res.* **58**, 437–451, 1973.
  42. Buchwald, N.A. and Ervin, F.R.: Evoked potentials and behavior. A study of responses to subcortical stimulation in the awake, unrestrained animal. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.* **9**, 477–496, 1957.
  43. Wilburn, M.W. and Kesner, R.P.: Effects of caudate nucleus stimulation upon initiation and performance of a complex motor task. *Exp. Neurol.* **45**, 61–71, 1974.

**Neurophysiological study of the extrapyramidal system in cats**  
**Part 1 : Production of choreo-athetoid movements following**  
**electrical stimulation of the mesencephalic ventromedial tegmentum**  
**in freely moving cats**  
**Shigeo NAKAMURA**

Department of Neurological Surgery, Okayama University Medical School

(Director : Prof. A. Nishimoto)

An electrode was stereotaxically implanted in the mesencephalic ventromedial tegmentum (VMT) [A: 4 ~ 4.5, L: 2 ~ 2.5, H: -5.0 ~ -5.5] of each of ten cats. Subsequently two electrodes were placed in the rostromedial [A: 14 ~ 15, L: 4 ~ 5, H: 4 ~ 5] and anteroventral [A: 17 ~ 19, L: 4 ~ 5, H: 4 ~ 5] parts of the head of the ipsilateral caudate nucleus (CN).

Four or five days later the VMT was electrically stimulated in three cats to induce behavioral changes which apparently resembled human athetoid and choreiform movements. Square pulse current was 2 — 10 volt, 0.5 — 1.0 msec in duration and 20 — 100/sec in frequency.

- 1) The results of high frequency stimulation of the VMT were as follows.
  - 1 Arrest of all kinds of voluntary movements, and ipsilateral miosis with adduction were observed immediately after the start of stimulation.
  - 2 Turning or circling to the opposite side, elevation or choreo-athetoid movements of contralateral forelimb, and licking or chewing followed two to four seconds later. These movements continued during the electrical stimulation and lasted even after cessation of the stimulation.
  - 3 Vegetative phenomena such as tachycardia or urination were also seen occasionally.
- 2) Decapitation was performed after irrigation of the brain by 10% formalin. Histological study revealed that the tip of the electrode was situated in the VMT containing the dorso-medial part of the substantia nigra.
- 3) High frequency stimulation of the VMT led to numerous firing of neurons of the rostromedial part of the ipsilateral CN, which lasted for several seconds after cessation of the stimulation. Electrical stimulation of the rostromedial part of the CN induced choreo-athetoid movements and turning, which were quite similar to those produced by stimulation of the VMT.
- 4) Additional CN stimulation altered the involuntary movements induced by stimulation of the VMT. Namely, stimulation of the rostromedial part of the CN increased both choreo-athetoid movements and turning in cats. On the other hand, stimulation of the antero-ventral part of the CN decreased them in cats.
- 5) Finally, turning and circling induced by the VMT stimulation intensified following parenteral administration of L-Dopa, and diminished with haloperidol.

These results suggest that the nigrostriatal dopaminergic system plays an important role in the production of circling and choreo-athetoid movements. Especially, the caudate neurons which fired abnormally following repetitive VMT stimulation might be a trigger of these movements.