<原著>

黒質の老化に関する研究

— 特に Marinesco 小体について —

平井俊策* 森松光紀 村松 睦** 江藤文夫*** 吉川政己

<要約> Marinesco 小体は、黒質や青斑核の神経細胞核内に出現する好酸性の核内小体で、肝脳疾患々者や老人に認め易いといわれているが、まだ研究も少なく、その本態も不明である。今回われわれは、80例の剖検脳の黒質について、本小体の出現と加齢ならびに基礎疾患との関係を検討し、次の結果を得た。

- 1) 黒質メラニン含有細胞数は、加齢に伴って有意に直線的に減少した。
- 2) 黒質メラニン含有細胞の核内小体は、好酸性小体と好塩基性小体とに大別出来、前者は3亜型、後者は2亜型に区別出来た。両者は密接に関係すると考えられるが、Marinesco の原著に従い、好酸性小体のみを Marinesco 小体とよぶのが妥当と考えた。
- 3) Marinesco 小体は40歳頃より出現しはじめ、50歳以後の例では量的相異はあっても全例にこれが認められた。また、その出現量は加齢とともに有意に直線的に増加した。
- 4) 肺気腫ないし肺線維症と臨床的に診断され剖検においてもこれが確認された例では、同じ年齢の対象に比し Marinesco 小体の出現量が有意に多かった。
- 5) 全例の中から、上記の肺疾患と、従来、本小体が増加すると報告されている肝性脳症例を除いた症例について、本小体の出現量と年齢との関係を再検討したが、やはり Marinesco 小体は加齢に伴って有意に直線的に増加した。
- 6) 以上の点から、Marinesco 小体は、lipofuscin などと同様に、生理的老化性変化とみなされるべきであるが、ある種の肺疾患や肝性脳症の際に出現量がさらに増加するものと考えた。

1. はじめに

Marinesco 小体は、1902年 Marinesco が脳の黒質や青斑核の神経細胞内に見出した好酸性の核内小体で、白木ら³⁾はこれが肝脳疾患において出現頻度が高いことを報告し、石井ら³⁾、Yuen⁴⁾ らならびに著者の一人平井⁵⁾は、その出現頻度が加齢と共に高くなることを報告している。今回は年齢との関係についてより詳しく検討すると共に、基礎疾患との関係をも併せて検討したので、その結果を報告する。

2. 材料ならびに方法

東大病院老人科、群馬県榛名荘病院ならびに一部東京都監察医務院における無選択的剖検例中、ハーキンソン病の臨床診断を受けていた者を除く80例を対象とした。各例の脳は、すべて四丘体の上丘と下丘の間を通る水平断を行ない、下丘側断面における10μmのパラフィン切片を作り、ヘマトキシリン・エオジン染色を行なった。左右それぞれの黒質における Marinesco 小体の出現数を一枚の標本についてすべて数え、これを同じ標本中の核が明瞭に認められるメラニン含有黒質細胞の総数で割ってその百分率をもって出現率とした。同一人については、左右それぞれの出現率の平均をもって、その症例の Marinesco 小体出現率とした。なお、1この細胞核内に2以上の Marinesco 小体を認める場合もあったが、これらは1こととしてではなく、すべてその Marinesco 小体の実数を数えた。また Marinesco 小体にはいくつ

* S. Hirai M., Morimatsu: 群馬大学医学部リハビリテーション医学研究施設兼神経内科

** A. Muramatsu: 榛名荘病院

*** F. Eto, M. Yoshikawa: 東京大学医学部老年病学教室

受付 1976. 5. 17

かの型があるが、今回は **Marinesco** の原著に従い好酸性小体のみを本小体として扱った。従って後述の私共の分類におけるⅠ、Ⅱ、Ⅲ型のみを **Marinesco** 小体として取り上げ、好塩基性のⅣ、Ⅴ型については今回除外した。またⅡ型については好酸性部分のみを1こととして数えた。

3. 結 果

まず、黒質メラニン含有細胞総数と年齢との関係であるが、上述の条件下における左右それぞれの総細胞数を数えて平均し、年齢との関係で示すと図1の如くである。この図に示す如く、老人では個体差が大となるが年齢に伴い総細胞数は減少し、この間に負の一次回帰関係がみられ、一次回帰項は1%以下の危険率で有意である。

次に **Marinesco** 小体の中に種々の型のものがみられるので、これを次の3型に分けた。Ⅰ型(図2～A)は、全体の7割ほどを占めるもっとも典型的な **Marinesco** 小体で、エオジン好性の均質、無構造の大部分円型、時に楕円型の小体である。これは核小体よりも小さいことも大きいこともある。Ⅱ型は、このⅠ型の中あるいはその辺縁に好塩基性のリング状構造が認められるもので、著者の1人平井が以前二重構造を示す **Marinesco** 小体として発表したものである(図2～B)。好酸性部分と

好塩基性部分との相対的位置関係により種々の亜型が認められる。Ⅲ型は好酸性小体を横切って白い線条が認められるもので、池田⁶⁾のいうⅣ型に相当し、まれに認められる型である(図2～C)。以上のほかに安楽⁷⁾により報告されている好塩基性リング(Ⅱ型における好塩基性部分のみが独立してみられるもの(図2～D)、好塩基性小体もみられるが(図2～E)、今回は先に述べた如く好酸性小体のみを対象とした。

さて、基礎疾患の如何にかかわらず **Marinesco** 小体の出現率と年齢との関係を求めてみると図3の如くなる。この小体は40歳以前には認め難く、以後は個体差はあるものの加齢と共に有意に増加する。

ところで、この小体は肝脳疾患で出現率の増すことが知られているが、他の疾患との関係についてはよく知られていないので、今回の対象患者の基礎疾患との関係について検討した。すなわち、たとえ加齢に伴って出現率が増加するようにみえても、もし特定の疾患との関係が深く、しかもその疾患が老人に多い場合には、加齢による直接の影響ではなくその疾患を介しての増加ということになってしまうからである。これら基礎疾患との関係を検討した結果、脳血管障害、癌、高血圧、心筋硬塞、リウマチ様関節炎などの老人病との間には関係がみられなかったが、肺気腫あるいは肺線維症と臨床的に診断され剖検で確認された症例において **Marinesco** 小体出現

図1 加齢にともなう黒質メラニン含有細胞の減少

図2A マリネスコ小体Ⅰ型，エオジン好性，均質，無構造↓印

図2B マリネスコ小体Ⅱ型，Ⅰ型の中に好塩基性のリング状構造が認められる↑印

図2C マリネスコ小体Ⅲ型，白い線条物で2つに仕切られている↑印

図2D 核内小体Ⅳ型すなわち塩基性リングを示す，↑印そばに核小体を認める，

図2E 核内小体Ⅴ型すなわち好塩基性小体を示す，内部に車軸様構造を認める，↑印そばに核小体が見られる

図2 黒質細胞核内小体の各型

図3 マリネスコ小体の出現量と加齢の関係、加齢と共に有意に出現量が多くなる。

図4 マリネスコ小体の出現量と加齢の関係、肺気腫・肺線維症、肝性脳症を除いてもやはり加齢と共に有意に出現量が多くなる。

表 1 肺気腫, 肺線維症を有する例では同一年代の対象に比し, マリネスコ小体が多く出現することを示す.

	例 数	年 齢	Marinesco 小体出現率
肺気腫および肺線維症症例	16	52~87才 (平均73.8才)	14.0± 6.7
上記症例および肝性昏睡例を除く50~80才代の症例	47	53~88才 (平均73.2才)	8.4± 5.8

P<0.01

表 2 黒質細胞核内小体の分類

私共の分類		池田の分類		安楽らの分類	
黒質細胞核内小体	マリネスコ小体	I 型	I 型	マリネスコ小体	I 型
	II 型	II 型	II 型	I 型とヘマトキシリン好性リングの重なり?	
	III 型	IV 型	IV 型		
	IV 型	III 型	III 型	ヘマトキシリン好性リング	II 型
	V 型	V (?) 型	V (?) 型	ヘマトキシリン好性小体	III 型

率の高い傾向をみたので, さらに詳しく検討した. すなわち, この80例中, 肺気腫ないし肺線維症と診断されたものは16例あり, その年齢分布は52~87歳, 平均年齢73.8歳, この群における Marinesco 小体出現率は14.0%であった. 一方, この16例と一例の肝性昏睡を除く残りの症例中50~80歳代の症例は47例で, 平均年齢は73.2歳であったが, Marinesco 小体の出現率は 8.4%であった. この両群におけるこの小体の出現率の差は 1%以下の危険率で有意である (表 1).

では, 加齢に伴うこの小体の出現率の増加は, 老人にかかる肺疾患が多いことによる二次的なものであろうか. この点を検討するために, 肺気腫ないし肺線維症の16例と肝性昏睡の1例を除く残りの63例全部について, 年齢との関係を再検討した. その結果を図 4 に示す. 図

3と比較しても明らかな如く, これら17例を除いても Marinesco 小体の出現率と年齢との関係は殆んど変らない. 一方, 16例の肺疾患々者内では, この小体の出現率と年齢との間に有意の関係は認められなかった.

4. 考 案

黒質細胞核にみられる小体について安楽ら⁷⁾⁸⁾は, Marinesco の記載した好酸性小体以外に好塩基性リングと小体があることを報告した. これらは, ほとんどの場合核小体よりも小さく, しばしば好酸性小体の中, あるいはこれに重なったような形で認められる. 好酸性小体の中にみられたものを, 私共⁹⁾はかつて二重構造を呈する Marinesco 小体とよび, 好塩基性の構造物が Marinesco 小体内より生成されるものと推定した. これに対し安楽らは好塩基性リングが単独でも出現することから, このように見えるものは Marinesco 小体に偶然好塩基性リングが重なったものと考えている. 一方, 最近池田は⁶⁾, ニホンザルにおける Marinesco 小体の研究において, ヒトと同様の種々の亜型を認め, 好塩基性リングをも含めて核内小体を広く Marinesco 小体とよび, 5型に分類し電顕的検索を行なっている. 上記の二重構造を示す Marinesco 小体については, 好酸性の部分は直径 200~450Å の顆粒より成り, 好塩基性リングはこれよりも電子密度の高い顆粒から出来ており, その内部は短い線維状部分より成ることを示している. そして二重構造をとる小体には, その両者がみられること, またこれらはそれぞれ独立してもみられることを報告している. 光顕的にも好塩基性リングは, 好酸性小体の中, あるいはこれと重なって存在することのほうが多い.

以上のような点から, 好塩基性リングは, 必ずしも好酸性小体由来とはいえないまでも, かなり密接な関係をもつものであり, 単に無関係なものが光顕上たまたま重なって見えたものとは考え難い.

ところで安楽の II 型は池田の III 型に相当し, 池田の V 型が安楽の III 型すなわち好塩基小体に相当するようであるが, 後者については必ずしも両者の関係についての記載が明らかでない. 池田は電顕上, 好塩基性リングがはっきりしたリング構造をとる場合と, 顆粒が内部まで及んでもはやリングとはいえないような構造をとるものまであることをみているが, 安楽の好塩基性小体がこの後者に相当するとも考えられる. 以上のように黒質メラニン含有細胞にみられる核内小体は種々の形態を呈し, 相互の関係につき不明の点が多いため混乱がある. 私共

は、好塩基性リング、好塩基性小体とも好酸性小体と密接な関係をもつもの立場に立つが、両者の関係についてまだ不明の点が多いこと、ならびに、最初 *Marinesco* が報告したのが好酸性小体であったことを考慮し、好酸性小体のみを *Marinesco* 小体とよび、今回は好塩基性小体と分けて扱った。私共の分類と、池田、安楽らのそれと対比して表2に示す。

さて、この狭義の *Marinesco* 小体に関する限り、今回の私共の検索では加齢と共に有意に増加し、また肺気腫、肺線維症などの肺疾患でも増加することが明らかとなった。また加齢にともなう増加が疾患を介しての二次的なものでないことは、これら肺疾患を除いた残りの群についてみても、殆んど同様な年齢との関係が認められることから明らかである。この小体は、肝脳疾患の際にも増加することは白木ら²⁾が既に報告し、私共の症例でも一例の肝性昏睡で死亡した例において著しく増加していた。肺や肝の疾患の際に、何故にこの小体が増加するのかその機序は不明であるが、いずれの疾患でも極端な場合には、肺性脳症あるいは肝性脳症とよばれる神経症状をひき起こすことのあることが注目される。肝性脳症においては、特にその一型である *portal-systemic encephalopathy* においては、アンモニアがその神経症状の発現に大きく関与していると考えられており、アンモニアは結局は脳の *histotoxic anoxia* をひき起こすものと思われる。一方、肺性脳症においては、*hypercapnea* と *hypoxemia* とがその原因として重要視されている。このような点から考えると、両者に共通するものとして何らかの *anoxia* の影響を考えることも出来るが、一方臨床症状からみると *hypercapnemic encephalopathy* と *hepatic encephalopathy* の両方に共通に認められる神経症状として *flapping tremor* ないし、その他の型の *tremor* があることに気づく。黒質という部位を考えに入れると、*Marinesco* 小体が著しく増加した場合には何らかの神経症状を呈することも考えられ、老人、肝性脳症、肺性脳症に共通してよくみられる神経症状として、錐体外路症状とくに *tremor* との関係が今後更に詳しく検討されなければならないであろう。しかし、これはあくまでこの小体が著しく増加した場合に *tremor* との関係が問題になるということであって、ある特定の神経疾患とこの変化とが密接に結びつくとは考え難い。何故ならば、量的問題を別とし出現頻度からのみいえば、50歳を過ぎた例では全く神経症状のみられなかった例においても、この小体が例外なく出現しているからである。また

量的にみると、これは加齢と共に直線的に増加しており、かかる点から *lipofuscin* と同様に生理的老化性変化に入れるべきものとする。また今回は黒質のみについて検討したが、既に *Marinesco* は青斑核にもこれを認め、わが国でも安楽らがこれを認めている。さらに Wolf と Orton⁹⁾ はメラニン含有細胞以外の神経細胞にもこれがみられると報告しているが、その後これに関する詳しい検討はまだみられない。私共は、組織化学的検討から、この小体が *neuromelanin* と密接な関係をもつものと考えている⁵⁾が、かかる点から黒質と似た性質をもつ諸核において今後類似の小体が見出される可能性があり、この本態を知るためにも、今後詳しく研究されるべき課題と思われる。

5. 結 論

パーキンソン病を除く種々の疾患で死亡した80例の剖検例の脳黒質について、黒質メラニン含有細胞数の加齢に伴う変化、*Marinesco* 小体の出現頻度、出現量（ここでは半定量的な出現率として求めた）と加齢ならびに基礎疾患との関係などにつき検討し、次の結果を得た。

1) 黒質メラニン含有細胞は、加齢と共に有意に直線的に減少する。

2) *Marinesco* 小体は40歳頃より出現しはじめ、その量は加齢とともに有意に直線的に増加する。

3) 肺気腫、肺線維症を有していた例では、同年代の対象例に比し、有意に *Marinesco* 小体出現量が増加する。

4) 全症例中、肺気腫、肺線維症ならびに肝性昏睡例を除いた症例について年齢との関係を再検討したが、やはり *Marinesco* 小体は加齢にともなう有意な直線的増加を示した。

5) 以上の点から、*Marinesco* 小体は *lipofuscin* などと同様に生理的老化性変化の範疇に入れ得る変化と考える。

文 献

- 1) *Marinesco, G.*: Sur la présence des corpuscules acidophiles paranucléolaires dans les cellules du locus niger et du locus coeruleus. *C.R. Acad. Sci.*, **135**: 1000, 1902.
- 2) *Shiraki, H. and Yamamoto, T.*: Histochemical aspects of hepatocerebral diseases. 神経進歩, **5**:

- 73, 1960.
- 3) Ishii, T. and Hamada, S.: Histological and histochemical studies on the eosinophilic intranuclear inclusions of the pigmented cells of the substantia nigra. 神経進歩, **5**: 111, 1960.
 - 4) Yuen, P. and Baxter, D.W.: The morphology of Marinesco bodies (paranucleolar corpuscles) in the melanin-pigmented nuclei of the brainstem. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., **26**: 178, 1963.
 - 5) 平井俊策: 老人性脳退行変性の組織化学—黒質の老化を中心として, 神経進歩, **12**: 845, 1968.
 - 6) 池田研二: ニホンザルにおけるマリネスコ小体の研究—ヒト マリネスコ小体との比較—, 精神神経誌, **76**: 778, 1974.
 - 7) 安楽茂己ほか: 黒核のメラニン含有神経細胞核入封入体に関する研究 (第1報). 脳神経, **21**: 89, 1969.
 - 8) 安楽茂己ほか: 黒核のメラニン含有神経細胞核入封入体に関する研究, 付青斑核神経細胞核内封入体について (第2報). 脳神経, **22**: 59, 1970.
 - 9) Wolf, A. and Orton, S.T.: The occurrence of intranuclear inclusions in human nerve cells in a variety of diseases. Bull. Neurol. Inst. N.Y., **2**: 194, 1932.

Abstract

Aging of the Substantia Nigra
With special reference to the Marinesco body

Shunsaku Hirai, M.D.*, Mitsunori Morimatsu, M.D.*, Atsushi Muramatsu, M.D.**,
 Fumio Etō, M.D.*** and Masaki Yoshikawa, M.D.***

The Marinesco body, first described by Marinesco in 1902, is an acidophilic intranuclear body in the neurons of the substantia nigra and the locus coeruleus. In Japan, Shiraki pointed out the occurrence of these bodies in hepatic encephalopathy in 1960. Since his report, some observations have been made on the close relationship between these bodies and ageing. However, there have as yet been relatively scarce literatures concerning the Marinesco body.

The purpose of this study was to determine more quantitatively the correlation of the Marinesco bodies, age of the patients and the underlying diseases.

Ten μ thick cross sections were prepared through the brainstems of 80 randomly chosen autopsied materials at the level between the superior and the inferior colliculi and stained with hematoxylin and eosin.

In each cross section, the total numbers of the pigmented neurons in the substantia nigra and of the

Marinesco bodies in their nuclei were counted. The frequency of appearance of the inclusions in each case was expressed as per cent of the total number of the pigmented neurons in the same preparation.

The results were as follows:-

- 1) Melanin-pigmented neurons in the substantia nigra decreased significantly with advancing age.
- 2) Intranuclear bodies in the pigmented neurons could be classified into two groups. Group I bodies were acidophilic, while group II bodies were basophilic. Therefore, only group I bodies were designated as the Marinesco bodies, which could further be divided into three types according to their morphological characteristics.
- 3) The Marinesco bodies could not be found in cases before the age of 40 and they showed significant linear increase with aging.
- 4) The Marinesco bodies were more numerous in patients with pulmonary emphysema or pulmonary fibrosis than those found in patients of comparable age without these diseases. The difference in the numbers of these bodies between these two groups was statistically significant ($p < 0.01$).

*Institute of Neurology and Rehabilitation, Gunma University School of Medicine.

**Harunaso Hospital.

***Department of Geriatrics, Faculty of Medicine, Tokyo University.