<原 著>

黒質の色素神経細胞と非色素神経細胞の比率 —正常加齢と錐体外路系疾患における検討—

大野 大二¹⁾³⁾ 水谷 俊雄¹⁾ 嶋田 裕之²⁾ 勝沼 英宇³⁾

<要 約> 黒質の色素神経細胞（以下 PN と略す）数と非色素神経細胞（以下 NN と略す）数の比率（PN/NN 比）と加齢の関係を明らかにするために、32歳から106歳までの正常加齢群45例を計測学的に調べた。その結果、PN、NN の絶対数は加齢に伴って減少していたが、PN/NN 比はほぼ一定（4.8）で、加齢との相関は認められなかった。一方、パーキンソン病（以下 iPD と略す）15例、孤発性 OPCA（以下 MSA と同義に扱う）10例、進行性核上性麻痺（以下 PSP と略す）5 例について調べた結果、iPD と MSA における PN/NN 比はほぼ同じであったが、iPD では PN のみ減少し、MSA では NN に比べて PN の減少が大きかった。一方、PSP では PN、NN がとも減少するために PN/NN 比の低下は僅かであった。正常加齢群における PN/NN 比が加齢による影響をほとんど受けないことは、絶対数の減少があってもバランスが保たれることを示唆するもので、加齢に伴う錐体外路症状を考える上で重要な所見であると考えられた。また、NN の出力系は脳幹被蓋や視床に向うので、PSP に代表される、NN の減少を伴う橋被蓋の萎縮は精神症状の出現との関係で注目された。

Key words : 黒質, 色素神経細胞, 非色素神経細胞, 加齢, 錐体外路系疾患

緒 言

中脳黒質には主に黒質緻密部にあるメラニン色素含有神経細胞（以下 PN と略す）と主に黒質網様部にあるメラニン色素を持たない非色素性神経細胞（以下 NN と略す）がある。PN については幾つかの定量的研究結果が報告されているが、加齢との関係における NN の定量的研究はほとんどなされておらず、専ら特定の疾患で行われているのみである。解剖学的には PN と NN は密接にシナプスを形成しており¹⁾、両者と加齢の関係を知らなくては、正常加齢の一側面を明らかにするとともに、黒質を障害する疾患の病態を理解する上で極めて重要である。特に今回我々は PN と NN の比率（以下 PN/NN 比と略す）が加齢とともにどのように変化するかについて定量的研究を行い、興味ある結果を得た。また黒質を障害する疾患、特発性パーキンソン病（以下 iPD と略す）、進行性核上性麻痺（以下 PSP と略す）、孤発性 OPCA（MSA と同義として扱う²⁾）についても同様の検索を行い、正常加齢と比

較検討した。

方 法

正常加齢群は、神経学的および神経病理学的に異常がない32歳から106歳までの45症例である。病的対象例として、臨床的および病理学的に診断された iPD 15例（54歳から91歳まで平均74.6歳）、孤発性 OPCA 10例（49歳から70歳まで平均57.0歳）、PSP 5 例（63歳から72歳まで平均68.6歳）を検討した（表1）。また各疾患に対する対照群は、正常加齢群45症例より各疾患の年齢にほぼ一致する症例を選んだ。

方法は、10%ホルマリン固定後の脳幹部を水平断し、中脳の両側動眼神経核、動眼神経線維束および赤核中央部を含むレベルの切片をパラフィンに包埋し、10 μ に薄切後、Klüver-Barrea 染色をした。

黒質の範囲は Olszewski と Baxter ら³⁾による方法によって決定し、左右の黒質内にある核小体を持ったすべての PN および NN をそれぞれ数えた。また正常対照例11例について、厚さ100 μ 間隔で10 μ 切片3枚を別々に計測し、その平均値を算出した。次に10 μ 切片1枚について計測した数値を前述の平均値と比較し、両者に有意差がないことを確認した。その上で各例について10 μ 切片1枚について PN 数と NN 数を計測した。次に PN 数と NN 数の比率（PN/NN 比）を各例

1) D. Ohno, T. Mizutani : 東京都老人総合研究所神経病理学部門

2) H. Shimada : 東京都老人医療センター病理

3) H. Katsunuma : 東京医科大学老年科

受付日 : 1990. 7. 24, 採用日 : 1990. 10. 12

表1 対象例(正常加齢群, iPD, MSA, PSP)

正常加齢群						
症例数	男	女	平均年齢	色素神経細胞数	非色素神経細胞数	PN/NN 比
45	29	16	72.8±19.0	845.9±305.9	176.8±56.5	4.8±1.1

iPD とその正常対照例							
症例数	男	女	平均年齢	色素神経細胞数	非色素神経細胞数	PN/NN 比	
iPD	15	6	9	74.6±10.6	253.8±215.3	196.3±75.7	1.3±1.0
正常対照	37	22	15	74.0±12.1	828.2±290.1	181.0±70.6	4.7±1.0

MSA とその正常対照例							
症例数	男	女	平均年齢	色素神経細胞数	非色素神経細胞数	PN/NN 比	
MSA	10	5	5	57.0±7.2	198.2±109.6	134.3±76.2	1.7±1.0
正常対照	14	11	3	58.7±6.6	920.1±253.7	182.9±59.5	5.2±1.1

PSP とその正常対照例							
症例数	男	女	平均年齢	色素神経細胞数	非神経色素細胞数	PN/NN 比	
PSP	5	2	3	68.6±3.8	392.4±264.3	112.2±62.9	3.3±1.1
正常対照	11	8	3	67.5±6.2	831.3±289.2	181.4±81.0	4.8±0.8

について計算した。

なお統計学的検定には、計測値を平均値±標準偏差で表し、t-検定を用い、p 値0.05未満を有意と判定した。

成 績

1. 正常対照群

1) PN, NN ともに加齢に伴って神経細胞数の減少が見られた。特に PN では30歳代から90歳代までの間、NN でも30歳代から80歳代までの間、各年齢と各細胞数との間に有意に負の相関が認められた (PN, $Y=1615.2-11.0X$, $\gamma=-0.58$, $p<0.001$) (NN, $Y=295.2-1.8X$, $\gamma=-0.48$, $p<0.01$)。また PN では100歳以上で、NN では90歳以上で細胞数が増加していた。次に PN について30歳代と80歳代を比較すると、30歳代の平均細胞数は1,412.7±303.5(平均値±標準偏差)であるが、80歳代では728.4±166.5で、約48.4%の減少をしていた ($p<0.01$)。NN についてみると、30歳代の平均値は267.3±40.1、80歳代の平均値は150.3±49.6で、約43.8%の減少をしていた($p<0.01$) (図1, 図2)。

2) PN と NN の比率 (PN/NN 比) は平均約4.8で、年齢との相関は認められなかった(図3)。また30歳代の PN/NN は5.3±0.6、80歳代の PN/NN 比は5.0±0.7で、若干比率の減少傾向がみられたが、統計学的には両者に有意差は認めなかった。

図1 正常加齢群の年齢と色素神経細胞 (PN) 数の関係

2. 病的対照群

1) iPD 例の PN 数の平均値は253.8±215.3で、正常対照群の平均値828.2±290.1に比べて、約31%に減少していた ($p<0.001$)。しかし、NN 数の平均値は

図2 正常加齢群の年齢と非色素神経細胞(NN)数の関係

196.3 ± 75.7で、正常対照群の181.0 ± 70.6と有意差を認めなかった。iPDのPN/NN比は1.3 ± 1.0で、正常

図3 正常加齢群の年齢とPN/NN比の関係

対照群の4.7 ± 1.0に比べて有意に低下していた ($p < 0.001$) (図4)。

2) 孤発性OPCAでは、PN数(198.2 ± 109.6)、NN数(134.3 ± 76.2)ともに正常対照群(PN = 920.1 ± 253.7; NN = 182.9 ± 59.5)に比べて有意に減少し(PN, $p < 0.001$, NN, $p < 0.05$)、特にPNの減少が大きかった。PN/NN比は1.7 ± 1.0で、正常対照群(5.2 ± 1.1)に比べて有意に減少した($p < 0.001$) (図5)。

図4 iPDと正常対照群のPN, NNおよびPN/NN比の比較

図5 MSA と正常対照群の PN, NN および PN/NN 比の比較

3) PSP では PN 数 (392.4 ± 264.3) は正常対照群 (831.3 ± 289.2) に比べて有意に ($p < 0.01$) 減少していた。NN 数 (112.2 ± 62.9) も正常対照群 (181.4 ± 81.0) に比べて有意に ($p < 0.05$) 減少していた。また PN/NN 比 (3.3 ± 1.0) は正常対照群 (4.8 ± 0.8) に比べて有意 ($p < 0.01$) に減少していた (図6)。

考 察

高齢者ほど肉眼的に黒質の色が薄くなることはよく経験することである。形態計測学的研究でもそれを裏付ける結果が報告されており、PN 数が加齢とともに減少する。報告者によって多少数値が異なるが、20歳代に比べて80歳代では30~40%減少する。我々の今回の研究でも加齢とともに減少する結果が得られた。これは McGee⁴⁾、大友⁵⁾や平井⁶⁾などの結果とほぼ一致する。ただ、90歳以降では逆に増加した。これについては、一つには組織の萎縮による影響が考えられ、そのために見かけ上細胞数が増加している可能性がある。しかしその一方で、いわゆる優秀老人についても考慮する必要がある。筆者らは100歳脳を報告しているが⁷⁾、検索例の約1/4はいわゆる優秀老人に該当する

もので、その形態学は概ね80歳に相当する。今回の黒質の検討にもそれらの症例が含まれており、PN や NN の増加はそれらを反映していると思われる。

しかし、我々の研究の主眼は PN/NN 比と年齢との関係を明らかにすることにある。PN/NN 比は特定の疾患では報告されているものの、正常加齢との関係を調べた研究は皆無に近い。我々の研究では、PN も NN も加齢とともに絶対数は減少するが、残存神経細胞の PN/NN 比は年齢とは無関係にほぼ一定の値を示すことが明らかになった。加齢とともに生じる神経細胞減少の機序は明らかではないが、少なくとも、PN と NN はバランスがとれた状態で減少すると考えられる。

黒質は緻密部と網様部に分けられ、メラニン色素を持った PN は主に緻密部に、色素を持たない NN は網様部に分布している。緻密部にはほとんど有髄線維はみられないが、網様部は逆に有髄線維束が豊富な場所である。PN と NN は電顕やゴルジ染色などから相互に極めて密なシナプス結合をしていると言われている。一方黒質と他の部位との線維連絡をみると¹⁴⁾、PN は黒質線条体路として線条体に出力線維を送ってい

図6 PSPと正常対照群のPN, NN およびPN/NNの比較

る。黒質へ入力する線維系としてはまず第1に線条体黒質路がある。第2は線条体から淡蒼球を経由して黒質に入る淡蒼球黒質路である。その他、視床下核などからも線維が入る。黒質の入力線維は網様部に終るが、NNにシナプスを作るという確実な証拠はまだ無い。しかし、PNとNNが密なシナプスを形成していることを考慮すれば、線条体→(淡蒼球)→黒質(PN→NN)→線条体という閉鎖回路が成立する。Bugianiらは被殻の大型と小型の神経細胞とその比率を調べ、加齢とともに絶対数は減少するが、比率は一定であったことを報告している⁸⁾。彼はこの比率が一定であることが臨床症状の発現を押さえているのではないかと考えている。この比率が壊れる最もよく知られた疾患がHuntington病である⁹⁾。黒質への最大の出力源である線条体でこのような加齢変化を示すとすれば、黒質のPN/NN比が一定していることはむしろ当然であるかもしれない。高齢者で錐体外路症状が出現するのはよく知られた事実であるが、前述の回路のなかで、少なくとも被殻と黒質の神経細胞が一定の比率を保つことは極めて重要な側面と考えられる。実際、我々の検索でもiPDでは比率が変化している。

一方、黒質のNNは視床(VA, VL, DM)、中脳、

上丘、橋被蓋などに投射していることが動物では知られている。この出力系のなかで最も注目されるものは橋被蓋への線維である。なぜならばPSPでは橋被蓋が特徴的に萎縮¹⁰⁾、線維性グリオセをみる。しかも本症では種々の精神症状や痴呆が出現し、最近では皮質下痴呆の代表的疾患とされているからである。我々の研究でもPSPではPNのみならずNNも高度に脱落することを数値で明らかにした。最近、Araiら¹¹⁾は、長時間にわたって意識混濁発作を繰り返した症例で、黒質網様部に出現したfoamy spheroid bodyをみている。この構造の由来は今後の検索に委ねられるが、PSPの臨床病理と重ね合わせると、網様部病変がなんらかの形で精神症状に関係する可能性は捨て切れない。iPDも皮質下痴呆に挙げられている。我々の研究ではNNの減少はコントロールと有意な差は認められなかったが、PakkenbergらによればNNも減少していたという¹²⁾。これについては我々も今後症例を重ねる必要があるが、彼らの症例の中に線条体黒質変性症(SND)が含まれていた可能性も否定できない。我々の結果でも孤発性OPCAのNNは確かに減少していた。Takedaらも同様の結果を報告している¹³⁾。筆者の一人、水谷は孤発性OPCAでも脳幹被蓋の萎縮がある

ことを強調している²⁾¹⁰⁾。今回は検索対象に入っていない遺伝性 OPCA では、被蓋の萎縮は PSP に匹敵する。OPCA でも様々な精神症状が出現するので、PSP と同様な意味において NN の減少が注目される。一方、視床 VL 核への出力は運動系に関係するかもしれない。なぜならば、VL 核には小脳歯状核、淡蒼球などからの線維が入るからである。なお皮質黒質路も網様部に入ると言われている。従って、皮質→黒質網様部→VL 核→皮質という回路も考えられる。NN→上丘系は眼球運動、とくに saccade に関係していると言われている。水谷は PSP と遺伝性 OPCA で上丘の下層の萎縮と astrocytosis があることを報告した¹⁴⁾¹⁵⁾。とくに PSP や Huntington 舞蹈病ではいわゆる slow saccade が出現することがあるが、その病理学的背景として黒質網様部→上丘→橋被蓋系を強調した^{16)~18)}。Hikosaka らは生理学的に尾状核→黒質網様部→上丘系を重視している¹⁹⁾。このように、黒質の PN と NN は、その役割は多岐にわたり、大脳と脳幹を連絡する極めて重要な中継点であることはもっと注目されるべきである。そのように黒質が位置付けられるとすれば、PN/NN 比が加齢の影響を受けずバランスが常に保たれるという事実は、加齢に伴う様々な精神・神経機能を考えるうえで常に考慮しなければならないと考えられる。

最後に、貴重な症例の検索を快諾いただいた、東京都神経科学総合研究所臨床神経病理学森松義雄先生、JR 東京総合病院検査科早川欽也先生に深謝の意を表します。

文 献

- 1) Carpenter MB, Sutin J: Human Neuroanatomy, 8th ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1983, p444—452.
- 2) 水谷俊雄: 小脳変性症の病理, 小脳の神経学, 伊藤正男, 祖父江逸郎, 広瀬源二郎 編, 医学書院, 東京, 1985, p246—267.
- 3) Olszewski J, Baxter D: Cytoarchitecture of the Human Brain Stem. Karger, Basel, 1954, p52—58.
- 4) McGee EG: Aging and neurotransmitter metabolism in the human brain. In: Alzheimer's Disease: Senile Dementia and Related Disorders. Aging Series, Vol 7, Katzman R, Terry RD, Bick KL, Raven Press, New York, 1978, p427—440.
- 5) 大友英一, 亀山正邦, 萬年 徹: 中脳の臨床病理学的研究—黒質と rigidity の関係を中心に—, 浴風園調査研究紀要 37: 57—63, 1965.
- 6) 平井俊策: 老年者脳退行変性の組織化学学, 神経進歩 12: 845—849, 1968.
- 7) Mizutani T, Shimada H: Neuropathological aspects of the centenarian brains: Study of 24 autopsy cases. Proceedings of the 4th International Psychogeriatric Association. Excerpta Medica (in press).
- 8) Bugiani O, Salvarani S, Perdelli F, Mancardi GL, Leonardi A: Nerve cell loss with aging in the putamen. Euro Neurol 17: 286—291, 1978.
- 9) Oyanagi K, Takeda S, Takahashi H, Ohama E, Ikuta H: A quantitative investigation of the substantia nigra in Huntington's disease. Ann Neurol 26: 13—19, 1989.
- 10) 佐藤順一, 水谷俊雄, 森松義雄: 脳幹の計測学的試み—橋上部での計画法の開発と応用, 脳神経 39: 163—168, 1987.
- 11) Arai N, Honda Y, Amano N, Yagishita S, Misugi K: Foamy spheroid bodies in the substantia nigra. J Neurol 235: 330—334, 1985.
- 12) Pakkenberg H, Body H: The number of nerve cells in the substantia nigra in paralysis agitans. Acta Neuropathol (Berl) 5: 320—324, 1965.
- 13) Takeda S, Ohama E, Oyanagi K, Ikuta H, et al: Substantia nigra and locus ceruleus in parkinsonism-dementia complex on Guam and olivopontocerebellar atrophy. In: Abstract of IXth International Congress of Neuropathology: Seitelberger F, Lassmann H, Jellinger K, Medizin Akademie, Viennea, 1982, p115—115.
- 14) 水谷俊雄, 小田雅也, 森松義雄, 佐藤順一: 脊髄小脳変性症に於ける眼球運動関連核の臨床病理. 臨床神経 23: 1004—1012, 1983.
- 15) 水谷俊雄, 佐藤順一, 森松義雄: 進行性核上麻痺に於ける眼球運動関連核に関する臨床病理学的検討. 臨床神経 25: 355—363, 1985.
- 16) 水谷俊雄: Slow eye movement を伴う遺伝性脊髄小脳変性症—眼球運動障害の神経病理学的背景—, 臨床神経 26: 166—174, 1986.
- 17) Mizutani T, Satoh J, Morimatsu Y: Neuropathological background of oculomotor disturbances in olivopontocerebellar atrophy with

special reference to slow saccade. Clin Neuropathol 7 : 53—61, 1988.

- 18) 水谷俊雄：歯状核系変性症における眼球運動障害の神経病理学的背景，とくに Slow Saccade について。神経進歩 34 : 68—77, 1990.

- 19) Hikosaka O, Wurtz RH : Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. II. Memory contingent visual and saccade responses. J Neurophysiol 49 : 1248—1268, 1983.

Abstract

Pigmented Neuron/Non-Pigmented Neuron Ratio of the Substantia Nigra in Relation to Ageing and Pathological Conditions

Daiji Ohno*,***, Toshio Mizutani*, Hiroyuki Shimada** and Hideyo Katsunuma***

Based on 45 normal cases aged from 32 to 106 years of age, a morphometric study revealed that, despite decrease in the number of both pigmented neurons (PN) and the non-pigmented neurons (NN) with advancing age, the ratio (PN/NN) did not change (4.8). It is well-known that both the substantia nigra and the striatum send fibers to each other. McGee demonstrated that the ratio of the number of large neurons to that of small neurons was constant, irrespective of different ages, although number of both neurons decreased with ageing. It was therefore apparent that this phenomenon in the putamen was the same as in the substantia nigra. It could be considered that “balanced depopulation of different neurons” in the nucleus of the strio-nigral

circuit contribute to support normal extrapyramidal functions. Additionally, the centenarian cases showed larger numbers of both PN and NN than younger case. It was likely that they could be classified as so-called “excellent” centenarians. On the other hand, idiopathic Parkinson's disease (15 cases) showed that while the same number of NN remained as in age-matched controls, PN showed marked depopulation. Olivopontocerebellar atrophy of the sporadic type (OPCA, 10 cases) and progressive supranuclear palsy (PSP, 5 cases) showed a decrease in number of both PN and NN. However, NN in PSP showed much more decrease than OPCA. NN sends fibers to the pontine tegmentum as well as the thalamus, and PSP shows marked atrophy of the brainstem tegmentum. In this connection, it was considered that marked decrease of NN in PSP could be related to tegmental atrophy.

key words: *substantia nigra, pigmented neuron, non-pigmented neuron, ageing, extrapyramidal disease*
(Jpn J Geriatr 28: 351—357, 1991)

* Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

** Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Medical Center

*** Department of Gerontology, Tokyo Medical College