

有機燐剤投与による脳内の免疫学的GABA陽性細胞に対する影響

小嶋 良宏, 関谷 治久, 石川 哲

北里大学医学部眼科学教室

要 約

有機燐剤中毒患者では、滑動性眼球運動および衝動性眼球運動が障害される。この原因を追求するために有機燐剤 fenthion を Wistar 系ラット(雄, 体重 180 g~200 g)に投与し、眼球運動に関係する脳内の核上性支配核である黒質網様体核, 上丘, および小脳皮質における GABA 陽性細胞の変化を免疫組織化学的手法を用いて研究した。Fenthion の投与量は 20 mg/kg/day で, 30 日間連続投与を行い, 投与前および投与第 6 日, 10 日, 14 日, 18 日, 22 日, 26 日, 30 日目のラットについて検討した。Fenthion による GABA 陽性細胞の抑制は, 小脳皮質が最も強く黒質網様体核, 上丘の順であった。また視覚系と関連する外側膝状体核, 視蓋前域核中の GABA 陽性細胞も抑制された。以上の結果から有機燐剤中毒患者における異常眼球運動の発生の原因に, 黒質網様体核, 上丘, 小脳皮質の GABA 陽性細胞の減少が関与することが分かった。(日眼会誌 97: 50-57, 1993)

キーワード: GABA 陽性細胞, 異常眼球運動, 有機燐剤中毒, 脳幹, ラット

The Effect of Organophosphorus Pesticide (Fenthion) on GABA-cells in the Central Nuclei

Yoshihiro Kojima, Haruhisa Sekiya and Satoshi Ishikawa

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University

Abstract

Organophosphorus pesticide (OP) produces abnormal eye movements. This is possibly due to an inhibition of central cholinergic neurons as well as GABAergic neurons. Using anti-GABA-antibody, the authors studied the effect of OP on GABA-positive cells in the central nervous system. Fenthion (dimethyl 4-methylthion-m-tolyl-phosphorothionate, 20 mg/kg body weight), was given subcutaneously to the dorsal portion of Wistar rats for 30 days. After staining, the number of GABA-positive cells were counted at the superior colliculus (SC), the cerebellum, and the substantia nigra reticularis (SNR) on day 6, 10, 14, 18, 22, 26 and 30 respectively. The number of GABA-positive cells reduced in the cerebellum, SNR and SC decreasing remarkably after the initiation of fenthion administration. The number of GABA-positive cells also decreased in lateral geniculate nucleus and pretectal nuclei. Those results suggest that the reduction of GABA-positive cells produces abnormal eye movements in human OP intoxication. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 50-57, 1993)

Key words: GABA-cells, Abnormal eye movement, Organophosphorus intoxication, Brain stem, Rat

別刷請求先: 228 相模原市北里 1-15-1 北里大学医学部眼科学教室 小嶋 良宏

(平成 4 年 2 月 26 日受付, 平成 4 年 6 月 29 日改訂受理)

Reprint requests to: Yoshihiro Kojima, M.D. Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Sagamihara 228, Japan

(Received February 26, 1992 and accepted in revised form June 29, 1992)

I 緒 言

有機燐剤中毒患者に見られる眼症状の一つとして、垂直眼振、水平並びに垂直の滑動性眼球運動障害、ランダム刺激による衝動性眼球運動で潜時の延長¹⁾などの異常眼球運動が出現することが知られている。それら異常眼球運動の発生の機序の考察として、脳内の眼球運動抑制神経回路系に異常を来すことが推察されている。

眼球運動系は、アセチルコリンエステラーゼ系のみでなく、中枢神経のアミノ酸系伝達物質のひとつであるγ-アミノ酪酸(γ-aminobutyric acid, GABA)が、眼球運動の特に抑制系の神経回路系に関係することが分かってきた^{2)~8)}。特に、黒質網様体核、上丘深層^{2)~7)}、および小脳内ニューロンの神経伝達物質⁸⁾に関与していることが報告されている。また、最近ラットの黒質網様体核にGABAの拮抗剤を注入すると眼振様の異常眼球運動の発生が報告されている⁶⁾。そこで、今回我々は、前述した異常眼球運動発生に対する原因を追及するため、ラット(ウイスター系)に有機燐剤 fenthion を投与し、黒質網様体核、上丘、小脳皮質におけるGABAに対する影響について免疫組織化学的手法を用いて実験的に研究を行った。また運動系ニューロンだけでなく、眼球運動の情報入力として関係する視覚系である外側膝状体核⁹⁾¹⁰⁾、および視蓋前域核⁷⁾についても検討を行った。

II 方 法

対照は、Wistar系ラット(雄、体重180g~200g)42匹を用いた。21匹を正常対照群とし、生理食塩水を有機燐剤のかわりに30日間継続皮下注射し、正常対照群とした。他の21匹には有機燐剤を投与し、これを中毒群とした。投与有機燐剤は、fenthion(dimethyl-4-methylthion-m-tolyl-phosphorothionate、西尾工業(株)、純度97%)を用いた。化学構造式は図1に示す。投与方法は、マイクロシリンジを用い、30ゲージ針でラット背部皮下に1日当たり20mg/kgに相当する量を30日間連続投与を行い、投与第6日、10日、14日、

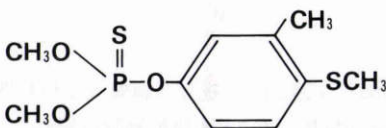


図1 有機燐農薬 fenthion の化学構造式。

18日、22日、26日、30日目のラットを免疫組織化学的手法を用いて検討を行った。ラットをベントバルビタールナトリウム(ネンプタール[®]) (30~40mg/kg)にて深麻酔を行い、経心臓的に生理食塩水にて脱血し、2.5%glutaraldehydeと0.5%paraformaldehydeにてラットの脳を灌流固定した。続いて10%蔗糖リン酸緩衝液で灌流し、脳を摘出した後、30%蔗糖リン酸緩衝液に24時間冷所保存した。翌日、厚さ25μmの凍結前額断の連続切片を作成し、切片の中より、上丘、小脳皮質、黒質網様体核、外側膝状体核および視蓋前域核を含む切片を取り出し、正常対照群および中毒群ラットの切片について同時にGABA免疫組織化学的染色を行った。5,000倍に希釈した抗GABA抗体(CcsmoBio社製)を用いて切片を4℃下にて3日間反応させ、さらにビオチン-ストレプトアビジンを用い反応させた後、DAB(3,3-Diaminobenzidine, tetraphydrochloride)を用いて発色させた。染色した切片は、ゼラチン塗布したスライドガラスに載せ室温下に2~4日間乾燥させた後、ethyl-alcoholで脱水、xyleneで脱脂、封入剤で包埋した。免疫学的GABA陽性細胞の評価については、光学顕微鏡(オリンパス社製BH-2)を用い、上丘、小脳皮質、黒質網様体核、外側膝状体核および視蓋前域核の各部位に対して各々10か所の一定の面積内(0.2mm²)の免疫学的GABA陽性細胞を数え、その平均値を求め、それを対照群の免疫学的GABA陽性細胞数と比較した。

III 結 果

1. 正常群(図2): 上丘は浅層(Zo, SuG)(視覚系に関係)と深層(OP)(眼球運動系に関係)に分けられる。図2aに示すごとく破線より上が浅層、下が深層である。GABA陽性細胞(黒い点として染色されているもの)の密度は深層よりも、浅層に多く見られた。小脳では、小脳皮質の分子層(ML)、プルキンエ細胞層(LP)および顆粒層(GL)に染色細胞を認めたが、分子層に多く見られた(図2b)。黒質では、上丘の深層に投射する網様体核(SNR)に見られた(図2c)。外側膝状体核では、背側核(DLG)(図2d)、腹側核(VLG)(図2e)に多く見られ、網膜からの視覚入力のある腹外側核(VLG1)により多く見られた(図2e)。視蓋前域核では、GABA陽性細胞がオリーブ核(OPT)や前視蓋前域核(APT)などに散在して見られた(図2f)。

2. 投与群(図3): 上丘のGABA陽性細胞は、視細

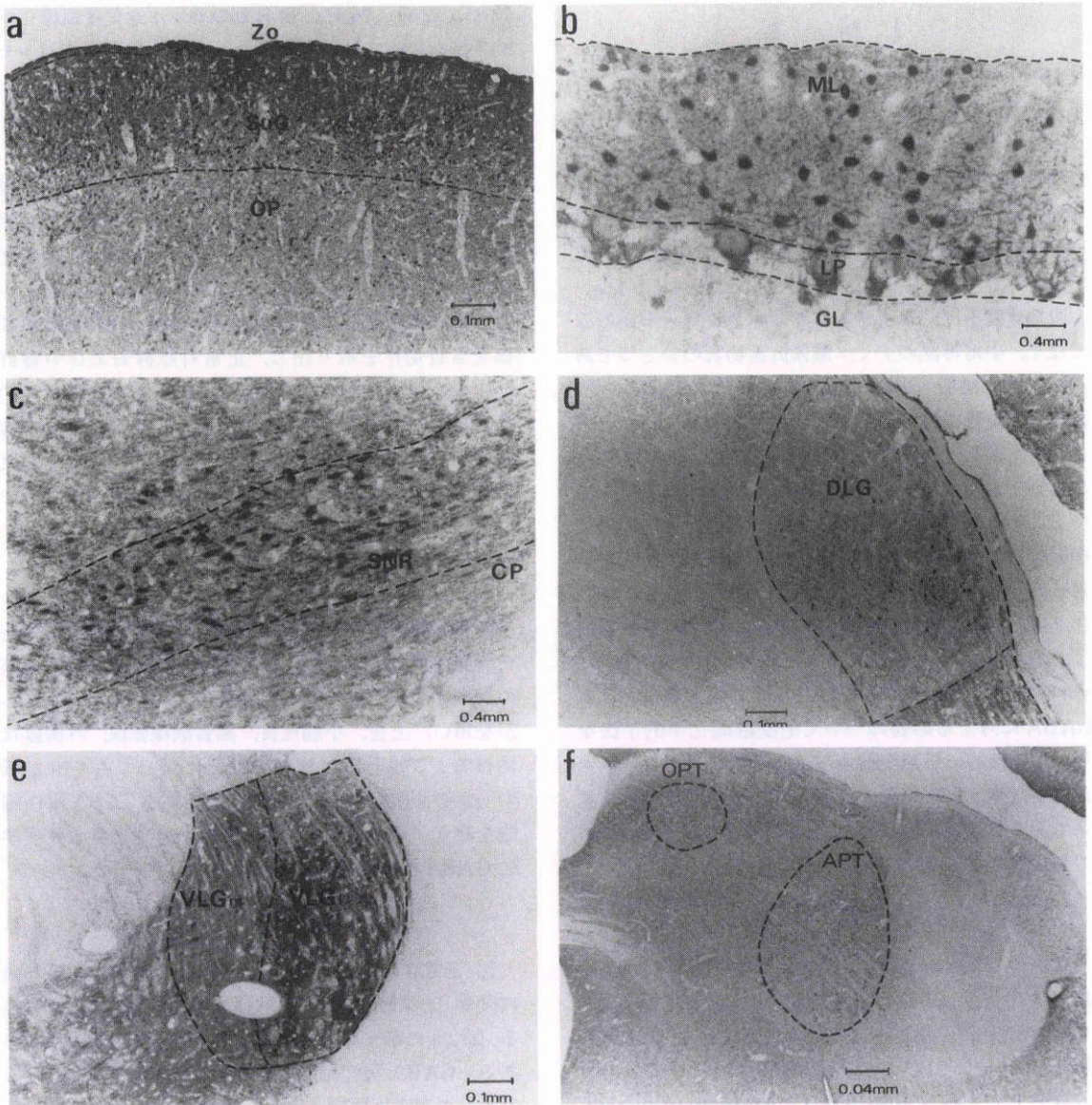


図2 正常対照群における免疫学的GABA陽性細胞.

- a: 上丘(×100), OP: 視神経層, SuG: 浅灰白層, Zo: 带状層
 b: 小脳皮質(×400), GL: 顆粒層, ML: 分子層, LP: プルキンエ細胞層
 c: 黒質網様体核(×400), CP: 大脳脚, SNR: 黒質網様体核
 d: 外側膝状体背側核(×100), DLG: 外側膝状体背側核
 e: 外側膝状体腹側核(×100), VLGm: 外側膝状体腹内側核, VLGi: 外側膝状体腹外側核
 f: 視蓋前域核(×40), APT: 前視蓋前域核, OPT: オリーブ核

胞層(OP)に強い抑制を認めた(図3a), 小脳皮質のGABA陽性細胞は, 分子層(ML)に強い抑制を認めた(図3b), 黒質網様体核のGABA陽性細胞は, 強い

抑制を認めた(図3c), 視覚系諸核すなわち外側膝状体核, 視蓋前域核のGABA陽性細胞の抑制は, 外側膝状体背側核, 外側膝状体腹外側核, 外側膝状体腹内側

核、視蓋前域核のすべてで抑制された(図3d, 図3e, 図3f)。

以上の結果をまとめて図4に示す。縦軸はGABA陽性細胞の染色性の低下または非染色性を示すが、これを抑制度と表現し100%で示し、fenthionによる脳内GABA陽性細胞の影響を見るために各部位についてGABA陽性細胞を数え、平均値と標準偏差をプロットした。横軸にfenthionの投与日数および総投与量を示した。Aは上丘、Bは小脳皮質、Cは黒質網様体核、Dは視覚系諸核である外側膝状体核および視蓋前域核である。正常対象群では抑制がまったく認められなかったので正常より得られた値を100%としてそれぞれの日々において得られた投与群よりのデータをグラフで示した。投与後30日までのカーブはS字形または釣り鏡型の一方のみの形を示した。平均値と標準偏差を示すが、各組織は最低3匹以上の平均値である。GABA陽性細胞の抑制度は、各組織によって異なるが、6日目にして、ほとんどすべての核において切片上からGABA陽性細胞の抑制が認められた。各部位の30日目の抑制度は、上丘浅層では53%、上丘深層では63%、小脳皮質では88%、黒質網様体核では70%、外側膝状体背側核では50%、外側膝状体腹外側核では65%、外側膝状体腹膜内側核では58%、視蓋前域核では38%であり、眼球運動系に関する上丘深層、小脳皮質、黒質網様体核中のGABA陽性細胞の抑制度が、視覚系に関連する上丘浅層、外側膝状体核、視蓋前域核などに比べて高く、眼球運動系が視覚系に比べて障害されやすいことが分かった。

IV 考 按

有機燐剤 fenthion はラットにおいて、眼球運動情報の出力と関係すると考えられる核上性核群中のGABA陽性細胞と、入力と考えられる外側膝状体核および視蓋前域核中のGABA陽性細胞に対し、著明な抑制作用を引き起こした。

有機燐剤の fenthion は、昭和60年に登録された殺虫剤および防疫用薬剤で、稲、芋類および豆類に対して現在も使用されている農薬である¹¹⁾。毒性は、劇薬区分で劇薬¹¹⁾とされ、魚毒性は、コイにおいて48時間以内に半数が死対する濃度(半数致死濃度TL₅₀)が10~0.5ppmであるB群に分類されている¹¹⁾。この、fenthion は、発癌性と催奇形性の報告があり、環境汚染として、水田で使用されるため水質汚染が問題とされている¹¹⁾。本剤のラットに対するLD₅₀は、皮膚で

330mg/kg¹²⁾とされており、今回の実験での投与量は1日当たり20mg/kgとし最長30日間の連続投与を行った。この時総投与量は120mg/ラットとなる。投与期間中に死亡したラットも10匹みられ、これらは総数より除外した。生存したラットも投与6日以降に下痢、振戦、行動力低下、体重減少などが見られた。農薬中毒患者に見られる症状も、ラットの症状と同じく、急性期では下痢、振戦、行動力低下、体重減少などが見られ、慢性期では眼症状としては、視覚系障害、眼球運動障害、調節障害、瞳孔異常が知られている。滑動性眼球運動で階段状波形の出現および衝動性眼球運動での潜時の延長などの異常眼球運動の出現が報告され¹⁾、海外でもMetcalfら¹³⁾、Kashyap¹⁴⁾、Tabershawら¹⁵⁾により報告されている。滑動性追従運動はその異状の発生に関して、中脳の網様体、上丘、黒質網様体核などの異常で出現することが知られている。衝動性眼球運動の潜時の延長に最も関係する部位としては、黒質網様体核から上丘の神経線維連絡が考えられ、障害されている線維は抑制性の線維が疑わしいとされている。

有機燐による最近の基礎的研究は、早川や奥脇によって行われ、早川ら¹⁶⁾は、fenthionがラットの視蓋前域核、Edinger-Westphal核のアセチルコリンエステラーゼ活性を強く抑制し、その結果、有機燐剤中毒患者では副交感神経優位になり瞳孔が縮瞳傾向を示すと報告した。また、奥脇¹⁷⁾は、fenthionはラットの蛍光性脂質過酸化生成物を増加させ、2次的に中枢神経組織の加齢現象を促進することを最近報告している。この二つの研究結果は、今回目的とした中毒の眼症状とし中枢神経諸核の障害との関連性について述べており、今回示した中毒における異常眼球運動の発現と眼球運動に関係する中枢神経諸核の障害の関連性と一致している。

免疫組織化学的手法の進歩により、免疫組織化学的手法を用いて神経伝達物質や、神経投射経路が中枢神経系において研究されている。神経伝達物質としては種々のものが存在するが、その中でも、GABAは中枢神経系における抑制性伝達物質として働いていることが知られている。その組織学的研究は、合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)⁸⁾¹⁸⁾、分解酵素であるGABA-transaminase¹⁹⁾、放射性同位元素である³H]-GABAを用いたオートラジオグラフィ^{20)~22)}によるものであった。それらの方法は、間接的にGABAの局在を知るものであったため、直接GABAの神経

内局在を確かめることは不可能であった。免疫学的に GABA 抗体の作成は、分子量 130 と小さいため困難とされていたが、Storm-Mathisen ら²³⁾が、GABA をグルタルアルデヒドを用いて、キャリアープロテインであるウシ血清アルブミンに結合したものを抗原とし、抗 GABA 抗体を得る方法を報告した。その後、免疫学の進歩により、特異性の高い抗体が生成されるようになり、GABA そのものが、直接的に研究されるようになった。今回の実験では、GABA そのままを直接

的に検出する酵素抗体法のうち ABC 法 (Avidin-biotin-complex 法) を用いた。これは、抗原抗体反応部位を avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) で標識し、最終的には peroxidase 酵素組織化学を行うものである。この ABC 複合体は、PAP 複合体よりも分子量が小さいため組織細胞への浸透も安易であり、一般的に background も低く非常に優れた方法と考えられる。抗体は、市販の抗 GABA 抗体を用いた。切片の染色に差が出ないように特に配慮した。すなわち、

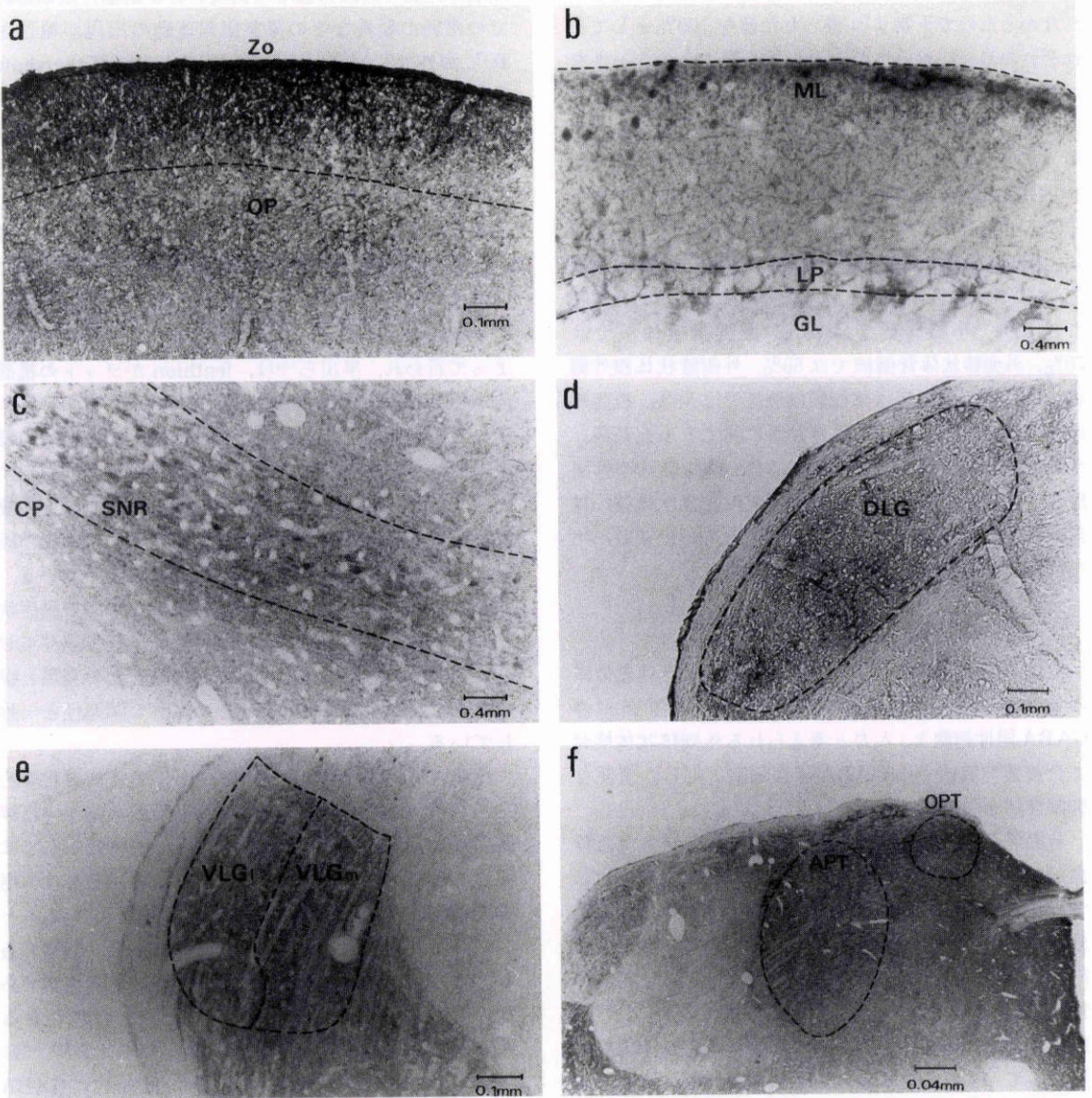


図 3

GABA 抗体の 5,000 倍濃度と中毒群ラットと正常群ラットを同時に染色した。更に、投与 7 日から投与 30 日目のラットをも同時に染色し、染色条件による arti-

fact の除去に努めた。性差を避けるため雄のラットを用いた。

近年、眼球運動制御に関する神経線維連絡の研究で、

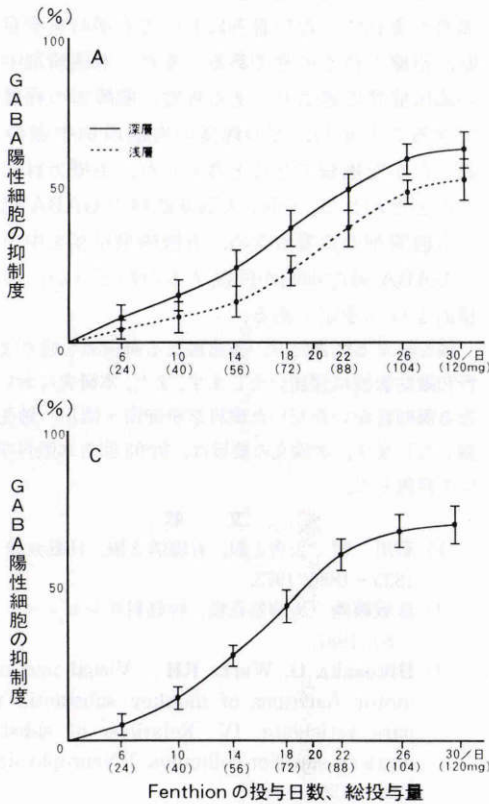


図 4 Fenthion 投与に伴う脳内諸核の GABA 陽性細胞の障害程度。

A：上丘，B：小脳皮質，C：黒質網様核，D：視覚系諸核（外側膝状体核，視蓋前域核）（平均値±標準偏差）

図 3 Fenthion 投与に伴う免疫学的 GABA 陽性細胞の変化。

- a：上丘(×100)。投与 30 日目(総投与量 120 mg)，対照群に比較して免疫学的 GABA 陽性細胞は、浅層では 53±7%，深層では 63±6%抑制された。OP：視神経層，SuG：浅灰白層，Zo：帯状層
- b：小脳皮質(×400)。投与 30 日目(総投与量 120 mg)，対照群に比較して免疫学的 GABA 陽性細胞は、88±8%抑制された。GL：顆粒層，ML：分子層，LP：プルキンエ細胞層
- c：黒質網様核(×400)。投与 30 日目(総投与量 120 mg)，対照群に比較して免疫学的 GABA 陽性細胞は、70±7%抑制された。CP：大脳脚，SNR：黒質網様核
- d：外側膝状体背側核(×100)。投与 30 日目(総投与量 120 mg)，対照群に比較して免疫学的 GABA 陽性細胞は、50±7%抑制された。DLG：外側膝状体背側核
- e：外側膝状体腹側核(×100)。投与 30 日目(総投与量 120 mg)，対照群に比較して免疫学的 GABA 陽性細胞は、腹側核では 65±8%，腹内側核では 58±8%抑制された。VLGm：外側膝状体腹内側核，VLGI：外側膝状体腹外側核
- f：視蓋前域核(×40)。投与 30 日目(総投与量 120 mg)，対照群に比較して免疫学的 GABA 陽性細胞は、38±8%抑制された。APT：前視蓋前域核，OPT：オリブ核

特に、抑制性伝達物質である GABA を伝達物質とする黒質網様体核から上丘深層の神経連絡が注目され^{2)~7)}、この GABA の働きで黒質網様体核が上丘の活動を抑制していることが明らかにされている。彦坂ら⁴⁾⁶⁾はサルの上丘に、GABA の強力な agonist である muscimol を注入すると、衝動性眼球運動の潜時の延長が認められるようになり、またサルおよびラットの黒質網様体核に muscimol を注入すると緩徐相が注入側へ向かう眼振様の異常眼球運動が認められることを報告している。一方小脳皮質、室頂核、上丘への神経経路、および小脳片葉、前庭神経核を介しての神経経路も眼球運動制御に重要である経路として注目され²⁴⁾、小脳皮質に存在するプルキンエ細胞が抑制性伝達物質である GABA を用いて眼球運動を制御していることが知られている⁸⁾。今回の我々の実験からラットの黒質網様体核、上丘および小脳皮質内の GABA 陽性細胞が fenthion によって著明に影響を受け GABA 陽性細胞が減少した状態は、黒質網様体核、上丘および小脳内皮質に muscimol を注入した状態と等しいと考えられる。以上の結果から農薬中毒患者に見られる滑動性眼球運動での階段状波形の出現および衝動性眼球運動での潜時の延長の出現の原因の一つとして黒質網様体核、上丘および小脳皮質内の GABA 陽性細胞の障害によるものであることが考えられる。一方、視覚系においては、網膜はもちろんのこと外側膝状体核においても GABA 細胞は重要な役割を果たしている。特に後者では主細胞が受容野機構に抑制的に働く介在ニューロンとして働いている²⁵⁾。ラットでは、網膜から外側膝状体の背側核と腹外側核へ投射がみられ、ここが視覚系に関連する重要な部位とされており²⁶⁾²⁷⁾、fenthion による外側膝状体の両核の GABA 陽性細胞の抑制は fenthion が視力障害のみならず、視野障害さらには衝動性眼球運動の潜時の延長も関係する可能性がある。さらに、ラットの外側膝状体腹内側核は、対光反応²⁸⁾、視蓋前域核は、瞳孔運動²⁹⁾および調節²⁹⁾、さらに視運動性眼振³⁰⁾に関連する核であることから、これらの部位における fenthion による GABA 陽性細胞の抑制は、患者にみられた調節の異常、瞳孔異常および視運動性眼振の異常の可能性を示唆するものである。また、興味あることに諸核間において GABA 陽性細胞の障害の程度の差が存在し、眼球運動系諸核の方が視覚系諸核に比べ強く障害されたことは、有機燐剤中毒患者の初期診断として眼球運動検査が重要であることを示唆するものである。特に、黒質

網様体核、上丘深層という神経線維連絡が関係する衝動性眼球運動の潜時に注目すべきで、上丘ニューロンの発火を抑えるべき黒質網様体核の GABA ニューロンの低下は潜時を延長させる。したがって、視覚系の障害が現れていない患者においても潜時を測定し、診断、治療を行うべきである。また、有機燐剤中毒患者の臨床症状の差より、ある程度、脳障害の程度も推測できることから、どの程度の有機燐剤中毒の暴露があったかを推察できると考えられ、治療方針に役立つものと思われる。今後、大脳基底核の GABA 陽性細胞の有機燐剤の影響も含め、有機燐剤投与を中止した後に GABA 陽性細胞が回復するのかどうかについても検討を行う予定である。

稿を終るにあたり、御懇篤なる御指導を賜りました向野和雄助教授に深謝いたします。また、本研究において多大なる御助言をいただいた理科学研究所・端川 勉先生に深謝いたします。本論文の要旨は、第 93 回日本眼科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 石川 哲：公害と眼、有機燐と眼。日眼会誌 77：1835—1886, 1973.
- 2) 彦坂興秀：大脳基底核。神経科学レビュー 1：36—85, 1987.
- 3) Hikosaka O, Wurtz RH: Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. IV. Relations of substantia nigra to superior colliculus. J Neurophysiol 49: 1285—1301, 1983.
- 4) Hikosaka O, Wurtz RH: Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. I. Effect of muscimol and bicuculline in monkey superior colliculus. J Neurophysiol 53: 266—291, 1985.
- 5) Hikosaka O, Wurtz RH: Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. II. Effects of muscimol in monkey substantia nigra pars reticulata. J Neurophysiol 53: 292—308, 1985.
- 6) Sakamoto M, Hikosaka O: Eye movements evoked by microinjection of GABA into the rat substantia nigra. J Physiol Soc Japan 48: 244, 1986.
- 7) Vincent SR, Hattori T, McGeer EG: The nigrotectal projection. A biochemical and ultrastructural characterization. Brain Res 151: 159—164, 1978.
- 8) McLaughlin BJ, Wood JG, Saito K, Barber R, Vaughn JE, Roberts E, et al: The fine structural localization of glutamate decarboxylase

- in synaptic terminals of rodent cerebellum. *Brain Res* 76: 377—391, 1974.
- 9) **Ohara PT, Lieberman AR**: Neural elements containing glutamic acid decarboxylase (GAD) in the dorsal lateral geniculate nucleus of the rat; immunohistochemical studies by light and electron microscopy. *Neuroscience* 8: 189—212, 1983.
 - 10) **Fitzpatrick D, Penny GR**: Glutamic acid decarboxylase-immunoreactive neurons and terminals in the lateral geniculate nucleus of the cat. *J Neurosci* 4: 1809—1829, 1984.
 - 11) 植村振作, 河村 宏, 辻方千子, 富田重行, 前田静夫: 農薬毒性の辞典, 三省堂, 東京, 183, 1988.
 - 12) 後藤 稠, 池田正之, 原 一郎: 産業中毒便覧, 医歯薬出版, 東京, 679—680, 1977.
 - 13) **Metcalf DR, Holmes JH**: Toxicology and physiology EEG psychological and neurological alterations in human with organophosphorus exposure. *NY Acad Sci* 160: 357—365, 1969.
 - 14) **Kashyap SK**: Health surveillance and biological monitoring of pesticide formulators in India. *Toxicol Lett* 33: 107—114, 1986.
 - 15) **Tabershaw IR, Cooper WC**: Sequelae of acute organic phosphate poisoning. *J Occup Med* 8: 5—20, 1966.
 - 16) 早川重夫, 平本 大, 関谷治久: 有機燐剤中毒の縮瞳に関する実験的研究, 瞳孔反応中枢の関与について. *日眼会誌* 93: 167—173, 1989.
 - 17) 奥脇賢一: 慢性有機燐中毒ラットによる老化の促進に関する実験的研究. *日眼会誌* 94: 723—730, 1990.
 - 18) **Saito K, Barber R**: Immunohistochemical localization of glutamate decarboxylase in rat cerebellum. *Proc Nath Acad Sci* 71: 269—273, 1974.
 - 19) **Vincent SR, Kimura H, McGeer EG**: The pharmacohistochemical demonstration of gaba-transaminase. *Neurosci Lett* 16: 345—348, 1980.
 - 20) **Jessen KR, Mirsky R**: GABA may be a neurotransmitter in the vertebrate peripheral nervous system. *Nature* 281: 71—74, 1979.
 - 21) **Jessen KR, Hills JM**: γ -aminobutyrate as an autonomic neurotransmitter. *Neurosci* 10: 1427—1442, 1983.
 - 22) **Krantis A, Kerr DIB**: Autoradiographic localization of (3 H) gamma-aminobutyric acid in the myenteric plexus of the guinea pig small intestine. *Neurosci Lett* 23: 263—268, 1981.
 - 23) **Storm-Mathisen J, Leknes AK, Bore AT**: First visualization of glutamate and GABA in neurones by immunocytochemistry. *Nature* 301: 517—520, 1983.
 - 24) 川村光毅: 視蓋・小脳投射系を中心とする視覚運動および聴覚運動に関する考察. *脳神経* 36: 1149—1158, 1989.
 - 25) **Lindstrom S**: Synaptic organization of inhibitory pathways to principal cells in the lateral geniculate nucleus of the cat. *Brain Res* 234: 447—453, 1982.
 - 26) **Hayhow WR, Sefton A, Webb C**: Primary optic centers of the rat in relation to the terminal distribution of the crossed and uncrossed optic nerve fibers. *J Comp Neurol* 118: 295—322, 1962.
 - 27) **Hickey TL, Spear PD**: Retinogeniculate projections in hooded and albino rats: An autoradiographic study. *Exp Brain Res* 24: 523—529, 1976.
 - 28) **Legg CR**: Effects of subcortical lesions on the pupillary light reflex in the rat. *Neuropsychologia* 13: 373—376, 1975.
 - 29) **Trejo LJ, Cicerone CM**: Cells in the pretectal olivary nucleus are in the pathways for the direct light reflex of the pupil in the rat. *Brain Res* 300: 49—62, 1984.
 - 30) **Cazin L, Precht W, Lannou J**: Pathways mediating optokinetic responses of vestibular nucleus neurons in the rat. *Pflügers Arch* 384: 19—29, 1980.