

神経病理学研究室

教授：池上 雅博
(兼任)

講師：福田 隆浩 神経病理学, 神経内科学

講師：藤ヶ崎純子 神経病理学

教育・研究概要

I. 教育概要

3年生の「医学英語専門文献抄読」および「症候学演習」, 「感染・免疫チュートリアル」を担当。4年生では, 臨床医学Ⅰ「神経」および「病理学各論実習」, 「臨床医学演習」を担当し, 講義・実習共に神経病理学の理解と応用力を学生が学べるよう努めた。6年生選択実習では, 病理学講座に配属される学生1ユニットあたり2コマを担当し, 神経病理学を教育した。卒業教育として, CPCにおいて神経病理を担当した。

II. 研究概要

1. ライソゾーム病中枢神経系における神経細胞・軸索の変性

【目的】プロサポシン欠損病 (PSAP) やムコ多糖症Ⅱ型 (MPSⅡ) の疾患モデルマウス中枢神経系 (CNS) の病態に細胞内小器官の変化に伴い, 神経細胞および軸索の変性を来とし, ユビキチンプロテアソーム系あるいはオートファジーリソソーム系が活性化されており, 神経細胞の変性を感度よく検出する鍍銀法である amino-cupric-silver 法が, subunit c of mitochondria ATP synthase (SCMAS) である可能性がある。今回, ヒトライソゾーム病における SCMAS を検索した。

【対象と方法】対象としてヒトの Niemann-Pick 病 c 型 (NPC), MPSⅡ, Neuronal ceroid lipofuscinoses (NCLs), Gaucher 病, Fabry 病, ムコリピドーシスⅡ型 (MLⅡ) とⅢ型 (MLⅢ) における CNS, 末梢神経系 (PNS) および皮膚を対象とした。SCMAS の抗体は, KLH 融合 DIDTAAKFI-GAGAATVGVAC にてウサギに免疫し, GST 融合 DIDTAAKFIGA 結合カラムにて affinity 精製した抗体を作成。各症例においてホルマリン固定パラフィン包埋標本を免疫組織化学的に検索した。

【結果】NPC, MPSⅡ, Fabry 病, MLⅡ, MLⅢの CNS および PNS では広範に, 神経細胞胞体内に SCMAS が蓄積。NCLs では皮膚腺細胞に SCMAS が蓄積していた。Gaucher 病では, あきら

かな SCMAS 蓄積を認めていなかった。

【考察】SCMAS は, NCL1 以外の NCLs において, 蓄積する物質として知られている。MPSⅡでの SCMAS 蓄積の報告はあるが, 今回新たに, NPC, Fabry 病, MLⅡ, MLⅢにおいて, SCMAS 蓄積があることを明らかにした。ATP synthase の構成蛋白である SCMAS の蓄積は, ライソゾーム病における神経細胞死の一因として, ATP 合成機能障害が関与していることを示唆している。

2. 16S-rRNA 塩基配列で細菌同定した脳膿瘍生検例

【症例】72歳, 男性。農夫。生来健康であったが, Gerstmann 症候にて発症。画像にて左後頭葉, 頭頂葉に T1 iso, T2 high, Gd 造影にて周囲に著明な浮腫を伴う, ring enhanced lesions を認め, 脳腫瘍疑いで生検した。農業に従事し, ペットはいないが, 約半年前に狐咬傷あり。中耳炎や副鼻腔炎, 肺炎, 皮膚炎など感染巣はない。術中に脳膿瘍と診断され, 培養と生検組織を採取した。

【病理所見】脳実質内に, 中心部壊死・好中球浸潤巣が存在し, その周囲脳実質には反応性星状膠細胞・血管・線維芽細胞が増生し, マクロファージ・リンパ球・形質細胞が浸潤している。クモ膜下にもマクロファージ・リンパ球・形質細胞が浸潤し, 大脳皮質には反応性星状膠細胞増生を認める。Gram 弱陽性で luxol fast blue 陽性, Grocott 陽性, 抗酸菌染色弱陽性の不定形桿菌を多数観察した。菌体は, 幅 1.0 μ m 長さ 10-20 μ m の柵状, V 字, Y 字状に分枝した多型性棍棒状であった。

【細菌培養】コリネバクテリウム属菌

【16SrRNA 塩基解析】*Nocardia farcinica* (Pairwise Similarity 100%, 763 塩基)

【考察】嫌気性コリネバクテリウム属菌および偏性好気性ノカルジア属菌はグラム陽性で弱好酸性の不定形桿菌であり, 増殖は遅く培養による同定に時間を要する。いずれも健康人の皮膚や呼吸器などに常在する細菌で, 日和見感染症を起こす場合がある。グラム染色や抗酸菌染色では両者の形態は類似し, 組織標本での同定は難しい。また, ホルマリン固定パラフィン標本から抽出した核酸の細菌同定も, 核酸の断片化やクロスリンク架橋の存在から困難である。16SrRNA 塩基解析で細菌同定出来た貴重な症例と考えられる。

3. 外胚葉異形成症の一部検例

【症例】40歳1経産婦, 凍結胚移植にて妊娠成立し, 26週より羊水過多。臍帯動脈逆流と羊膜剥離を認め, 32週帝王切開にて1,089gで出生した男児。

出生後無呼吸を認め、人工呼吸管理行うも、徐々に呼吸は安定し、日齢10には呼吸安定。出生後より頭髪欠失、無汗症、アトピー性皮膚炎、体重増加不良、易感染性を認めた。日齢40に高ナトリウム低カリウム血症あり、原発性アルドステロン症と診断加療。日齢114のMRIにて水頭症と脳室周囲軟化が存在。日齢132に膿痂疹を認め、CRP 8.28にて抗生物質CFPN-PIを開始する。日齢135に嘔吐、日齢136に心肺停止し永眠。他に右鼠径ヘルニア、心室中隔欠損を認めた。

【病理所見】頭髪欠失、大泉門陥凹、全身の皮膚は菲薄化し皮下出血を認める。皮下脂肪なし。心室中隔欠損と右鼠径ヘルニアあり。ヘルニア内腸管120cmで変色し、口側の小腸は拡張。両腋窩リンパ節腫脹あり。

【神経病理所見】脳重量363g。水頭症あり。脳回・脳溝の形成は保持。皮質の層構造は保持され、異所性灰白質はなし。髄鞘形成は内包・大脳基底核・視床・脳幹・小脳・脊髄にて確認される。側脳室周囲白質は髄鞘・軸索脱脱しマクロファージ浸潤し、一部空洞化を認める。同部には鈣質化も存在。

【考察】外胚葉異形成症は、皮膚、毛、爪、汗腺などの皮膚付属器や歯など、外胚葉由来組織の少なくとも2つに先天異常がある遺伝性疾患で、男女ともに発生する。中枢神経系の病変として、脳室周囲白質軟化が知られ、周産期低酸素虚血性脳症あるいは無汗症によるheat shockが病因と考えられている。日本に於ける外胚葉異形成症の剖検は少なく、貴重な症例と考えられる。

「点検・評価」

神経病理学研究室の業務は、研究、診断、教育である。

教育は基本的に昨年度と変わらない。3年生の「医学英語専門文献抄読」では英語文献を読む上で重要な点を解説し、週1回の抄読により、医学英語に馴染む訓練で成果を出している。「症候学演習」および「感染・免疫チュートリアル」では、チューターとして学生が症候を理解できるよう誘導・指導した。4年生では、臨床医学I「神経」にて4コマおよび「病理学各論実習」にて2コマ担当し、6年生選択実習とともに、神経系疾患における病理形態を学生が理解できるよう指導した。「臨床医学演習」では、チューターとして学生が症例を理解できるよう誘導・指導した。卒後教育として、CPCにおいて神経病理を担当した。また、病院病理部の研修医・学生を対象に、神経病理肉眼所見あるいは組織所見の

理解を深める機会を提供している。

神経病理診断業務および病理解剖では、本院および分院の病院病理部に積極的に協力し、確実かつ迅速に神経系の病理診断業務を行い、臨床の要求に添えている。経験のない希少な疾患であっても、形態学のみならず、分子生物学的方法あるいは生化学的方法を駆使し正確な診断を行っており、診断能力に関しては評価されて良い。

研究に関しては、人体病理を中心に研究活動を行っており、ライソゾーム病の病態に関し新しい知見を見いだしている。また、貴重な症例の診断し、臨床研究に発展させている。共同研究として、パーキンソン病モデルマウスでの病態解明や頭部外傷におけるオートファジーライソゾーム系およびユビキチンプロテアソーム系の関与を検索し、神経細胞障害にこれらの系が関与していることを見いだしている。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Sengoku R, Matsushima S, Murakami Y (Saiseikai Kurihashi Hosp), Fukuda T, Tokumaru AM (Tokyo Metropolitan Medical Center of Gerontology), Hashimoto M, Suzuki M, Ishiwata K¹⁾, Ishii K¹⁾ (¹Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology), Mochio S. ¹¹C-PiB PET imaging of encephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy. Intern Med 2014; 53(17):1997-2000.

III. 学会発表

- 1) 福田隆浩, 秋山暢丈, 斎藤三郎. イソクエン酸デヒドロゲナーゼ遺伝子点変異の検出法. 第55回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 6月. [NEUROPATHOLOGY 2014; 34(Suppl.):94]
- 2) 福田隆浩, 若林太一, 大橋十也, 佐藤栄人, 江崎淳二. ライソゾーム病中枢神経系におけるSCMAS蓄積. 第55回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 6月. [NEUROPATHOLOGY 2014; 34(Suppl.):115]
- 3) 佐藤栄人, 小池正人, 船山 学, 金井数明, 福田隆浩, 江崎淳二, 新井公人, 内山安男, 服部信孝. 遺伝性パーキンソン病PARK9の分子病態とリソソームの障害. 第55回日本神経病理学会総会・学術研究会. 東京, 6月. [NEUROPATHOLOGY 2014; 34(Suppl.):207]
- 4) 酒井健太郎, 福田隆浩, 岩橋公晴. 未診断の進行麻痺を背景とする飛び降り自殺例. 第55回日本神経病理学会総会・学術研究会. 東京, 6月. [NEUROPATHOLOGY 2014; 34(Suppl.):199]

V. その他

- 1) Sato Y, Kobayashi H, Sato S, Shimada Y, Fukuda T, Eto Y, Ohashi T, Ida H. Systemic accumulation of undigested lysosomal metabolites in an autopsy case of mucopolipidosis type II; autophagic dysfunction in cardiomyocyte. Mol Genet Metab 2014; 112(3): 224-8

スポーツ医学研究室

教授：丸毛 啓史 膝関節外科
(整形外科兼任)
准教授：舟崎 裕記 肩関節外科, スポーツ傷害
(整形外科兼任)

教育・研究概要

I. エリートバレエダンサーにおける足関節捻挫に関するアンケート調査

エリートバレエダンサー男 28 例, 女 105 例, 計 133 例を対象に捻挫に関するアンケート調査を行った。その結果, 全体の 56% に捻挫の既往があり, 競技開始後 3~4 年で初回受傷するものが多く, 年齢は 11~15 歳が約半数を占めていた。両側例は 49%, 片側例が 51% であった。複数回受傷したものは 47% であったが, トゥシューズ開始年齢が 10 歳以下のものは複数回の罹患率が高く, 自覚的な足部不安感も残存しているものが多かった。バレエダンサーにおいてはこれらの危険因子を考慮し, トゥシューズ開始時期などの年齢に準じた練習の調整や予防対策が必要と考えた。

II. 野球, サッカー選手におけるしゃがみ込み動作, 正座の可否と下肢障害発生との関連性

野球とサッカー選手において, しゃがみ込み動作, 正座の可否とその後 2 年間における下肢の障害発生との相関を検討し, さらに両群間で比較した。平均年齢 18 歳の野球, サッカー選手それぞれ 30 名を対象とした。しゃがみ込み動作の可否と障害発生との相関 (ϕ 係数) は, 野球: 0.94, サッカー: 0.78, 正座ではそれぞれ 0.48, 0.47 であった。サッカー選手は野球選手に比べて各動作が不可であった割合が多く, 下肢障害発生率も高かった。今回の研究から, とくに, しゃがみ込み動作の可否はその後の障害発生をある程度予想しうる現場でも応用可能な簡便で有用な評価法であることが示唆された。

III. 腱附着部症に対する高分子ヒアルロン酸の治療効果

腱附着部症の動物モデルを作製し, 高分子ヒアルロン酸 (HA) 投与による疼痛抑制効果について検証した。その結果, HA 群の自発運動量は, 治療開始から 5 回目注射後の 20 日間までは, 増加傾向がみられ, 走行負荷前の運動量とほぼ同等の値まで回復した。一方, 生食群と対照群の運動量は増加せず, HA 群の運動量は, これらの群の運動量と比較し有