

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

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」を担当。4年生では、コース臨床医学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。

II. 研究概要

1. Logopenic primary progressive aphasia (lvPPA) with pathologies of Alzheimer's disease (AD) and diffuse Lewy body disease

lvPPAは、文法、統語、構音が保たれ、遅い発話、換語困難、長い句・文の理解・復唱障害、音韻性錯語を特徴とする原発性進行性失語である。病理像としては、主にADであるが、稀にFTLD-TDP, FTLD-tau, DLBD, 脳血管障害, CJDの報告がある。DLBDがlvPPAの原因となるかどうかは解っていない。今回、ADにDLBDの病理を持つlvPPAを経験したので報告する。

【症例】右利き男性。69歳より流暢だが喚語困難で停滞する発話、音の探索や音韻性錯語があり、復唱障害など音韻面の障害が顕著で、語長効果があった。失語症進行に伴い、全般的認知機能は低下した。75歳時に転倒による左眼窩回脳挫傷あり。観念運動失行が加わった。78歳時に、歩行時前傾姿勢や軽度突進現象を呈したが一過性で消失。全経過中、固縮や振戦、幻視、妄想、レム睡眠行動異常を認めなかった。80歳時腹膜炎にて死亡。

【病理】脳重量1,320g。左下前頭回弁蓋部(OplFG)と左側頭葉(TL)、特に上側頭回の萎縮、左シルビウス裂の開大を認めた。AD関連病変は、A3, B3, C3であった。OplFG、下前頭回三角部(TriFG)、腹側優位の中心前回、縁上回(SMG)、TLでは、左側に強い神経細胞脱落と海綿状変化、高密度の神経原線維性変化やneuropil threadsを認めたが、高密度の老人斑は左右差はなかった。大脳皮質には高

密度のLewy bodies (LBs) と Lewy neurites (LNs) を認めたが左右差はなかった。黒質・青斑核は脱色し高度の細胞脱落とグリオシス、脳幹型LBsを認めている。海馬支脚・海馬傍回にごく少数の嗜銀性封入体。アミロイドアンギオパチーを認め、小梗塞・小出血が後頭葉に存在。左眼窩回に陳旧性脳挫傷。TDP43や異常プリオン蛋白の沈着を認めない。

【考察】本症例はlvPPAで、ADとDLBDの病理が存在した点、顕著なDLBDの病理像に比し一過性の軽微な運動性パーキンソニズムを呈した点で特徴のある症例であった。

2. 心臓交感神経系に局限した α -シヌクレイノパチーにおいてproteinase K (PK) 抵抗性 α -シヌクレインの凝集及びリン酸化を指摘し得た一例

【緒言】パーキンソン病、Lewy小体型認知症、純粋自律神経失調症では、LBsやLNsの主要成分である凝集 α -synuclein (α S)が中枢神経系、交感神経節、心臓神経叢を含む神経系に広く分布する。今回、主として心臓交感神経系に局限した α -synucleinopathyを報告する。

【症例】死亡時67歳、男性。66歳時、舌原発の高分化型扁平上皮癌で、舌部分切除術を受けたが、再発転移を繰り返し死亡。死後13時間で剖検された。生前パーキンソニズム、認知機能の低下、及び自律神経失調症状を認めなかった。

【一般病理所見】舌、頭頸部リンパ節、左側胸腔、甲状腺、心臓、肝臓に再発転移巣を認めた。誤嚥性肺炎を主体とした呼吸不全に悪液質を伴い死亡したと考えられた。

【神経病理学的所見】大脳1,315g。中脳黒質、青斑核、迷走神経背側運動核に色調変化を認めず、神経脱落やグリオシスはなかった。LNsを脳幹中心灰白質や脊髄にごく少数認めるのみで、他の中枢神経系および顎下腺、腹部大動脈周囲交感神経節、副腎にLBsやLNsは存在しなかった。心臓交感神経系では、多数のLBsとLNsを星状神経節の神経細胞体や神経突起に認め、大動脈や冠状動脈周囲、心筋間の神経線維束にはLNsが存在。凝集 α Sやリン酸化 α Sを含む腫脹した神経線維を、節後交感神経細胞の細胞胞体から心筋間血管周囲神経線維に認めた。心筋線維間に存在する細い α S神経線維は、PK処理後の標本でも残存した。PK抵抗性 α Sは節後交感神経細胞の細胞胞体から心筋間血管周囲神経線維にも存在した。アルツハイマー病関連病変はA0, B1, C0で、リン酸化TDP-43の蓄積はなかった。

【考察】 αS が主に心臓交感神経系に局限した本症例では、PK抵抗性 αS が節後性交感神経の神経細胞胞体から軸索末端に広範に分布し、凝集化およびリン酸化された αS は節後性交感神経の神経細胞胞体および近位軸索に分布した。LBsやLNsの病態を考える上で貴重な症例と考えられた。

3. 中枢神経系の感染症のトピック：免疫再構築炎症反応症候群

すでに体内に存在している病原に対し、回復（再構築）された免疫機能が反応することで、炎症反応が増悪する。HIV感染症、結核、非定型抗酸菌症、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症、トキソプラズマ脳症、クリプトコッカス症、進行性多巣性白質脳症、帯状疱疹、単純ヘルペス、カポジ肉腫など日和見感染症で起こりうる。中枢神経系病変では、浮腫・腫脹とCD8⁺細胞毒性T細胞優位の細胞浸潤が認められる。

4. 中枢神経系の中毒・代謝異常：ホモシチン尿症

シスタチオン β 合成酵素欠損では、血栓性塞栓による、動脈・静脈・静脈洞の閉塞による梗塞が主病変となる。血管には内膜肥厚を伴う外膜と平滑筋の変性が見られる。再メチル化欠損では、巣状の血管周囲脱髄による白質脳症と脊髄の亜急性連合変性症、末梢神経障害を呈する。

「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」では、チューターとして学生が症候を理解できるよう指導した。「研究室配属」では、研究に必要な神経解剖、神経組織標本作製方法と評価方法、分子生物学的研究手法などを指導し、研究目的・方法・対象の選択、研究結果のまとめ、考察と論文を作成できるよう指導した。4年生では、コース臨床医学I「神経」にて1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。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、貴重な症例を診断し、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) Sato S¹⁾, Koike M¹⁾, Funayama M¹⁾, Ezaki J (Fukushima Med Univ), Fukuda T, Ueno T¹⁾, Uchiyama Y¹⁾, Hattori N¹⁾ (¹Juntendo Univ), Lysosomal storage of subunit c of mitochondrial ATP synthase in brain-specific Atp13a2-deficient mice. *Am J Pathol* 2016; 186(12): 3074-82.
- 2) Sugio S¹⁾²⁾, Tohyama K (Iwate Med Univ), Oku S¹⁾, Fujiyoshi K³⁾⁴⁾ (⁴Murayama Med Ctr), Yoshimura T¹⁾²⁾, Hikishima K³⁾⁵⁾ (⁵Central Inst Experimental Animals), Yano R³⁾, Fukuda T, Nakamura M³⁾, Okano H³⁾, Watanabe M (Hokkaido Univ), Fukata M¹⁾²⁾, Ikenaka K¹⁾²⁾ (²SOKENDAI), Tanaka KF¹⁾³⁾ (¹Natl Inst Physiol Sci, ³Keio Univ), Astrocyte-mediated infantile-onset leukoencephalopathy mouse model. *Glia* 2017; 65(1): 150-68.

II. 総説

- 1) 福田隆浩. 臨床医のための神経病理 外胚葉異形成症. *Clin Neurosci* 2016; 34(4): 386-7.
- 2) 福田隆浩. 感染症の病理. 第12回神経病理コアカリキュラム教育セミナー 2016; 60-70.
- 3) 福田隆浩. 中毒・代謝異常など. 第12回神経病理コアカリキュラム教育セミナー 2016; 71-9.

III. 学会発表

- 1) 福田隆浩. 感染症の病理. 第12回神経病理コアカリキュラム教育セミナー. 弘前, 6月.
- 2) 福田隆浩. 中毒・代謝異常など. 第12回神経病理コアカリキュラム教育セミナー. 弘前, 6月.
- 3) 福田隆浩, 牧島 玲, 鷹橋浩幸. HIV関連疾患の

神経病理. 第57回日本神経病理学会総会学術研究会. 弘前, 6月.

- 4) 朝倉久美子, 福田隆浩, 林 紀乃, 福永龍繁. 家族性SCAと診断されていた64歳男性の行政解剖例. 第57回日本神経病理学会総会学術研究会. 弘前, 6月.
- 5) 深澤 寧, 小林博司, 鷹橋浩幸, 池上雅博, 福田隆浩. 本邦初の酵素補充療法を施行したムコ多糖症I型の一剖検例. 第57回日本神経病理学会総会学術研究会. 弘前, 6月.
- 6) 福田隆浩. 頭部外傷と神経病理学的変化. 第15回日本機械学会傷害バイオメカニクス研究会. 東京, 2月.

IV. 著 書

- 1) 福田隆浩. V. 病理学的な背景から認知症を理解する 5. 認知症における脳生検の意義はどういったものですか? 高尾昌樹(埼玉医科大)編. 認知症: 神経内科 Clinical Questions & Pearls. 東京: 中外医学社, 2016. p.349-53.

スポーツ医学研究室

教授: 丸毛 啓史 膝関節外科
(兼・整形外科)

准教授: 舟崎 裕記 肩関節外科, スポーツ傷害
(兼・整形外科)

教育・研究概要

I. 中高年スポーツ愛好家の腱板全層断裂に対する保存的治療有効例のスポーツ活動評価

40歳以上の中高年のスポーツ愛好家における腱板全層断裂に対して保存的治療を行った結果, 症状が改善した54例56肩のスポーツ評価法を含めた成績に關与する因子を検討した。JOAスコアは初診時平均67点が平均89点となり, とくに疼痛の改善が得られた。全例が元の競技に復帰し, 自己満足度調査では50例が現状のスポーツ活動に80%以上の満足度と回答した。しかし, スポーツ能力には, 断裂サイズ, 筋力, 競技種目が大きく關与しており, 広範囲断裂で筋力が低下したものの, さらにオーバーヘッドスポーツを行うものは, その他に比べてスポーツ能力は劣っていた。

II. サッカー選手にみられた閉鎖筋損傷の検討

8例, 9股のサッカー選手に生じた閉鎖筋損傷の受傷機転, 臨床所見, 競技の離脱期間などについて検討した。受傷時年齢は平均21歳, 学生が3例, プロが5例であった。受傷機転が明らかなものは7股であり, 繰り返しのキックによる蹴り足側損傷が3股, ポールカットの軸足側損傷が4股であった。他動的に股関節を外転内旋すると全例で疼痛が誘発された。閉鎖筋損傷に対しては, 特徴的な疼痛誘発肢位や受傷機転, 離脱期間などを理解しておくことが, 診断やその後の予後予測に重要である。

III. 精神ストレステストによる脳疲労が神経・筋協調性に及ぼす影響: 大腿直筋と大腿二頭筋のsilent period (SP)を用いた検討

健常成人11例を対象とし, 脳疲労が神経・筋協調性に及ぼす影響をSPを用いて検討した。内田クレバリン精神検査による負荷前と負荷直後に, 光反応による片脚ジャンプ動作を利き足側で行い, 大腿直筋と大腿二頭筋の筋反応潜時(PMT), 切り換え動作SP(SSP)を測定した。その結果, PMTは負荷前・直後の比較において有意差はなかったが, SSPでは負荷直後は負荷前に比べて有意に延長した。今回の研究では, 脳疲労は反応潜時に影響を及ぼさ