

神経科学研究部・ 神経病理学研究室

教授：栗原 敏
(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」を担当した。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。また, 神経病理肉眼所見あるいは組織所見を生前の画像と対比した剖検症例検討会を, 神経内科の研修医・学生および病院病理部研修医を対象に毎週木曜日に開催し, 神経疾患の理解を深める機会を提供している。

II. 研究概要

1. ライソゾーム病における細胞内小器官の病態

【目的】ライソゾーム病において欠損酵素および蓄積物質が異なることにより, ユビキチン化, そして, K48 polyubiquitin あるいは K63 polyubiquitin のポリユビキチン化の程度が異なり, 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の蛋白分解が関与している。ライソゾーム病の中樞神経系神経細胞障害の機序を解明するため, 細胞内小器官の変化を検索した。

【対象と方法】対象としてニューマンピック病c型(NPC)とプロサボシン欠損病(PSAP)の疾患モデルマウスを対象とした。各疾患の中樞神経系組織のホルマリン固定パラフィン包埋標本において, エンドソーム(EEA1), ゴルジ体(TGN38)ミトコンドリア(COX IV, prohibitin), 小胞体(calnexin), リボゾーム(S6 ribosomal protein), ライソゾーム(LAMP1, LAMP2), ペロキシゾーム(catalase)を免疫組織化学的に解析した。

【結果】NPCおよびPSAPのモデルマウス中樞神経系神経細胞胞体内では, 腫大したライソゾームが蓄積し, ペロキシゾームおよびゴルジ体は形態は保

持されていたが, 量的に軽度減少, ミトコンドリア・エンドソーム・小胞体・リボゾームは著明に減少していた。

【考察】エンドソームとゴルジ体の間で行われる品質管理にて, 再生可能な蛋白質は再生エンドソームへ運ばれ再利用されるが, 再生不能なタンパク質はライソゾームへ運ばれ, 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のタンパク質分解・再生へ誘導される。今回検索したライソゾーム病では, 再生エンドソームへ運ばれる蛋白質が減少, ライソゾームでの蛋白分解へ誘導される蛋白質が増加し, 腫大したライソゾームが増加し, 変性蛋白質の分解亢進状態であると推測される。また, ミトコンドリアの減少により, エネルギー産生が障害され, 粗面小胞体でのタンパク質合成や滑面小胞体での脂質コレステロール合成活動が減少し, 細胞死へ誘導されている可能性がある。

2. 希少な剖検症例の診断・研究

稀な疾患であるV180I CJD(88歳女性), PSP(72歳男性), 抗Aquaporin 4抗体関連脊髄視神経炎(74歳女性), 運動ニューロン疾患合併前頭側頭葉変性症(71歳男性)を剖検にて, 病理組織学的診断を行った。平成23年度は19例の剖検脳を病理診断。

3. CLIPPERS症候群が疑われた脳生検の一例

【症例】28歳女性。ふらつきを自覚したが放置していた。その後, 複視と顔面神経麻痺を併発し外来を受診。頭部CT上, 右小脳半球から橋にかけて低吸収域を認め脳腫瘍の疑いで入院した。入院後造影MRIを行ったところ右小脳半球から橋にかけて淡くSalt and pepper様に造影される病変を認めた。ステロイドは投与せず開頭腫瘍生検術を施行した。

【病理所見】小脳白質は浮腫状で, リンパ球が散在性, および血管周囲性に浸潤していた。ミクログリア, 反応性アストロサイトが増生し, 血管内皮は腫大していたが, 血管内皮増生は無かった。浸潤するリンパ球はT細胞優位で, CD4, CD8陽性細胞が混在していた。Olig2陽性のやや腫大した核を持つ細胞が出現し, Low grade gliomaの可能性も鑑別となったが, 腫瘍性病変を積極的に示唆する所見は得られなかった。

【術後経過】放射線治療や化学療法は行わず, ステロイドを1週間投与したところ, 臨床症状, 画像所見ともに改善したため退院した。

【考察】本症例はリンパ球浸潤の程度が軽く, 病理学的な診断に苦慮したが, 画像所見を含めた臨床経過を含めて, CLIPPERS(Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhance-

ment Responsive to Steroids) 症候群の可能性を考えた。CLIPPERS 症候群は 2010 年に新たに提唱された疾患概念である。MRI 画像上、橋を主座にしばしば小脳におよぶ特徴的な salt and pepper 様の造影所見を呈し、病理学的には実質内および血管周囲のリンパ球浸潤像を示す。ステロイドに反応して臨床症状、画像所見ともに改善する。原因は不明であるが、ステロイドや免疫抑制剤に反応することから、中枢神経内での何らかの免疫学的異常に起因すると推察されている。

「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、神経病理肉眼所見あるいは組織所見を生前の画像と対比した剖検症例検討会を、神経内科の研修医・学生および病院病理部研修医を対象に毎週木曜日に開催し、神経疾患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、臨床の要求に答えている。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の理解、特に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および細胞内小器官の病態に関し新しい知見を見いだしている。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。また、形態学的評価を行う上で価値のある方法である、生体内凍結法を応用し、末梢神経障害の病態解明を今後進めていく。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Wang Z, Fukuda T, Azuma T, Furuhashi H. Safety of low-frequency transcranial ultrasound in permanent middle cerebral artery occlusion in spontaneously hypertensive rats. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33(1): 23-9.
- 2) Kawagoe S, Higuchi T, Meng XL, Shimada Y, Shimizu H, Hirayama R, Fukuda T, Chang H, Nakahata T, Fukuda SI, Ida H, Kobayashi H, Ohashi T, Eto Y. Generation of induced pluripotent stem (iPS) cells derived from a murine model of Pompe disease and differentiation of Pompe-iPS cells into skeletal muscle cells. *Mol Genet Metab* 2011; 104(1-2): 123-8.
- 3) Inagaki T, Fukuda T, Ohta A, Hano H. No oncogenic role of WT1 in the peripheral nerve sheath tumors. *Jikeikai Med J* 2011; 58(4): 95-102.

III. 学会発表

- 1) 福田隆浩, 羽野 寛, 平井利明, 谷口 洋, 栗田 正. Niemann-Pick disease type c の剖検例. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会. 京都, 6 月. [*Neuropathology* 2011; 31(Suppl.): 158]
- 2) 酒井健太郎, 福田隆浩, 岩橋公晴. 外傷性頭蓋内損傷におけるユビキチン・プロテアソーム系及びオートファジーライソゾーム系の発現に関する免疫組織化学的検討. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会. 京都, 6 月. [*Neuropathology* 2011; 31(Suppl.): 155]
- 3) 福田隆浩, 原田 徹, 鈴木可奈子, 仙石鍊平, 河野 優, 持尾聡一郎. アストロサイト, 神経細胞に核内封入体を認めた筋萎縮性側索硬化症の 77 歳男性例. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会. 京都, 6 月. [*Neuropathology* 2011; 31(Suppl.): 92]
- 4) 福田隆浩, 嶋田洋太, 樋口 孝, 高田耕司, 大橋十也, 衛藤義勝. ライソゾーム病におけるポリユビキチン化の病態. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会. 京都, 6 月. [*Neuropathology* 2011; 31(Suppl.): 74]
- 5) 稲垣卓也, 福田隆浩, 太田有史, 羽野 寛. 末梢神経および末梢神経腫瘍における WT1 の検討. 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会. 京都, 6 月. [*Neuropathology* 2011; 31(Suppl.): 79]