

## 神経病理学研究室

教授：羽野 寛  
(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. ライソゾーム病中枢神経系における神経細胞・軸索の変性

【目的】 ニーマンピック病c型(NPC)とプロサポシン欠損病(PSAP)の疾患モデルマウス中枢神経系の病態に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関与および細胞内小器官の変化(腫大したライソゾームが蓄積し, ベロキシゾームおよびゴルジ体の量的軽度減少, ミトコンドリア・エンドソーム・小胞体・リボゾームの著明な減少)があることを明らかにしてきた。今年度は, ライソゾーム病疾患モデル中枢神経系における神経細胞あるいは軸索の変性を amino-cupric-silver 法にて検討した。

【対象と方法】 対象として NPC と PSAP の疾患モデルマウスを対象とした。各疾患の中枢神経系組織のホルマリンカコジル酸緩衝液 PFA 固定標本を de Olmos amino-cupric-silver protocol (Neurotoxicology and Teratology 1994; 16(6): 545-61) に従い染色し, 解析した。

【結果】 NPC および PSAP のモデルマウス中枢神経系では, 経時的に silver degeneration method 陽性の神経細胞胞体および neuropils が増加していた。

【考察】 NPC および PSAP モデルマウス中枢神経系では, 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いる可能性が示唆された。

##### 2. 希少な剖検症例の診断・研究

稀な疾患である FTLD-MND (PLS type) (71 歳男性), Chagas 病 (80 歳男性), ムコリピドーシス (type II), クロイツフェルトヤコブ病 (81 歳女性), NFTD (95 歳男性), Trousseau 症候群 (72 歳女性) を剖検にて, 病理組織学的診断を行った。平成 24 年度は 33 例の剖検脳を病理診断。

##### 3. 脊髄小脳失調症 7 型の核内封入体と Cajal 小体の関係

【目的】 脊髄小脳失調症 7 型 (SCA7) は網膜変性の合併を特徴とするポリグルタミン病に属する神経変性疾患である。原因遺伝子産物 ataxin-7 は主として核内に分布する蛋白で, 核内で機能を持つことが報告されているが, その詳細な機能は明らかではない。異常に伸長したポリグルタミン鎖を持つ変異 ataxin-7 は核内に蓄積した凝集し, 核内封入体が形成されることは, 病理学的な特徴としてよく知られる。核内封入体が形成される過程では, 核内の機能ドメインが関与し, なかでも PML nuclear body が変異蛋白の蓄積の場となると考えられている。Ataxin-7 が関連しうる核内機能ドメインとして RNA の代謝に関与する Cajal body がある。Ataxin-7 の蓄積と Cajal body との関連を調べる目的で SCA7 の脳組織を検索した。

【方法】 SCA7 患者, 正常対象患者の脳皮質, SCA モデルマウス (Q266), 正常対照マウスの小脳組織を用いた。ホルマリン固定パラフィン包埋されたそれぞれの組織標本を作成し, 抗 Ataxin-7 抗体, 抗 coilin 抗体, 抗 SMN 抗体を用いた蛍光免疫染色を行った。

【結果】 SCA7 患者の脳皮質神経細胞, SCA7 モデルマウスの小脳プルキンエ細胞では ataxin-7 陽性の核内封入体を認め, coilin 陽性の構造物は小型の構造を保ったまま, 封入体内に接して, あるいは取り込まれて存在していた。SMN 陽性構造物は SCA7 患者脳では, coilin 陽性構造物と同様に封入体に接して, あるいは取り込まれて存在していたが, SCA7 モデルマウスではこれらの所見は確認できなかった。

【考察】 培養細胞を用いた系では, ataxin-7 は coilin と結合することが解っている。SCA7 疾患脳で, Cajal 小体が封入体形成に関与することから,

RNA の代謝の変動が ataxin-7 の生理的機能と病態に関与する可能性がある。

### 「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、确实かつ迅速に神経系の病理診断業務を行い、臨床の要求に応じている。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。

## 研究業績

### I. 原著論文

- 1) Higuchi T, Shimizu H, Fukuda T, Kawagoe S, Matsumoto J, Shimada Y, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T, Morimoto H, Hirato T, Nishino K, Eto Y. Enzyme replacement therapy (ERT) procedure for mucopolysaccharidosis type II (MPS II) by intraventricular administration (IVA) in murine MPS II. *Mol Genet Metab* 2012; 107(1-2) : 122-8.

saccharidosis type II (MPS II) by intraventricular administration (IVA) in murine MPS II. *Mol Genet Metab* 2012; 107(1-2) : 122-8.

- 2) Shimizu J, Fukuda T, Abe T, Ogihara M, Kubota J, Sasaki A, Azuma T, Sasaki K, Shimizu K, Oishi T, Umemura SI, Furuhashi H. Ultrasound safety with midfrequency transcranial sonothrombolysis: preliminary study on normal macaca monkey brain. *Ultrasound Med Biol* 2012; 38(6) : 1040-50.

- 3) Yaginuma T, Yamamoto H, Mitome J, Tanno Y, Yamamoto I, Kobayashi A, Mafune A, Hayakawa H, Yokoyama K, Mori R, Ohashi H, Kaito N, Joki T, Miki H, Yamada H, Furuta N, Matsushima S, Fukuda T, Hosoya T. Successful treatment of monomorphic primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder 5 years after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis* 2012; 14(5) : E102-6.

- 4) Kobayashi M, Ohashi T, Fukuda T, Yanagisawa T, Inomata T, Nagaoka T, Kitagawa T, Eto Y, Ida H, Kusano E. No accumulation of globotriaosylceramide in the heart of a patient with the E66Q mutation in the  $\alpha$ -galactosidase A gene. *Mol Genet Metab* 2012; 107(4) : 711-5.

### III. 学会発表

- 1) 福田隆浩, 高田耕司. ライソゾーム病中枢神経系における細胞内小器官の病態. 第53回日本神経病理学会総会学術研究会. 新潟, 6月. [Neuropathology 2012; 32(Suppl.) : 124]