

立精神・神経医療研究センター), 関根光雄¹⁾ (¹東京工業大). (口頭) 2'-水酸基にカルバモイルエチル型修飾を有する人工核酸を用いたアンチセンス核酸の開発. 日本核酸医薬学会第3回年会. 札幌, 7月.

- 19) 武内章英¹⁾, 細川元靖¹⁾, 谷端 淳, 飯田 慶¹⁾, 武田伸一 (国立精神・神経医療研究センター), 萩原正敏¹⁾ (¹京都大). (口頭) 筋肉のエイジング形態の理解に向けたモデルマウスの検討. 第122回日本解剖学会総会・全国学術集会. 長崎, 6月.

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, 神経内科, 総合内科

教育・研究概要

I. 教育概要

3年生のコース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読Ⅰ」およびコース臨床基礎医学のユニット「症候学演習」, コース研究室配属を担当。4年生では, コース臨床医学Ⅰのユニット「神経」および「病理学各論実習」, コース臨床医学Ⅱのユニット「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。

II. 研究概要

1. 中枢神経系の中毒・代謝異常: ホモシスチン尿症

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。症例は死亡時15歳女性。元来, 精神遅滞がありIQ70程度。死亡する2ヶ月前より, 自転車に乗れなくなり, 歩行障害や運動退行, 一過性皮質盲, 振戦, 痙性対麻痺, 精神興奮症状を認めるようになった。血漿アミノ酸分析, 尿中有機酸分析, 血清アシルカルニチン分析, 乳酸/ピルビン酸の検査では明らかな異常は認めていない。MRIでは, 脳室周囲の大脳白質の萎縮及び信号異常が存在。剖検脳では, 外表所見に明らかな異常を認めないが, 光顕では, 頭頂葉皮質下白質に血管周囲性脱髄巣があり, マクロファージ浸潤・反応性星状膠細胞増生を認めます。このマクロファージ内の蓄積物質に異染性(トルイジンブルーで茶褐色に染色)はなく, PASの反応性も弱い。グロボイド細胞, ローゼンタールファイバー, 海綿状変化, 白質や血管の石灰化, 色素細胞やmeningeal angiomatosis, リンパ球浸潤や副腎萎縮など, 疾患特異的所見は確認出来ない。大脳皮質や小脳皮質, 脳幹の神経細胞の胞体などの腫脹・蓄積は目立たない。ただし, 正常脳ではほとんど検出されないsubunit c of mitochondria ATP synthase (SCMAS)が大脳皮質神

経細胞や脳幹神経細胞などの細胞胞体に陽性。大脳皮質と皮質下白質（マクローファージ浸潤部）の電顕では、大脳皮質神経細胞の胞体内に curvilinear profile 様構造を認めた。遺伝子検索では、Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency (MTHFR) の compound heterozygous mutation (c.446GC>TT and c.976G>A) を認め、高ホモシスチン血症・ホモシスチン尿症の一型であった。

2. 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】プロサポンシ欠損病 (PSAP) 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、ペ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) があり、神経細胞軸索変性の存在を amino-cupric-silver 法にて明らかにしている。今回、amino-cupric-silver 法で検出される蓄積物質を検討した。

【対象と方法】対象として PSAP 欠損症、GM1 ガングリオシドーシス、ムコ多糖症 II 型 (MPS II) 疾患モデルマウスを対象とした。中枢神経系 (CNS) を生化学的に 2 次元電気泳動法にて蓄積蛋白質の同定を試みた。また、神経セロイドリポフスチン症で蓄積する SCMAS などライソゾーム病で蓄積する物質の分布を検討した。

【結果】PSAP 欠損症と GM1 ガングリオシドーシス疾患モデルマウス CNS では、経時的に SCMAS 陽性の神経細胞胞体および neuropils が増加した。MPS II モデルマウスでは、大脳皮質および視床・脳幹神経核の神経細胞に SCMAS 陽性細胞を認めた。SCMAS 陽性細胞は、amino-cupric-silver 法で鍍銀される細胞の出現とよく相関していた。

【考察】amino-cupric-silver 法で検出される蓄積物質の候補として、SCMAS の可能性がある。今後、生化学的に蓄積物質を検索する。

3. ライソゾーム病中枢神経系における神経内 SCMAS 蓄積

【目的】PSAP や MPS II の疾患モデルマウス 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、SCMAS である可能性がある。ライソゾーム病における SCMAS を検索した。

【対象と方法】対象としてヒトおよびマウスの Niemann-Pick 病 c 型 (NPC), MPS II, MPS IV, 神経セロイドリポフスチノーシス (NCLs), Gaucher 病, Fabry 病, ムコリビドーシス II 型 (ML II) と III 型 (ML III), GM1 ガングリオシドーシス, MTHFR 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 DIDTAAKFIGAGAATVGVAC 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, MPS II, MPS IV, Fabry 病, ML II, ML III, GM1 ガングリオシドーシス, MTHFR 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、NCL I 以外の NCLs において、蓄積する物質として知られている。MPS II での SCMAS 蓄積の報告はあるが、今回新たに、NPC, MPS IV, Fabry 病, ML II, ML III, GM1 ガングリオシドーシスにおいて、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。

「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 年生のコース外国語Ⅲのユニット「医学英語専門文献抄読 I」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。コース臨床基礎医学のユニット「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。コース研究室配属では、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のユニット「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。コース臨床医学Ⅱのユニット「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) Mitsuishi T, Hamatani S, Hirooka S, Fukasawa N, Aizawa D, Hara Y, Dobashi A, Goda K, Fukuda T, Saruta M, Urashima M, Ikegami M. Clinicopathological characteristics of duodenal epithelial neoplasms: focus on tumors with a gastric mucin phenotype (pyloric gland-type tumors). PLoS One 2017; 12(4): e0174985.
- 2) Hashimoto H, Kawabe T, Fukuda T, Kusakabe M. A novel ataxic mutant mouse line having sensory neuropathy shows heavy iron deposition in kidney. Neurodegener Dis 2017; 17(4-5): 181-98.
- 3) Sato S, Uchihara T, Fukuda T, Noda S, Kondo H, Saiki S, Komatsu M, Uchiyama Y, Tanaka K, Hattori N. Loss of autophagy in dopaminergic neurons causes Lewy pathology and motor dysfunction in aged mice. Sci Rep 2018; 8(1): 2813.
- 4) 深澤 寧, 福田隆浩, 長岡真人, 原田 徹, 鷹橋浩幸, 池上雅博. 心臓交感神経系に局限した α -シヌクレインパチーにおいて proteinase K 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. 第58回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 6月.
- 5) 福田隆浩. 頭部外傷と神経病理学的変化. 第7回インパクトバイオメカニクス部門委員会. 東京, 7月.

II. 総 説

- 1) 福田隆浩. 脱髄・髄鞘障害性疾患. 第13回神経病理コアカリキュラム教育セミナー 2017; 74-83.

III. 学会発表

- 1) 福田隆浩. 脱髄・髄鞘障害性疾患. 第13回神経病理コアカリキュラム教育セミナー. 東京, 6月.
- 2) 福田隆浩, 小野内健司, 柳沢春華, 深澤 寧, 谷口洋, 鈴木正章. Logopenic primary progressive aphasia with pathologies of Alzheimer's disease and diffuse Lewy body disease. 第58回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京, 6月.