

正敏¹⁾(¹ 京都大)。(ポスター) RNA 結合タンパク質 Sfpq による骨格筋における代謝遺伝子発現制御. 第 41 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.

- 8) 柴崎浩¹⁾, 今村道博¹⁾, 谷端 淳, 有馬さゆり¹⁾, 倉岡陸季¹⁾, 松坂泰成¹⁾, 内海文彰²⁾, 田沼靖一²⁾ (² 東京理科大), 武田伸一¹⁾(¹ 国立精神・神経医療研究センター)。(ポスター) 筋ジストロフィー犬の血清で見出された新規microRNAの筋分化における解析. 第 41 回日本分子生物学会年会. 横浜, 12月.

神経病理学研究室

教授: 池上 雅博

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. 顆粒球コロニー刺激因子産生孤立性線維性腫瘍

顆粒球コロニー刺激因子産生により著明な白血球増多を呈する顆粒球コロニー刺激因子産生腫瘍が稀ながら存在し、その予後は著しく悪い。現在まで報告のない顆粒球コロニー刺激因子産生腫瘍と考えられる孤立性線維性腫瘍を病理組織学的に検索した。症例は39歳男性で、右前頭部硬膜に接する境界明瞭な直径60mmの腫瘍を切除。病理組織像では、線維性間質を背景に橢円形ないしは紡錘形細胞が高密度で束状に錯綜し、鹿角様分岐血管を認めた。腫瘍細胞は、STAT6陽性類円形～橢円形核と好酸性細胞質を有し、核分裂像は7個/10HPFであり、孤立性線維性腫瘍と診断。術後放射線治療を施行している。44歳時、胸部CTで直径10mmの結節性病変が2つ認められ経過観察されている。49歳時に発熱、下腹部痛あり、両肺、肝、右副腎、左腎、腸間膜、右恥骨に最大直径150mmの腫瘤を多数認めた。血液検査では、WBC 70,500/ μ L (39歳時 7,400/ μ L, 44歳時 3,900/ μ L), CRP 21.92mg/dL, 血清顆粒球コロニー刺激因子 283.0pg/mL と高値。肝および腎より生検を行い孤立性線維性腫瘍の転移と考えられた。入院2週間で多臓器不全で死亡。初診時および再発時の腫瘍組織では、顆粒球コロニー刺激因子および顆粒球コロニー刺激因子受容体の共発現を認め、bcl-2の発現が、再発時に顕著であった。一般的に予後不良である顆粒球コロニー刺激因子産生腫瘍は、1)他に原因のない白血球増多, 2)血清顆粒球コロニー刺激因子濃度の上昇, 3)腫瘍切

除後の白血球数減少, 4) 腫瘍組織の顆粒球コロニー刺激因子産生の4項目を満たす腫瘍と定義される。本症例に関しては, 腫瘍切除が行われず, 3) 腫瘍切除後の白血球減少については不明であるが, その他の基準を満たすことから顆粒球コロニー刺激因子産生孤立性線維性腫瘍と考えられた。初発時には, 白血球増多等の所見はみられなかったが, 切除標本においては腫瘍細胞にG-CSFを認め, 潜在的なG-CSF産生腫瘍であった可能性が考えられる。顆粒球コロニー刺激因子には顆粒球の生存・分化・増殖, 抗アポトーシス, 骨髄由来内皮前駆細胞の血管新生などの作用がある。腫瘍細胞では, 髄膜腫のCD163発現やIL-6発現による顆粒球コロニー刺激因子産生誘導が知られ, 顆粒球コロニー刺激因子の腫瘍細胞への作用として, 髄膜腫の顆粒球コロニー刺激因子の共発現が腫瘍細胞増殖への寄与, アポトーシスの抑制による腫瘍細胞増殖, 大腸癌における腫瘍細胞増殖や浸潤能獲得が報告されている。今後, 孤立性線維性腫瘍での顆粒球コロニー刺激因子や顆粒球コロニー刺激因子受容体の検索が予後を推測する上で必要である。

2. プロサポシン欠損病 (PSAP) モデルマウス中枢神経系 (CNS) における subunit c of mitochondria ATP synthase (SCMAS) の mRNA 発現量の変化

1) 目的

PSAP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。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 法にて嗜銀性のある変性神経細胞が日齢と共に増加する。我々は, 嗜銀性物質がSCMASである可能性をこれまでの検索で明らかにしてきた。神経細胞体にSCMASが蓄積する原因として, mRNAの転写増加によるATP合成酵素の増加, またはATP合成酵素の分解抑制が考えられる。今回は前者について検討するため, Cycleave PCR法によるSCMAS mRNA定量を行い, 野生型とPSAP欠損病マウスで比較した。

2) 対象と方法

対象として野生型マウスとPSAP欠損病モデルマウスの大脳皮質を対象とした。大脳皮質より total RNAを精製し, SCMASの多型4種(ATP5G1, ATP5G2, ATP5G3a, ATP5G3b)と対照となる β -actinのmRNAを逆転写し, 各cDNAを合成した。合成したcDNAを用い, Cycleave PCR法でReal

Time PCRを行い, 日齢9~29日のSCMAS mRNA量の経時変化と, 野生型マウスとPSAP欠損病モデルマウスの差を検討した。

3) 結果

SCMASの多型4種(ATP5G1, ATP5G2, ATP5G3a, ATP5G3b)のmRNA量は, 何れも同じ傾向を示し, 野生型では日齢に比例してmRNA量は減少した。PSAP欠損病モデルマウスでは日齢に比例してmRNA量は増加した。

4) 考察

PSAP欠損病モデルマウスでは日齢に比例してmRNA量は増加し, 免疫組織化学的にSCMASの発現が亢進している現象を指示している。今後, SCMASの分解抑制に関与する, ユビキチンプロテアソーム系やオートファジーリソソーム系を検索する。

「点検・評価」

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, 神経系疾患における病理形態を学生が容易に理解できるようウェブサイト (<https://plaza.umin.ac.jp/jikei-np/>) を作製, 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) Kobayashi H, Ariga M, Sato Y, Fujiwara M, Fukasawa N, Fukuda T, Takahashi H, Ikegami M, Kosuga M, Okuyama T, Eto Y, Ida H. P-tau and subunit c mitochondrial ATP synthase accumulation in the central nervous system of a woman with Hurler-Scheie syndrome treated with enzyme replacement therapy for 12 years. *JIMD Rep* 2018; 41: 101-7.
- 2) Fukasawa N, Fukuda T, Nagaoka M, Harada T, Takahashi H, Ikegami M. Aggregation and phosphorylation of α -synuclein with proteinase K resistance in focal α -synucleinopathy predominantly localized to the cardiac sympathetic nervous system. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018; 44(3): 341-4.
- 3) Komatsu T, Matsushima S, Kaneko K, Fukuda T. Perivascular enhancement in anti-MOG antibody demyelinating disease of the CNS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90(1): 111-2.

III. 学会発表

- 1) Fukuda T, Hitosugi M, Kumada T, Imagawa E, Miyake N, Matsumoto N. The specific accumulation of subunit c of mitochondria ATP synthase and curvilinear profile in neuronal cytoplasm of methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. 19th International Congress of Neuropathology (ICN2018). Tokyo, Sept.

スポーツ医学研究室

教授：丸毛 啓史 膝関節外科
准教授：舟崎 裕記 肩関節外科，スポーツ傷害

教育・研究概要

I. スポーツ障害肘に対する関節鏡視下手術

男性 20 例のスポーツ障害肘（離断性骨軟骨炎（OCD）：10 例，変形性肘関節症（OA）：10 例）に対する肘関節鏡視下手術の成績を検討した。手術時年齢は OCD：15 歳，OA：44 歳で，OCD はいずれも ICRS 分類 stage IV であった。可動域の改善は平均で OCD：13 度，OA：10 度であったが，早期に疼痛の改善が得られ，全例が元の競技に完全復帰し，合併症は生じなかった。遊離体，滑膜，骨棘切除を要するスポーツ障害肘に対する鏡視下手術は低侵襲で有用性の高い術式と考えた。

II. Jリーグプロサッカー選手における傷害とチームドクターの役割

プロサッカー Jリーグ所属チームにおける過去 3 年間の傷害を調査し，その特徴や問題点を検討した。手術件数は 8 件であり，骨折が 3 例，前十字靭帯損傷が 2 例，さらにハムストリングス附着部裂離が 2 例などであった。2017 年の 1 年間では，傷害発生数 75 件のうち半数以上の 41 件が筋・腱の傷害で，そのほとんどが肉離れであった。そのなかで，ハムストリングス附着部の部分裂離，大腿直筋の筋内腱損傷，腓腹筋の筋腱移行部損傷に対する治療に難渋した。今後は自験例をもとに，これらに対する診断，治療，さらに復帰プロトコルを確立する必要がある。

III. ユースサッカー選手に生じた恥骨骨端症の 1 例

17 歳のユースサッカー選手に生じた恥骨骨端症の 1 例を経験した。単純 X 線像や MRI では明らかな異常はなかったが，CT では，恥骨骨端部前方に著明な左右差を有する骨端核を認めた。約 3 週間の保存療法によって完全復帰した。恥骨骨端症は 2015 年に提唱された新しい概念で，臨床所見は鼠径部痛症候群に類似する。中・高校生アスリートの鼠径部痛では本疾患も念頭におく必要がある。