

神経病理学研究室

教授：松藤 千弥

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. プロサポシン欠損病 (PSAP) モデルマウスにおけるカスパーゼ非依存性アポトーシス

1) 目的

PSAP モデルマウス中枢神経系 (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おり、神経細胞の変性を感度よく検出する amino-cupric-silver 法で検出される物質が、subunit c of mitochondria ATP synthase (SCMAS) である可能性がある。しかし、active caspase 3 免疫染色や TUNEL 法でのアポトーシスは認められない。Apoptosis inducing factor (AIF) は細胞死を誘導する際に、カスパーゼを活性化するシトクロム c と同様にミトコンドリアから放出され、核内に移行し DNA の凝集化および断片化に関与していることが知られている。今回、カスパーゼ非依存性アポトーシス様核酸断片化を誘導する AIF が関与する細胞死の有無を検索した。

2) 対象と方法

PSAP モデルマウスの生後 32 日までの CNS を対象とし、中枢神経系組織のホルマリンカゴジル酸緩衝液 PFA 固定標本を de Olmos amino-cupric-silver protocol に従い染色した。また、抗 SCMAS 抗体および抗 AIF 抗体を用い、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。

3) 結果

生後 8 日より脊髄、脳幹諸核、小脳深部灰白質、間脳、線条体、大脳皮質の神経細胞胞体は、amino-cupric-silver 法で嗜銀性を発現し、SCMAS が蓄積

しはじめる。その後、CNS 全般の神経細胞へ分布が広がる。AIF は生後 21 日目より、脊髄、脳幹諸核、小脳深部灰白質、線条体の神経細胞核内に移行し、生後 30 日前後で死亡するまで核内に持続発現した。

4) 考察

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 (腫大したライソソームが蓄積し、ペロキシソ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・リボソームの著明な減少)、amino-cupric-silver 法にて神経細胞および軸索変性が存在する。PSAP 欠損症 CNS では、経時的に SCMAS 陽性の神経細胞胞体および neurofils が増加し、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、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。ミトコンドリアや細胞小器官の減少による ATP 減少の結果、PSAP 欠損病モデルマウスでは日齢に比例して ATP synthase の mRNA 量は増加し SCMAS の細胞内蓄積の所見に合致する。しかし、active caspase 3 免疫染色や TUNEL 法でのアポトーシスは認められない。AIF は生後 21 日目より、脊髄、脳幹諸核、小脳深部灰白質、線条体の神経細胞核内に移行し、生後 30 日前後で死亡するまで核内に持続発現しており、DNA の凝集化および断片化が生じている可能性がある。PSAP モデルマウスでは、脊髄、脳幹諸核、小脳深部灰白質、線条体より変性が進んでおり、カスパーゼ非依存性アポトーシス様核酸断片化が、神経症状の一因と推測される。

5) 結論

PSAP モデルマウスの神経機能障害にカスパーゼ非依存性アポトーシス様核酸断片化が関与している。

「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) Kawamura M, Sato S, Matsumoto G, Fukuda T, Shiba-Fukushima K, Noda S, Takanashi M, Mori N, Hattori N. Loss of nuclear REST/NRSF in aged-dopaminergic neurons in Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 2019; 699: 59-63.
- 2) Noda S, Sato S, Fukuda T, Tada N, Uchiyama Y, Tanaka K, Hattori N. Loss of Parkin contributes to mitochondrial turnover and dopaminergic neuronal loss in aged mice. *Neurobiol Dis* 2020; 136: 104717.
- 3) Noda S, Sato S, Fukuda T, Tada N, Hattori N. Aging-related motor function and dopaminergic neuronal loss in C57BL/6 mice. *Mol Brain* 2020; 13(1): 46.

III. 学会発表

- 1) 深澤 寧, 福田隆浩, 鷹橋浩幸, 池上雅博. (ポスター) 世界最高齢女性に認められた病理所見. 第60回日本神経病理学会総会学術研究会. 名古屋, 7月. [第60

回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集 2019; 213]

- 2) 前田未来, 福田隆浩, 三宅美佐代, 鈴木正章, 鷹橋浩幸, 池上雅博. (ポスター) 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生孤立性線維性腫瘍/血管周皮腫 (SFT/HPC) の一例. 第108回日本病理学会総会. 東京, 5月. [日病理誌 2019; 180(1): 481]