那須-Hakola病の臨床病理学的、免疫組織学的研究: 特に大脳白質病変における細胞骨格の異常について

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15106

学位授与番号	医博甲第1095号
学位授与年月日	平成5年6月30日
氏　　名	宮津健次
学位論文題目	那須－Hakola病の臨床病理学的，免疫組織学的研究 — 特に大脳白質病変における細胞骨格の異常について —
論文審査委員	主査　教授　山口成良 副査　教授　中西功夫 教授　髙守正治

内容の要旨および審査の結果の要旨

那須－Hakola病（NHD）は進行性の痴呆と骨病変を特徴とし，病理学的には全身の脂肪組織に唐草模様様と表現される膜嚢胞性病変（membranocystic lesion）と中枢神経の白質を障害する稀な変性疾患である。現在まで，6ケ国で存在が確認されていて，約130例の報告があるが，中枢神経についての剖検報告は僅かに22例である。今回の研究では，自験例5例（NHD例）と，対照として軸索変性を有する変性疾患5例（非NHD例）について，ニューロフィラメント（NF），グリア線維酸性蛋白（GFAP），ビメンチン（Vi），ユビキチン（Ub），二重らせんフィラメント（PHF），微小管関連蛋白（MAP）1，2，5，MAPs，ミエリン塩基性蛋白（MBP），Leu 7，タウの抗体を使用し，アビジン－ビオチン複合体（ABC）法を用いそれぞれ単染色，二重染色を施行して免疫組織学的に検索し，文献的考察を行った。

検索したNHDの例は全て線維性グリオーシスが強く，脱髄が比較的軽度な硬化性白質脳症型（sclerosing leukoencephalopathy type，SCLT）であり，そのうち4例で基底核の石炭沈着がみられ2例で副次病変として選択的な視床変性がみられた。免疫組織学的には，脱髄の強い部位でMBP免疫活性の低下と稀突起膠細胞の障害を認め，逆に，脱髄の弱い部位でMBP免疫活性の増加と正常な稀突起膠細胞を認めた。軸索に対する検討では，NHD例で3形態（瀰漫型，芯型，辺縁型）の類球体（spheroid）を認め，非NHD例では1形態（瀰漫型）のみ認めた。NHD例の類球体は，NF，Vi，Ub，PHF，MBP，タウ，MAP5，MAPs，Leu 7で免疫活性を示し，非NHD例の，筋萎縮性側索硬化症はNF，MAP1，MAPs，Vi，Ub，タウで，ミオクローヌスてんかんはNF，MAP1，MAPs，Vi，Ub，タウで，クロイツフェルトーヤコブ病はNF，MAP1，MAP2，MAPs，Vi，Ub，タウでそれぞれ免疫活性を示した。この免疫活性の差からNHDにおける軸索内の燐酸化と細胞骨格再生が示唆された。　さらに酵素抗体法の二重染色でNHD例の軸索が，髄鞘関連蛋白のMBPとLeu 7で層状に免疫活性を示し，NF，Vi，Ubでも層状に免疫活性を示し，軸索内の再生，維持の所見が得られた。以上から，これまでに指摘されていないNHDでの脱髄の軽度な部位の髄鞘および軸索の細胞骨格の再生機構の存在が示された。臨床経過と神経病理学的所見の相関を考察すると，症状発現時期が早く進行の早い症例ほど脱髄が強く，線維性グリオーシスや軸索変性が弱く，逆に，症状発現時期が遅く進行が緩やかな症例ほど脱髄が軽度で，線維性グリオーシスや軸索変性が強い。

以上の所見からNHDは，全身の脂肪組織，中枢神経の膠細胞，髄鞘，軸索を一元的に障害する疾患で，再生機構を有するが，疾患の重症度によって再生機構の発現に差が生じるために，臨床症状発現時期および経過，神経病理学的所見の差が出現することが推測された。

以上，，本論文は世界的に稀な疾患で未知の部分の多いNHDの中枢神経系について，免疫組織学的に細胞骨格の異常を検討したものであり，臨床神経病理学に寄与する有意義な労作と評価された。