

抄 録

第40回 上信越神経病理懇談会  
(日本神経病理学会上信越地方会)  
40周年記念

日 時: 2014 (平成26) 年10月18日 (土)  
場 所: 信州大学医学部第二実習室  
世話人: 小柳清光 (信州大学医学部 神経難病学講座)

演題

1. 側脳室近傍に発生した PXA の 2 例

青木 洋<sup>1)</sup>, 小倉 良介<sup>1)</sup>, 五十川瑞穂<sup>1)</sup>  
柿田 明美<sup>2)</sup>, 高橋 均<sup>2)</sup>, 藤井 幸彦<sup>1)</sup>

1) 新潟大学脳研究所脳神経外科  
2) 新潟大学脳研究所病理学分野

座長 信澤 純人 (群馬大学大学院医学系研究科  
病態病理学)

【症例 1】49歳, 男性。頭部の違和感を主訴に近医を受診し, 左側脳室三角部近傍に嚢胞を伴う腫瘍性病変を指摘された。上衣腫を疑い腫瘍摘出術を施行。

【組織所見】細い突起を有する星細胞様腫瘍細胞が fascicular に配列して認められた。多形性に富み, 奇怪核や多核を示す細胞が高密度に増生した場所があり, ここでは細網線維が腫瘍細胞集団を取り囲む様に増加していた。xanthomatous な胞体を有する腫瘍細胞が少数ながら散見。標本全体に多くの eosinophilic granular body (EGB) と Rosenthal fiber あり。血

管周囲にリンパ球の集簇あり。腫瘍細胞は様々な程度に GFAP, CD34, synaptophysin に陽性。MIB-1陽性核はごく少数。

【症例 2】21歳, 女性。20歳時に全身痙攣発作にて発症。左側脳室三角部近傍に比較的均一に造影される腫瘍性病変を認めたとが, 抗てんかん薬を投与し経過観察。1年後に周囲の浮腫の拡大を認め, 高次脳機能低下を認めたため摘出術を施行。

【組織所見】fascicular な配列を示す星細胞様腫瘍細胞が認められた。細胞の多形性は軽いが, 大型核が散見された。EGB と関連する好酸性顆粒状の太い棍棒上の突起や胞体が認められた。xanthomatous cell を認めず。血管周囲にリンパ球の集簇あり。細網線維は入らず。腫瘍細胞は, GFAP, neurofilament, synaptophysin に陽性, CD34では標識されなかった。MIB-1陽性核は少数。

【問題点とまとめ】若年者の大脳表面に発生する本腫瘍型が, 脳表以外に出現した例の報告はごく少ない。症例 1, 2 はいずれも側脳室近傍に発生した星細胞系

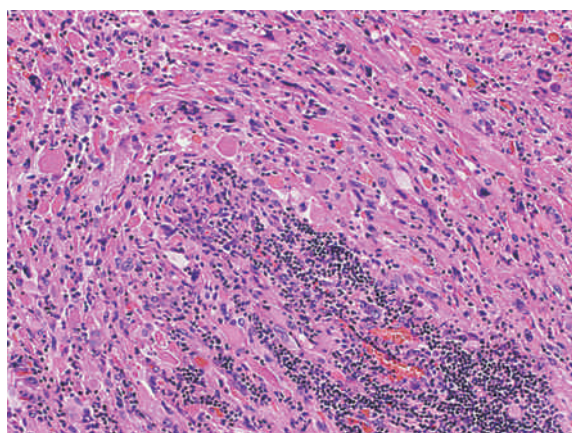


図1 症例1。多形性に富み, 奇怪核や多核を示す細胞が高密度に増生しており, 多くの eosinophilic granular body が見られる。HE 染色。

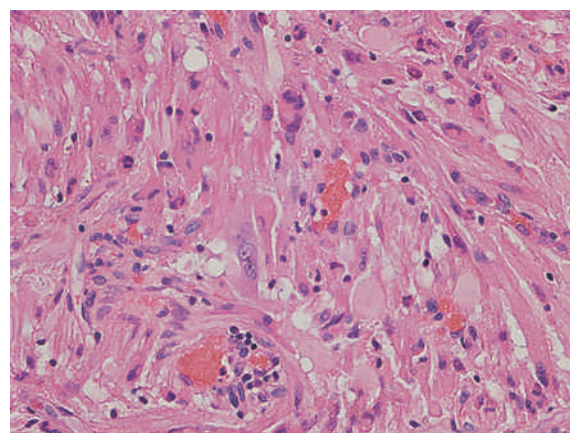


図2 症例2。好酸性の太い棍棒状の突起を有する星細胞様腫瘍細胞が fascicular に配列して認められる。HE 染色。

良性腫瘍である。臨床病理学的に多形黄色星細胞腫 (pleomorphic xanthoastrocytoma : PXA) と捉えて良いか。

PXA の組織診断には thick spindle cell が密に増生している所見が重要であろう。両例とも、同所見と共に神経細胞系の蛋白発現が認められている点に特徴がある。両例は、多形性の程度や黄色細胞の有無、変性産物の出現などに違いが見られるものの、非高齢成人の側脳室壁に発生した稀な PXA と捉えて良いと考えられる。

## 2. 経過中に anaplastic features を呈し、くも膜下腔に沿って広範に進展した pleomorphic xanthoastrocytoma の一剖検例

小林実喜子<sup>1)</sup>, 神宮 邦彦<sup>2)</sup>, 菅野 祐幸<sup>1)</sup>

原 洋助<sup>3)</sup>, 小林 辰也<sup>3)</sup>, 柿澤 幸成<sup>3)</sup>

1) 信州大学医学部病理組織学

2) 信州大学医学部附属病院臨床検査部

3) 信州大学医学部脳神経外科学

座長 伊古田勇人 (群馬大学大学院医学系研究科  
病態病理学)

【症例】30代, 男性。

【臨床経過】全身痙攣で発症。左側頭葉に20 mm の囊胞を伴う腫瘤を指摘された。摘出術が行われ、診断は pleomorphic xanthoastrocytoma (PXA)。半年後再発 : PXA。5 ヶ月後再々発 : PXA with anaplastic features。放射線化学療法, テモゾロミド維持療法が行われ再発なく経過するも3回目手術から約2年後, 脳室壁沿いに播種を認めた。メトトレキサート・ステロイドの髄腔内投与を週2回5週間実施するも, 病変は拡大・増大し, 約5ヶ月後に死亡。

【病理所見】1, 2 回目手術材料 : 変性構造物を伴い多形性を示す腫瘍細胞の増殖からなる脳表病変で, 壊死や血管増生は認めない。少数の mitosis を含む。PXA, grade II。3 回目手術材料 : 細胞密度が増し, mitosis と血管増生を見る。壊死は認めない。変性構造物を少数見る。PXA with anaplastic features。剖検所見 : 原発部, 肉眼的・画像的に視認しえた病変の他, 大脳から脊髄に至るくも膜下腔に腫瘍は広がる。また画像で指摘された脳室壁沿いの播種に相当する脳室上衣下脳実質浸潤を見る。

【考察】PXA は再発や悪性化, くも膜下腔進展を

来すことが知られている。本例はそれに加え, 脳室上衣下脳実質浸潤が確認された。

【問題点】初回材料で mitosis が若干増加している領域がある。全体を PXA としてよかったか。

【討論】初回から一部浸潤傾向がみられる。そのような性質をもった PXA であったのではないか。1, 2 回目の手術材料とも anaplastic features とできる所見は乏しい。剖検時は glioblastoma-like な像も一部見るが, 全体としてはくも膜下を好む腫瘍で PXA の性格を残している。

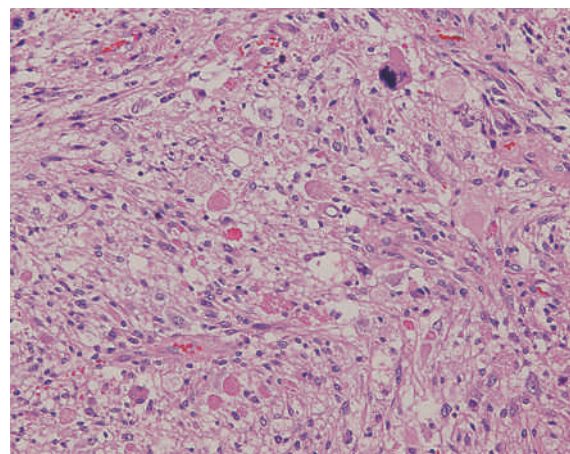


図1 初回手術材料 (左側頭葉) (HE 染色×20)。変性構造物を伴い多形性を示す腫瘍細胞の増殖からなり, 壊死や血管増生は認めない。

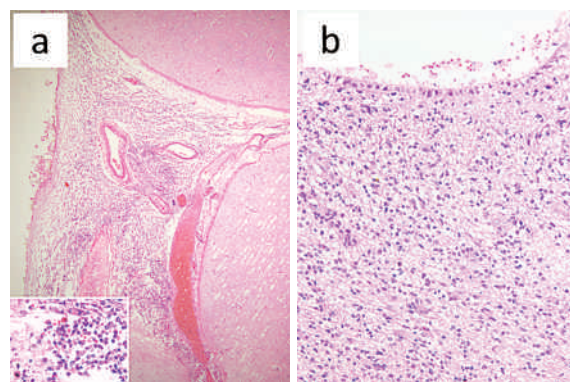


図2 剖検材料。a : 大脳表面くも膜下腔進展 (HE 染色×4, 挿入図×40)。b : 脳室上衣下脳実質浸潤 (HE 染色×40)。

### 3. 成人女性の下垂体に発生した atypical teratoid/rhabdoid tumour

信澤 純人<sup>1)</sup>, 川島 隆弘<sup>2)</sup>, 佐藤 晃之<sup>2)</sup>  
 藤巻 広也<sup>2)</sup>, 伊古田 勇人<sup>1)</sup>, 平戸 純子<sup>3)</sup>  
 横尾 英明<sup>1)</sup>

1) 群馬大学大学院医学系研究科病態病理学  
 2) 前橋赤十字病院脳神経外科  
 3) 群馬大学医学部附属病院病理部

座長 清水 宏 (新潟大学脳研究所病理学分野)

【症例】69歳，女性

【臨床経過】X月7日の朝より眼瞼下垂，複視を認めた。症状が改善しないため，9日に前橋赤十字病院脳神経外科を受診した。MRIにて下垂体腫瘍が認められたため，入院となった。眼瞼下垂と眼球運動障害が進行し，下垂体腫瘍摘出術が施行された。

【病理所見】細胞密度の高い腫瘍組織で，核小体の明瞭な核を有する中型～小型のN/C比の高い異型細胞がびまん性に，密に増殖している。異型細胞の細胞質は淡好酸性～空胞状である。核に偏在傾向があり，好酸性の細胞質を有する細胞が少数認められ，一部はラプドイド様を呈していた。組織の大半では拡張した毛細血管が介在しており，一部はstaghorn状態を示す。線維性背景に，異型細胞がやや疎に分布する部分も見られる。核分裂像が散見され，アポトーシス像が目立つ。組織像より，低分化癌の転移や atypical hemangiopericytoma，悪性黒色腫等が鑑別に挙げたが，免疫染色にてINI1が陰性となり，atypical teratoid/rhabdoid tumour (AT/RT) と診断された。

【分子遺伝学的所見】FISHにて22qの欠失は明らかではなかった。INI1遺伝子のsequencingにて2つの点変異が認められたため，これらの変異がそれぞれの対立遺伝子に見られ，INI1の不活性化が生じたと考えられる。

【考察】現在まで約40例の成人AT/RTが報告されており，7例は下垂体発生で，全例女性である。下垂体発生の小児例は報告されていない。AT/RTの成人例と小児例の病理組織学的，分子遺伝学的な異同についてははっきりした記述はない。本例の組織像は，大型のpale cellやclear cell，rhabdoid cellが混在した典型的な小児例とはやや異なる印象であり，分子遺伝学的にも，INI1遺伝子異常は典型的な小児例とは異なっている。成人AT/RT，特に下垂体発生例は，生物学的特性が小児例とは異なる可能性があると考えられる。

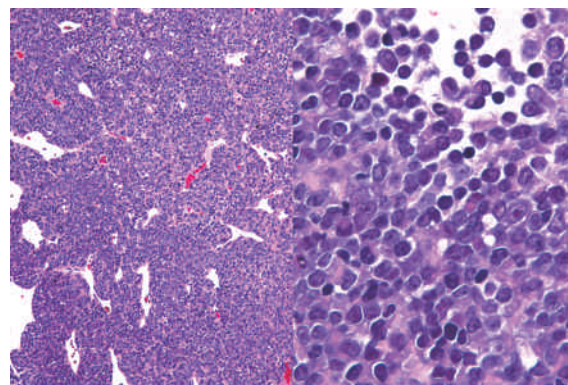


図1 腫瘍の組織像。左：細胞密度の高い腫瘍組織で，staghorn 状の拡張した毛細血管の介在が見られる。右：核小体の明瞭な核を有する中型～小型のN/C比の高い異型細胞が主体で，一部にラプドイド細胞が見られる。

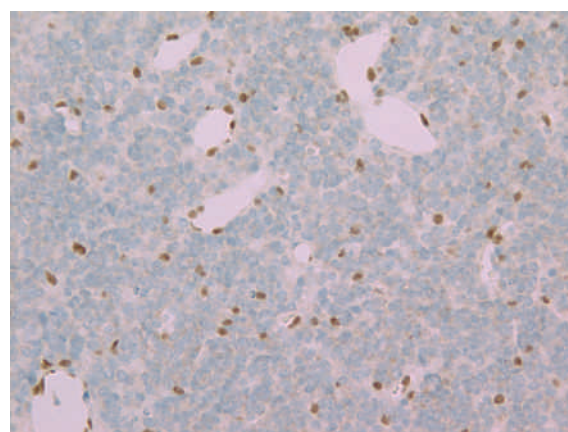


図2 INI1染色。血管内皮細胞は陽性であるが，腫瘍細胞は陰性である。

### 4. 頭蓋内に腫瘍性病変を認め，生検組織所見から Erdheim-Chester 病を疑った 1 例

佐藤 圭輔<sup>1)</sup>, 野澤 孝徳<sup>1)</sup>, 木村 正志<sup>2)</sup>  
 佐野 正和<sup>1)</sup>, 吉村 淳一<sup>1)</sup>, 生越 章<sup>3)</sup>  
 河本 啓介<sup>4)</sup>, 滝澤 淳<sup>4)</sup>, 梅津 哉<sup>5)</sup>  
 長谷川 剛<sup>6)</sup>, 高橋 均<sup>2)</sup>, 柿田 明美<sup>2)</sup>  
 藤井 幸彦<sup>1)</sup>

1) 新潟大学脳研究所脳神経外科学分野  
 2) 新潟大学脳研究所病理学分野  
 3) 新潟大学医歯学総合病院整形外科  
 4) 新潟大学医歯学総合病院血液内科  
 5) 新潟大学医歯学総合病院病理部  
 6) 新潟大学医歯学総合研究科分子細胞病理学

座長 菅野 祐幸 (信州大学医学部病理組織学)

【症例】67歳男性

【既往歴 家族歴】特になし

【臨床経過】2011年1月に多飲多尿で発症。頭部MRIで下垂体の腫大と左側脳室病変を認め、中枢性尿崩症と診断されていた。その後、全身MRIで両側腎盂と大動脈壁の肥厚所見を認め、悪性リンパ腫やIgG4関連疾患が疑われた。更に左側脳室病変の増大もあり、2013年11月に当科を紹介受診し、12月に神経内視鏡による生検術を施行した。その後、Ga シンチにより両側長管骨に高度な異常集積を認め、当院整形外科で骨生検が施行された。

【組織所見】側脳室病変には、線維化を伴い、脂肪を含む泡沫細胞、リンパ球、類上皮性細胞が出現した肉芽腫性炎症性病巣が認められた。Touton型を伺わせる多核細胞はわずかに数個認められたのみであった。免疫組織化学的には、CD68, CD163, factor XIIIa, fascinに陽性、S-100, CD1a, langerinに陰性であった。CD38に標識される形質細胞、あるいは好酸球は少数認められるのみ。骨病変にも同様の所見が認めら

れた。

【考察とまとめ】経過と組織所見から Erdheim-Chester 病 (ECD) と診断した。鑑別として、ランゲルハンス細胞組織球症や Rosai-Dorfman 病があげられるが、その組織学的特徴や免疫組織像は異なっている。ECD は稀な非ランゲルハンス細胞組織球症のひとつである。骨や腎を含む多臓器を侵し、組織球系細胞の異常増殖からなる黄色肉芽腫性病変を形成する。孤発性の頭蓋内病変を来す場合もある。泡沫細胞と Touton 型巨細胞が出現した肉芽腫性病巣では、本疾患も念頭に検索を進める必要がある。

【討論】本例の臨床像や組織像はいずれも ECD のそれに合致すると考えられる。ECD では M2 macrophage の marker である CD163 や CD204 が陽性となり、さらに STAT3 のリン酸化が腫瘍性病変の増殖に関与しているとの報告もある。こうした所見は本疾患の病態を理解する上でも重要であろう。

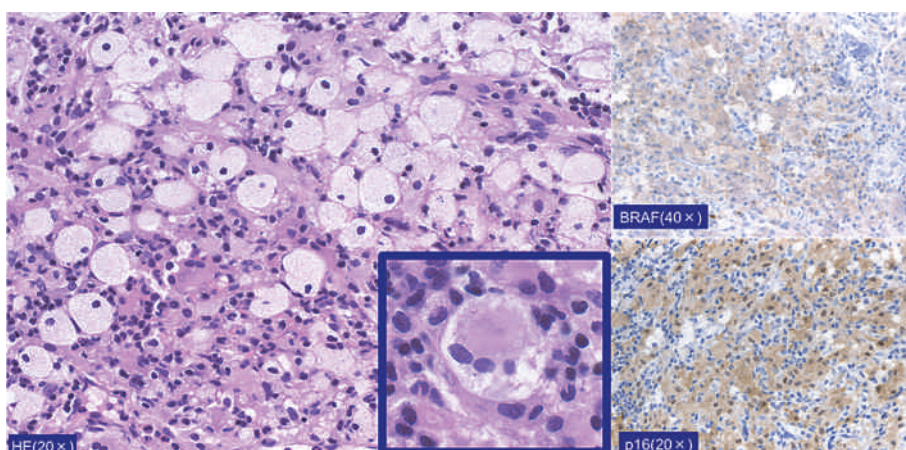


図1 HE 及び BRAF/p16 染色像  
HE 染色：xantho-granulomatous lesion。Touton 型巨細胞様の細胞 (inset)。BRAF/p16：陽性像。

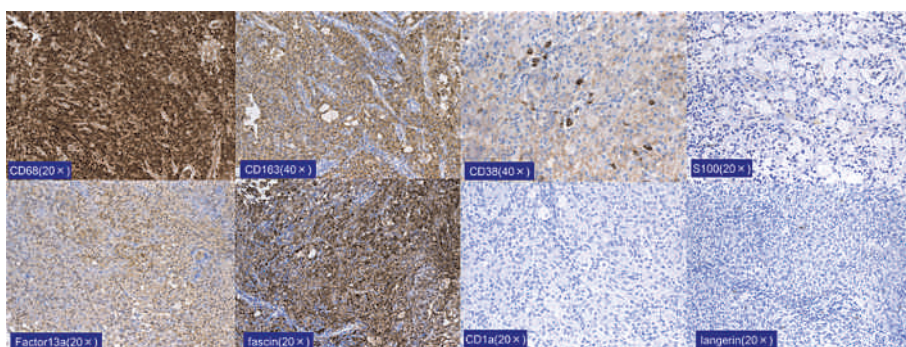


図2 免疫染色像 CD68, CD163, factor XIIIa, fascin に陽性。CD38 陽性形質細胞は少数。S-100, CD1a, langerin に陰性。

## 5. クモ膜下出血と脊髄壊死を来した一剖検例

中原 亜紗<sup>1,2)</sup>, 橋本 隆男<sup>3)</sup>, 樋口佳代子<sup>4)</sup>

菅野 祐幸<sup>5)</sup>, 小柳 清光<sup>1)</sup>

1) 信州大学医学部神経難病学講座分子病理学部門

2) 信州大学医学部附属病院卒後臨床研修センター

3) 慈泉会相澤病院神経内科

4) 慈泉会相澤病院病理診断科

5) 信州大学医学部病理組織学

座長 山田 光則 (国立病院機構さいがた医療センター  
臨床研究部)

【症例】死亡時79歳女性

【既往歴】高血圧, 膝関節痛【家族歴】特記事項なし

【臨床経過】X年11月11日午前10時頃, 転倒, 左下肢は痛みがあり動かせなかったが右下肢は動いた。夜間は腰痛を訴え, 座っていた。12日午前, 右下肢も動かなくなり, 近くの整形外科を受診し, 左大腿骨頸部内側骨折と診断され, A病院救急部に搬送。頸部前屈で軽度の項部痛あり, 肋骨下縁より下で痛覚両側消失, 徒手筋力検査で下肢0/0, 深部腱反射は上肢両側亢進, 下肢両側消失。同日のCTでは多発性クモ膜下出血。脳実質内に血腫あり, 脳室へ穿波。脳溝と脳槽は狭小化。腰椎MRI T2強調画像では第2～第5腰椎硬膜外に高信号域。STIRでは第9, 10胸椎レベルの脊髄に高信号, 背側に結節状の高信号, 第4腰椎の前方すべりあり。DICがありメロペネム, メシル酸ナファモスタットを投与し, 症状は改善傾向であったが, 11月26日に上肢の麻痺が出現, 会話困難になった。ステロイドパルスなどの治療をしたが, 12月4日にはショックとなり, 翌5日死亡。解剖時の培養ではClostridium difficile (-), 病原性菌 (-)。

【一般病理所見】死後3時間16分にて解剖。解剖時外表所見: 身長146 cm, 体重61.5 kg, 肥満度(BMI) 28, 高度肥満, 軽度浮腫あり, 眼瞼結膜貧血, 瞳孔左右4 mm 正中正円。一般臓器剖検診断: 1. 麻痺性イレウスによる腸管壊死(回盲部から大腸に高度, 粘膜から粘膜下に及ぶ)。2. 全身出血傾向(消化管, 子宮内膜, 膀胱粘膜, 血性胸腹水)。3. 腎盂腎炎(軽度)。4. 大動脈中等度粥状硬化症。5. 陳旧性心筋梗塞。6. 脾萎縮(40.2 g)

【神経病理所見】固定後脳重1,247 g。剖検時, 第6～第10胸椎と脊髄をエンブロックに摘出し, 固定後約10 mm厚に連続横断。それ以外のレベルでは硬膜付

きの脊髄を取り出した。クモ膜下出血を左右の大脳円蓋部と底部, 小脳半球背側部, 脊髄に認める。脳底部の動脈には硬化性変化が強いが動脈瘤を認めない。大脳では脳溝内と白質に多発性の血腫が見られる。

脊髄白質の車軸様病変が脊髄レベルのTh4, Th8, 椎体レベルのVTh7, 8(脊髄レベルTh8-10)で見られ, VTh9レベル以下の横断性壊死巣へ連続している。Th4では後索に径1 mm弱の円形の壊死性病変(鉛筆状軟化)が3カ所見られる。このレベルではマクロファージが多数みられるが, VTh9以下の横断性壊死巣では細胞反応は見られない(図1)。

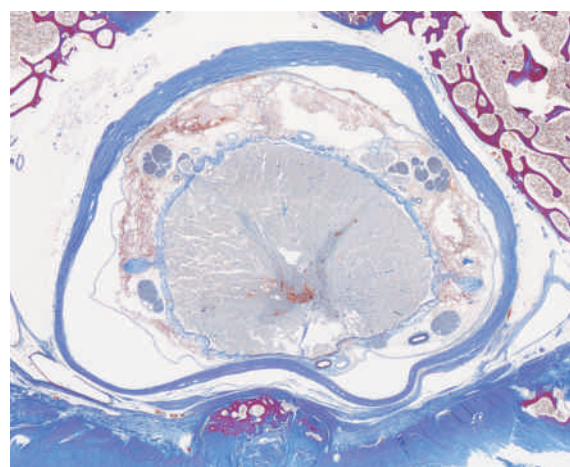


図1 椎体VTh9レベルの脊髄の横断性壊死病巣。  
Masson Trichrome 染色。

椎体VTh9レベルの脊髄では, 壊死脊髄が柔膜を突き破ってクモ膜下腔にヘルニアし, 左右後根進入部へのヘルニアも見られる。脊髄周囲の柔膜は肥厚している。硬膜と脊髄の間にスペースは充分に見られる。

VTh7以下に線維増生とヘモジデリン沈着を示す陳旧性の硬膜下血腫が見られる。脊髄硬膜外に出血は見られない。VTh7以下の脊髄硬膜外には著しく拡張し, 壁構造が不整な静脈が認められる。VTh9レベル等のクモ膜下腔では異常な壁構造を示す静脈と静脈血栓が数カ所で認められる(図2)。ほぼ同じレベルのクモ膜下腔で, 赤血球をいれず, 内皮がD2 40免疫染色陽性の, リンパ管と思われる拡張した管腔を多数認める。

右後頭葉, 左側頭葉, 左後頭葉, 左右の小脳半球, 椎体レベルVTh7以下の脊髄(脊髄レベルはおおよそTh8以下)で見られるクモ膜下出血は, 一部にヘモジデリン沈着を伴う。脳内の血腫はクモ膜下出血の脳内進展と考えられる。

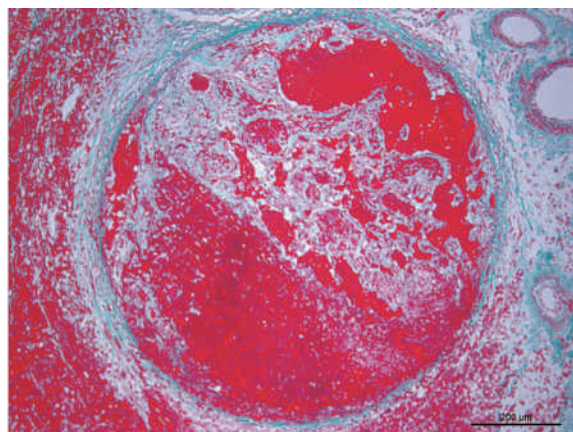


図2 椎体 VTh9レベルの脊髓クモ膜下腔の静脈血栓。  
Masson Trichrome 染色。

【考察】 脊髓の壊死は wedge-shaped radial lesion (車軸様病変) が複数融合して生じたように見え、静脈還流障害による壊死と考える。壊死病巣の上端部にはマクロファージが見られ、経過3週間で矛盾無い。横断性壊死病変部分にはマクロファージは見られない。この壊死病巣は硬膜下出血とクモ膜下腔の静脈血栓に関連して生じた可能性が考えられるが、剖検時の硬膜下出血は薄く、血栓は多くはない。硬膜外の静脈およびクモ膜下腔のリンパ管様管腔の拡張は、これらの鬱滞を示唆している。

壁が浮腫状に粗となり、壁の厚さが不均一な小～細静脈を脊髓・大脳・小脳クモ膜下腔に多数認め、内腔は拡張している。大脳、小脳、脊髓の多発性のクモ膜下出血は、DICによりこれらの異常静脈から生じた出血と考えられる。一方、小～細動脈には異常所見を認めない。脳底部に動脈瘤は見られない。

椎体 VTh9の脊髓のクモ膜下腔へのヘルニアは、脊髓壊死とその浮腫により脊髓が体積を増大させたが、脊髓柔膜が肥厚していたため拡張しにくく、圧の逃げ道を求めて、頭-尾側の intraspinal herniation (鉛筆状軟化) と、柔膜を突き破ったクモ膜下腔および脊髓根進入部へのヘルニアが生じたものとする。

## 6. 末梢神経障害と後索変性を伴った中年期発症の脊髓小脳変性症の1剖検例

齋藤 理恵<sup>1,2)</sup>, 他田 真理<sup>1)</sup>, 谷 卓<sup>3)</sup>  
小池 亮子<sup>3)</sup>, 五十嵐修一<sup>5)</sup>, 山崎 元義<sup>6)</sup>  
小野寺 理<sup>4)</sup>, 西澤 正豊<sup>2)</sup>, 高橋 均<sup>1)</sup>  
柿田 明美<sup>1)</sup>

- 1) 新潟大学脳研究所病理学分野
- 2) 新潟大学脳研究所神経内科
- 3) 西新潟中央病院神経内科
- 4) 新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野
- 5) 新潟市民病院神経内科
- 6) 県立十日町病院神経内科

座長 中山 淳 (信州大学大学院分子病理学)

【臨床経過】 死亡時72歳男性。父方祖母と母方祖母が同じ家系の出身、家系内に類症はない。49歳時に歩行障害で発症し、52歳時に神経内科を初診した。神経学的に、体幹失調、腱反射軽度亢進、下肢優位の深部感覚低下を認め、明らかな高次脳機能障害はなかった。MRI で小脳萎縮、神経伝導検査で感覚神経誘発不良、腓腹神経生検で有髄線維の脱落を認め、感覚性末梢神経障害を伴う脊髓小脳変性症 (SCD) と診断された。血液検査でビタミンB群やE、アルブミン、AFPは正常、遺伝子検査にてDRPLA・SCA1・2・3・6・7・8・FRDAは否定された。症状は進行性で、64歳時に排尿、嚥下障害が出現、67歳時に胃瘻を造設、肺炎や尿路感染を繰り返し72歳時に死亡。全経過23年。

【剖検所見】 脳重は1,160 g、小脳脳幹は100 g。肉眼的に小脳に高度、前頭葉と脳幹に軽度の萎縮、黒質、青斑核に脱色調を認めた。

【組織学的所見】 プルキンエ細胞は高度に脱落し、その他、視床下核、下オリブ核、孤束核、迷走神経背側核、脊髓前角やクラーク柱にも神経細胞脱落が見られた。封入体を認めず。また、孤束や三叉神経脊髓路、脊髓小脳路の変性が明らかであった。後根神経節-脊髓後根-脊髓後索は高度に変性していた。脊髓前根にも有髄線維の脱落を認めた。

【まとめと問題点】 常染色体劣性遺伝性が疑われ、中年期発症で、軸索変性型の末梢神経障害と後索変性を伴う SCD である。本邦で頻度の高い常染色体劣性 SCD である：EAOH/AOA1とは表現型が異なり、*APTX* 遺伝子解析も陰性であった。顕著な臨床、病理像を呈しているものの、疾患特異的所見を欠き、臨床病理学的に合致する既知の疾患も見出し得なかったため疾患確定には遺伝子解析を含めた検討を要する。

【討論】 臨床像からは spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy (SCAN1) も鑑別に上がるという意見があった。また、組織学的に歯状核や後根神経節のシュワン細胞に核異型が疑われるのではないかという指摘があり、SCAN1の原因遺伝子である *TDP1* など DNA 修復に関連した遺伝子の異常にも興味が示

された。

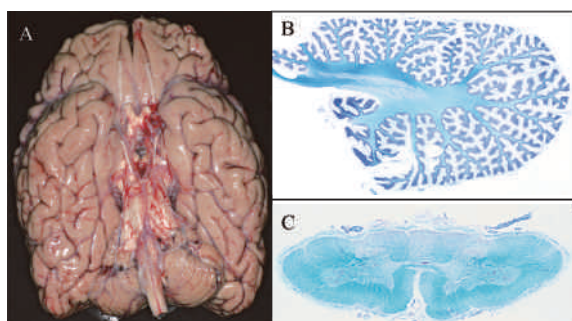


図 小脳の萎縮と脊髄後索の変性 (A) 脳重は1,160 g で 大脳1,060 g, 小脳+脳幹100 g。小脳・脳幹は大脳に比し重さが減じ、萎縮している。(B) 小脳歯状核レベルのセミマクロ像。小脳は皮質・白質ともに高度に萎縮。白質は髄鞘の淡明化が認められる。一方、上小脳脚は保たれている。(C) 第7頸髄レベルのセミマクロ像。後索、後外側路、脊髄小脳路で髄鞘の淡明化が認められる。(B, C : KB 染色)

## 7. 認知症を主症状とし、大脳皮質に変性が強調された進行性核上性麻痺の一部検例

田中 英智<sup>1)</sup>, 清水 宏<sup>1)</sup>, 豊島 靖子<sup>1)</sup>

田中 弘<sup>2)</sup>, 田中 政春<sup>2)</sup>, 池内 健<sup>3)</sup>

柿田 明美<sup>1)</sup>, 高橋 均<sup>1)</sup>

1) 新潟大学脳研究所病理学分野

2) 三島病院精神科

3) 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター 遺伝子機能解析学分野

座長 大原 慎司 (国立病院機構まつもと医療センター 中信松本病院)

【症例】84歳，男性。家族に類症なし。

【病歴】78歳，水道の蛇口や炊飯器の蓋を閉めない等が出現。一人でバス通院ができなくなった。脳血管性認知症と診断。79歳，書字困難，着衣失行や易怒性の亢進を認めた。80歳，HDS-R 11/30 (ただし3単語の遅延再生が可能)。夜間徘徊が目立ち，在宅療養困難のため入院。何らかの変性疾患の合併が想定されたが，診断に苦慮した。度々転倒した。81歳，臥床状態。83歳，発語なし，眼球運動正常，吸引反射陽性。頸部は後屈位，四肢は屈曲拘縮。病的反射なし。84歳，肺炎のため死亡 (全経過6年)。

【病理所見】脳重900 g。前頭～頭頂葉の円蓋部を主体として，皮質・皮質下白質の萎縮と褐色調変化が認められ，組織学的には神経細胞脱落とグリオーシスに

加え，リン酸化タウ陽性のNFTs, Tufted astrocytes (TAs), Coiled bodies, Threads が出現していた。典型的な進行性核上性麻痺 (PSP) と比較し，本例では TAs に比し Threads, NFTs が相対的に多く認められた。前頭葉皮質などに Ballooned neurons を少数散見。他方，運動野，大脳基底核，視床下核，黒質を含めた脳幹諸核，小脳歯状核の変性は軽度であり，上記タウ陽性構造の出現量も少なかった。大脳皮質のタウ蛋白ウェスタンブロットは，PSP に矛盾しないバンドパターンを呈し，また *MAPT* 遺伝子解析では病的変異は認められなかった。

【まとめと問題点】病理学的・生化学的に PSP と診断され，その病変分布は運動症状に乏しく認知症が前景に立った臨床像に対応していた。大脳皮質・白質の豊富な Threads は，本例の非典型的 PSP の病巣形成機序に深く関わると考えられ，その由来を含め，さ

## 非典型的な病変分布

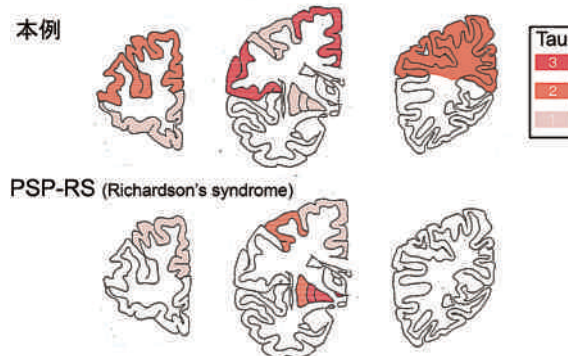


図1 大脳におけるリン酸化タウ陽性構造の分布と出現量。典型的 PSP と比較し，本例では前頭葉から頭頂葉皮質に多く，基底核や運動野では少ない。

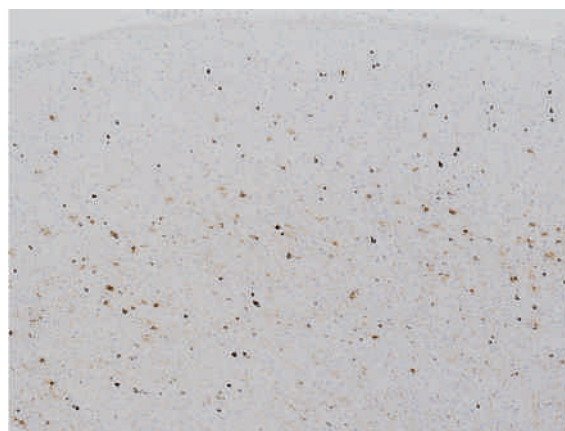


図2 前頭葉皮質。Tufted astrocyte に加え，豊富な NFTs, Coiled body, Threads の出現を認める。AT8免疫染色，×50。

らなる形態学的解析を進めている。

## 8. 臨床的に ALS と診断され、病理学的には ALS に加えて PSP の初期像と思われる病変を合併していた83歳男性

高山 佳泰<sup>1)</sup>, 信澤 純人<sup>1)</sup>, 古田 夏海<sup>2)</sup>

古田みのり<sup>2)</sup>, 藤田 行雄<sup>2)</sup>, 池田 佳生<sup>2)</sup>

横尾 英明<sup>1)</sup>

1) 群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野

2) 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

座長 豊島 靖子 (新潟大学脳研究所病理学分野)

【症例】83歳男性。

【家族歴】特記すべきことなし，血族婚なし。

【既往歴】球後視神経炎（16年前），篩骨洞囊胞手術（4年前）

【臨床経過】X-1年3月頃から飲み込みづらさとしゃべりづらさが出現。8月と9月に耳鼻科および脳神経外科の診察を受け異常は指摘されなかった。10月に神経内科を受診し，球麻痺症状（嚥下障害，構音障害），四肢の fasciculation，両下肢の病的反射を指摘された。この時点で四肢の筋力低下は明らかではなかった。12月より嚥下障害が増悪し，精査目的で神経内科に入院となった。神経学的所見として嚥下障害，構音障害，筋萎縮（舌，両上腕，両大腿），fasciculation（左上腕，右大腿），両側 Babinski 反射を認め，画像では前頭葉側頭葉の萎縮，橋左側の陳旧性脳梗塞，

両側肺炎像（誤嚥性肺炎疑い）を認めた。運動野に明らかな病変は指摘されなかった。X年1月に神経伝達速度検査と針筋電図検査を施行して ALS と確定診断された。入院時より併発していた肺炎，不整脈，低栄養に対して対症療法をおこなったが次第に増悪し，2月に死亡した。全経過約10か月。

【病理所見】脳重量1,160 g。脊髄側索の髄鞘淡明化ははっきりしなかったが頸髄から腰髄にかけて前角神経細胞が萎縮・脱落しており，Bunina 小体や spheroid が散見され，リン酸化 TDP-43陽性像は脊髄のどのレベルでも観察された。下部腰髄から仙髄の病変は比較的軽度だった。一方，黒質，中脳水道周囲灰白質，青斑核，視床下核に globose type NFT を少数認めた。特に視床下核では globose type NFT よりも不明瞭な構造をとる NFT が形成されており，Gallyas-Braak (GB) 染色，リン酸化タウ抗体，4リピータウ抗体に陽性であった。GB 染色陽性のグリアの変性構造物も基底核領域に少数観察された。これらの部位でニューロンの脱落は目立たなかった。両側肺に誤嚥性肺炎を認め，これが直接死因と考えられた。

【考察】本例は ALS に PSP 様病変が合併しており，それが加齢性変化か PSP の初期像かで問題となったが，不明瞭な構造をとる NFT やグリアの変性構造物の存在から PSP の初期像と結論された。ALS と PSP の合併と考えられる症例は，演者が渉猟した範囲でこれまで4例の報告がある。

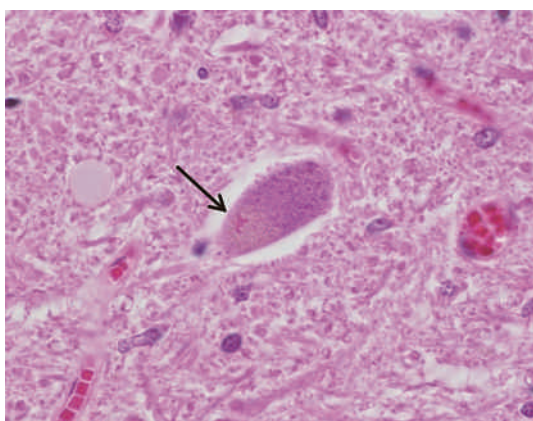


図1 脊髄C5レベルの前角ニューロンにみられた Bunina 小体 (矢印)。

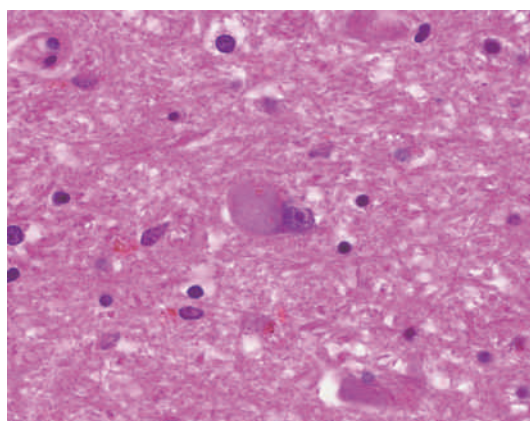


図2 視床下核に出現した神経原線維変化 (中央)。



## 40周年記念講演 「上信越から世界へ：上州から、信州から、越後から」

非定型的な Pick 病が NIFID となるまで

群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野

横尾 英明

座長 柿田 明美 (新潟大学脳研究所病理学分野)

私が大学を卒業して病理の大学院に進学したばかりの1992年5月のある日、神経疾患の剖検が入り、私はいきなり神経病理の洗礼を受けることになった。私はその時点まで自ら剖検を執刀した経験はなく、上の先生が執刀された胸腹部のみの解剖例を2例与えてもらって切り出しや標本作製をおこない、徐々に病理の大学院生らしい生活が始まったばかりの頃のことである。脳の検索を一度もしたことがなかった私にとって、それは神のいたずら、あるいは天の采配であったとしても、あまりにも大きな巡り合わせであった。

症例は12年の経過で死亡した61歳の男性で、最初の2年間に多彩な神経症状が急速に進み、診断のつかないまま寝たきりとなった方で、当時の記録には「巧緻な動作ができない、頻尿、短期記憶障害、自発語減少、感情失禁、当初は自身の神経学的異常を認識していた、神経学的精査で軽度の痴呆、姿勢保持反射の消失、神経因性膀胱、錐体路徴候、錐体外路徴候、仮性球麻痺」などという書かれていたが、その頃を知る担当医は「一言でいえばアキネジアが強かった」と述懐していた。

神経病理学的には前頭葉と側頭葉の葉性萎縮が高度で、神経細胞内に淡好酸性の封入体を有していた。できたばかりのHE標本を中里洋一教授に初めて見せた時の反応が今も思い出される。「これは珍しい。この症例は大事にしたほうがいい。」HE標本を見ただけでなぜそこまで言い切れるのか、神経病理のプロのすごさを思い知った最初の瞬間であった。その後の検索で封入体はニューロフィラメント抗体陽性でタウが陰性、電顕では中間径フィラメントが充満していることが判明した。文献を渉猟したが同様な症例は見つからず、確かに珍しい症例であることが駆け出しの私にも次第に認識できた。

中里教授より、その年の第18回上信越神経病理懇談会(世話人：生田房弘先生)に症例提示するよう勧められ、「臨床的に akinesia を主徴とし、病理学的に

Pick 病と考えられた一部検例」と題して発表させていただいた。座長の労をおとりいただいた巻瀧隆夫先生をはじめとする多くの先生方にコメントをいただいたが、中でも耳に残っているのが高橋均先生の「これはすごい症例だ。いやあ、本当に羨ましい。」の一言であった。上信越での発表から約1年後に Acta Neuropathologica 誌に論文投稿し、1994年に掲載された<sup>1)</sup>。研究室のファックスに論文受理を知らせるメッセージが届いているのを見つけて、喜びが込み上げた瞬間のことを今もかすかに憶えている。初めて英文論文を書いた私にとって、掲載までは苦労の連続だったが、上信越での諸先生方の激励の言葉が私を後押ししてくれたことは間違いない。

検索が一段落つき、その症例のことは長らく忘れていたが、私の知らぬうちに類似例が徐々に報告され、最初の発表から約10年を経て Dr. Nigel Cairns から共同研究を打診された。彼は封入体に  $\alpha$ internexin という中間径フィラメントが発現していることを見出し、 $\alpha$ internexin が関与する初めての神経疾患といういわば新属新種の発見となり、その成果は Neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID) という新しい疾患概念となってまとめられた。NIFID は国際分類にも取り入れられ、その後の新しい知見によって当初の中間径フィラメント病から FUS 異常症という位置づけに変更が加えられて今日に至っている<sup>2-7)</sup>。

何か新しい疾患概念が生まれると、累積症例の中から類似例が発掘されることはよくあるが、現在 NIFID と認定されている症例の中で最古のものは今なお私たちの報告であると思われる。このような世界初の症例報告が上信越神経病理懇談会の場でおこなわれたことに、一参加者として誇りに感じている。

文献

1. Yokoo H, Oyama T, Hirato J, Sasaki A,

- Nakazato Y: A case of Pick's disease with unusual neuronal inclusions. *Acta Neuropathol* 88: 267-272, 1994
2. Cairns NJ, Zhukareva V, Uryu K, Zhang B, Bigio E, Mackenzie IR, Gearing M, Duyckaerts C, Yokoo H, Nakazato Y, Jaros E, Perry RH, Lee VM, Trojanowski JQ: alpha-interneixin is present in the pathological inclusions of neuronal intermediate filament inclusion disease. *Am J Pathol* 164: 2153-2161, 2004
  3. Cairns NJ, Uryu K, Bigio EH, Mackenzie IR, Gearing M, Duyckaerts C, Yokoo H, Nakazato Y, Jaros E, Perry RH, Arnold SE, Lee VM, Trojanowski JQ: alpha - Internexin aggregates are abundant in neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID) but rare in other neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol* 108: 213-223, 2004
  4. Cairns NJ, Grossman M, Arnold SE, Burn DJ, Jaros E, Perry RH, Duyckaerts C, Stankoff B, Pillon B, Skullerud K, Cruz-Sanchez FF, Bigio EH, Mackenzie IR, Gearing M, Juncos JL, Glass JD, Yokoo H, Nakazato Y, Mosaheb S, Thorpe JR, Uryu K, Lee VM, Trojanowski JQ: Clinical and neuropathologic variation in neuronal intermediate filament inclusion disease. *Neurology* 63: 1376-1384, 2004
  5. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, Hatanpaa KJ, White III CL, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Dickson DW, Trojanowski JQ, Mann DMA: Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 114: 5-22, 2007
  6. Armstrong RA, Gearing M, Bigio EH, Cruz-Sanchez FF, Duyckaerts C, Mackenzie IR, Perry RH, Skullerud K, Yokoo H, Cairns NJ: The spectrum and severity of FUS-immunoreactive inclusions in the frontal and temporal lobes of ten cases of neuronal intermediate filament inclusion disease. *Acta Neuropathol* 121: 219-228, 2011
  7. Armstrong RA, Gearing M, Bigio EH, Cruz-Sanchez FF, Duyckaerts C, Mackenzie IR, Perry RH, Skullerud K, Yokoo H, Cairns NJ: Spatial patterns of FUS-immunoreactive neuronal cytoplasmic inclusions (NCI) in neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID). *J Neural Transm* 118: 1651-1657, 2011

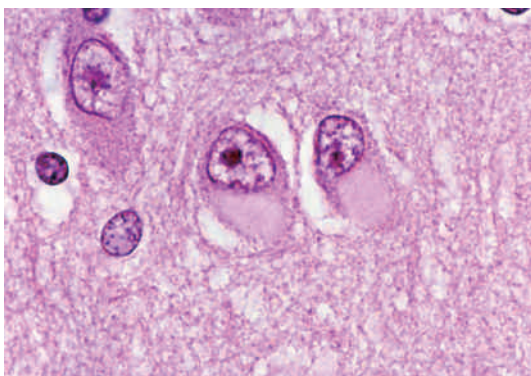


図1 第18回上信越神経病理懇談会で「アキネジアを主訴とする Pick 病」として提示した症例に出現していた神経細胞内封入体の HE 像。淡好酸性で硝子様の質感が特徴的である。

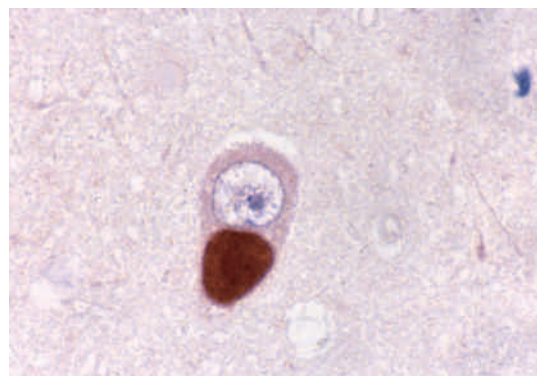


図2 リン酸化ニューロフィラメント抗体による免疫染色。封入体が鮮明に染色されている。

信州で、国内で初めて原因遺伝子 *CSF1R* 変異が同定された HDLS：その臨床像の広がり

信州大学医学部神経難病学講座分子遺伝学部門

吉田 邦広

座長 平戸 純子 (群馬大学医学部附属病院病理部)

軸索腫大を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids, HDLS) は1984年に Axelsson らにより神経病理学的に軸索腫大 (スフェロイド) と色素性グリア (マクロファージ) の出現を特徴とする白質脳症として初めて報告された<sup>1)</sup>。その後、本邦を含めて、いくつかの臨床病理学的な報告が集積された。2011年末に本症の原因遺伝子としてコロニー刺激因子1受容体 (colony stimulating factor 1 receptor, *CSF1R*) 遺伝子 (*CSF1R*) が同定されたことにより<sup>2)</sup>、それ以前には困難であった生前診断が容易になった。当科では、たまたまこの時期に急速進行性の認知症を呈し、脳生検でスフェロイドを伴う白質脳症と診断した患者を経験し、早速 *CSF1R* 検査をしたところ新規の p.R782H 変異を見出した<sup>3)</sup>。結果的にこの症例は *CSF1R* 変異が確認された本邦第1例目の報告例となった。なお、この p.R782H 変異はその後、pigmentary orthochromatic leukodystrophy (POLD) 患者にも確認され、少なくとも POLD の一部は *CSF1R* 変異が原因であることが判明した<sup>4)</sup>。

Kinoshita らの報告<sup>3)</sup>以降、約2年半の間に全国から *CSF1R* 検査依頼を受け、2014年9月末現在でその数は61にのぼった。本邦における臨床医の白質異常症に対する関心の高さ、臨床診断の困難さを物語る数字であると思われる。なおオリジナルのスウェーデンの大家系は、約30年の時を経て最近、追跡調査報告がなされたが<sup>5)</sup>、この家系では *CSF1R* 変異が同定されていないとのことである。

本講演では、*CSF1R* 変異解析を進めて行く中で、筆者が個人的に興味を持ち、かつ現時点で病理学的な背景が十分に検証されていない問題点をいくつか提示したい。

## a) HDLS 白質病変における拡散能の低下

本症では MRI 拡散強調像 (diffusion-weighted image, DWI) にて白質病変の一部に高信号変化が見られることがある (図1A)<sup>6)</sup>。同部の apparent diffusion coefficient (ADC) 値は低下しており、T2 shine-through ではない真の拡散制限であることが示

されている<sup>6)</sup>。DWI/拡散テンソル像を用いた検討では、mean diffusivity (平均的な拡散能) は経過観察中に新たに DWI 高信号病変が生じてきた部位 (活動性病変部) では低下するが、慢性期病変部では経時的に上昇した<sup>7)</sup>。さらに活動性病変部では axial diffusivity (軸索に沿った拡散能) は急激に低下するものの radial diffusivity (軸索に対して垂直方向の拡散能) は不変であった。このことは HDLS の活動期病変においては、スフェロイド形成とそれに伴う軸索流の障害がかなり早期、おそらく髄鞘の障害に先んじて起こり、それが DWI 高信号に反映されるのではと思われる。

ただし、DWI での高信号変化は全例で見られる訳ではない。この所見は、比較的若年期に運動症状で初発し、臨床的に一次進行型多発性硬化症が疑われる症例で目立つように思われる。類似の臨床経過、画像所見を呈しても DWI での高信号変化が明瞭に見られる症例とそうでない症例では神経傷害の機序や病理学的な特性が異なるのか? また、DWI での高信号変化は

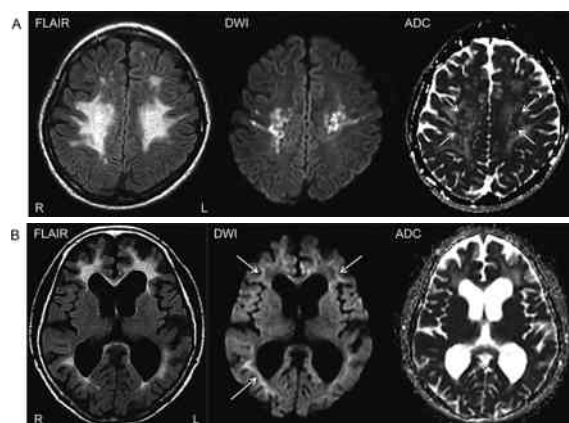


図1 頭部 MRI。(A) 当初、一次進行性多発性硬化症が疑われ、*CSF1R* 検査で HDLS と診断された20歳代女性<sup>6)</sup>。頭頂葉優位に FLAIR 高信号病変が両側性に見られ、一部は DWI で高信号を呈する。DWI 高信号部は ADC で周囲に比べ低信号を呈しており (矢印)、真の拡散障害であることが示唆される。(B) HDLS が疑われたが、*CSF1R* 検査陰性の60歳代女性。DWI にて側脳室周囲の FLAIR 高信号病変を取り巻くような high signal rim が見られる (矢印)。

しばしば数ヶ月以上の長期にわたって見られるが、これがいかなる病理変化、病態を反映しているのか？単に脳内における軸索の走行とMRIの撮像法による問題なのか？

さらに Sundal らは、HDLS で最も早期に病変が出現する側脳室前角近傍の深部白質から脳梁膝ではDWIにて両側前頭葉皮質下に向かって拡大していく、病変部を縁取るような high signal rim が見られることを報告している<sup>7)</sup>。この high signal rim は初期には厚みがあり、同部の拡散能は低下しているが、病変が拡大するにつれ、rim は薄くなり、rim の後方(脳室側)とともに拡散能も上昇してくることが示されている<sup>7)</sup>。筆者らも臨床的に認知症、性格変化、パーキンソニズムを呈し、類似の high signal rim を呈する60歳代の患者を経験した(図1B)。Sundal らの記載した所見との類似性から HDLS を疑ったが、この症例でも *CSF1R* 変異は確認できなかった。このような high signal rim はどのような病理学的背景、あるいは病態的意義を持つのであろうか？

#### b) HDLS 白質病変における石灰化

新潟大学の Konno らは thin-slice CT にて、HDLS 患者の側脳室前角周囲の前頭葉深部白質に見られる微細な石灰化が疾患特異性の高い所見であると指摘している<sup>8)</sup>。一方、Fujioka らは p.G589E 変異を有する58歳女性において頭頂葉に微細な石灰化が見られたことを報告した<sup>9)</sup>。著者らも同じ p.G589E の変異を有し、Fujioka らの症例と類似した石灰化分布を示す症例を経験した。この症例では石灰化は白質病変内でも最も外側皮質寄りに分布しているおり、かつDWI高信号病変とも一致していなかった。どうも石灰化は一概に病変の進行度(新旧)や活動性とは一致しないようである。同じ microgliopathy と考えられる Nasu-Hakola 病は HDLS と同様の白質脳症をきたすが、Nasu-Hakola 病ではしばしば大脳基底核の石灰化が見られる。ミクログリアの機能異常と石灰化の機序、あるいはその分布にどのような関連性があるのかが注目される。

#### c) 非中枢神経病変

Hoffmann らは、HDLS 患者皮膚生検標本にて変性したミトコンドリア、リソソームを含む、いわゆる“dense bodies”が蓄積した軸索スフェロイドを確認している<sup>10)</sup>。臨床的に HDLS と類似した白質脳症を呈することが知られる neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) でも皮膚生検の有用性が報告されている<sup>11)</sup>。しかも NIID では high signal rim と類

似した皮質髄質接合部(corticomedullary junction)のDWI高信号病変をきたす<sup>11)</sup>。今後、白質脳症の診断的アプローチの1つとして皮膚生検は有用になるかも知れない。

当科で経験した p.K793T 変異を有する41歳男性は腸管感染症を思わせる発症からわずか3週間あまりで敗血症、全身性のマクロファージ血症、血球貪食症候群をきたして死亡した<sup>12)</sup>。HDLS の発症からわずか1年あまりのことであった。CSF1シグナルは平常時の消化管においては前駆細胞から樹状細胞への分化、炎症時には炎症に対して抑制的に作用するM2マクロファージへの分化に関与するとされる<sup>13)</sup>。また、CSF1、あるいはCSF1R欠損マウスにおいては、野生型マウスに比べて腸管細胞の分化・成熟の異常、炎症惹起物質に対する反応性の差異などが報告されている<sup>14,15)</sup>。これまで HDLS では脳以外の内臓器病変にはほとんど注目されていなかったが、本患者の肝臓、脾臓、肺、腎臓、骨髄などでは著明なマクロファージの集簇および血球貪食像が見られた。これらの病理所見が *CSF1R* 変異とどのように関連しているのか、大変興味深いと思われる。

以上、上信越神経病理懇談会40周年記念に際して、一人の患者をきっかけに *CSF1R* 解析に携わることになった経緯、解析の過程で私自身が個人的に興味を持った臨床的課題を提示させて頂いた。本邦には診断未確定の患者を含め、HDLS 患者が多数存在することは明らかである。今後、さらに症例が蓄積され、病態の解明や進行を抑制する治療法の開発が進むことを切望している。

#### 謝辞

本会で発表の機会を頂いた信州大学医学部神経難病学 小柳清光先生、同内科学第三講座 池田修一先生に深謝申し上げます。また、貴重な臨床情報や検体をお送り頂いた先生方にこの場を借りて深謝申し上げます。

#### 文献

1. Axelsson R, Röyttä M, Sourander P, Akesson HO, Andersen O: Hereditary diffuse leucoencephalopathy with spheroids. Acta Psychiatr Scand Suppl 314: 1-65, 1984
2. Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, Rutherford NJ, Finch N, Soto-Ortolaza A,

- Lash J, Wider C, Wojtas A, DeJesus-Hernandez M, Adamson J, Kouri N, Sundal C, Shuster EA, Aasly J, MacKenzie J, Roeber S, Kretschmar HA, Boeve BF, Knopman DS, Petersen RC, Cairns NJ, Ghetti B, Spina S, Garbern J, Tselis AC, Uitti R, Das P, Van Gerpen JA, Meschia JF, Levy S, Broderick DF, Graff-Radford N, Ross OA, Miller BB, Swerdlow RH, Dickson DW, Wszolek ZK : Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (*CSF1R*) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet* 44 : 200-205, 2012
3. Kinoshita M, Yoshida K, Oyanagi K, Hashimoto T, Ikeda S : Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids caused by R782H mutation in *CSF1R* : case report. *J Neurol Sci* 318 : 115-118, 2012
  4. Nicholson AM, Baker MC, Finch NA, Rutherford NJ, Wider C, Graff-Radford NR, Nelson PT, Clark HB, Wszolek ZK, Dickson DW, Knopman DS, Rademakers R : *CSF1R* mutations link POLD and HDLS as a single disease entity. *Neurology* 80 : 1033-1040, 2013
  5. Sundal C, Ekholm S, Nordborg C, Jönsson L, Börjesson-Hanson A, Lindén T, Zetterberg H, Viitanen M, Andersen O : Update of the original HDLS kindred : divergent clinical courses. *Acta Neurol Scand* 126 : 67-75, 2012
  6. Saitoh B, Yoshida K, Hayashi S, et al : Sporadic hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids showing numerous lesions with restricted diffusivity caused by a novel splice site mutation in the *CSF1R* gene. *Clin Exp Neuroimmunol* 4 : 76-81, 2013.
  7. Sundal C, Jönsson L, Ljungberg M, Zhong J, Tian W, Zhu T, Linden T, Börjesson-Hanson A, Andersen O, Ekholm S : Different stages of white matter changes in the original HDLS family revealed by advanced MRI techniques. *J Neuroimaging* 24 : 444-452, 2013
  8. Konno T, Tada M, Tada M, Koyama A, Nozaki H, Harigaya Y, Nishimiya J, Matsunaga A, Yoshikura N, Ishihara K, Arakawa M, Isami A, Okazaki K, Yokoo H, Itoh K, Yoneda M, Kawamura M, Inuzuka T, Takahashi H, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Ikeuchi T : Haploinsufficiency of *CSF-1R* and clinicopathologic characterization in patients with HDLS. *Neurology* 82 : 139-148, 2014
  9. Fujioka S, Broderick DF, Sundal C, Baker MC, Rademakers R, Wszolek ZK : An adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia accompanied by brain calcifications : a case report and a literature review of brain calcifications disorders. *J Neurol* 260 : 2665-2668, 2013
  10. Hoffmann S, Murrell J, Harms L, Miller K, Meisel A, Brosch T, Scheel M, Ghetti B, Goebel HH, Stenzel W : Enlarging the Nosological Spectrum of Hereditary Diffuse Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids (HDLS). *Brain Pathol* 24 : 452-458, 2014
  11. Sone J, Tanaka F, Koike H, Inukai A, Katsuno M, Yoshida M, Watanabe H, Sobue G : Skin biopsy is useful for the antemortem diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease. *Neurology* 76 : 1372-1376, 2011
  12. Kondo Y, Kinoshita M, Fukushima K, Yoshida K, Ikeda S : Early Involvement of the corpus callosum in a patient with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids carrying the de novo K793T mutation of *CSF1R*. *Intern Med* 52 : 503-506, 2013
  13. Hamilton JA, Achuthan A : Colony stimulating factors and myeloid cell biology in health and disease. *Trends Immunol* : 34, 81-89, 2013
  14. Ghia J-E, Galeazzi F, Ford DC, Hogaboam CM, Vallance BA, Collins S : Role of M-CSF-dependent macrophages in colitis is driven by the nature of the inflammatory stimulus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294 : G770-G777, 2008
  15. Huynh D, Akçora D, Malaterre J, Chan CK, Dai XM, Bertocello I, Stanley ER, Ramsay RG : *CSF-1* receptor-dependent colon development, homeostasis and inflammatory stress response. *PLoS One* 8 : e56951, 2013

## 新潟の地における TDP-43 発見後の ALS 研究

新潟大学脳研究所病理学

高橋 均

座長 池田 修一 (信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)

2006年の9月上旬、私はサンフランシスコで開催されていた第16回国際神経病理学会に参加していた。そのシンポジウム会場で楽しみにしていた Prof. J. W. Langston のパーキンソン病の特別講演を拝聴していた。臨床家である彼は「パーキンソン病とはどのような病気か」について、彼独自の多大な経験と知見、並びに重要な神経病理学的報告のレビューを基に、彼の考えを述べられた。その中で、我々の発信してきた神経病理学的研究に何度か言及された<sup>1)</sup>。その講演が終わり、私はロビーでのんびりある種の満足感、幸福感に浸っていたとき、イギリスの研究仲間が私の耳元で「筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) の病的タンパクが同定され、その成果は『Science』に採択済みだそうだと」囁いた。一転、私は何とも言いようのない敗北感を味わうこととなった。私はその帰路の飛行機の中で、これからの教室の ALS 研究はややもすると二番煎じのような、あるいは脇道に逸れたようなものになっていくかもしれないと覚悟した。

ところが、本脳研究所で長年に亘り収集・保存・管理してきた個々に貴重な症例を含む多数の ALS 剖検例のお蔭で、我々は今回の第40回上信越神経病理懇談会において、概説することとなった「その病的タンパク発見のその後」の ALS 研究の進展に関わる先駆的研究を発信することができた<sup>2-4)</sup> (図1)。また、近年、

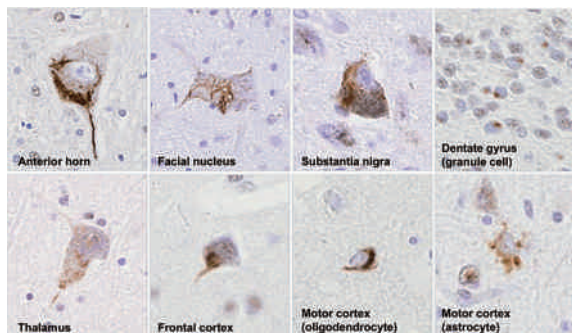


図1 ALSはTDP-43を病的タンパクとし、多系統の神経細胞およびグリア細胞を侵す変性疾患 (multisystem neuronal-glia proteinopathy of TDP-43) である。

新たな ALS 関連遺伝子として *C9ORF72* の異常が報告された。我々は本邦で初めて同定された c9ALS 症例の臨床病理を報告したが、この病態でも TDP-43 は細胞死に関わる重要な分子であることが分かった<sup>5,6)</sup>。この遺伝子異常は欧米では家族性のみならず孤発性の ALS においてもかなりの頻度で認められているが、本邦においては極めてまれである<sup>5)</sup>。そのことが本邦の今後における ALS 研究にどのような影を落とすか、気にかかるところである。

一方で今日、TDP-43の異常の存在は多くの他の神経変性疾患 (タウオパチー, シヌクレイノパチー, ポリグルタミン病など) でも確認されてきている (図2)<sup>7)</sup>。TDP-43はALSの病態に直接的に関わる分子であることに間違いはない。しかし、ALSのみならず、多くの変性疾患に関わる病態形成経路が利用するひとつのハブ空港 (airline hub) のような役割を持つ分子にもみえてくる<sup>8)</sup>。神経学における TDP-43の研

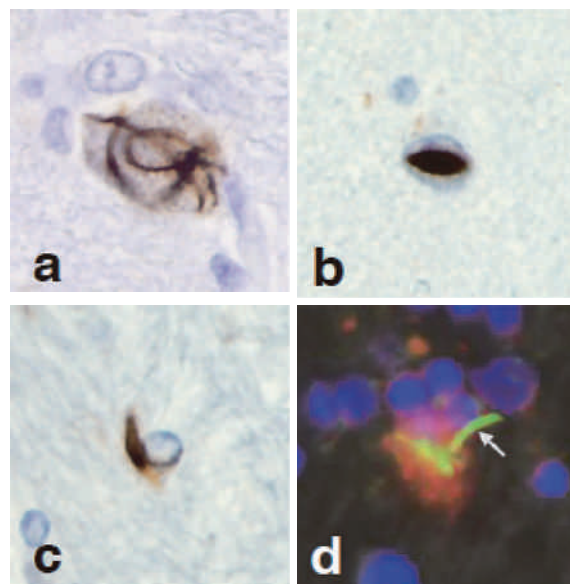


図2 SCA2剖検例に認められた TDP-43陽性の神経細胞胞体内 (a: 赤核), 神経細胞核内 (b: 被殻) および希突起膠細胞胞体内封入体 (c: 内包)。同一神経細胞における1C2陽性の伸長ポリグルタミン鎖の凝集と TDP-43陽性の封入体の共存は認められるが、protein-protein interactionを示唆する共局在は確認されていない (d: 赤核)。

究はまさにこれからである。近い将来, ALS を含む多くの神経変性疾患を一網打尽にするような発見があるかもしれない。

1. Langston JW : The Parkinson's complex : parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 59 : 591-596, 2006
2. Tan CF, Eguchi H, Tagawa A, Onodera O, Iwasaki T, Tsujino A, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H : TDP-43 immunoreactivity in neuronal inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis with or without SOD1 gene mutation. *Acta Neuropathol* 113 : 535-542, 2007
3. Nishihira Y, Tan CF, Onodera O, Toyoshima Y, Yamada M, Morita T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H : Sporadic amyotrophic lateral sclerosis : two pathological patterns shown by analysis of distribution of TDP-43-immunoreactive neuronal and glial cytoplasmic inclusions. *Acta Neuropathol* 116 : 169-182, 2008
4. Yokoseki A, Shiga A, Tan CF, Tagawa A, Kaneko H, Koyama A, Eguchi H, Tsujino A, Ikuchi T, Kakita A, Okamoto K, Nishizawa M, Takahashi H, Onodera O : TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 63 : 538-542, 2008
5. Konno T, Shiga A, Tsujino A, Sugai A, Kato T, Kanai K, Yokoseki A, Eguchi H, Kuwabara S, Nishizawa M, Takahashi H, Onodera O : Japanese amyotrophic lateral sclerosis patients with GGGGCC hexanucleotide repeat expansion in *C9ORF72*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84 : 398-401, 2013
6. Konno T, Tada M, Shiga A, Tsujino A, Eguchi H, Masuda-Suzukake H, Hasegawa M, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Takahashi H : C9ORF72 repeat-associated non-ATG-translated polypeptide are distributed independently of TDP-43 in a Japanese patient with c9ALS. *Neuropathol Appl Neurobiol* 40 : 783-788, 2014
7. Toyoshima Y, Tanaka H, Shimohata M, Kimura K, Morita T, Kakita A, Takahashi H : Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) is associated with TDP-43 pathology. *Acta Neuropathol* 122 : 375-378, 2011
8. Toyoshima Y, Takahashi H : TDP-43 pathology in polyglutamine diseases : with special reference to amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 34 : 77-82, 2014