

楽 卓 学位論文審査要旨

主 査 林 一 彦
副主査 大 野 耕 策
同 二 宮 治 明

主論文

Brainstem neuropathology in a mouse model of Niemann-Pick disease type C

(ニーマン・ピック病-C型モデルマウスの脳幹部の神経病理所見)

(著者：楽卓、斎藤義朗、宮田元、大浜栄作、二宮治明、大野耕策)

平成20年 Journal of the Neurological Sciences 268巻 108頁～116頁

参考論文

1. Chaperone activity of bicyclic nojirimycin analogues for Gaucher mutations in comparison with N-(n-nonyl)deoxynojirimycin

(ゴーシェ病に対する二環性ノジリマイシンのシャペロン活性：N-ノニル-デオキシノジリマイシンとの比較)

(著者：楽卓、檜垣克美、Matilde Aguilar-Moncayo、二宮治明、大野耕策、M. Isabel García-Moreno、Carmen Ortiz Mellet、José M. García Fernández、鈴木義之)

平成21年 Chembiochem 10巻 2780頁～2790頁

2. The pharmacological chaperone effect of N-octyl- β -valienamine on human mutant acid β -glucosidases

(ゴーシェ病に対するN-octyl- β -valienamine のシャペロン活性)

(著者：楽卓、李林静、二宮治明、大野耕策、小川清一郎、久保貴俊、飯田正美、鈴木義之)

平成22年 Blood Cells, Molecules & Diseases 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Brainstem neuropathology in a mouse model of Niemann- Pick disease type C

(ニーマン・ピック病C型モデルマウスの脳幹部の神経病理所見)

ニーマン・ピック病C型 (NPC) はNPC1/HE1 (NPC2) 遺伝子の欠陥によって細胞内コレステロールや糖脂質の輸送に異常を来す疾患で、進行性の神経変性を特徴とする脂質蓄積症である。NPCの特徴的な症状の中には脳幹機能不全によるものが多くみられるが、どの脳幹構造が障害されているのかほとんど知られていない。ニーマン・ピック病C型モデルマウス (NPC1^{-/-}) は人と同じ遺伝子に欠陥があり、ほぼ同じような神経症状を呈する。これまで小脳プルキンエ細胞の脱落、視床神経細胞の脱落が病期の進行とともに起こることが知られていたが、脳幹部の病理については十分な報告がなく、モデルマウスの脳幹部の神経病理学的検討を行った。

方 法

NPCモデルマウスは6週齢頃から体重増加不良、失調で発症し、10週齢前後で死亡する。8週齢のホモマウス (NPC1^{-/-}) 10匹とその同腹子である正常またはヘテロマウス (NPC1^{+/+}およびNPC1^{+/-}) 10匹を麻酔後、灌流固定して脳を摘出し、黒質、上丘、動眼神経核を含む上中脳、下丘を含む下中脳、橋脚被蓋核を含む中脳橋境界、青斑核を含む上部橋、蝸牛神経、舌下神経、疑核、孤束核を含む上部延髄のレベルでの切片を作成し、クリューヴァー・バーレラ染色 (KB)、抗グリア線維性酸性蛋白抗体 (GFAP)、抗神経核抗体 (NeuN)、コリンアセチルトランスフェラーゼ抗体 (ChAT)、抗チロシン水酸化酵素抗体 (TH) とジアミノベンチジンを発色剤とした免疫染色を行い、ヘマトキシリンで対比染色を行った。標本はImagePro-Plusを用いて濃度計解析を行った。免疫染色陽性の細胞数、積分光学濃度 (IOD) を各スライド当たり4領域で計測した。統計学的解析は、SPSS13.0を用いてStudent t 検定を行った。

結 果

中脳黒質部で、THで免疫染色されるニューロンはNPC1^{-/-}で弱く染色され、神経突起の数が少なかった。NPC1^{-/-}ではIODも神経細胞数も黒質緻密体で有意に減少し、GFAP陽性細胞は広汎に分布し、IODも有意に増加していた。橋の青斑核においてもTH陽性神経細胞の数およ

びIODはNPC1^{-/-}で有意に減少していたが、GFAP染色のIODはコントロールと比較して有意な増加を認めなかった。一方では橋脚被蓋核のChAT陽性神経細胞のIODおよびニューロン密度はNPC^{-/-}とコントロールの間で有意な差はなかった。舌下核（12N）のChAT染色細胞は差がなかったが、NPC^{-/-}ではKB染色によると孤束核の神経細胞密度が減少していた。K. B. およびニューロン核（NeuN）染色によると、腹側蝸牛神経核では、KB染色、NeuN免疫染色による神経細胞密度がNPC1^{-/-}で減少していたが、背側蝸牛神経核では差がなかった。GFAP陽性のアストログリオシスは、上丘および下丘、内側縦束の吻側間質核、動眼神経核、内側膝状核、疑核、そして12Nをはじめとする様々な脳幹部でNPC1^{-/-}で有意に増加していた。しかしながら青斑核、蝸牛神経核、孤束核ではアストログリオシスの増加は認めなかった。

考 察

ニーマン・ピック病C型患者では、失調、精神発達遅滞の退行に加え、垂直性眼球運動障害、カタプレキシー、ナルコレプシー、嚥下障害、ジストニア、感音性難聴などが特異的な症状である。モデルマウスの神経病理学的知見は、これらニーマン・ピック病C型患者に見られる神経学的異常と深く関係する可能性が示唆される。

結 論

ニーマン・ピック病C型モデルマウスでは臨床的に眼球運動異常、カタプレキシー、聴覚障害は確認出来なかったが、モデルマウスの脳幹に見られた神経病理学的変化は、その症状およびNPC患者において報告されている神経病理とほとんど同じであり、このモデルマウスの病理学的所見は、この疾患の病態解明と治療効果の判定に重要であると考えられる。