

平成23年2月

上田麻奈美 学位論文審査要旨

主 査 井 上 幸 次
副主査 大 野 耕 策
同 渡 辺 高 志

主論文

Immunohistochemical expression of fibroblast growth factor (FGF) -2 in developing human cerebrum and epilepsy-associated malformations of cortical development (MCDs)
(ヒト発達期脳とてんかん原性大脳皮質異形成における線維芽細胞成長因子2の免疫組織化学的発現)

(著者：上田麻奈美、杉浦千登勢、大野耕策、柿田明美、堀映、大浜栄作、Viters Harry、
宮田元)

平成23年 Neuropathology 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Immunohistochemical expression of fibroblast growth factor (FGF) -2 in developing human cerebrum and epilepsy-associated malformations of cortical development (MCDs) (ヒト発達期脳とてんかん原性大脳皮質異形成における線維芽細胞成長因子2の免疫組織化学的発現)

ヒト脳においてFGF-2は正常アストロサイトに発現している。てんかん原性大脳皮質形成異常 (MCDs) ではFGF-2は反応性アストロサイトやballoon cell (BC) および一部の dysmorphic neuron (DN) にも発現し、BCを随伴する限局性大脳皮質異形成 (FCD with BC) ではBCのない異形成 (FCD without BC) や非異形成病変に比してFGF-2陽性細胞率 (FGF-2-IR%) が高いことが知られている。このことはDNにおけるFGF-2発現が神経細胞の不完全な分化や成熟を反映し、FGF-2-IR%が発達期脳におけるMCDs各病変の病理機序の生じた時期を反映している可能性を示唆する。そこで本研究ではヒト発達期剖検脳におけるFGF-2発現の推移を免疫組織化学的に検討するとともに、てんかん患者の外科的切除組織におけるFGF-2-IR%の免疫組織学的定量解析を行った。

方 法

妊娠12週の胎児から生後15歳までの乳幼児、小児30例の組織学的に正常発達を示す大脳円蓋部外套および難治性てんかん患者70例の外科的切除組織のホルマリン固定・パラフィン包埋組織切片に対しHE染色と免疫組織化学 (GFAP、FGF-2) を行った。切除組織の内訳は、(I) 結節性硬化症皮質結節 (TSC-tuber) : 12例、(II) FCD with BC : 24例、(III) FCD without BC : 11例、(IV) 各種てんかん原性非異形成病変 (ラスムッセン脳炎5例、cystic-gliotic encephalopathy 2例、内側側頭葉てんかん16例を含む) に隣接する組織学的に正常な大脳新皮質 : 23例、および (V) 異形成病変 (I群8例、II群4例) に隣接する組織学的に正常な大脳新皮質 : 14例である。定量解析には組織マイクロアレイ法を用いた。

結 果

妊娠12週から18週までの4例では脳室帯マトリックス細胞や神経芽細胞の核と細胞質がFGF-2弱陽性だった。妊娠19週以降の症例では以上の所見に加えて、グリオブラストや幼若アストロサイトがFGF-2陽性だった。大脳皮質の幼若神経細胞にFGF-2の発現は見られなか

った。中間帯や白質のGFAP陽性アストロサイトはFGF-2陽性だったが、皮質板にFGF-2陽性細胞は認められなかった。大脳皮質のアストロサイトは生後脳でのみFGF-2弱陽性だった。幼若上衣細胞は細胞質が、成熟上衣細胞は刷子縁がFGF-2陽性だった。また、全症例において脈絡叢上皮細胞はFGF-2強陽性を示した。てんかん患者70例の切除組織では正常および反応性アストロサイトの核や胞体がFGF-2陽性だった。TSC-tuberやFCD with BCではDNやBCもFGF-2陽性だった。FCD without BCではDNを含め神経細胞にFGF-2の発現はほとんど認められなかった。各疾患群におけるFGF-2-IR%（平均±標準偏差%）はI群（36.9±9.6）、II群（45.1±7.0）、III群（21.0±5.7）、IV群（14.4±4.7）、V群（24.3±10.3）であり、I群とII群のFGF-2-IR%は他の群に比して統計学的に有意に高く、V群のFGF-2-IR%はIV群に比して有意に高かった（* $p < 0.01$ ）。

考 察

ヒト発達期脳におけるFGF-2の発現が主としてマトリックス細胞からグリオブラストおよび成熟アストロサイトに移行していくことから、FGF-2陽性BCはグリア発生過程の障害に関連して生じた細胞である可能性がある。脳室帯の神経芽細胞もFGF-2陽性だったが、皮質板の神経芽細胞や幼若神経細胞にFGF-2の発現は見られなかった。したがってFGF-2陽性DNは神経芽細胞の初期成熟過程の障害に起因する可能性がある。外科切除組織の検討ではFGF-2の発現増強はTSC-tuberとFCD with BCの両者に共通していた。FGF-2ノックアウトマウスでは大脳皮質層構造の乱れが生じ、また外因性FGF-2高濃度下では神経前駆細胞がニューロフィラメントとGFAPの両者を発現するBC様細胞に異常分化することを併せ考慮すれば、FGF-2は皮質形成や細胞形態形成に重要な役割を演じており、ヒトでもBCを伴う皮質異形成の病理機序にFGF-2シグナルの不安定性が一因として関与している可能性が示唆された。脈絡叢のFGF-2免疫反応は髄液中FGF-2を捕捉した結果と考えられた。

結 論

TSC-tuberとFCD with BCでは共にFGF-2の発現が増強している。BCはグリア発生過程の、DNは神経芽細胞の成熟過程の障害に関連して生じた細胞である可能性が強く示唆される。FGF-2-IR%はMCDsの各組織型とくにBCの有無と相関し、発達期脳におけるMCDs各病変の病理機序の生じた時期を反映している。