

平成26年 2月

横山淳史 学位論文審査要旨

主 査 中 島 健 二
副主査 林 一 彦
同 加 藤 信 介

主論文

Cerebellar expression of copper chaperone for superoxide, cytosolic Cu/Zn-superoxide dismutase, 4-hydroxy-2-nonenal, acrolein and heat shock protein 32 in patients with Menkes kinky hair disease: immunohistochemical study

(メンケス病患者における、銅シャペロンスーパーオキシド、サイトゾル銅/亜鉛スーパーオキシドジスムターゼ、4-ヒドロキシ-2-ノネナル、アクロレイン、熱ショック蛋白32の小脳での発現について：免疫組織化学的研究)

(著者：横山淳史、大野耕策、平野朝雄、新宅雅幸、加藤雅子、林一彦、加藤信介)

平成26年 Yonago Acta medica 57巻 23頁～35頁

参考論文

1. Pathologic reappraisal of Wallenberg syndrome: a pathologic distribution study and analysis of the literature

(ワレンベルグ症候群における病理学的再検討：病理学的分布研究と文献的解析)

(著者：加藤信介、瀧川みき、石原将、横山淳史、加藤雅子)

平成26年 Yonago Acta medica 掲載予定

2. 線条体黒質変性症

(著者：加藤信介、横山淳史、加藤雅子)

平成25年 Clinical Neuroscience 31巻 273頁～274頁

学 位 論 文 要 旨

Cerebellar expression of copper chaperone for superoxide, cytosolic Cu/Zn-superoxide dismutase, 4-hydroxy-2-nonenal, acrolein and heat shock protein 32 in patients with Menkes kinky hair disease: immunohistochemical study

(メンケス病患者における、銅シャペロンスーパーオキシド、サイトゾル銅/亜鉛スーパーオキシドジスムターゼ、4-ヒドロキシ-2-ノネナール、アクロレイン、熱ショック蛋白32の小脳での発現について：免疫組織化学的研究)

メンケス病は、X染色体劣性遺伝で、臨床的には、乳児期早期からのけいれんや発達遅滞、典型的な毛髪の変化が特徴とされる。その原因として先天的な銅の吸収障害、輸送障害が存在する。病理学的異常は、小脳を含む中枢神経系に広く広がっている。このメンケス病の主病変の一つである小脳プルキンエ細胞の細胞死の病因を明らかにするために、残存小脳プルキンエ細胞の形態学的、機能学的異常と小脳プルキンエ細胞死のメカニズムについて病理学的に検討した。

方 法

メンケス病の7例の剖検症例と神経学及び神経病理学的に異常のない正常対照の39例の剖検症例で研究を行った。病理形態学的解析方法を用いて、メンケス病の残存小脳プルキンエ細胞における形態学的異常から、その細胞死の病因・病態を検索した。小脳プルキンエ細胞死の程度を知る目的で、定量的解析として、3ミリ単位長あたりの小脳プルキンエ細胞数を計測した。小脳プルキンエ細胞死のメカニズムを解明する目的で、銅依存酵素であるサイトゾル銅/亜鉛スーパーオキシドジスムターゼ (SOD1) と銅シャペロンスーパーオキシドジスムターゼ (CCS) 、および酸化ストレスマーカーである4-ヒドロキシ-2-ノネナール (HNE) とアクロレイン、そして自己防御反応蛋白である熱ショック蛋白32 (hsp 32) の各抗体を使用した免疫組織化学的分析を行った。それぞれの1次抗体に反応したプルキンエ細胞の陽性率を計測した。

結 果

メンケス病において残存小脳プルキンエ細胞の異常の所見として、somatic sprout (神経細胞体から出芽している形態)、異所性プルキンエ細胞、樹状突起のサボテン様構造、し

だれ柳様構造、軸索のトルピード（魚雷様構造）を認めた。定量的解析の結果、メンケス病の患者において、正常と比較して、約半数の小脳プルキンエ細胞が脱落した所見を認めた。正常のすべての小脳プルキンエ細胞が、CCS抗体とSOD1抗体に陽性を示しており、細胞体、樹状突起、軸索のすべてが染色されていた。また、正常の小脳プルキンエ細胞では、HNE、アクロレイン、hsp 32の抗体には染まらなかった。メンケス病においては、77%のプルキンエ細胞がCCS抗体で陽性を示していたが、SOD1陽性率は、わずか23%であった。メンケス病の小脳プルキンエ細胞における、HNE、アクロレイン、hsp 32のそれぞれの抗体の陽性率は、56%、42%、40%であった。

考 察

メンケス病における残存小脳プルキンエ細胞の形態異常のうち、somatic sproutと異所性プルキンエ細胞の所見は、発達異常の所見と考えられた。樹状突起のサボテン様構造とだれ柳様構造の所見は、発達異常と変性の両方を示唆する所見と考えられた。また、トルピードは軸索の変性を示唆する所見と考えられた。メンケス病においては、この発達異常と変性の二つの病因により、約半数の小脳プルキンエ細胞が細胞死していた。残り半分のプルキンエ細胞において、本研究での免疫組織化学的解析の結果は、メンケス病の残存小脳プルキンエ細胞においては、SOD1の低下に基づき、正常な細胞機能の維持は極めて困難であるにもかかわらず、SOD1に特異的に銅を渡すCCSレベルだけは、ほぼ正常レベルに維持されていた。このことは、メンケス病の残存小脳プルキンエ細胞においては、CCSのアップレギュレーション機構がほぼ正常に機能している状態と仮定され、この仮定は、極長期間の銅欠乏に対する自らを守って生存する自己防衛機能と考えられる。メンケス病の残存小脳プルキンエ細胞において、HNEとアクロレインが発現していたということは、メンケス病の残存小脳プルキンエ細胞に、酸化ストレス障害が存在していたという証拠である。一方、ストレス反応蛋白であるhsp 32が、残存小脳プルキンエ細胞で誘導されていたという免疫組織化学的結果は、残存小脳プルキンエ細胞が酸化ストレスを受けて、その酸化ストレスに対して、自ら守って生存しようとする自己防御反応の証拠と考えられる。

結 論

メンケス病では、発達異常と変性の二つの病因により、約半数の小脳プルキンエ細胞が細胞死していた。残存小脳プルキンエ細胞においては、銅欠乏に基づくSOD1の低下に対して、自己防御機構の一つとして、ほぼ正常レベル近くまでのCCS発現が認められた。SOD1低下による酸化ストレスに対して、自己防御機構の一つとして、hsp 32が誘導されていた。