

# 学位論文要約

Immunohistochemical and ultrastructural evidence for the pathogenesis of white matter degeneration in patients with panencephalopathic-type Creutzfeldt-Jakob disease: inducible nitric oxide synthase overexpression in bizarre astrocytes

(Panencephalopathic型クロイツフェルト-ヤコブ病患者における白質変性の病因の免疫組織化学的および超微細構造的証明：奇異な星状細胞における誘導型一酸化窒素合成酵素の過剰発現)

(著者：小浜博司、楠(伊井)真広、加藤聖大、加藤雅子、加藤信介)

令和2年 Neuropathology 40巻 319頁～327頁

クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) は、中枢神経系への異常プリオン蛋白の蓄積が原因の伝染性海綿状脳症である。Panencephalopathic (PE) 型CJDは、CJDに観察される大脳皮質・灰白質及び小脳皮質の変性に加えて、大脳・小脳の白質変性を伴うことが特徴である。その白質変性組織では、髄鞘及びオリゴデンドロサイトの消失ならびに反応性星状細胞の増生及び核の肥大と細胞質辺縁への局在ならびに細胞質が肥大した奇異な星状細胞の出現が認められる。

CJDの大脳皮質において誘導型一酸化窒素合成酵素 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) とスーパーオキシド・ディスムターゼ1 (superoxide dismutase 1, SOD1) の発現が上昇していることは知られているが、白質における検討はされていない。本研究では、PE型CJDの白質に観察される奇異な星状細胞においてiNOSとSOD1の発現が亢進していることを見出した。

## 方法

本研究は、7症例のPE型CJDから得たホルマリン固定の脳組織を用いた。病理組織学的解析には、ヘマトキシリン・エオジン染色、免疫組織化学的解析には、抗ヒトiNOS抗体、抗ヒトSOD1抗体、抗ヒトグリア細胞線維性酸性タンパク質 (Glial fibrillary acidic protein, GFAP) 抗体、抗プリオン蛋白 (Prion protein, PrP) クローン3F4抗体を用いた。星状細胞のiNOS陽性率は、大脳白質に含まれる1000個の星状細胞を対象に行った。星状細胞におけるSOD1陽性率も同様に施行した。電子顕微鏡解析は、1  $\mu$ mに薄切した組織標本をトルイジンブルー染色し、光顕にて観察後、超薄切片を作製して酢酸ウラニルとクエン酸鉛で染色を行った。

## 結果

PE型CJDの組織学的所見として、大脳皮質では神経細胞の消失と反応性星状細胞の増生、海綿状変化および皮質深層部に多数の風船様神経細胞が認められた。一方の白質では髄鞘とオリゴデンドロサイトの消失に加え、反応性星状細胞の増生および核の肥大と細胞質辺縁への局在ならびに細胞質が肥大した奇異な星状細胞の出現も認められた。

超微形態的所見としては、白質の奇異な星状細胞は主として中間径フィラメントと遊離ポリリボソーム様顆粒で構成されていた。対照的に皮質の反応性星状細胞ではグリア繊維が主体であった。

PE型CJDにおいて、異常プリオン蛋白は白質には存在せず、大脳皮質にのみ認められた。その白質変性組織では、iNOSを発現する奇異な星状細胞が出現した。また、この星状細胞は抗酸化酵素であるSOD1を共発現していた。

## 考 察

PE型CJDは、CJDに観察される大脳皮質・灰白質および小脳皮質の変性に加え、大脳白質および小脳白質にまで広範な変性を示すことが特徴である。CJDに観察される神経変性は、皮質や灰白質に異常プリオンタンパク質が蓄積することにより生じると考えられているが、PE型CJDの白質部分には異常プリオンの蓄積は認められない。そのため、PE型CJDの白質変性の原因は異常プリオンの蓄積とは異なる機序が存在すると考えられるが、その詳細はいまだに不明である。

本研究は、PE型CJDの変性白質に現れる奇異な星状細胞の多くにiNOSが発現していることを明らかにした。iNOSは一酸化窒素の合成に関与する酵素であり、過剰な一酸化窒素は細胞傷害を引き起こす。白質の変性をもたらすひとつの要因として奇異な星状細胞のiNOS発現によって生成された一酸化窒素による細胞傷害に関わる可能性が示された。さらに、PE型CJDの白質に出現する奇異な星状細胞の多くはSOD1を共発現することも明らかにした。SOD1は活性酸素除去酵素であることから、奇異な星状細胞内に生じるスーパーオキシドを消去し、活性酸素による細胞傷害から星状細胞を保護している可能性が示された。

## 結 論

PE型CJDの白質に出現する核の肥大と細胞質辺縁への局在ならびに細胞質が肥大化した奇異な星状細胞は、主として中間径フィラメントと遊離ポリリボソーム様顆粒で構成されていた。また、iNOSを発現していたことから白質の変性に一酸化窒素が関与する可能性が示された。さらに奇異な星状細胞はSOD1を共発現していたことから、活性酸素による細胞傷害から免れている可能性が示唆された。