

氏名(本籍)	なかにしのりこ	中西典子(茨城県)
学位の種類	医学博士	
学位記番号	博甲第902号	
学位授与年月日	平成3年3月25日	
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当	
審査研究科	医学研究科	
学位論文題目	歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の病理形態・生化学的検討 (Dissertation形式)	
主査	筑波大学教授	医学博士 松下 松雄
副査	筑波大学教授	医学博士 大野 忠雄
副査	筑波大学教授	医学博士 能勢 忠男
副査	筑波大学教授	医学博士 林 浩一郎
副査	筑波大学助教授	医学博士 吉田 薫

## 論 文 の 要 旨

### 〈目的〉

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (dentatorubropallidoluysian atrophy [ DRPLA ]) は、歯状核赤核系と淡蒼球ルイ体系の両者に変性病変を有し、ミオクロヌス、てんかん、協調運動障害や企図振戦などの小脳症状、舞蹈病アテトーゼ (choreoathetosis)、痴呆などの症状を呈する優性遺伝性の疾患である。

本研究では、本症の病態生理、とくに、不随意運動の発現機序を明らかにするために、障害部位の病理学的変化と神経伝達物質の量または活性の変化について検索が行われた。

### 〈材料と方法〉

1) 異なる家系の DRPLA の剖検脳 (7例) と正常脳 (対照5例) の病理組織学的および生化学的検索を行った。検索部位は小脳系 (小脳皮質、歯状核、下オリーブ核、橋核、赤核) と大脳基底核系 (大脳皮質、線条体、淡蒼球、側坐核、黒質、視床下核) である。これらの各部位における神経細胞の密度と神経伝達物質 (グルタミン酸、アスパラギン酸、ガンマ・アミノ酪酸 [GABA]、コリンアセチルトランフェラーゼ [CAT]、ドパミン、ノルアドレナリン) の量を測定し、得られた結果と臨床症状との相関関係の有無を調べた。

2) ラットにおいて、イボテン酸により視床下核を破壊し、大脳皮質、線条体、淡蒼球、脚内核、視床下核、黒質におけるグルタミン酸、アスパラギン酸、GABA の量的変化、および CAT の活性の変化を調べた。

## 〈結果と結論〉

1) 小脳系：歯状核の神経細胞の密度が著明に低下していた。さらに、小脳求心性線維の起始核である下オリブ核の神経細胞の密度の低下と橋核の神経細胞の密度の上昇、下オリブ核、歯状核、小脳皮質におけるアスパラギン酸とグルタミン酸の濃度の低下および小脳皮質における GABA の濃度と CAT の活性の上昇が認められた。

2) 大脳基底核系：線条体の大細胞と小細胞の密度の低下、GABA 濃度の低下と CAT 活性の低下が認められた。また、淡蒼球と黒質において GABA 濃度の低下が認められた。これは、線条体黒質系のみならず、視床下核遠心系の機能低下のあることを示唆している。また、黒質線条体系に関しては、黒質の機能亢進を示唆するドーパミンの濃度の上昇が認められた。これは黒質における GABA 濃度の低下によるものと考えられる。

3) DRPLA の基本症状（てんかん、小脳失調、舞蹈病）と病理組織学的、生化学的変化の間で、次の相関関係が認められた。1. てんかんに関して：歯状核神経細胞の密度の低下、2. 小脳失調に関して：小脳皮質、橋核、下オリブ核の細胞密度の変化、歯状核と小脳皮質におけるアスパラギン酸の濃度の低下、小脳半球皮質における GABA 濃度と CAT 活性の上昇、3. 舞蹈病に関して：被殻の大型神経細胞の密度の低下、淡蒼球と黒質の GABA 濃度の低下。従って、各臨床症状には、それに対応する病理組織学的あるいは生化学的背景のあることが明らかになった。

4) 舞蹈病の発見と視床下核との関係を調べるために、ラットにおいて、視床下核を破壊した。その結果、サルにおける chorea/ballism に相当する不随意運動が発現し、淡蒼球、脚内核、視床下核、黒質の GABA 濃度の低下が認められた。このことより、舞蹈病は、線条体黒質系と視床下核遠心系の機能低下、それによる黒質と淡蒼球における GABA 濃度の低下と黒質線条体系の機能の亢進状態により発現すると考えられた。

## 審 査 の 要 旨

本研究は、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の病態生理を解明するために行われた。同症例の脳において障害部位の病理組織学的変化と神経伝達物質の量または活性の変化を検索している。さらに、ラットにおいて視床下核を破壊し、それにより惹起される神経伝達物質の量の変化を調べている。その結果、臨床症状との関連を示唆する種々の所見が得られた。中枢神経系の変性疾患は、このように、形態学的のみならず生化学的側面から研究することが重要である。現在、本疾患の障害部位における神経伝達物質の全てが確定されているわけではないが、本研究は種々の神経伝達物質の変化を人脳において明らかにした点で価値があり、得られた所見は今後の研究の発展に寄与する貴重な基礎的データであると評価出来る。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。