

氏名(本籍)	<sup>みず</sup> 水 <sup>かみ</sup> 上 <sup>かつ</sup> 勝 <sup>よし</sup> 義 (富山県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博乙第693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2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Neuropathological study of the nucleus basalis of Meynert in Pick's disease (ピック病のマイネルト基底核における神経病理学的研究) (掲載誌: Acta Neuropathologica 78: 52-56, 1989)
主査	筑波大学教授 医学博士 金 澤 一 郎
副査	筑波大学教授 医学博士 草 刈 潤
副査	筑波大学教授 医学博士 工 藤 典 雄
副査	筑波大学教授 医学博士 添 田 周 吾
副査	筑波大学教授 医学博士 松 下 松 雄

## 論 文 の 要 旨

マイネルト基底核は、大脳基底核、特に淡蒼球の腹側部の接する大脳皮質に存在し、その境界は不鮮明である。このマイネルト基底核のニューロン群から出る神経線維は大脳皮質に広範に投射し、その神経伝達物質はアセチルコリンであることが知られている。痴呆性疾患であるアルツハイマー病において、このニューロン群が著明な変性・脱落を示すことから、マイネルト基底核は「痴呆症状」発現の責任ニューロン群であるとして近年注目されている。このことは、マイネルト基底核ニューロンの変性・脱落がアルツハイマー病以外の疾患、例えば痴呆を伴うパーキンソン病などにも認められることから支持されている。しかし、同じく痴呆を伴う疾患であるピック病については、少数例の検討はあるものの、未だ結論が出ていない。その理由の一つは、従来の研究ではマイネルト核の一断面についてのみ検討されてきたことにあると考えられる。そこで本研究では、できるだけ多数のピック病脳を対象にするとともに、マイネルト基底核の前部、中部、後部の三断面の病理組織標本を用いて残存する神経細胞数を定量することにより、この問題に結論を与えることを目的とした。

### 〈対象と方法〉

本研究における対象は、臨床病理学的にピック病と診断された剖検例10例と死亡時平均年齢において差のない剖検対照例15例である。ピック病患者の死亡時の臨床病期は、Ⅱ期が7例、Ⅲ期が3例である。また、大脳皮質の萎縮像による型は、側頭前頭葉型が7例、前頭側頭葉型が1例、側頭葉型が1例、前頭葉型が1例である。マイネルト基底核の神経細胞の定量的検索には、マイネルト基底核の

前部、中部、後部を含む三断面のニッスル染色標本を用いた。この際、マイネルト基底核のコリン作動性ニューロンの長径がおおよそ $30\mu\text{m}$ 以上であるとの知見に基づき、本研究では長径が $25\mu\text{m}$ 以上のニューロンで核小体を持つもののみを前、中、後の核断面についてすべて数えた。一方、神経細胞密度の算出のためには、各断面について神経細胞密度の最も高い部位数カ所を選んで $0.5\text{mm}$ 四方の枠内の神経細胞数を数え、一定面積当たりの神経細胞数を求めた。

#### 〈結果と考察〉

ピック病10例のマイネルト基底核神経細胞数の平均値は、前部で $336.1\pm 143.3$ 、中部で $430.6\pm 79.1$ 、後部で $60.8\pm 33.2$ であり、これらは正常対照例15例の、それぞれ $360.5\pm 46.3$ 、 $438.7\pm 67.3$ 、 $68.0\pm 39.0$ といずれの部位においても統計的に有意な差を認めなかった。また、神経細胞密度の平均値についても、有意な差がなかった。すなわち、ピック病は、マイネルト基底核の細胞変性・脱落を普遍的に伴うアルツハイマー病と異なることが明らかになった。しかしながら、10例のピック病のうち2例では、前部のみで約64%及び47%の神経細胞数の減少を認め、そのうち1例では神経細胞密度も減少していた。さらに、この2例では同部位に中等度の線維性グリオーススを認めた。この細胞数の減少は、各症例で認められた大脳皮質の萎縮の型とは全く対応がないことから、大脳皮質の変性による逆行性二次変性の可能性は少なく、一次性の変化であろうと推察された。しかし、この2症例においてのみ一次性変性が認められた理由は不明である。なお逆行性二次変性を示唆する所見としてのグリオースス、及び個々のマイネルト基底核細胞体の萎縮傾向などは、大脳皮質の萎縮の型とはほぼ対応して認められた。

## 審 査 の 要 旨

アルツハイマー病においては、大脳皮質のアセチルコリンマーカが減少しており、その減少はマイネルト基底核のコリン作動性ニューロンの変性・脱落によるものと見なされている。このことが、痴呆発現の唯一の原因であるか否かは別にして、アルツハイマー病における痴呆発現のメカニズムの一つであろうと考えられてきた。これに対して本研究では、皮質性痴呆の代表的疾患であるピック病の剖検脳を病理学的に検索し、多くの症例でマイネルト基底核の神経細胞には基本的には変性が見られないことを明らかにした。このことは、ピック病とアルツハイマー病との病理学的相違点をさらに確立したものとして評価できるとともに、一般に痴呆の発現にはマイネルト基底核細胞の変性が関与するとする短絡的な考えに対して鋭い批判を投げかけたものとして評価できる。今後は、例えば $25\mu\text{m}$ 以上の神経細胞に限ることなく全ての神経細胞を数えてその大きさによるヒストグラムを画くなどにより、詳細な研究へと発展することが期待される。

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。