

氏名(本籍)	望 ^{もち} 月 ^{づき} 昭 ^{あき} 英 ^{ひで} (静岡県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第1137号		
学位授与年月日	平成5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	中枢神経における沈着物質 ——正常老人と多系統萎縮症の比較神経病理学的検討——		
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	能勢 忠男
副査	筑波大学教授	医学博士	林 浩一郎
副査	筑波大学教授	医学博士	渡邊 照男
副査	筑波大学助教授	医学博士	齋藤 基一郎

論文の要旨

〈目的〉

加齢および多系統萎縮症における神経細胞の変性過程を明らかにする目的の1つとして、中枢神経系における沈着物質の分布を調べた。

1. 老人斑と Alzheimer 神経原線維変化は Alzheimer 型痴呆 (Alzheimer 病と老年痴呆) の脳に著しく大量かつ広範囲に認められ、これらの疾患に特徴的な病理学的変化である。また同時に、出現量は少ないが60歳以降の非痴呆老人の脳に増加してくる加齢性変化でもある。しかも、老人斑の出現量は個体差が大きい。したがって、病的脳と正常老人脳との鑑別には老人斑と神経原線維変化の定量的病理診断基準が必要となる。本研究では、非痴呆老人において、老人斑および神経原線維変化の出現量と脳内における分布を年代ごとに調べ、加齢との関係を明らかにした。

2. 多系統萎縮症の脳では稀突起膠細胞内に嗜銀性封入体が発見される。本研究では、種々の中枢神経系疾患の脳におけるこの封入体の出現について、病理組織学的、免疫組織学的、電顕的検討を行った。

〈材料と方法〉

目的1について、非痴呆老人脳59例(60歳から106歳;平均年齢81歳)を調べた。これらの脳の脳回(25の領域)から作製した前頭断切片に Hematoxylin-Eosin 染色, Klüver-Barrera 法, Bielschowsky-平野変法を施した。

目的2について、オリブ橋小脳萎縮症(1例)、線条体黒質系の変性を伴うオリブ橋小脳萎縮

症（2例）、自律神経変性症（1例）の患者の脳から作製した切片を、上記の方法および種々の抗体（neurofilament, α -tubulin, β -tubulin, ubiquitin, tau, glial fibrillary acidic protein に対する抗体）を用いた免疫組織化学的方法により調べた。また、嗜銀性封入体の電顕的観察を行った。対照群として、Holmes型小脳オリーブ萎縮症（2例）、Joseph病（2例）、筋萎縮性側索硬化症（3例）、Parkinson病（5例）、Alzheimer病（5例）、進行性核上麻痺（3例）、脳血管障害（16例）、非痴呆老人（59例）の脳についても上記の方法で調べた。

<結果と考察>

非痴呆老人脳における老人斑と神経原線維変化について。

（1）神経原線維変化は、海馬、海馬傍回に限局して、80歳代以降100%の頻度で出現する。出現数は年齢と相関していた。

（2）老人斑の出現率は90歳代（67%）を上限に100歳代では減少し、その数は年齢と相関しなかった。出現した老人斑の大部分は非びまん型とびまん型の両方であった。

（3）非びまん型は60歳代で側頭葉後部に出現し、加齢とともに前頭葉と側頭葉優位に、全体に分布していた。びまん型は前頭葉下面、側頭葉内側面で大量に出現した。

（4）老人斑の分布は非痴呆老人、病的脳ともに類似の分布を示したが、その数は非痴呆老人の脳において少なかった。一方、神経原線維は非痴呆老人の脳では限局性に分布し、その数も少なく、病的脳とは明らかに異なっていた。

以上の結果から、老人斑は加齢によって出現するが、その出現量は加齢とは平行しないことが明らかとなった。これにたいして、神経原線維変化の出現量は加齢と平行した。

稀突起膠細胞内の嗜銀性封入体について。

（1）稀突起膠細胞内の嗜銀性封入体は、管状構造物と顆粒状構造物からなり、ubiquitin抗体に陽性反応を示した。

（2）オリーブ橋小脳系、線条体黒質系、自律神経系の変性症では、この封入体は神経細胞の脱落部位だけでなく中枢神経系内に広く分布していた。

（3）Pure progressive autonomic failure (pure PAF) の症例において、この封入体は、神経細胞の脱落のないオリーブ橋小脳系、線条体黒質系を含む広範な部位に出現した。

（4）この封入体は、対照群（非痴呆老人、Holmes型小脳オリーブ萎縮症、Joseph病等）の脳には認められなかった。

従って、この封入体は多系統萎縮症に特異的であって、病理学的診断の基準の一つとなり得ることが示された。また、本封入体が pure PAF にみられたことから、この疾患が多系統萎縮症に属す疾患である可能性が示唆された。

審 査 の 要 旨

本研究は60才代-100才代の非痴呆老人の脳において老人斑と神経原線維変化の脳内分布および出現量を各年代ごとに調べ、加齢との関係を明らかにしている。その結果、神経原線維の出現量は加齢と平行するが、老人斑の出現量は年齢と比例しないことが示された。本研究は多数の剖検例の脳において検討されており、Alzheimer 型痴呆の病理組織学的鑑別診断に有用な基礎データを提供している。一方、稀突起膠細胞内の嗜銀性封入体の出現について、種々の中枢神経系の疾患の脳を調べている。その結果、この封入体は多系統萎縮症に特異的に出現することが確定され、同疾患の診断基準の1つと見なし得ることが示された。さらに、Pure progressive autonomic failure のあるものは多系統萎縮症に属することが本研究によって初めて示唆された。以上のことから、本研究の成果は神経病理学的に有意義なものであると評価された。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。