

IA-3

難聴と痴呆を伴う遺伝性感覚性ニューロパチータイプ1の患者1例における剖検脳所見、炎症性グリア細胞の活性化

北条香織¹、川又敏男²、田中千賀子³、前田 潔¹

¹神戸大学精神神経科、²神戸大学医学部保健学科、
³兵庫県立高齢者脳機能研究センター

常染色体遺伝性感覚性ニューロパチータイプ1 (以下 HSN-1) は神経内科領域の疾患でも極めて稀な疾患であるが、末梢神経限局のものを原則とし本症例のように中枢神経をも障害する例は世界的にも数例である。私どもは以前、高度の痴呆を伴う HSN-1 の1家系3例の症例報告を MRI・PET 所見とともに報告した。今回はこの家系内、1症例の剖検脳神経病理学的研究の報告である。

広汎な神経変性が大脳新皮質・海馬・基底核に見られ、それらは患者の呈した臨床所見 (性格変化、記憶障害をはじめとする認知障害、意識障害) と一致していた。

特徴的な神経病理学的所見としては 大脳皮質の神経細胞消失と委縮の程度は第3・5・6層に最も目立った。神経細胞変性部位には 残存した神経細胞が風船様に肥大した ballooned neuron と軸索変化として axonal dystrophy がしばしば観察された。風船様細胞はむしろ深部皮質に遍在する傾向にあった。グリア細胞の反応 (microgliosis & astrocytosis) も著明であった。

海馬細胞層も特徴的な分布を示した。多形細胞層はほとんどすべて失われ、CA3 領域の海馬錐体細胞も消失していたが、一方で CA1 領域の錐体細胞は相対的に保存されていた。神経原性アストロサイトや活動性マイクログリアは海馬にも強く、グリア細胞の活性化は神経細胞の障害の程度と相関し、CA3 領域に優位であった。

一方、血管炎や細菌感染、脳炎などの強い炎症所見は認められなかった。

しかし 反応性グリア細胞は 神経細胞の障害の軽度な基底核、脳幹部、小脳にも明らかに存在し、これら結果は この疾患における 広範な神経細胞変性のメカニズムにグリア細胞の活性化を含む炎症過程が関与・促進している事を示唆する。

この症例の呈した全般性脳機能障害を支持する脳全般に及ぶ著しい神経変性変化・グリオーシスの報告は世界で初めてのものである。

IA-4

PC12D 細胞からの突起誘導における GSK-3 β の活性についての研究

神 絵里香、佐野 護

京都府立医科大学大学院 医学研究科 病態分子薬理学

[目的] Glycogen synthase kinase3(GSK-3)は、グリコゲン合成の制御因子として認識されていたが、近年の研究では、細胞内でのさまざまなシグナル伝達に関与していることが示唆されている。神経突起の伸展に関しては、NGF の刺激による GSK-3 β の活性化が関与していることが示唆される一方で、その不活性化が突起伸展に関与しているという研究もある。そこで、PC12D 細胞を用いて、突起伸展に GSK-3 β がどのように関与しているかそのメカニズムを調べる研究を行った。[方法] PC12D 細胞に対して突起伸展作用を持つ3つの薬剤 (NGF、dbcAMP、staurosporine) を添加し、PC12D 細胞の突起伸展時の GSK-3 β の量的変化をウエスタンブロットにより検討した。また突起伸展時の GSK-3 β の局在を免疫蛍光染色により観察した。GSK-3 β の活性を制御していると考えられる酵素の阻害剤を用い突起伸展作用や分布の変化について観察した。[結果] GSK-3 β の総量は変化しないが、NGF で処理した細胞のみ GSK-3 β の活性型 (T-216) の増加が見られた。また、staurosporine で処理した細胞のみ、不活性型 (S-9) の低下が観察された。突起伸展時の GSK-3 β (S-9) の局在は、アクチンの局在と同じであった。GSKi (VIII) を添加した場合、3つすべての薬剤による突起伸展が抑制された。Wortmanine の場合、NGF で処理した細胞でのみ突起伸展が抑制された。[考察] NGF による突起伸展は、GSKi (VIII) や Wortmanine によって阻害されることから、GSK-3 β は PI3-K、AKT の伝達系で働き、その働きが抑制されると突起伸展が起こらないことが示唆された。しかし、突起伸展時に不活性型 (S-9) の増加は見られないが、細胞先端端で不活性型 (S-9) が強く観察されるのは、局所的には不活性型が働き突起伸展に関与している可能性を示唆するものであると考え、より緻密な検討を続けている。また、dbcAMP、staurosporine による突起伸展も同様に、GSK-3 β の働きが抑えられると突起伸展は阻害されるが、他の阻害剤への反応性が異なることから、PI3-K、AKT とは異なる伝達系による突起伸展の誘導が示唆される。