

(15)

氏名(生年月日)	森 田 真 理 子
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第305号
学位授与の日付	平成10年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	福山型先天性筋ジストロフィーにおける皮質病変(cortical dysplasia)の形成 に関する神経病理学的研究—胎児脳における基底膜欠損の病因論的意義—
論文審査委員	(主査) 教授 大澤真木子 (副査) 教授 小林 慎雄, 岩田 誠

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目的〕

福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD)は、中枢神経系の奇形を伴う進行性のミオパチーで、その遺伝形式は常染色体性劣性遺伝である。1993年遺伝子座が第9染色体長腕31-33に局在することが報告された。中枢神経系の主病変は大脳と小脳にみられる皮質異形成(cortical dysplasia)であり、皮質外層における細胞移動障害に原因が求められ、pial-glial barrierの破綻が示唆されている。我々は出生前診断された3症例のFCMD胎児脳について神経病理学的検索を行い、皮質病変の形成機序に関して文献的に考察した。

#### 〔対象と方法〕

検索症例として、出生前診断でFCMDと診断された胎齢17, 18, 20週の3胎児例、対照の2症例の胎児脳を用いた。組織切片は全例でHE染色, PAM染色, PAS染色, Klüver-Barerra染色, Holzer染色, およびBodian染色を行った。免疫組織化学的染色は、一次抗体としてグリア線維性酸性蛋白(GFAP), S100蛋白, ピメンチン, シナプトフィジン, ニューロフィラメント蛋白, ラミニンおよびIV型コラーゲンのそれぞれに対する特異抗体を用いた。大脳, 脊髄皮質の電顕的検索も行った。

#### 〔結果〕

脳重量はほぼ胎齢に一致した重量であった。肉眼的に脳回の形成もほぼ胎齢に相当していた。PAM染色を行うと、胎児脳における大脳, 小脳および脳幹皮質の基底膜構造に微小欠損が存在し、欠損部から脳表を

覆うグリア間葉組織内にニューロンを混じた皮質組織の吹き出し状病変が形成される特異な像が観察できた。免疫組織化学的に病変部を観察すると、間葉組織内にはS100蛋白陽性のグリア細胞と同定される細胞集団が認められた。抗ラミニン抗体では基底膜の微小欠損部の活性は消失していた。電子顕微鏡的観察では、皮質表層において基底膜の微小欠損と欠損部周囲の異常な基底膜構造が確認できた。対照症例では同様の病変は観察されなかった。

#### 〔考察〕

本症の皮質病変は多小脳回の性格を残しながらも、皮質表層の癒合により形成されたII型lissencephalyの病変として理解される。胎齢17週で既に皮質異形成が観察されることから、病変の形成は17週以前から開始されるものと思われる。胎児脳では、皮質表層においてグリア境界膜-基底膜複合体の欠損が存在し、免疫組織化学的所見をみるとニューロンの移動後に続いてグリア細胞の髄膜内侵入が起こる可能性が高い。これらの所見から、FCMDにおいては胎生期のニューロンの移動を制御する基底膜の脆弱性によりニューロンやグリア細胞の過剰な移動が誘導され、本症における特異な皮質病変が形成されると考えられた。

#### 〔結語〕

FCMD胎児例の中中枢神経系を検索し、皮質病変の形成機序として大脳皮質の基底膜構造に微小欠損が存在し、皮質病変の形成過程にグリア境界膜-基底膜複合体の欠損と基底膜関連物質の異常が関与する可能性が示

唆された。

## 論文審査の要旨

福山型先天性筋ジストロフィーは、常染色体性劣性遺伝性疾患で、遺伝子座は9q31にある。従来、中枢神経系奇形と進行性の筋ジストロフィーという異なる病態が共存することが謎とされてきた。中枢神経系主病変は皮質異形成であり、皮質外層における細胞移動障害に原因が求められ、pial-glial barrier の破綻が示唆されてきた。本論文では出生前診断された FCMD 胎児脳について免疫組織化学的、電顕的検索も含め神経病理学的検索を行い、皮質病変の形成機序を検討した。その結果、基底膜構造に、ラミニン活性消失を伴う微小欠損が存在し、欠損部から脳表を覆うグリア間葉組織内にニューロンを混じた皮質組織の吹き出し状病変が形成されていることを確認し、電子顕微鏡的観察でも、皮質表層において基底膜の微小欠損と欠損部周囲の異常な基底膜構造を確認した。以上、本論文は、本症の皮質病変の病態を明確にした点で大変価値がある。

### 主論文公表誌

福山型先天性筋ジストロフィーにおける皮質病変 (cortical dysplasia) の形成に関する神経病理学的研究—胎児脳における基底膜欠損の病因論的意義—

東京女子医科大学雑誌 第68巻 第3号 (平成10年3月25日発行) 森田真理子

### 副論文公表誌

- 1) CSF ganglioside analysis using a highly sensitive enzyme-immunostaining method in Rett

syndrome and other neurologic diseases (高感度酵素抗体法を用いたレット症候群および他の神経疾患における髄液ガングリオシド分析). 東女医大誌 66(3):117-127 (1996) Novo MLP, Sanai Y, Kawashima I, Suzuki Y, Rosemberg S, Osawa M, Morita M, Fukuyama Y

- 2) FCMD (福山型先天性筋ジストロフィー-congenital muscular dystrophy: Fukuyama type) の遺伝子異常. Annu Rev 神経 1998:268-275 (1998) 大澤真木子, 森田真理子