

(4)

氏名(生年月日) **日野 なおみ**  
 本 籍  
 学位の種類 博士(医学)  
 学位授与の番号 甲第335号  
 学位授与の日付 平成13年2月23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 **Clinicopathological study on eyes from cases of Fukuyama type congenital muscular dystrophy (福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) 児の眼病変の臨床病理学的検討)**  
 論文審査委員 (主査) 教授 大澤真木子  
 (副査) 教授 堀 貞夫, 高桑 雄一

### 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, 常染色体劣性遺伝 (遺伝子座: 9q31) を示す日本人に多い先天性筋ジストロフィーで, 脳と眼病変を伴う。特徴的脳病変の皮質異形成は, pial-glial barrier の破綻の関与など, 成立機序の解明が進んだが, 本症の眼病変についての報告は乏しい。本研究は, FCMD の眼病変の臨床病理学的検索を行い, 病変の成立機序と皮質形成異常との関連を明らかにすることを目的とした。

#### 〔対象および方法〕

FCMD 小児3例, 出生前診断で診断された胎児2例を対象とした。対照は, 非神経筋疾患の胎児3例の眼球を用いた。なお, 全例で病理学解剖の承諾を保護者より得た。全例で, ①hematoxiline eosin, periodic acid methenamine silver 染色を行い, ②免疫組織化学的染色は, 一次抗体としてラミニン, コラーゲンIV, S-100蛋白, グリア線維性酸性蛋白(GFAP), ビメンチン, glutamate transporter-1 (GLT-1), glutamine synthase (GS), ornithine aminotransferase (OAT) を用い, ③数例で, 遺伝子産物フクチンDNAプローブのin situ hybridization法を行った。

#### 〔結果〕

①小眼球症や, 著明な眼底異常を認めなかった症例での, 網膜剥離を病理学的に確認した。剥離網膜は, 一部癒合や第一次硝子体遺残, ロゼット形成を呈した網膜異形成を伴っていた。②基底膜要素(ラミニン, コラーゲンIV)の免疫活性(IR)は, 対照群に比べ低

下していた。小児例で, グリア要素(S-100蛋白, GFAP)のIRは強陽性で, グリア細胞増殖を示した。ミュラー細胞(MC)(ビメンチン, GLT-1, GS, OAT)のIRは, 小児例では不均一・不連続で, 胎児例では認めなかった。③対照例では, 網膜芽細胞層にび漫性にフクチンmRNAの発現を認めた。FCMD例では, 網膜芽細胞層や層構造維持部位の内顆粒層, ロゼット部分で認めたが, 層構造消失部位では認めなかった。また, フクチンの発現を認めた部位では, ビメンチン陽性のMCが確認された。

#### 〔考察〕

本症では, 胎児期から眼病変形成は始まり, 病理学的に著明な網膜異形成の病態に至ると考えられた。MCもその一部である基底膜構成要素の異常, MCの産生する骨格蛋白とglutamate代謝関連蛋白のIRの低下から, MCの異常が成立機序に強く関係することを示している。また, 病変部のフクチンmRNAシグナル減少は, 網膜層構造の形成過程におけるフクチンの関与の可能性を示唆している。本研究は, 異同が問われてきたWalker-Warburg症候群やMuscle-eye-brain病を含む疾患の病態成立機序と, フクチンの機能解明に寄与すると考えられた。

#### 〔結論〕

1. FCMD 児の網膜異形成の存在を, 病理学的に確認した。
2. FCMD の網膜病変形成にはMCの異常が関係することを示した。

## 論文審査の要旨

福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) は、常染色体劣性遺伝 (遺伝子座: 9q31) を示す日本人に多い先天性筋ジストロフィーで、脳と眼病変を伴う。特徴的脳病変の皮質異形成では、pial-glia barrier の破綻の関与など成立機序の解明が進んだが、本症の眼病変についての報告は乏しい。

本研究は、FCMD の眼病変の臨床病理学的検索を行い、本症では、胎児期から眼病変形成は始まり、病理学的に著明な網膜異形成の病態に至ることを明らかにした。ミューラー細胞 (MC) もその一部である基底膜構成要素の異常、MC の産生する骨格蛋白と glutamate 代謝関連蛋白の免疫活性の低下から、MC の異常が成立機序に強く関係することが示された。また、病変部のフクチン mRNA シグナル減少は、網膜層構造の形成過程におけるフクチンの関与の可能性を示唆した。

本研究は、FCMD の眼病理に関する初めての詳細な研究であり、価値が高い。

### 主論文公表誌

Clinicopathological study on eyes from cases of Fukuyama type congenital muscular dystrophy (福山型先天性筋ジストロフィー (FCMD) 児の眼病変の臨床病理学的検討)

Brain & Development (掲載予定) 日野なおみ, 小林禎雄, 柴田亮行, 山本智子, 斎藤加代子, 大澤真木子

### 副論文公表誌

- 1) 神経線維腫症 (NF-1) に伴うモヤモヤ症候群の 1 例—脳血管病変を伴った NF-1 症例の文献報告例との比較検討—. 東女医大誌 70(臨増):E170-E177(2000)日野なおみ, 斎藤加代子, 白川清吾, 林 北見, 坂内優子, 勝盛 宏, 小野由子, 竹下 幹彦, 大澤真木子
- 2) 頭蓋内海綿状血管腫を伴った伊東白斑の一例. 東女医大誌 70(臨増):E166-E169 (2000) 矢崎枝里子, 日野なおみ, 坂内優子, 舟塚 真, 林 北見, 大澤真木子, 福山幸夫
- 3) 乳幼児の急性化膿性中耳炎入院例の臨床的・免疫学的検討. 東女医大誌 70(臨増):E74-E79(2000) 鶴見映子, 立川恵美子, 藤田典子, 日野なおみ, 武藤玲子, 小峯 聡, 道津裕季, 砂原真理子, 平野幸子, 大澤真木子, 高山幹子
- 4) 川崎病の典型例と非典型例における冠動脈病変の予測性について. 東女医大誌 70(臨増):E67-E73 (2000) 藤田典子, 安田真紀子, 鶴見映子, 武藤玲子, 日野なおみ, 立川恵美子, 大津真優, 道津裕季, 小峯 聡, 砂原真理子, 平野幸子, 大澤真木子, 中澤 誠