

め、変異 SOD1 トランスジェニックマウスにおける Fas および関連物質の発現を解析した。

[方法] 発症前 (9 週) および発症後 (15 週と 17 週) の SOD1-G93A マウス (G93A) と対照マウス (SJL) の脊髄のパラフォルムアルデヒド灌流固定パラフィン包埋切片と新鮮凍結材料を作製した。パラフィン切片に Fas, FasL, FADD および cFLIP に対する特異抗体を反応させ、免疫反応物を酵素抗体法で可視化した。FADD は RT-PCR により、cFLIP はイムノブロットにより定量化した。

[結果] FasL および Fas は時期を問わず SJL と G93A のニューロンに局在しており、発症後の G93A では反応性グリアにも出現した。FADD は SJL では検出されず、G93A ではニューロンおよびニューロピルに局在していた。cFLIP は SJL では検出されず、G93A では、発症前はニューロンに局在し、発症後にはグリアにも出現した。RT-PCR による FADD の発現とイムノブロットによる cFLIP の発現は、いずれも SJL と比較して G93A で発症前から発症後にかけて増強していた。

[考察] G93A における発症前からの FADD および cFLIP の発現増加は、cFLIP が caspase 8 の活性化を阻害することにより炎症を誘導して神経細胞死に関与する可能性を示唆する。

The Fas Signaling Pathway in a Transgenic Mouse Model for ALS

The Fas signaling pathway mediates inflammatory response as well as cell death via FasL, Fas, Fas-associated protein with a novel death domain (FADD). CFLIP blocks caspase 8 activation, inflammatory response predominates over cell death. To determine whether the Fas signaling pathway is involved mainly in inflammatory response or cell death, we investigated the expression of FasL, Fas FADD, and cFLIP by immunohistochemistry, immunoblotting and RT-PCR analyses on the spinal cord of SOD1-G93A mice (G93A) and control mice (SJL). Immunohistochemically, Fas and FasL localized in the neurons of presymptomatic G93A and SJL and in addition detected in the glial cells of symptomatic G93A. FADD is undetectable in SJL but localized in the glial cells and neuropil of G93A in all stages. cFLIP is undetectable in SJL but localized in the neurons in the presymptomatic G93A and in the glial cells in symptomatic G93A. FADD expression by RT-PCR and cFLIP expression by immunoblotting were increased in G93A in all stages. Our results suggest that

the cFLIP inhibition of caspase 8 induces inflammation rather than apoptosis, leading to inflammation-mediated neuron death.

3. 22q11.2 欠失症候群の認知障害

(小児科学) 砂原真理子・大澤真木子

[目的] 22q11.2 欠失症候群の学習障害や精神遅滞の特徴を検討した。

[対象] 14 例 (男 5 例, 女 9 例), 8~37 歳。

[方法] ①Wechsler 系知能検査, ②K-ABC を施行した。13 歳以上は、上限で暫定的に評価した。

[結果] ①精神遅滞 11 例, 境界 1 例, 平均知能 2 例, VIQ 優位 71%, 較差 10~14 が 3 例, 20 以上 2 例。数唱, 単語, 迷路が強く, 絵画完成, 絵画配列, 算数が弱かった。平均知能の例でも算数, 絵画配列が弱く, 分析的な情報処理が不得手と思われる。

②継次処理優位 9 例 (64%), 15 以上の較差 7 例 (78%)。数唱が強く, 視覚類推は弱かった。ことばの読みは, 算数, 文章の理解に比較し, 予想される到達度に達する症例が多く, 13 歳以降では, 評価の上限レベルの課題をクリアする症例が多かった。同一症例の年齢別習得度も同様で, 単語の読みは訓練や経験で身につくが, 算数, 言語概念形成, 文章の能力が伸びるのは困難であることが推測された。

4. 脳梗塞の危険因子としての β 2-GPI 遺伝子多型

(神経内科学) 赫 洋美・内山真一郎・
橋本しをり・宮崎一秀・
山崎昌子・岩田 誠

[はじめに] 抗リン脂質抗体症候群 (APS) は, 近年, 若年者脳梗塞の原因の一つとして注目されている。抗リン脂質抗体 (aPL) の標的抗原の一つである β 2-GPI には, 第 88, 247, 306, 316 番のアミノ酸に遺伝子多型があり, 第 247 番のアミノ酸が valine か leucine かによって, VV, VL, LL の 3 つの型に分類される。我々は脳梗塞患者における β 2-GPI 第 247 番アミノ酸遺伝子多型について臨床的特徴を検討したので報告する。

[対象] 脳梗塞患者 103 例 (男性 60 例), 平均年齢 58 (19~89) 歳。正常対照 98 例, 平均年齢 58 (54~69) 歳。

[方法] 患者白血球より DNA を抽出し, 遺伝子多型を含む領域を semi-nested PCR で増幅し, 制限酵素 Rsa I で切断した。得られた遺伝子産物を電気泳動で展開し, 遺伝子多型を判定した。性別, 発症年齢, 危険因子の有無, 凝血学的分子マーカーについて遺伝子多型による相違を検討した。

[結果] 正常対照群と比較し, 脳梗塞患者では V allele が有意に多く ($p=0.027$), 遺伝子多型の VL 型の頻度も

脳梗塞患者で有意に多かった($p=0.040$)。脳梗塞患者では、発症年齢60歳以下で有意にVL型の頻度が高かった(58 vs 42%, $p < 0.05$)。またVL型では平均発症年齢が有意に低かった(55 vs 60歳, $p=0.005$)。VL型では脳梗塞の危険因子が1つ以内の患者が多い傾向があった

(60 vs 40%, $p=0.058$)。凝固マーカーではVL型で β TG値, PF4値が有意に高かった($p=0.019$, $p=0.014$)。

〔結語〕 β 2-GPI遺伝子のVL型が脳梗塞の若年発症に関与しており、その機序として血小板活性化への関与が示唆された。