

## 第 27 回東京女子医科大学神経懇話会

日 時：2005年6月21日（月）18:00～20:15

場 所：東京女子医科大学 臨床講堂 2

## 一般演題

座長（第一病理学）澤田達男

## 1. 血管グリア境界膜の立体構造

（解剖学）渡辺浩太・佐々木宏

## 2. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の疾患モデル動物における Fas signaling pathway の解析

（<sup>1</sup> 病院病理科, <sup>2</sup> 第一病理学）川口素子<sup>1</sup>・柴田亮行<sup>2</sup>・  
山本智子<sup>1,2</sup>・澤田達男<sup>1,2</sup>・小林楨雄<sup>1,2</sup>

## 3. 22q 欠失症候群の認知障害

（小児科学）砂原真理子・大澤真木子

4. 脳梗塞の危険因子としての  $\beta$ 2-glycoprotein I 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

## 特別講演

座長（第一病理学）小林楨雄

細胞の性質を使って脳の疾患を治療する試み—ミクログリアの新規な性質と脳標的化技術

（名古屋大学環境医学研究所 脳生命科学分野 教授）澤田 誠

当番世話人：（東京女子医科大学第一病理学）小林楨雄

当 番 幹 事：（東京女子医科大学第一病理学）澤田達男

共 催：東京女子医科大学神経懇話会・エーザイ（株）

## 1. 血管周囲グリア境界膜の立体構造

（解剖学） 渡辺浩太・佐々木宏

グリア細胞の一つであるアストロサイトの突起が血管壁で終足として血管周囲グリア境界膜を形成することは一般的に知られている。しかし血管周囲グリア境界膜について、動脈や静脈などの大血管と毛細血管との間に形態学的な相違があるか否かについては、言及されていない。

本研究では、ラット大脳皮質を用い、走査型電子顕微鏡による連続切片観察と三次元立体構築の手法を用い、両者の相違を明らかにすることを試みた。

その結果、血管の大きさに関わらずアストロサイトの突起は血管周囲グリア境界膜を形成しているが、動脈や静脈などの大血管では一次突起が「終足」となりグリア境界膜を形成しているのに対し、毛細血管ではグリア境界膜は薄く、二次突起から形成され、一次突起は殆ど関与していないことがわかった。血管周囲グリア境界膜は大血管と毛細血管で構造上の違いがあると考えられる。

（一次突起、二次突起の区別は、Sasaki H et al: J Comp Neurol 198: 13-35, 1981 に従う）

## 2. 筋萎縮性側索硬化症（ALS）の疾患モデル（変異 SOD1 遺伝子導入マウス）における Fas signaling pathway の解析

（<sup>1</sup> 病院病理科, <sup>2</sup> 第一病理学） 川口素子<sup>1</sup>・  
柴田亮行<sup>2</sup>・山本智子<sup>1,2</sup>・  
澤田達男<sup>1,2</sup>・小林楨雄<sup>1,2</sup>

〔目的〕 Fas シグナル伝達系においては Fas ligand (FasL) の Fas 受容体への結合を介して細胞内に Fas-associated protein with a novel death domain (FADD) 分子の会合を生じる。その結果、caspase 8 の活性化を介して caspase 依存性のアポトーシスが生じる。また、FADD は炎症促進因子を誘導することも指摘されている。一方、cellular FLICE-inhibitory protein (cFLIP) は caspase 8 活性化阻害因子であり、FADD の下流へのシグナル伝達のスイッチングに関与する。今回我々は、ALS における Fas signaling の関与を明らかにするた

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 $\beta$ 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  $\beta$ 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  $\beta$ 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