

植田 明彦 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症の Granular Osmiophilic Material の光学顕微鏡による検出

(Detection of Granular Osmiophilic Material of CADASIL by Light Microscopy)

Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) は、Notch3 の点変異を原因として発症する常染色体優性の遺伝性脳血管障害である。臨床像は、片頭痛、危険因子のない脳梗塞、認知症、精神症状であり、画像所見では、多発性の脳梗塞を認め、大脳白質に特異的画像所見を形成する。病理学的には、光学顕微鏡レベルで PAS 陽性の顆粒状変性 Small arterial granular degeneration を認め、電子顕微鏡レベルで Granular Osmiophilic Material (GOM) が観察される。遺伝子変異は主に点変異であり、Notch3 の細胞外ドメインに不對のシステイン残基が形成される。症例の蓄積により、このような臨床像、画像、病理、遺伝子変異といった CADASIL の特徴が明らかにされてきたが、その病態生理は十分解明されていない。

GOM は電子顕微鏡レベルで 1 μ m 未満の電子密度が高い顆粒状物質として、血管平滑筋の基底膜上でその細胞膜に近接して観察される。光学顕微鏡レベルの PAS 陽性の顆粒状変性 Small arterial granular degeneration は主に脳に観察され、生検可能な皮膚・骨格筋には観察されないが、GOM は脳だけでなく、皮膚・骨格筋組織でも観察されるため、病理学的診断に用いられているとともに研究の対象としても注目されている。しかし、GOM は電子顕微鏡レベルの所見であり、皮膚・骨格筋の GOM を光学顕微鏡レベルで観察し、診断や研究に用いた報告はない。

申請者は GOM を光学顕微鏡レベルで観察する方法を見いだした。Notch3 遺伝子変異を認めた CADASIL 例の骨格筋の凍結切片を Carnoy 液 (クロロホルム:エタノール:無水酢酸=6:3:1) で固定し、PAS-ヘマトキシリン染色を行った。GOM に相当する 1 μ m 未満の顆粒が PAS 陽性の基底膜上に並ぶヘマトキシリン陽性の顆粒 (Basophilic submicron granules : BSG) として観察された。本所見は他の疾患の患者には観察されず、CADASIL に特異的であることから GOM に相当する光学顕微鏡所見であると考えられた。また、CADASIL 症例群と対照群を用いて、BSG は、電子顕微鏡による GOM ならびに Notch3 免疫染色とほぼ同等の特異度を有し、病理学的診断のスクリーニング法としての可能性を示した。申請者は、今後、GOM の性質を解明する研究を光学顕微鏡レベルでも行うことが可能になったと結論した。

審査では、CADASIL の遺伝様式、白質病変の機序、GOM の生化学的解析、平滑筋の変性と GOM の関連、GOM の染色条件、GOM や Notch3 と比較した BSG の感度や特異度について、BSG の病理診断における位置づけ、本研究成果に基づいた今後の研究戦略などについての質疑がなされ、申請者からは適切な回答がなされた。

本研究は、CADASIL に特異的な電子顕微鏡所見である GOM を光学顕微鏡レベルで観察する方法を見いだした。本方法により CADASIL の病理診断のスクリーニングや GOM の解析研究を光学顕微鏡レベルで可能にした点で、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 神経精神科学担当教授

池田 学

審査結果

学位申請者名：植田 明彦

専攻分野：神経内科学

学位論文題名：

皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症の Granular Osmiophilic Material の
光学顕微鏡による検出

(Detection of Granular Osmiophilic Material of CADASIL by Light Microscopy)

指導：内野 誠 教授

判定結果：
 可 不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可 不可

平成22年 2月 5日

審査委員長 神経精神科学担当教授

池田 学

審査委員 病態情報解析学担当教授

安東由喜雄

審査委員 医療情報医学担当教授

宇宿功市郎

審査委員 細胞病理学担当教授

竹野元裕