

ら脳梁にかけて径 2.0 cm 台の石灰化を伴う境界明瞭な増強域を認めた。家族希望もあり、画像フォローのみ行われてきた。5年の経過で緩徐に増大を認め、組織及び方針決定のため定位腫瘍生検が行われた。

【病理】針生検検体 7 本に腫瘍を含んでいた。ニューロピル様の基質を背景に、核小体の明瞭な類円形の核と両染色性の細胞質を有する神経節細胞が増殖している部分 (A) と核周囲に halo や空胞を有する oligodendroglia 様の細胞が増殖し、微小石灰化が目立つ部分 (B) が認められた。A・B ともに核分裂像や強い異型は認めなかった。免疫染色で A では GFAP は大型の astrocyte に陽性、S-100 蛋白、NeuN は神経節細胞の一部に陽性、olig2 は少数の神経節細胞に陽性であった。NF は密な陽性線維のネットワークがみられた。B では GFAP 陰性、S-100 陽性、NeuN 陰性、Olig2 陽性であった。NF は疎な陽性線維のネットワークがみられた。synaptophysin は A・B 共に基質に陽性、CD34 は共に陰性だった。MIB-1 LI は A : 1.3 %, B : 0.6 % だった。形態学・免疫染色的に gangliocytoma の要素 (A) と oligodendrogloma 様の要素 (B) からなる腫瘍であり、採取された範囲では (A) の部分が優勢であった。遺伝子解析を行ったところ、1p/19q の共欠失は検出されず、*IDH1/2*, *BRAF*, *TERT* promoter は野生型であった。

【問題点】Oligodendrogloma 様の要素が、oligodendrogloma, あるいは腫瘍性小型神経細胞であるのかが問題である。前者であれば、その一部が gangliocytoma に分化した “oligodendrogloma with ganglioglioma-like maturation” の可能性が考えられる。一方で、この要素を胚芽異形成性神経上皮腫やロゼット形成性グリア神経細胞性腫瘍などで見られる oligodendroglia-like cell (OLC) であると考えれば、OLC の増殖からなる領域を伴った gangliocytoma と考えることもできる。Synaptophysin の染色性は後者を支持する要素と考えられる。

## 8 進行性骨化性線維異形成症の 1 剖検例

○田中 英智・豊島 靖子・他田 真理  
清水 宏・米持 洋介\*・小澤 哲夫\*\*  
中島 孝\*・高橋 均・柿田 明美  
新潟大学脳研究所 病理学分野  
国立病院機構 新潟病院 神経内科\*  
同 内科\*\*

【症例】55 歳、女性。家族に類症なし。

【病歴】3 歳、背部に異常な骨塊を指摘された。以後、身体機能は順調に発達したが、関節拘縮が徐々に進行したため、運動能力は低下。26 歳頃から杖歩行も困難となり、31 歳で寝たきり。48 歳、全身の関節拘縮が強く ADL は全介助。骨シンチ画像で、四肢・体幹に多数の異所性骨化あり。認知機能は正常、聴力低下あり。開口制限あり、構音は不明瞭。感覚や自律神経系は正常。失調症状の評価は困難。頭部 CT では、前頭側頭葉に軽度の萎縮あり。遺伝子検査施行：*ACVR1* に p.R206H (c.617G > A) 変異を認め、進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia ossificans progressiva: FOP) と診断。55 歳、膀胱癌で死亡。

【剖検所見】脳重 1,230 g。脳底部の観察で、橋底部及び延髄腹側は丸みを帯びて大きく膨らみ disproportionate。断面では、橋の中小脳脚が大きく張り出し、延髄では正中部や腹側表面を覆う異常に厚い白質を認めた。組織学的には、橋背側と延髄腹側に異所性の神経細胞集簇を認めた。脳幹や脊髄には、広範かつ多数のアストロサイトが認められた。筋では、結合織増生が目立つものの、非特異的な所見のみであった。

【問題点】FOP は BMPs (Bone morphogenetic proteins) 受容体の一つである *ACVR1* の遺伝子変異により BMP シグナルが増強し、筋膜などの間葉系細胞が軟骨細胞や骨芽細胞へと誘導され、異所性骨化が起こる疾患と考えられている。これまで多彩な神経症状の報告 (J Neurol 2012) はあるものの、中枢神経病理の詳細な報告は無い。*BMP* シグナルは中枢神経発生時に重要な役割を果たすことが知られており、変異部位の異なる Atypical FOP においては脳梁・脳幹・小脳の形態異常が報告 (Mol Syndromol 2014, AJMG 2015)

されている。また、モデルマウス (J Neurol 2012) でも脱髄病変やアストロサイトの増加・分布の異常が指摘されている。上記の発生異常を示唆する脳幹の所見、あるいはアストロサイトの存在様式の変化などにつき、ご検討いただきたい。

### 9 失調症状で発症し、安静時振戦、ジストニア、認知障害を呈し、剖検で脳と脳幹にリン酸化 TDP43 陽性構造の広汎な出現を認めた経過 20 年の SCA 2 の 1 例

○大原 慎司・宮平 鷹揚・武井 洋一  
小口 賢哉・中村 昭則・唐木 千恵\*  
吉田 邦広\*\*・山田 光則\*\*

まつもと医療センター神経内科  
あかはね内科神経内科医院\*  
信州大学医学部神経難病学\*\*

〔症例〕死亡時 45 才、女性。祖母、母、弟に母に失調症状あり。24 才頃から歩行時のふらつきを自覚。27 才時に大学病院で SCD の診断。30 才時に当科初診、緩徐な眼球運動、構音障害、企図振戦、失調性歩行、四肢の腱反射の亢進を認めた。頭部 MRI で脳幹小脳の萎縮を認め家族性 MSA を疑った。失調症状は緩徐に進行性。35 歳時、安静時の左上肢振戦、次いで頭部振戦が出現、独歩が困難となった。仮面様顔貌あり。36 才、両手のふるえが強く食事が困難。思考と動作の緩慢さ、言語理解は保たれているが発語の減少が目立つようになり、歩行時に足が出なくなった。遺伝子検査にて ATXN2 遺伝子 CAG repeats22/44 と判明。37 才時、

左に傾く痙性斜頸出現。深部腱反射は低下～消失した。39 才時、ほぼ無動無言で寝たきりとなった。41 才時 PEG 造設。全身の硬直性痙攣に対して抗てんかん薬を内服開始。在宅療養中に心肺停止状態で発見された。全経過約 20 年。経過中、寝たきりになるまで四肢の筋力は保たれ錘体路症状も認めなかった。

【病理所見】脳重は 880g。肉眼的に小脳、脳幹の萎縮が顕著で剖面で大脳基底核の萎縮性変化を認めた。脊髄は後索の変性を認めた。組織学的に、神経細胞脱落を広汎に認めた。高度：尾状核、淡蒼球内節、視床下核、黒質、橋核、下オリブ核、プルキンエ細胞。中等度：大脳皮質、被蓋、淡蒼球外節、視床（背内側核）、外側膝状体、脊髄前角、後根神経節。軽度：脳幹被蓋部、小脳歯状核、クラーク核。これらの神経細胞脱落部位に加え、より広範な領域の神経細胞に、1C2 抗体陽性の核内あるいは細胞質内封入体を認めた。一方、リン酸化 TDP43 免疫染色陽性の核内・細胞質内封入体、dystrophic neurites を、1C2 の陽性構造と近似した分布で大脳・脳幹主体に認めた。シヌクレイン、神経原線維変化、アミロイド  $\beta$  の沈着は認めなかった。

【まとめ】20 代に小脳失調症状で発症し、振戦、ジストニア、認知障害（初期は皮質下性）を呈し、末梢神経障害の合併も疑われた SCA2 症例。剖検では、SCA2 として典型的な神経細胞脱落の病変分布を呈していた。免疫組織学的に、1C2 とリン酸化 TDP43 で陽性の構造物が神経細胞の脱落した部位を含めてより広範に出現していた。両者の分布の重なりは何らかの分子の連関を示唆する。