

DNA 修復機構の欠陥と神経細胞死

—— 神経学的異常を伴う色素性乾皮症 ——

新潟大学脳研究所実験神経病理学部門

高橋 均・柿田 明美・生田 房弘

A Defect in DNA Repair and Neuronal Cell Death
Xeroderma Pigmentosum with Neurological Abnormalities

Hitoshi TAKAHASHI, Akiyoshi KAKITA and Fusahiro IKUTA

*Department of Pathology, Brain Research
Institute, Niigata University*

Xeroderma pigmentosum (XP) is a hereditary disease transmitted as an autosomal recessive trait characterized by a high incidence of sunlight-induced skin cancer, and frequent neurological abnormalities. It is well known that cells from XP patients have a defective DNA repair system. We studied neuropathologically two cases of XP with neurological abnormalities (De Sanctis-Cacchione syndrome). The pattern of topographical distribution and severity of neuron loss in the nervous system appeared to be similar to that seen in aged persons or patients with Alzheimer's disease. However, no senile plaques or neurofibrillary tangles were evident in the present cases. We consider that further studies of this human genetic disease are important for helping to clarify the mechanisms of neuronal cell death in normal cerebral aging as well as in Alzheimer's disease.

Key words: xeroderma pigmentosum, nervous system, neuron loss, cerebral aging, Alzheimer's disease

色素性乾皮症, 神経系, 神経細胞脱落, 脳の老化 (加齢), アルツハイマー病

はじめに

動物は一定期間生存すると死に至る。すなわち動物には一定の寿命があり、その過程が老化という現象である。この寿命はヒトでは最大 120 年余と言われている。

神経細胞は 2 度と分裂しない細胞である。脳の老化はまさにこの神経細胞の老化として捉えてよいと考えられ

るが、その本態については未だ解明されていない部分が多い。神経細胞を含む細胞の老化機構には、ある種の遺伝子が関与しているであろうことは想像に難くない。また、老化の原因として、DNA の複製とその修復異常の存在は古くから唱えられている仮説のひとつでもある¹⁾。

今回われわれは、DNA の修復機構に欠陥のあることが既に知られている色素性乾皮症の神経系各部位を組織

Reprint requests to: Hitoshi TAKAHASHI,
Department of Pathology, Brain Research
Institute, Niigata University,
1 Asahimachi, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通 1 番町
新潟大学脳研究所実験神経病理学部門
高橋 均

学的に検討することで、神経系の老化、あるいはアルツハイマー病研究の新たな糸口が見出せないものか、その可能性について考察した。

II. 対象および方法

検索対象は、精神神経学的異常の合併した色素性乾皮症 (De Sanctis-Cacchione 症候群) の2剖検例である。両患者の皮膚線維芽細胞には紫外線照射後の DNA 修復異常が認められた。遺伝性相補テストは行なわれなかったが、臨床的には色素性乾皮症 A 群が考えられた。各例について中枢神経系では大脳、小脳、脳幹、および脊髄を、末梢神経系では前・後根、後根神経節、および交感神経節を切出し、通常組織学的検索を行なうとともに、神経細胞脱落の程度と分布および老人斑、アルツハイマー原線維変化の有無について検討した。老人斑の検索には β -アミロイド免疫組織化学を、アルツハイマー原線維変化の検索にはタウ免疫組織化学を用いた。

症例 1: 死亡時19歳, 男性。

両親と母系祖父母とがそれぞれいとこ同志。母とその同胞4名に母斑が目立つ。同胞7名中1名流産、3名は1歳未満で死亡、兄1名同症候群で死亡。そのほかに近親2名に知能障害をみる。生後間もなく日光過敏性が、3か月頃に顔面などの母斑が気づかれている。2歳で処女歩行。終生言葉はア-ア-というだけであった。13歳頃から運動不活発、歩行拙劣となった。18歳頃より這って移動。難聴、るいそう、末梢に強い筋萎縮がみられた。対光反射遅延、腱反射亢進。19歳時、嚥下障害、拘縮増強、瞳孔不同、対光反射は消失し、眼球運動は遅く、物を注視しない。アテトーゼ様運動を伴った。褥創を生じ、四肢麻痺状態となり死亡。

症例 2: 死亡時21歳, 男性。

父系祖父母がいとこ婚。父の兄弟に異常なし。父母健在。兄22歳は健康。生後数カ月から日光過敏性で皮膚の発赤、水疱形成を認め色素性乾皮症と診断。精神運動発達は小学校入学時までほぼ順調であったが、次第に成績の低下、歩行の異常が認められた。14歳頃より顔面などに黒褐色斑、小結節多発。16歳頃には重度の知能障害に加え、四肢の筋萎縮、関節拘縮が進行、視神経萎縮、瞳孔不同、難聴、構音障害なども認められた。19歳時には全くコミュニケーションのとれない状態になり、その後嚥下障害が出現、肺炎で死亡。

III. 病理形態学的所見

症例1の頭囲は48.5 cm、症例2のそれは52.0 cm。

双方に頭蓋骨の肥厚と前頭洞の拡大を認めた。脳重はそれぞれ635 g、612 gであり、大脳、脳幹、小脳は釣り合いを保って小さい。

組織学的所見は両症例において程度の差はあれ共通しており一括して記載する。2例にみられた神経細胞の変性・脱落とその程度の分布を図に示す。即ち、大脳皮質では膠症を伴う高度の神経細胞脱落と neuropil の減少が、白質ではびまん性、高度の膠症が認められた。黒質では paranigralis から緻密帯 dorso-medial の領域に強調される高度の神経細胞脱落が認められた。被殻では、膠症は軽度で小型神経細胞はよく保たれていたが、大型神経細胞はほとんど認められなかった。小脳では torpedo の形成を伴った Purkinje 細胞の脱落と、顆粒細胞の脱落が認められたが、Bergmann グリアの増生は比較的軽かった。その他に、Meynert 核、青斑核、縫線核、脊髄後角など、広範に神経細胞脱落と膠症が認められた。

老人斑やアルツハイマー原線維変化はいずれの部位にも全く認められなかった。脊髄前・後根では、後根に特に強い有髓線維の脱落が認められた。後根神経節、交感神経節にも高度の変性が認められた。

IV. 考 察

これまで色素性乾皮症の神経系に関する詳細な病理形態学的報告は極めて少ない²⁾³⁾。今回われわれは、以前に報告した症例1²⁾と最近経験した症例2の併せて2例について詳細な病理組織学的検討を行なった。

本症の神経細胞脱落の分布と部位による程度の差は、脳の加齢に伴うそれ⁴⁾と類似しているように思われた。つまり、大脳・小脳皮質、黒質⁵⁾、青斑核⁶⁾ではその程度は強く、下オリブ核、動眼神経核などでは軽い。近年、Meynert 核でも加齢に伴う著明な神経細胞数減少が認められることが報告された⁷⁾。末梢神経系、特に後根神経節と交感神経節の変化が強い点もそれに合致していると思われた。また、被殻では大型神経細胞の選択的と思われるほどの脱落⁸⁾、さらに Meynert 核⁶⁾、青斑核⁹⁾、縫線核⁹⁾における高度の神経細胞脱落はアルツハイマー病脳の所見とも一致していると言える。

一方、本研究でみる限り、DNA 修復機構に欠陥のある色素性乾皮症の脳には老人斑およびアルツハイマー原線維変化が出現する機転は存在しないように思われた。しかしながら、XP 剖検例はまだ少なく、そのなかで、死亡時32歳の女性³⁾が最年長である。現段階で、XP 脳に老人斑や Alzheimer 神経原線維変化が全く出現しないとい切ることはいかなるかもしれない。

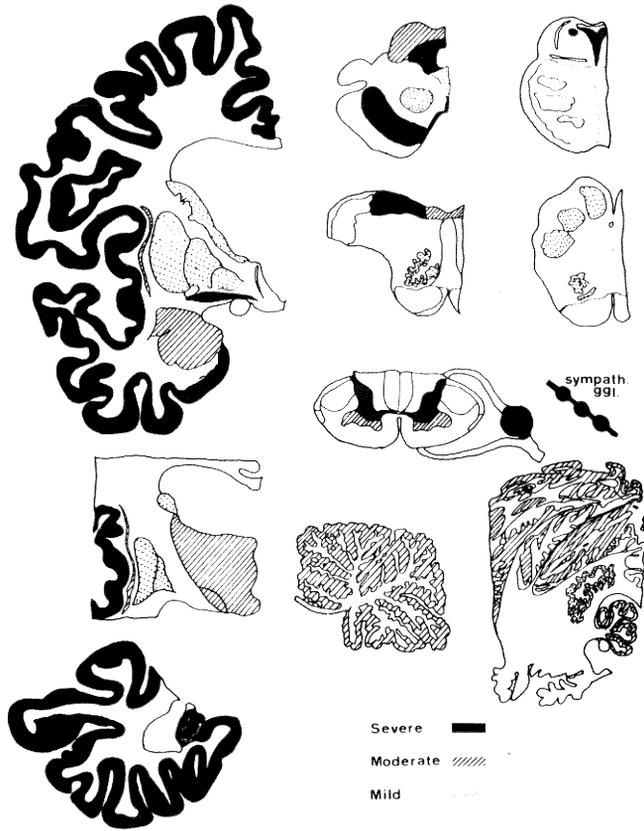


図 神経細胞脱落の分布とその程度

神経細胞は2度と分裂しない細胞であり、DNAの完全な複製は決して起こらないと考えられるが、種々の内因、外因（紫外線は除外してもよいであろう）によりDNAの部分損傷は頻繁に起こっており、その度にDNA障害を認識し、修復するという機構が働いているに違いない¹⁰⁾¹¹⁾。その意味で本症における神経細胞の変性・脱落の程度と分布は、老化による神経細胞死の機序を考察する上で実に興味あるものと考えられた。

最後に、本症におけるDNA修復遺伝子とDNA修復機構の分子生物学は近年目ざましい進歩を遂げつつある¹¹⁾。今後、この分野の研究は一疾患の病因解明にとどまらず、神経系、とくにその老化機構の解明にも重要な示唆を与えてくれるものと考えられる。

現在、当部門では大阪大学細胞生体工学センター田中亀代次教授との共同研究として、遺伝子ターゲティング法により作られたXP(A群)モデルマウスの神経系に関する病理形態学的検索が進行中である。

参考文献

- 1) 朝長正徳： 脳の老化とぼけ，紀伊国屋書店，東京，1988.
- 2) 小川 宏，大浜栄作，熊西敏郎，小宅 洋，片桐忠，長島忠昭： 色素性乾皮症，De Sanctis-Cacchione症候群1例の神経病理学的検討。神経進歩，20: 434, 1976.
- 3) Røyttä, M. and Anttinen, A.: Xeroderma pigmentosum with neurological abnormalities. A clinical and neuropathological study. Acta Neurol. Scand., 73: 191, 1986.
- 4) 朝長正徳，内田洋子： 神経系の老化。蛋白質核酸酵素，29: 1617, 1984.
- 5) Gibb, W.R.G. and Lees, A.J.: Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death

- in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **54**: 388, 1991.
- 6) **Mann, D.M.A., Yates, P.O. and Marcyniuk, B.**: Alzheimer's presenile dementia, senile dementia of Alzheimer type and Down's syndrome in middle age form an age related continuum of pathological changes. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **10**: 185, 1984.
- 7) **DeLacalk, S., Iraizoz, I. and Ma Gonzalo, L.**: Differential changes in cell size and number in topographic subdivisions of human basal nucleus in normal aging. *Neuroscience*, **43**: 445, 1991.
- 8) **Oyanagi, K., Takahashi, H., Wakabayashi, K. and Ikuta, F.**: Selective involvement of large neurons in the neostriatum of Alzheimer's disease and senile dementia: A morphometric investigation. *Brain Res.*, **411**: 205, 1987.
- 9) **Yamamoto, T. and Hirano, A.**: Nucleus raphe dorsalis in Alzheimer's disease. Neurofibrillary tangles and loss of large neurons. *Ann. Neurol.* **17**: 573, 1985.
- 10) **Robbins, J.H.**: A childhood neurodegeneration due to defective DNA repair: A novel concept of disease based on studies of xeroderma pigmentosum. *J. Child Neurol.*, **4**: 143, 1989.
- 11) **田中亀代次**: 色素性乾皮症の分子遺伝学: 辻 省次編. 神経疾患の分子医学, p. 50, 羊土社, 東京, 1993.
-