

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	齋藤 理恵
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 791 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Loss of motor neurons innervating cervical muscles in patients with multiple system atrophy and dropped head (首下がり症候群を呈した多系統萎縮症における頸髄運動ニューロンの脱落の検討)
論文審査委員	主査 教授 遠藤 直人 副査 教授 池内 健 副査 教授 小野寺 理

博士論文の要旨

【背景と目的】多系統萎縮症 (multiple system atrophy: MSA) は中年期以降に発症し、小脳失調、パーキンソニズム、自律神経障害を呈する神経変性疾患である。病理学的にはリン酸化 α シヌクレイン (α S) 陽性グリア細胞質内封入体 (glial cytoplasmic inclusions: GCI) の出現を特徴とする。一方、頭頸部の異常な前屈を来す首下がり (dropped head: DH) は、神経筋疾患でしばしば認められ、パーキンソン症候群においては、特に MSA で比較的多く認められることから MSA の支持的症候として認識されている。その機序としては、ジストニアや頸部伸筋のミオパチー等が示唆されてきたものの未だ不明である。申請者らは、MSA において時に神経原性筋萎縮を来すことに着目し、DH を呈した MSA 剖検例において頸部筋支配髄節の前角細胞の脱落について定量的組織評価により検討した。

【方法】病理学的に MSA と診断された連続剖検例 75 例から、臨床的に DH を呈した 3 例 (MSA-DH) を抽出し、罹病期間や年齢、組織学的な MSA の主要病変部位の変性が MSA-DH 群と同程度であり、DH を認めなかった MSA 3 例 (MSA-nDH) と比較した。また、正常対照例 3 例 (Con) と、疾患対照として DH を呈した筋萎縮性側索硬化症 3 例 (ALS-DH) と DH を認めなかった Parkinson 病 3 例 (PD-nDH) も含めた。頸部筋の支配髄節である第 4 頸髄 (C4) を用い、脊髓前角を、頸部筋を支配する内側核群と (MNG)、肩甲帯を支配する外側核群 (LNG) に分け、両群における個々のニューロンの面積を測定した。そのデータから作成した area-frequency histogram に基づき、ニューロンを随意運動に関係する大型ニューロンとそれ以外の小型ニューロンに分類し、各群の MNG と LNG それぞれにおいて総ニューロン数と大型ニューロン数を算出し、群間で比較した。面積の測定は Image J で行った。統計解析には正規分布のものは Student の T 検定、非正規分布のものは Wilcoxon の順位和検定を用いた。

【結果】MNG の総ニューロン数および大型ニューロン数は、MSA 群で Con 群に比し有意に少なく (214.2 ± 91.4 vs. 521.3 ± 74.8 , $P < 0.01$, 26.2 ± 9.1 vs. 88.0 ± 34.6 , $P < 0.05$)、さらに、いずれも MSA-DH 群では MSA-nDH 群に比し有意に少なかった (139.7 ± 7.6 vs. 288.7 ± 74.6 , $P < 0.05$, 18.0 ± 4.1 vs. 34.3 ± 4.1 , $P < 0.05$)。一方、LNG の総ニューロン数および大型ニューロン数は MSA-DH 群と MSA-nDH 群で有意差を認めなかった。また、 α S 陽性面積は、MSA-DH 群と MSA-nDH 群で前角、

側索, 運動野において有意差を認めなかった(1.53 ± 0.81 vs 3.52 ± 3.20 , $P=0.36$, 0.57 ± 0.10 vs 1.88 ± 1.04 , $P=0.050$, 14.05 ± 8.65 vs 32.82 ± 28.10 , $P=0.33$).

【考察】本研究では, MSA の首下がりを呈した例において, 頸部-肩甲帯支配髄節である C4 前角を評価し, 肩甲帯筋を支配する LNG には運動ニューロンの脱落は認めず, 一方で, 頸部筋を支配する MNG に選択的に運動ニューロンの脱落を認めることを示した. これは, MNG の運動ニューロン脱落が, DH に関与する可能性を示している. 従来 MSA では, 脊髄前角の大型ニューロンの脱落が報告されており, 今回の結果もそれに矛盾しない. 本研究では, MSA-DH 群の 3 例中 2 例 (MSA-DH 1,3) で病初期から DH を認め, うち 1 例 (MSA-DH 1) では病期後半に体幹と四肢の筋力低下と筋萎縮が明らかとなった. 対照的に, ALS の DH では, 筋力低下と筋萎縮を病初期から認められるとされる. 両者の臨床像が異なるのは, 運動ニューロンの変性の程度と, 進行速度が異なることに起因すると推測される. MSA における, 脊髄運動ニューロンの脱落の機序については未だ分かっていない. 申請者らは, 運動野と頸髄側索からなる錐体路の変性程度や, 同部位の α S 陽性 GCI の出現量との関連を調べたものの, 両者とも, 頸髄前角細胞の脱落程度と相関は認められなかった. また, 同部位に α S 陽性の神経細胞質内封入体 (neuronal cytoplasmic inclusions: NCI) はほとんど観察されず, これは既報と同様であった. α S 陽性の GCI や NCI が神経変性に及ぼす影響を明らかにするためには, さらなる検討を要する. 一方で, MSA-DH 群では, ジストニアなどの錐体外路症状を呈した症例も含まれていた. MSA のジストニアや錐体外路症状は黒質線条体の変性に起因することが知られているものの, 本研究で対象とした, MSA-DH 群と MSA-nDH 群では黒質線条体系の変性は同程度であり, これらの DH の病態を, 錐体外路性の機序だけで説明するのは難しいと考えられた.

【結論】MSA の首下がりに, 頸髄運動ニューロンの脱落に関与する可能性が示唆された. これを認識することは, MSA の首下がりの病態を理解し, 適切に治療する上で重要であると考えられた.

審査結果の要旨

【背景と目的】多系統萎縮症 (multiple system atrophy: MSA) は中年期以降に発症し, 小脳失調, パーキンソニズム, 自律神経障害を呈する神経変性疾患である. MSA では首下がり (dropped head: DH) を比較的多く認めるものの, その機序は不明である. 申請者らは, DH を呈した MSA 剖検例の頸部筋支配髄節前角細胞の脱落を定量的組織評価により検討した.

【方法】病理学的に MSA と診断された連続剖検例 75 例から, 臨床的に DH を呈した 3 例 (MSA-DH) と DH を認めなかった MSA 3 例 (MSA-nDH) とを比較した. 第 4 頸髄 (C4) の脊髄前角を, 頸部筋を支配する内側核群と (MNG), 肩甲帯を支配する外側核群 (LNG) に分け, 総ニューロン数と大型ニューロン数を算出し, 群間で比較した.

【結果】MNG の総ニューロン数と大型ニューロン数は, MSA 群で対照群に比し有意に少なく, さらに MSA-DH 群では MSA-nDH 群に比しいずれも有意に少なかった. LNG では MSA-DH 群と MSA-nDH 群で有意差を認めなかった.

【考察及び結論】MSA の首下がり例での C4 前角評価により, 肩甲帯筋を支配する LNG には運動ニューロンの脱落は認めず, 一方で, 頸部筋を支配する MNG に選択的に運動ニューロンの脱落を認めた. これは, MNG の運動ニューロン脱落が, DH に関与する可能性を示し, これを認識

することは、MSA の首下がりの病態を理解し、適切に治療する上で重要であると考えられた。
この点に学位論文としての価値を認める。