The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Spacio-temporal progression of demyelination in twitcher mouse : with clinico-pathological correlation
Author(s)	谷池, 雅子
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40380
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【 65 】

氏　　名	谷池雅子（たにいけまさこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　12775　号
学位授与年月日	平成 9 年 1 月 16 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Spacio-temporal progression of demyelination in twitcher mouse : with clinico-pathological correlation (twitcher マウスにおける脱髄の空間的時間的進行：その臨床と病理の相関)
論文審査委員	(主査) 教　授　岡田伸太郎 (副査) 教　授　柳原　武彦　　教　授　内山　安男

論文内容の要旨

[目　的]　ガラクトセレブロシダーゼ欠損症であるグロボイド・セル・ロイコジストロフィーのモデルである twitcher マウスにおいて脱髄を始めとする病理的変化，その臨床症状との相関を経時的に観察し，治療判定のための基礎的データとする。

[方法ならびに成績]　マウスは尾組織のガラクトセレブロシダーゼ活性を測定し，ホモ・ヘテロ・正常のいずれの遺伝子型であるかを決定した。生後10～45にて（5日間隔）1-2匹のホモ（twi／twi）並びに正常（＋／＋）マウスを4％パラホルムアルデヒドにて潅流固定，7 μm 厚パラフィン切片を作成して，連続切片に LFS-PAS 染色，免疫組織染色（MBP，GFAP），GS-I B_4 レクチン染色を施して，神経病理を調べた。

twi／twi は生後10日までは無症状であったが，生後15日から体重増加が不良となり，生後20日では尾をもって空中にぶらさげた時に前肢，体幹の振戦が誘発され，前肢，体幹の立ち直りによる伸展が正常同胞に比して不良であるのが明らかとなり，生後25日では静止時並びに企図振戦が，30日では後肢の筋萎縮並びに亀背が明らかとなった。生後30日以降体重はもはや増加せず，生後40日以降では，強度の振戦による摂食困難のために体重は急激に減少し，下肢の痙性が著明になった。生後45日を過ぎると下肢は完全に麻痺し，角膜反射の消失等脳神経症状が明らかとなった。大多数の twi／twi は生後45日前後に死亡した。

twi／twi の神経病理の特徴は，脱髄と PAS 陽性細胞の浸潤であり，PAS 陽性細胞は，GS-I B_4 陽性であることより，マクロファージ／ミクログリア系列の細胞と同定された。脱髄は早期に有髄化が起こった線維系路から順序立てて起こり，どの系路においても初期の有髄化から10～20日経て脱髄が起こった。2種類の PAS 陽性細胞が認められ，1つは主に血管周囲に膨張した細胞質と時に複数の核を持ち細胞突起の乏しいタイプで大脳小脳白質に多く認められ，一部はグロボイド・セルの形態をとり，もう1つは，細胞質の乏しい，分枝型の突起を認め，形態的にミクログリアと考えられるタイプで，大脳小脳皮質に多く認められた。

時間的に病理所見を分析すると，twi／twi においては生後15日までは脱髄所見は認められず，生後15日にて下部延髄の腹側部にてかろうじてマクロファージの浸潤を認めるのみであった。生後20日までは脱髄は脊髄，脳幹，小脳白質

に限局していたが，生後25日には，大脳（白質と外側被殻），生後30日には大脳皮質（特に頭頂葉第IV・V層）にも認められるようになった。生後40日を越えると小脳皮質を含む脳のいたる部位で，脱髄並びにPAS陽性細胞の浸潤が認められるようになった。脳全域において下部延髄は最も脱髄が軽度であった。

[総　括]　1）twi／twiの神経病理のまとめ

各々のマウス間で大きな病理学的差異は無く，非常に順序立った脱髄の進行を来たした。脱髄は隣接する部位においても線進路によって特異的であり，その経路の初期ミエリン形成からの時間に相関していると考えられた。

2）臨床症状と神経病理の対応について

生後20日にて認められる最初の神経症状である尾を持った時の立ち直りの障害は，前庭小脳系(前庭蝸牛神経，内側前庭核，古小脳)の変性に，企図振戦は恐らくは新小脳の変性によるものと考えられた。生後30日を超えて認められる様になる静止時振戦は線状体の脱髄と一致した。臨床的に痙性は下部錐体路に脱髄が及ぶころに顕著となった。視神経と嗅神経の脱髄は末期に至るまで軽度であったが，これは視覚，嗅覚が最後まで保たれていることと一致した。

3）ヒトとマウスの神経病理の比較

ヒトとマウスでは臨床症状と神経病理に若干の差異がある。マウスでは，末梢神経は中枢神経よりも高度に侵されるが，ヒトではその逆である。結果として，マウスでは下肢麻痺が著明であるが，ヒトでは除脳硬直，後弓反張が末期像である。その他，基底核・海馬・小脳は，マウスでは高度に侵されるがヒトでは変化は軽度であるが，錐体路では，その逆である等いくつかの差異が認められた。

twi／twiを用いて責任遺伝子ガラクトセレブロシダーゼを遺伝子導入する治療的試みも開始されている。以上の知見は，治療の効果判定にとっても必須のものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

当論文は，globoid cell leukodystrophyのモデルマウスであるtwitcherの神経病理の経時的変化を検討し，それを臨床症状と対応させたものである。twitcherは臨床症状・神経病理がヒトに極めて類似したモデルであるため，このマウスを用いてgloboid cell leukodystrophyの病態発生の研究・治療の試みがされてきてきた。また最近病因遺伝子もクローニングされており，きたるべき遺伝子治療に向けてtwitcherの神経病理の経時的変化を把握することはきわめて重要と考えられる。

本論文から，以下のような結果・知見が得られている。

1）同一年齢のtwitcherでは各個体間に大きな病理学的差異は無く，各々の経路において有髄化から約15日おいて一様に脱髄がおこり，企図振戦一新小脳，静止時振戦一線状体など，臨床症状と責任部位にも大体の対応が認められた。

2）ヒトとマウスでは神経病理に差異が認められ，マウスでは末梢神経が，ヒトでは中枢神経が高度に侵され，脳に限っても，基底核・海馬・小脳はマウスでより高度に，錐体路はヒトでより高度に侵されるなどの差異が認められた。

3）基礎医学の面からも，twitcher脳でグリオーシスがマクロファージの浸潤に先行することが認められたが，これは従来の浸潤マクロファージがグリオーシスを誘起する因子を分泌するとするデータと矛盾するものであり，グリオーシスの発生機構を考える上で極めて価値があるデータと考えられる。

以上，当論文の内容は臨床医学の面からも基礎医学の面からも，学位の授与に充分値すると考えられる。