

(様式4)

## 学位論文の内容の要旨

鈴木 文 印

(学位論文のタイトル)

Phagocytized corpora amylacea as a histological hallmark of astrocytic injury in neuromyelitis optica  
(Corpora amylacea 貪食像—視神経脊髄炎におけるアストロサイト傷害の組織学的指標)

(学位論文の要旨) 2,000字程度

## A. 背景・目的

視神経脊髄炎(NMO)は、アクアポリン4(AQP4)を標的とした自己抗体がアストロサイトを傷害し、二次的に脱髄をきたすアストロサイト病との見方が有力となりつつある。我々は、27日という短い経過で死亡したNMO spectrum disorderの一例を経験し、その病変内にマクロファージによるcorpora amylacea(CA)の貪食像を多数見出だした。そこで我々は、「アストロサイトが傷害された結果、通常主にアストロサイト内に存在するCAが細胞外に放出され、それがマクロファージに貪食されたのではないか」という仮説を立て、CA貪食像がアストロサイト傷害の形態学的指標となりうる可能性を考えた。そこで、検索症例を増やし、様々な時相にあるNMO病変を数多く観察することで、先の仮説の妥当性を検証することにした。

## B. 方法

NMO spectrum disorderの剖検例9例(M:F=5:4、47-80歳、病期期間1か月-40年)の視神経、延髄、脊髄を対象とし、HE、KB、PAS、AQP4、GFAP、MBP、CD68の各染色を行った。計57ヶ所の病変部位を同定し、Misuらの方法(Brain, 2007)に従ってパターン分類(A~F)した。CA貪食像の有無と程度を各病変において検索し、HE標本で認識できた病変をconspicuous群、マクロファージマーカーとPASの二重染色によって認識できた病変をinconspicuous群として区別した。また貪食を受けたCA(conspicuous群と、inconspicuous群のものそれぞれ100個ずつ)および貪食されていないCA(200個)の直径を計測し、それぞれを定量的に比較した。さらにはCA数の減少・消失した領域の存在にも着目し、その意義について解釈を試みた。

## C. 結果

Misuらのパターン分類(A~F)において、今回の検索例ではパターンB以外の5つのパターンを認めた(A:3病変、C:13病変、D:15病変、E:4病変、F:22病変、合計57病変)。比較的初期の病変ではAQP4やGFAP優位の発現低下ないし消失を示し、MBPの染色性は保たれる傾向にあった。一方で慢性化、陳旧化した病変では、組織修復を経てAQP4とGFAPはよく発現する傾向がみられた。

CA貪食像は8/9例、42/57ヶ所の病変に見られた。活動性病変(パターンC,D)では貪食像の出現数が多く、陳旧性病変(パターンE,F)では少数ないし欠如し、CA数自体も著しく減少・消失していた。CA貪食像が多数出現し、HE染色で容易に認識できるconspicuous群の病変はAQP4の発現が完全に消失した活動性病変に限られた。Inconspicuous群の病変は活動期病変のみならず慢性期病変において

も認められた。一方、非病変部にCA貪食像は全く見られなかった。CA数の増減が評価できる病変は57個中35個あり、そのうち26個の病変内では、目視による比較で周辺健常部よりもCA数が明らかに減少していた。

マクロファージに貪食されたCAの大きさはconspicuous群が最も小さく(平均7.16 $\mu$ m)、次いでinconspicuous群(平均10.15 $\mu$ m)であり、非貪食群(平均12.22 $\mu$ m)と比較していずれも有意に小型化していた。

#### D. 考察

合計57個の病変を詳細に分析したところ、基本病変像はこれまでのNMOに関する報告と一致するものであった。加えて、CAの貪食像の出現パターン、病変部においてCAが減少している事象から、NMOの病変内ではアストロサイトがまず傷害され、次にアストロサイト内に存在するCAが細胞外に放出された後、マクロファージがCAを貪食、消化し、病変内から一掃していることが推測される。更に時がたつと、グリオシスを経て組織修復が行われると考えられる。

CA貪食像の出現について、これまでのところ系統的に解析された研究は認められないが、実際は稀に脳腫瘍や脳梗塞などの破壊性脳病変で目にすることがある。しかし、NMO病変ではこれらに比べてかなり高頻度に貪食像が認められた。その理由としては、NMOの標的と推測されているAQP4がアストロサイトの突起に多く、CAの分布領域と一致しているため、早い段階からCAが貪食の標的となりやすいという可能性、或いは、単なる異物反応に加え、自己抗体や補体がCAに結合し、これが免疫反応を促進している可能性などが挙げられる。

我々の観察結果からは、CAが再凝集する速度は反応性アストロサイトの増生よりは遅いと推測され、CAの消失はNMOにおける過去のアストロサイト傷害のよい指標となると考えられる。

#### E. 結論

CA貪食像は、NMO病変の進行過程をまさに捉えたものと思われ、NMOにおけるアストロサイト傷害の組織学的指標となり得ると考えられた。