

## 学位論文抄録

皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症のGranular Osmiophilic Materialの光学顕微鏡による検出

(Detection of Granular Osmiophilic Material of CADASIL by Light Microscopy)

植田 明彦

熊本大学大学院医学教育部博士課程 臨床医科学専攻 神経内科学

指導教員

内野 誠 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程 臨床医科学専攻 神経内科学

## 学位論文抄録

**〔目的〕** 皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症：Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)は、Notch3 の点変異を原因として発症する常染色体優性の遺伝性脳血管障害である。臨床像は片頭痛、危険因子のない脳梗塞、認知症、精神症状であり、画像では、多発性脳梗塞を認め、大脳白質に特異的な画像所見を形成する。病理学的には、Granular Osmiophilic Material (GOM)といった疾患特異的な電子顕微鏡所見が観察される。遺伝子変異により Notch3 の細胞外ドメインに不對のシステム残基が形成され、Notch3 の細胞外ドメインが過剰に蓄積し、GOM を形成する。

GOM は電子顕微鏡レベルで電子密度の高い  $1\ \mu\text{m}$  未満の顆粒として、血管平滑筋の基底膜上でその細胞膜に近接して観察される。GOM は脳だけでなく、皮膚や骨格筋などの生検可能な組織でも観察されるため、病理学的診断に用いられるとともに研究の対象としても注目されてきた。しかし、GOM は電子顕微鏡所見であり、皮膚・骨格筋の GOM を光学顕微鏡で観察し得た報告はこれまでにない。本検討では GOM を光学顕微鏡で観察する方法を開発することを目的とした。

**〔方法〕** 遺伝子検査にて CADASIL と診断され、電子顕微鏡で GOM が観察された 3 例の皮膚・骨格筋組織を用いた。エポン包埋の超薄切片 (ultra-thin sections) の電子顕微鏡像とその連続切片である準薄切片 (semi-thin sections) の光学顕微鏡像を比較して、GOM が光学顕微鏡ではどの程度の大きさに見えるか検討した。その観察所見に基づき、組織化学染色を行った凍結切片で GOM の形態学的特徴に一致する所見が観察されるか検討した。

**〔結果〕** GOM は光学顕微鏡にてトルイジン青陽性の  $1\ \mu\text{m}$  未満の顆粒として、かろうじて観察可能な程度大きさであった。凍結切片の PAS-ヘマトキシリン染色にて、CADASIL 患者では、無数の好塩基性の  $1\ \mu\text{m}$  未満の顆粒が観察された。好塩基性の  $1\ \mu\text{m}$  未満の顆粒は PAS 陽性の血管平滑筋の基底膜上に観察され、時に点線模様に見えることもあった。本所見は、GOM の形態学的所見の特徴に一致し、CADASIL 症例に特異的であり、非特異的顆粒との鑑別も可能であった。

**〔考察〕** 凍結切片の PAS-ヘマトキシリン染色で観察される好塩基性の  $1\ \mu\text{m}$  未満の顆粒は、GOM に相当する光学顕微鏡所見と考えられた。本所見は病理診断のスクリーニング法や GOM の光学顕微鏡レベルでの研究に有用であると考えられた。

**〔結論〕** CADASIL の GOM を凍結切片にて光学顕微鏡で観察し得た。