

主論文の要旨

The neuropathological study of myelin oligodendrocyte glycoprotein in the temporal lobe of schizophrenia patients

統合失調症患者の側頭葉における myelin-oligodendrocyte-glycoprotein の神経病理学的検討

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
脳神経病態制御学講座 精神医学分野

(指導：尾崎 紀夫 教授)

丸井 友泰

【緒言】

脳 MRI 画像、ゲノム解析を含む分子生物学的研究により統合失調症の病因・病態にオリゴデンドロサイト/ミエリンの障害が関与しているとの証左が蓄積されている。しかし、統合失調症患者死後脳組織を対象として、オリゴデンドロサイト/ミエリン関連タンパクの形態学的・神経病理学的検討は未だ十分なされていない。そこで、今回我々は、脳病理標本を用いて統合失調症疾患の関心領域である上側頭回と海馬領域におけるオリゴデンドロサイト/ミエリンの組織上の形態学的所見について、ミエリン関連タンパクの一つである myelin-oligodendrocyte-glycoprotein (MOG) に焦点を当て、その発現について正常対照と比較し、病態との関連を明らかにすることを企図した。

【対象及び方法】

診療録より DSM-IV-TR に基づいて統合失調症と診断された脳標本 10 例、正常対照例として精神神経疾患の既往のない脳標本 9 例を対象とした (Table 1)。全ての症例で、神経変性等の神経病理学的所見を持つ症例、脳血管障害、脳腫瘍、重度の低栄養、代謝性脳症、脳炎、頭部外傷の既往のある症例、および覚醒剤・アルコール等の物質乱用の病歴のある症例は除外した。統合失調症 10 例のうち、罹病期間が 30 年以上の 6 例を統合失調症長期罹病群 (Long-term Schizophrenia) と定義し、死亡時年齢に関して統合失調症長期罹病群と適合させた正常対照 4 例を Age-matched Control と定義した (Table 2)。診療録より、機能の全体的評価尺度 (GAF, Global Assessment of Functioning) と抗精神病薬の生涯内用量を調査した。また、疾患発症前の社会機能は問題がなかったこと、義務教育を修了していたことを確認した。

脳標本は海馬・視床下核を通る左側冠状断の切片を用いて、抗 MOG 抗体で ABC 法により免疫組織染色を行い、同時に解剖学的同定のためヘマトキシリンによる対比染色をおこなった (Figure 1a)。

光学顕微鏡によるデジタル画像 (100 倍拡大) から、左上側頭回と海馬における MOG の発現量を免疫組織学的に評価・検討した。上側頭回は下部中央を対象とし、皮質第 I 層から第 VI 層にわたる柱状の領域を垂直に 3 等分して観察領域とした (Figure 1c)。海馬は、なかでも神経線維ネットワークの中核である CA3 の上昇層 (Stratum oriens) と透明層 (Stratum lucidum) を観察領域とした (Figure 1b)。各観察領域において、抗 MOG 抗体により一定の intensity で検出された MOG 陽性構造物の面積を MOG 発現量とし計測した (Figure 2A, Figure 2B)。また、MOG の発現量の変化を反映する病理学的変化を調べるため、高倍率 (200 倍) で MOG 陽性線維状構造物 (MOG-positive fiber-like structure) を左上側頭回皮質第 III 層と海馬において観察した (Figure 2C)。

比較的小サンプル数のためノンパラメトリック検定を統計解析に用いた。脳重量、死後経過時間、死亡時年齢の評価にマンホイットニーの U 検定を用いた。性別、死因の評価にはフィッシャーの正確確率検定を用いた。MOG の発現量の評価にはマンホイットニーの U 検定を用いた。発症時年齢、死後経過時間、罹病期間、脳重量、GAF、

抗精神病薬の生涯内服量の MOG 発現量に対する影響を調べるため、スピアマンの順位相関係数の有意性検定を用いた。有意水準は 5%とした。

【結果】

(1) 対象背景データ

性別、死因、脳重量、死後経過時間、死亡時年齢に関して、正常対照と統合失調症患者で統計学的有意差は認められなかった (Table 1、Table 2)。

(2) 上側頭回

統合失調症全症例と正常対照の比較では、MOG の発現量に統計学的有意差は認められなかった (Figure 3a)。一方、統合失調症長期罹病群 (Long-term Schizophrenia) の皮質中間層 (middle layer、皮質第Ⅲ、Ⅳ層に相当) の MOG 発現量は Age-matched Control に比べて有意に減少していた (Figure 3c)。さらに、皮質第Ⅲ層に関して、統合失調症長期罹病群の MOG 陽性線維状構造物 (MOG-positive fiber-like structure) の厚みは Age-matched Control に比べて有意に減少していた (Figure 4a)。

(3) 海馬

統合失調症全症例と正常対照の比較では、上昇層 (Stratum oriens) と透明層 (Stratum lucidum) の両方で、MOG の発現量に統計学的有意差は認められなかった (Figure 3b)。しかし、統合失調症長期罹病群の透明層の MOG 発現量は Age-matched Control に比べて有意に減少していた (Figure 3d)。さらに、透明層に関して、統合失調症長期罹病群の MOG 陽性線維状構造物 (MOG-positive fiber-like structure) の厚みは Age-matched Control に比べて有意に減少していた (Figure 4b)。

(4) 背景データとの相関

死亡時年齢、死後経過時間、罹病期間、脳重量、抗精神病薬の生涯内服量と MOG の発現量、MOG 陽性線維状構造物の厚みに関して、STG と海馬の両方で相関は見られなかった。GAF スコアと海馬 CA3 透明層の MOG 発現量は正の相関が認められた。GAF スコアと海馬 CA3 上昇層の MOG 発現量に相関は見られなかった。

【考察】

統合失調症長期罹患群の上側頭回皮質の中間層 (第Ⅲ層、Ⅳ層に相当) と海馬 CA3 領域透明層において、ミエリンの形成に不全がみられた。このことは、当該部位で発症後に pathological な変化が持続的におきている可能性が考えられた。さらに、大脳皮質の第Ⅲ、Ⅳ層、海馬 CA3 領域の透明層は、インターニューロンの局在部位であると同時に統合失調症の病態病理の関心領域であり、今回の組織学的検討により当該部位にミエリンの変化が起きていることから、本疾患において神経伝達の障害を示している可能性が考えられた。

【結論】

今回の結果から、統合失調症の長期罹患が上側頭回と海馬における MOG の発現に

障害をきたす可能性が示唆され、これらの領域におけるオリゴデンドロサイト/ミエリンの異常が統合失調症の進行性の病態生理に関連していると考えられた。また、これらの現象は、これまでの分子生物学的研究や脳画像研究の知見を死後脳組織上でも確認した所見と考えられた。