

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 平野 光彬

論 文 題 目

Clinicopathological differences between the motor onset and psychiatric onset of Huntington's disease, focusing on the nucleus accumbens

(ハンチントン病の運動症状先行群と精神症状先行群の側坐核に着目した臨床神経病理学的相違)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

山田清文 

名古屋大学教授

委員

勝野雅夫 


名古屋大学教授

委員

木山博資 

名古屋大学教授

指導教授

岡崎公之 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、精神症状先行及び運動症状先行ハンチントン病のそれぞれのヒト死後脳において側坐核の細胞密度変化に着目した。組織学的検討の結果、ハンチントン病の精神症状先行群と運動症状先行群では、側坐核の病理変化のパターンが異なることが示唆された。ハンチントン病では小型細胞が選択的に障害されることが知られており、大型細胞は比較的保たれる点から、大型細胞密度上昇は背景のニューロピルの萎縮を示していると考えられた。ハンチントン病の精神症状の背景には、シナプス機能の障害が関連している可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 精神症状が先行する患者は精神科を受診することが多く、抗精神病薬を使用することがしばしばある。一方で、運動症状が先行する患者は神経内科を受診することが多く、舞踏運動に対して、中枢神経においてモノアミン性神経伝達を減弱するテトラベナジンを使用することが多い。テトラベナジンが 2013 年に薬価収載される以前は、適応外使用であるがハロペリドール等の抗精神病薬が使用されていた。従って、両者ともに治療歴に有意な差は無いと考えられる。また、統合失調症の死後脳研究においては、抗精神病薬の使用により神経細胞構築に変化が生じるという知見はないため、抗精神病薬の治療歴が今回の病理所見の差異に関与している可能性は低いと考えられた。

2. 今回、精神症状先行群と運動症状先行群では小型細胞密度の有意差は無かったが、もしも側坐核の萎縮が精神症状先行群の方が大きいのであれば、側坐核の面積が減少することによって密度が上昇し、実際の小型細胞の脱落が反映されない可能性の懸念があった。そのため、側坐核における小型細胞/大型細胞比を算出することにより、萎縮の影響を排除することとした。その結果、有意差はつかず、萎縮による相対的な密度上昇の影響を加味しても、精神症状先行群と運動症状先行群の間では、側坐核の小型細胞の脱落の有意な差はなかった。

3. 側坐核は他の線条体部位とは異なり、コアとシェルの 2 つの領域に分けられる。コアは錐体外路運動系に関連が強いが、シェルは辺縁系と連絡しており、情動や自律神経系に関連が強い。カルビンディン染色でシェルは淡く、コアは濃く染色される。齧歯類においては、コアに比べ、シェルはサブスタンス P やコリンアセチル転移酵素の免疫組織化学染色で陽性所見を呈することが報告されている。

本研究は、ハンチントン病の臨床症状の違いを臨床神経病理学的に説明する上で、重要な知見を提供したと考えられる。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	平野 光彬
試験担当者	主査	山田清文	副査 ₁	勝野雅央
	副査 ₂	木山博資	指導教授	平野光彬
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 精神症状先行群と運動症状先行群の治療歴の相違について2. 側坐核の萎縮による相対的な密度上昇について3. 側坐核の細胞構築について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、精神医学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				