

平成21年5月29日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18500282

研究課題名（和文）：脊髄障害の神経病理学；発生から老化まで

研究課題名（英文）：Neuropathology of spinal cord damages in aging

研究代表者：橋詰 良夫（HASHIZUME YOSHIO）

愛知医科大学加齢医科学研究所・教授

研究者番号：70106227

研究成果の概要：脊髄は人が健やかな生活をして行く上において極めて重要な機能を有する大変重要な臓器であるにも関わらず、その発生から老化に至る脊髄病理学は充分には確立されていない。本研究では発生から老化まで人の一生において生じる種々の脊髄障害を病理学的に検索し、その全貌を明らかにすることが出来た。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,000,000	0	2,000,000
2007年度	700,000	210,000	910,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	420,000	3,820,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経解剖学・神経病理学

キーワード：脊髄、病理、加齢

1. 研究開始当初の背景

脊髄障害をきたす疾患の研究は近年の脳外科学、整形外科、神経内科学、小児神経学の領域において極めて重要な進歩が診断・治療・予防の面からなされており、注目されることが多くなってきている。しかしその基盤をなす病態の理解に必須である病理学的研究は極めて乏しいのが現状で、臨床各科からの要望に充分には答えられていない。本研究

は総合的な脊髄病理学の発展を目指し、脊髄疾患研究の基礎を確立しようとした。

2. 研究の目的

脊髄は人が健やかな生活をして行く上において極めて重要な機能を有する大変重要な臓器であるにも関わらず、その発生から老化に至る脊髄病理学は充分には確立されていない。本研究では研究代表者の長年にわたる脊髄研究の集大成を行い、日本人の日本人に

よる脊髄障害の病理学を確立し、今後の脊髄研究に重要な基盤を与えることを目的とする。我々の施設において蓄積された未熟児から百歳老人までの病理解剖で得られた約2000例の脊髄の分析から、発生から老化まで人の一生において生じる種々の脊髄障害を総合的にとらえて、その全貌を病理学の立場から明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

過去30年間にわたり検索してきた2000例の脊髄で行ってきた病理学的研究の整理を行うとともに下記の様な点を中心に分析を行った。我々の脊髄の病理学を確立しようとする基本的な立場は下記の点にある。①常に全身臓器における病変との関連性を重視して、脊髄病変の病態を明らかにする。②脊髄の発生、発達、老化との関連を検討しながら疾病の病態を理解する。③脊髄の検索では特に頭蓋内の病変との違いを明らかにする。④脊髄の髄節レベルでの病変の広がりを大切にする。⑤脊椎疾患との関連性を重視して脊髄を検索する。⑥臨床神経症候学、画像の変化との関連性をもって脊髄を検索する。⑦最近の新しい分子生物学の知識を取り入れて脊髄の病理を再検討する。

4. 研究成果

過去30年間にわたり検索してきた2000例の脊髄で行ってきた研究の整理を行い下記の様な点を中心に分析を行い、次のような結果を得た。

(1) 脊髄の循環障害の特徴

大動脈疾患、*atheroma embolie*などの脊髄血管障害の病理の検討を行い、解離性大動脈瘤などの大動脈疾患では解離の範囲やその程度と *Adamkiewicz artery* などの脊髄血管の流入部位の障害が重要であることを指摘した。また高齢化社会を迎えて、*athroma embolie*による脊髄梗塞は今後高齢者の脊髄循環障害の原因として重要であることを指

摘した。脊髄動脈の動脈硬化については特に前脊髄動脈の検索を行い、脊髄血管の動脈硬化が脳血管とは全く異なり極めて程度は弱く、むしろ大動脈からでる肋間動脈などのレベルの動脈硬化が大事であることを明らかにした。脊髄血管のアミロイドアンギオパチーは脳に比して脊髄血管では極めて頻度が少ないことを明らかにした。また心停止による脳障害は脳虚血の問題として多くの研究があるが脊髄の虚血による障害は明らかでない点が多い。この点について我々は心停止後脳症による脊髄障害は脳に比して軽度に留まることが多いことを指摘し、障害される場合には胸髄下部の横断面では中心動脈と辺縁動脈の *watershed* に生じやすいことを明らかにした。脳死の脊髄障害では頸髄上部が最も強く傷害されしばしば鉛筆状軟化が生じることを明らかにした。

(2) 神経変性疾患の脊髄病理学的特徴

我々の施設は筋萎縮性側索硬化症150例、多系統萎縮症80例、進行性核上性麻痺30例、パーキンソン病70例、*Creutzfeldt-Jakob*病50例、遺伝性脊髄小脳変性症30例など変性疾患の剖検例の蓄積は本邦では有数の施設である。このような神経変性疾患における脊髄障害について検討を行い、特に *DRPLA*, *SCA1*, 2, 3, 6等の遺伝性脊髄小脳変性症における脊髄の“小造り”について検討を行い、これは弧発性脊髄小脳変性症である多系統萎縮症の脊髄とは本質的に異なる病態であることを明らかにした。

(3) 脊髄の加齢による変化の病理学的検討
我々は百寿者の脊髄22例の分析を行い、その病理学的特徴について報告した。特に頸髄レベルで前後方向に扁平化することが特徴で、これは周囲の脊柱管の変化による圧迫によるものであることを明らかにした。また百寿者の脊髄は脊髄後索の変性の頻度が高い

ことを報告した。これは腰仙髄レベルでの脊
柱管狭窄による後根障害がその重要な原因
であることを示した。未熟児から超高齢者ま
で各髄節レベルでの脊髄の変化を明らかに
し、健やかに老いて元気な日常生活を維持で
きるための基礎となる脊髄の老化の病態を
明らかにした。

5. 主な発表論文等（研究代表者、研究分担
者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 10 件）

- 1) 橋詰良夫. 頸椎症による脊髄障害の病理
（脊椎症の病理 1）. 医学のあゆみ 2008,
226: 1127-1130. (査読無)
- 2) Liu Ying, Mimuro M, Yoshida M,
Hashizume Y, Niwa H, Miyao S, Ujihira N,
Akatsu H. Inclusion-positive cell types
in adult-onset intranuclear inclusion body
disease: implications for clinical
diagnosis. Acta Neuropathol 2008,
116:615-623. (査読有)
- 3) Miyazaki Y, Riku Y, Goto Y, Mano K,
Yoshida M, Hashizume Y. VZV vasculopathy
associated with myelo-radiculoganglio-
-meningo-encephalitis: an autopsy case of
an immunocompetent 66-year-old male. J
Neuro Sci 2008, 275:42-45. (査読有)
- 4) Sakakibara A, Aoki E, Hashizume Y,
Mori N, Nakayama A. Distribution of nest
in and other stem cell-related
molecules in developing and diseased human
spinal cord. Pathol Intern 2007,
57:358-368. (査読有)
- 5) Jiang YM, Yamamoto M, Tanaka F, Ishigaki
S, Katsuno M, Adachi H, Niwa J, Doyu M,
Yoshida M, Hashizume Y, Sobue G. Gene
expressions specifically detected in motor

neurons (dynactin 1, early growth response
3, acetyl-CoA transporter, death receptor
5, and cyclin C) differentially correlate
to pathologic markers in sporadic
amyotrophic lateral sclerosis. J
Neuropathol Exp Neurol 2007, 66:617-627.

(査読有)

6) Iwasaki Y, Yoshida M, Hashizume Y,
Kitamoto T, Sobue G. Pyramidal tract
degeneration in sporadic Creutzfeldt
-Jakob disease. Neuropathology 2007,
27:434-441. (査読有)

7) Nokura K, Nagamatsu M, Inagaki T,
Yamamoto H, Koga H, Sugimura K, Yoshida M,
Hashizume Y. Acute motor and sensory
neuronopathy associated with small-cell
lung cancer: A clinicopathological study.
Neuropathology 2006, 26: 329-337.

8) 橋詰良夫, 吉田眞理, 亀山 隆. 頸椎症.
Clinical Neuroscience 2006, 24:1086-1087.
(査読無)

9) 岩崎 靖, 橋詰良夫, 吉田眞理, 三室マヤ,
祖父江 元. 孤発性Creutzfeldt-Jakob病の脊
髄病変. 脊椎脊髄ジャーナル 2006,
19:828-830. (査読無)

10) Terao S, Miura N, Noda A, Yoshida M,
Hashizume Y, Ikeda H, Sobue G. Respiratory
failure in a patient with antecedent
poliomyelitis: Amyotrophic lateral
sclerosis of post-polio syndrome? Clin
Neurol Neurosurg 2006, 108: 670-674.

(査読有)

〔学会発表〕（計 10 件）

1) 吉田眞理, 三室マヤ, 市橋亮一, 橋詰良夫.
孤発性筋萎縮性側索硬化症 (SALS) における
TDP-43 陽性封入体の出現. 第 49 回日本神経
病理学会総会学術研究会, 2008 年 5 月 20 日,

東京

2) 岩瀬 環, 水野友之, 佐藤慎哉, 稲垣俊明, 小鹿幸生, 市橋亮一, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫, 百歳老人 42 例の脳の TDP-43 陽性構造物の検討. 第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2008 年 5 月 20 日, 東京

3) 伊藤益美, 伊藤慶太, 濱 哲夫, 松山睦司, 原 政人, 吉田眞理, 橋詰良夫.

脊髄硬膜動静脈竇瘻の 1 例. 第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2008 年 5 月 20 日, 東京

4) 田村拓也, 三室マヤ, 吉田眞理, 橋詰良夫. Incidental Lewy body disease における脊髄の神経病理学的検討. 第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2008 年 5 月 20 日, 東京

5) 齋藤由扶子, 吉田眞理, 祖父江 元, 鈴木啓介, 饗場郁子, 伊藤信二, 後藤敦子, 横川ゆき, 見城昌邦, 片山泰司, 早川恵理, 犬飼 晃, 松岡幸彦, 橋詰良夫. シェーグレン症候群を合併した視神経脊髄炎の 1 剖検例. 第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2008 年 5 月 21 日, 東京

6) 木澤麻由紀, 橋詰良夫, 吉田眞理, 佐藤公治, 都築豊徳. 髄膜癌腫症による脊髄横断性壊死, 鉛筆状軟化を示した 1 例. 第 48 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2007 年 5 月 30 日, 東京

7) 酒井素子, 小長谷正明, 橋詰良夫. 瘻性麻痺, 脳神経麻痺, 異常呼吸などの神経症状の再発と寛解を示した, 神経ペーチェット病の 1 剖検例. 第 48 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2007 年 5 月 30 日, 東京

8) 高木伸之介, 安藤哲朗, 川上 治, 杉浦 真, 加藤博子, 早川清順, 橋詰良夫, 吉田眞理. 頸椎硬膜外膿瘍の 1 症例. 第 48 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2007 年 5 月 31 日, 東京

9) 横井風兒, 吉田眞理, 橋詰良夫. 63 歳発症の Devic 病男性の神経病理学所見. 日本神経病理学会総会学術研究会, 2007 年 5 月 31 日, 東京

10) 亀山 隆, 渡邊英孝, 吉田眞理, 橋詰良夫, 瀧山嘉久. 遺伝性瘻性対麻痺 (SPG4) の 1 剖検例. 第 48 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2007 年 5 月 31 日, 東京

[図書] (計 1 件)

1) Hashizume Y, Kameyama T, Mizuno J, Nakagawa H, Yanagi T, Yoshida M. Pathology of spinal cord lesions caused by ossification of the posterior longitudinal ligament. OPLL (Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament 2nd ed., Yonenobu K, Nakamura K, Toyama eds. 65-70, Springer, 2006.

[産業財産権]

○出願状況 (計 件)

○取得状況 (計 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋詰 良夫 (HASHIZUME YOSHIO)

愛知医科大学・加齢医科学研究所・教授
研究者番号：70106227

(2) 研究分担者

・吉田眞理 (YOSHIDA MARI)

愛知医科大学・加齢医科学研究所・准教授
研究者番号：60288545

・三室マヤ (MIMURO MAYA)

愛知医科大学・加齢医科学研究所・助教
研究者番号：20387814

(3) 連携研究者