

第 45 回上信越神経病理懇談会 プログラム・演題抄録

期日：2019 年 10 月 19 日(土)

場所：新潟大学医学部 第 3 実習室

世話人

柿田 明美（新潟大学脳研究所病理学分野）

連絡先（事務局）

〒951-8585 新潟市旭町通 1-757

新潟大学脳研究所病理学分野 事務局

TEL: 025-227-0636, FAX: 025-227-0817

交通案内

<タクシー>

JR 東日本新潟駅万代口より 10～15 分

「新潟大学医歯学総合病院 入退院玄関」まで

<バス経路 1>

JR 東日本新潟駅万代口下車

⇒ 駅前バスターミナルより新潟交通バスに乗車

C2 系統 浜浦町線【新潟駅前～浜浦町～信濃町・西部営業所】

C2 系統 浜浦町線【新潟駅前～新潟市水族館】

⇒ 「旭町通二番町」下車（所要 15～20 分）⇒ バス停より徒歩 3 分

<バス経路 2>

JR 東日本新潟駅万代口下車

⇒ 駅前バスターミナルより市内各線⇒ 「市役所前」下車

⇒ バス停より徒歩 10 分

<バス経路 3>

JR 東日本新潟駅万代口下車

⇒ 駅前バスターミナルより新潟交通バスに乗車

C8 系統 新大病院線【新潟駅前～八千代橋・川端町～新潟大学病院】

⇒ 「新潟大学病院前」下車（所要 15～20 分）

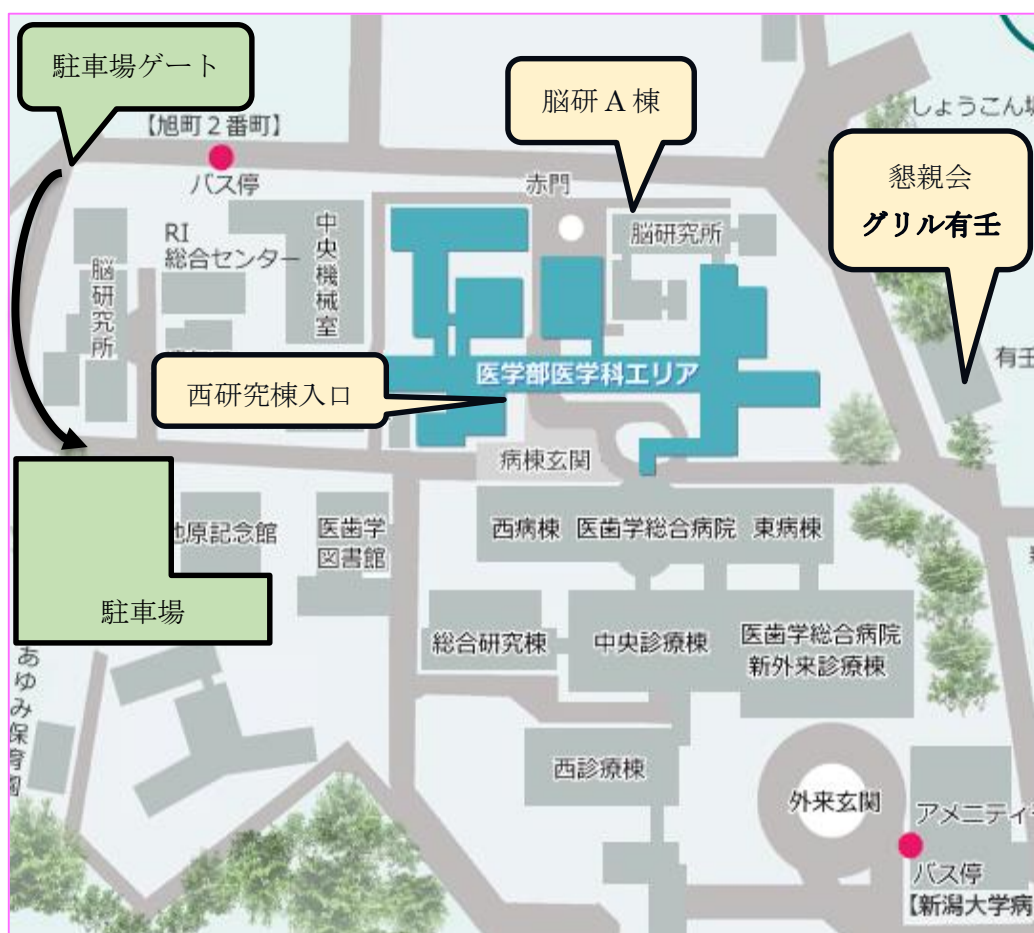
⇒ バス停より徒歩 3 分

自家用車にてお越しの方は、駐車場の入場カードをあらかじめ郵送致しますので、事前に事務局までご連絡下さい。

新潟大学医学部（旭町キャンパス）構内案内図

会場； 医学部第3実習室
医学部西研究棟1Fより入り、エレベーターにて3Fへ。エレベーターを降り、左手の3-A実習室入り口にて受付をお願いいたします。

昼食会場； 脳研究所A棟一階 検討会議室
お弁当をご用意しております。



懇親会会場； グリル有壬
新潟県新潟市旭町通 1-757
025-227-2037

10 : 00	受付・標本展示	15 : 30	討論会
11 : 00	世話人挨拶	17 : 00	閉会の辞
11 : 05	演題ごとに内容・見解・問題点を提示	17 : 10	懇親会
12 : 00	昼食（事務局でご用意いたします） 標本観察		

演題

1. 午前の部 11:05 ～ 午後の部 15:30 ～ 座長：中山 淳
Low-grade diffuse neuroepithelial tumor with INI1-deficiency から atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) へ悪性転化した一例 P7
○村上千明¹⁾、友政蘭¹⁾、信澤純人¹⁾、吉田牧子²⁾、田村彰広³⁾、長谷川大一郎³⁾、河村淳史⁴⁾、小阪嘉之⁵⁾、平戸純子⁶⁾、横尾英明¹⁾
群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野¹⁾、兵庫県立こども病院病理診断科²⁾、兵庫県立こども病院血液腫瘍科³⁾、兵庫県立こども病院脳神経外科⁴⁾、兵庫県立こども病院副院長⁵⁾、公立富岡総合病院病理診断科⁶⁾
2. 11:13 ～ 15:40 ～ 座長：伊古田 勇人
中枢神経病変を有する成人ランゲルハンス細胞組織球症の 1 剖検例 P8
○山田光則¹⁾、小出隆司²⁾、藤尾由美³⁾、屋代英樹⁴⁾、内藤可奈子²⁾、田川朝子²⁾、川島裕平³⁾、木花いづみ³⁾、亀山香織⁵⁾、上野彰久⁵⁾、松本有機⁶⁾
1 信州大学医学部神経難病学、2 平塚市民病院神経内科、3 平塚市民病院皮膚科、4 平塚市民病院放射線科、5 慶應義塾大学医学部病理学、6 信州大学医学部病理組織学
3. 11:21 ～ 15:50 ～ 座長：清水 宏
左小脳橋角部に実質外腫瘍として発生した H3F3A K27M 変異を伴う胎児性腫瘍の 1 例 P9
○前原龍郎¹⁾、信澤純人¹⁾、出口彰一²⁾、三矢幸一²⁾、林央周²⁾、大石琢磨³⁾、角田優子³⁾、杉野隆³⁾、横尾英明¹⁾
1 群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野
2 静岡県立がんセンター 脳神経外科、3 同病理診断科

4. 11:29 ~ 16:00 ~ 座長 : 信澤 純人
外科的介入を受けていない症候性もやもや病の1剖検例 P10
○齋藤 祥二^{1,2}, 齋藤 理恵¹, 中原 亜紗¹, 長谷川 仁², 田口 貴博³, 上村 昌寛⁴, 本多 忠幸⁵,
伊藤 靖⁶, 小野寺 理⁴, 梅津 哉⁷, 藤井 幸彦², 柿田 明美¹
新潟大学脳研究所 病理学分野¹, 同 脳神経外科学分野², 同 脳神経内科学分野⁴, 新潟大学医学
部 臨床病理学分野³, 新潟大学医歯学総合研究科 救命救急医学分野⁵, 新潟大学医歯学総合病院
病理部⁷, 信楽園病院 脳神経外科⁶

5. 11:37 ~ 16:10 ~ 座長 : 横尾 英明
病変の左右差が顕著であった筋萎縮性側索硬化症の2剖検例 P11
○齊ノ内 信¹⁾, 田中 英智¹⁾, 清水 宏¹⁾, 眞島 卓弥²⁾, 福島 隆男³⁾, 牧野 邦比古³⁾,
柿田 明美¹⁾
¹⁾ 新潟大学脳研究所病理学分野, ²⁾ 新潟県立燕労災病院 神経内科, ³⁾ 新潟県立新発田病院
脳神経内科

6. 11:45 ~ 16:20 ~ 座長 : 他田 真理
高齢で発症し自然経過を辿った多系統萎縮症の1剖検例 P12
○福島和広¹⁾, 宮平鷹揚¹⁾, 小口賢哉¹⁾, 中村昭則¹⁾, 武井洋一¹⁾, 大原慎司^{1) 2)}, 腰原啓史³⁾,
山田光則⁴⁾
1) NHOまつもと医療センター神経内科 2) 飯田病院神経内科
3) こしはら内科クリニック 4) 信州大学神経難病学講座分子病理学部門

7. 11:53 ~ 16:30 ~ 座長 : 大原 慎司
**Amyotrophic lateral sclerosis with TAF15-predominant FET pathology: clinicopathologic
features of an autopsied patient** P13
○Bo Cui¹⁾, Mari Tada¹⁾, Yuya Hatano²⁾, Akari Takeshima^{1), 2)}, Tomohiko Ishihara²⁾, Akihiro
Sugai²⁾, Takayoshi Tokutake²⁾, Masato Kanazawa²⁾, Osamu Onodera²⁾, and Akiyoshi Kakita¹⁾
Departments of Pathology¹⁾ and Neurology²⁾, Brain Research Institute, Niigata University

お知らせとお願い

1. 本プログラム・演題抄録は各自で印刷し、ご持参いただきますようお願い申し上げます。
2. 標本は午前 10 時から展示できます。マップは演題ごとに用意いたします。
また通常の臨床画像、マクロ標本写真などに加えて、代表的な組織像も数枚プリントアウトしてお持ち下さい。
3. 午前中に演題ごとに、PC により内容・見解・問題点を提示していただきます。
その後標本の観察を行い、最後に演題ごとに順次討論を行います。午前中の提示は 8 分、午後の討論は 10 分以内でお願い致します。
4. 事務局で PC (Windows 10、Power point 2016) を用意します。発表スライドは PowerPoint file で、USB メモリか CD-R に入れてお持ち下さい。
Mac での提示をご希望の方は、ご自身で PC とコネクタをご用意下さい。
5. 午後の演題ごとの討論の前に標本を片付けていただきますようよろしくお願い致します。
6. 懇親会は「グリル有壬」で行います。
7. 参加費 懇談会 2,000 円、懇親会 3,000 円
技術員・海外留学生・学部学生は無料です。
おつりは十分にご用意できませんので、どうかご協力下さい。
8. 懇談会の記録として、本抄録の内容を「新潟医学会雑誌」に掲載致します。

連絡先（事務局）

〒951-8585 新潟大学脳研究所病理学分野

Tel: 025-227-0636, Fax: 025-227-0817

笠原 香織、吉田 真理子

e-mail: pathjim@bri.niigata-u.ac.jp

田中 英智、清水 宏

e-mail: h.tanaka1108@bri.niigata-u.ac.jp

1. Low-grade diffuse neuroepithelial tumor with INI1-deficiency から atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT) へ悪性転化した一例

○村上千明¹⁾、友政蘭¹⁾、信澤純人¹⁾、吉田牧子²⁾、田村彰広³⁾、長谷川大一郎³⁾、河村淳史⁴⁾、小阪嘉之⁵⁾、平戸純子⁶⁾、横尾英明¹⁾

群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野¹⁾、兵庫県立こども病院病理診断科²⁾、兵庫県立こども病院血液腫瘍科³⁾、兵庫県立こども病院脳神経外科⁴⁾、兵庫県立こども病院副院長⁵⁾、公立富岡総合病院病理診断科⁶⁾

【臨床経過】9歳男児。8歳4か月時に側頭葉てんかんの症状で発症し、画像検査で石灰化を伴う右島回～側頭葉内側の腫瘍性病変を認めた。良性腫瘍が疑われ、抗てんかん薬を投与し定期的な画像評価を行っていた。しかし、緩徐に増大したため、9歳7か月時に生検術を施行した。下記のような病理診断となったため、後療法は行わなかった。生検から3か月後の頭部MRIで著明な腫瘍増大を認め、開頭腫瘍摘出術が行われた。

【病理学的所見】初発時生検検体：卵円形～楕円形の核と狭い好酸性細胞質を有する小型細胞が、低い密度でびまん性に増殖している。背景の基質は浮腫性ないし粘液腫様であり、種々の程度に膠原線維の増加を示す。腫瘍細胞間には変性した大型神経細胞や形態異常を示す大型の反応性アストロサイトが混在している。壊死や核分裂像の増加は見られない。腫瘍細胞は免疫染色でGFAP陰性、synaptophysin陰性、neurofilament陰性、INI1陰性である。MIB-1標識率は高いところで3%程度である。診断：low-grade diffuse neuroepithelial tumor with INI1-deficiency。再発時手術検体：初発時と類似した低～中密度の浸潤性成分に加えて、腫瘍細胞のみからなる高密度の組織片が認められる。後者には紡錘形細胞が浮腫性間質を伴って束状に配列し錯綜しつつ増殖する領域と、核小体の明瞭な偏在核と硝子様封入体を有するラブドイド細胞が、粘液様基質を背景として索状～網状に増殖する領域が見られる。これら2つの像は一部で移行している。核分裂像は散見されるが壊死は明らかでない。免疫染色では腫瘍細胞は全ての領域でINI1陰性であり、紡錘形細胞やラブドイド細胞からなる領域ではvimentinと α SMAが種々の程度に陽性である。MIB-1標識率は高いところで18.2%である。診断：AT/RT arising from low-grade diffuse neuroepithelial tumor with INI1-deficiency。

【遺伝子解析】初発・再発時の検体ともにMLPA法にてINI1の全9エクソンにホモ欠失が認められた。再発症例のDNAメチル化解析ではAT/RT, subclass MYCに分類された。

【問題点】生検検体では、形態学および免疫組織化学的にneuroepithelialな分化は明らかでなかったものの、その浸潤性の増殖様式からneuroepithelial tumorと考えられるが妥当であるか。また、このようなINI1陰性の低悪性度腫瘍が見つかった場合、どのようなclinical managementをしていくべきか。さらに、初発腫瘍はlow-grade epilepsy-associated tumor (LEAT)の概念に当てはまるか。

2. 中枢神経病変を有する成人ランゲルハンス細胞組織球症の1剖検例

○山田光則¹, 小出隆司², 藤尾由美³, 屋代英樹⁴, 内藤可奈子², 田川朝子², 川島裕平³, 木花いづみ³, 亀山香織⁵, 上野彰久⁵, 松本有機⁶

1 信州大学医学部神経難病学, 2 平塚市民病院神経内科, 3 平塚市民病院皮膚科, 4 平塚市民病院放射線科, 5 慶應義塾大学医学部病理学, 6 信州大学医学部病理組織学

【はじめに】ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) は小児の組織球増殖性疾患である。少数例において中枢神経病変の合併が知られており, その実態として LCH 肉芽腫の形成の他に, 神経変性病変と記述される病態不明な病変の存在がごく少数ながら報告されている。成人発症の LCH は極めて少なく, 脳内病変を有する成人例の剖検報告は肉芽腫性病変を呈する少数例に限られている (J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1993;56:1008-1012)。今回, 神経変性病変を有する成人発症 LCH 剖検例を経験したので提示する。

【症例】死亡時 77 歳, 女性。家族歴なし。74 歳時, 背・腹部に皮疹が出現し, 皮膚生検にて LCH と診断された。同時期から多弁, 歩行時のふらつき, 記憶力低下, めまい, 構語障害が出現。頭部画像で, 橋背側部, 小脳歯状核周囲に斑状の病変を認めた。免疫グロブリン静注療法などが行われたが効果は乏しく, 肺炎で死亡された。

【病理所見】一般内臓器では, 原発部位の皮膚以外に LCH 病変は認められなかった。脳重 1,010 g。肉眼的に, 境界不鮮明で灰白色調の病変が両側の基底核およびその近傍, 小脳歯状核周囲に認められ, 髄鞘染色では, 橋にも多発性, 融合性の病変が観察された。組織学的にこれらの病変では, 反応性アストロサイトと活性化ミクログリアの著明な増生がみられ, マクロファージの浸潤を伴う組織破壊が認められた。病変部には Rosenthal 線維の出現, ヘモジデリン沈着が観察され, 血管周囲性に主として CD8 陽性の T リンパ球浸潤が軽度ながら認められた。こうした粗大病変に加え, 同性状の微小病変が大脳皮質・白質, 海馬, 扁桃核, 視床, 小脳皮質・白質等に多発しており, 近傍の神経細胞脱落, 組織障害を伴っていた。脳内のいずれの病変にも CD1a 陽性組織球は認められなかった。一方, 硬膜内面には結合織の増生を示す肉芽腫性小結節病変が散見され, これらには少数ながら CD1a 陽性細胞が認められた。

【問題点】本例の脳病変は, 小児 LCH 報告 (Brain, 2005;128:829-838) の症例 12 に酷似している。脳内病変には CD1a 陽性細胞が観察されないことから, これらは LCH 本来の病変 (肉芽腫性病変) ではなく, サイトカインや抗体の関与など傍腫瘍性に形成された炎症性病変の可能性が考慮される。病変はアストロサイトの反応が強く, 硬化性とも表現可能な特徴を有しているが, その形成機序は不明である。

3. 左小脳橋角部に実質外腫瘍として発生した *H3F3A K27M* 変異を伴う胎児性腫瘍の1例

¹群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野

²静岡県立がんセンター 脳神経外科、³同病理診断科

○前原龍郎¹、信澤純人¹、出口彰一²、三矢幸一²、林央周²、大石琢磨³、角田優子³、杉野隆³、横尾英明¹

【臨床経過】

51歳男性。頭痛、吐き気、ふらつきで発症し、1ヶ月後に左顔面の感覚障害、軽度の小脳失調が出現した。頭部MRIでは左小脳橋角部に腹側へ突出する境界明瞭な腫瘍性病変を認め、同部位はT1低信号、T2低信号、拡散制限および造影効果を認めた。開頭腫瘍摘出術施行予定であったが術中腫瘍内出血を生じ、生検で終了した。術後放射線を施行したが、全身状態は悪化し術後66日目に死亡した。

【病理所見】

壊死組織や出血を背景に、N/C比の高い未分化な腫瘍細胞が高密度でびまん性に増殖している。核はクロマチンに富み、類円形、楕円形、角張ったものなどが見られ、大きさは比較的均一だが、多核や大型核を有する腫瘍細胞が散見される。核の包み込み像や鋳型像も散見される。細胞間にはneuropil様の細線維性基質が少量見られる。核分裂像やアポトーシスが目立つ。血管周囲には好酸性硝子様あるいは線維性の広い細胞質と多極性の突起を有する異型アストロサイトの増殖が一部に見られる。免疫染色ではsynaptophysinは未分化な腫瘍細胞および基質に陽性。GFAPは異型アストロサイト、および一部の未分化な細胞に陽性。Olig2は未分化な細胞を主体に陽性。H3K27Mは腫瘍細胞に陽性。H3K27me3は減弱傾向がみられる。ATRAXは陽性。

【遺伝子解析結果】

H3F3A K27M 変異あり。*TP53 Y220N* (exon6)変異あり。*IDH1/2*、*HIST1H3B*、*TERT* promoter 変異なし。

【DNAメチル化解析】

Diffuse midline glioma H3 K27M mutant に分類された。

【問題点】

形態学的および免疫組織学的には一部にグリアへの分化を伴う胎児性腫瘍と考えられるが、調べた限り *H3F3A K27M* を有する胎児性腫瘍の症例は報告されていない。また、遺伝子変異およびDNAメチル化解析結果はdiffuse midline glioma, H3 K27M-mutant に相当するが、cIMPACTの定義 (infiltrative, midline, high-grade glioma with predominantly astrocytic differentiation, H3 K27M mutation) を満たさない。胎児性腫瘍とhigh-grade gliomaは治療法も異なるため、本症例のような症例の治療法について御意見を伺いたい。

4. 外科的介入を受けていない症候性もやもや病の1剖検例

○齋藤 祥二^{1,2}, 齋藤 理恵¹, 中原 亜紗¹, 長谷川 仁², 田口 貴博³, 上村 昌寛⁴, 本多 忠幸⁵, 伊藤 靖⁶, 小野寺 理⁴, 梅津 哉⁷, 藤井 幸彦², 柿田 明美¹

新潟大学脳研究所 病理学分野¹, 同 脳神経外科学分野², 同 脳神経内科学分野⁴, 新潟大学医学部 臨床病理学分野³, 新潟大学医歯学総合研究科 救命救急医学分野⁵, 新潟大学医歯学総合病院 病理部⁷, 信楽園病院 脳神経外科⁶

【臨床経過】 死亡時 50 歳女性. 家系内に類症なし. 2 歳時に一過性の左片麻痺発作が繰り返し出現するようになり, 3 歳でもやもや病と診断された. 学童期に発作は減少し消失. 血行再建術は希望されず未施行であった. 49 歳時に右尾状核頭の脳出血を発症. 保存的に加療された. 日常生活はほぼ自立し, 在宅へ復帰. 50 歳時, 自宅で突然倒れ救急搬送. 救急隊接触後に心肺停止となった. その後自己心拍は再開したものの, 意識は戻らず蘇生後 16 日目に永眠した.

【剖検所見】 脳重 870 g (小脳+脳幹 100 g). 大脳皮質は広く高度の hypoxic/anoxic brain を呈していた. 両大脳分水嶺領域に陳旧性梗塞を, 右尾状核頭に陳旧性出血を認めた. 肉眼的に内頸動脈は終末部で細線化し, その周囲で複数の異常血管が発達していた. 組織学的には内頸動脈サイフォン部を主体に内膜肥厚, 内弾性板の断裂・多層化, 中膜の菲薄化を認め, 内腔は高度に狭窄していた. 一方, 硬膜内, 髄軟膜動脈, 実質内の小動脈 (100-1000 μm) は内弾性板が相対的に厚く, その折込の深度は増していた. 中膜の菲薄化は共通していた. 電顕では, 内頸動脈の内膜から中膜にかけて, 小型類円形化した平滑筋細胞を認めた. 椎骨・脳底動脈, 一般内臓器の動脈径は保たれ, 組織学的にも脳動脈で観察された異常所見は認められなかった. 肺動脈内には血栓を認め, 心肺停止の原因と考えられた. 遺伝子解析では *RNF213* 遺伝子に p. R4810K 多型のヘテロ接合体を認めた.

【まとめ】 内弾性板を含む内膜や中膜の病理像について, 頭蓋内内頸動脈近位部とそれ以遠の血管では相違点と共通点があった. また, 電顕上, 病的動脈の平滑筋細胞は通常とは異なる形態を示した. これらの意義や特異性, 本例の Arteriopathy としての病態についてご意見を伺いたい.

5. 病変の左右差が顕著であった筋萎縮性側索硬化症の2剖検例

○齊ノ内 信¹⁾, 田中 英智¹⁾, 清水 宏¹⁾, 眞島 卓弥²⁾, 福島 隆男³⁾, 牧野 邦比古³⁾, 柿田 明美¹⁾

¹⁾ 新潟大学脳研究所病理学分野, ²⁾ 新潟県立燕労災病院 神経内科, ³⁾ 新潟県立新発田病院 脳神経内科

四肢筋力低下・筋萎縮の左右差が目立った、TDP-43 陽性構造を伴う孤発性 ALS の2例を提示する。

【臨床経過】

症例1: 73歳男性。70歳、右下肢の筋力低下。2年3か月後に嚥下障害が出現。2年6か月、筋力低下の程度は右下肢>右上肢>左下肢>左上肢であり、杖2本でかろうじて歩行可能。ALSと診断。経過3年で肺炎、呼吸不全のため死亡。末期の1週間のみ胃瘻を使用した。

症例2: 87歳男性。83歳、左下肢の筋力低下。四肢筋萎縮と線維束性収縮、腱反射亢進、病的反射からALSと診断。3年後、左上肢の筋力低下と嚥下障害が出現。介助歩行可能。経過4年で呼吸不全のため死亡。末期の2週間のみ胃瘻を使用した。

【病理所見】

症例1、2とも上位・下位運動神経細胞の脱落、リン酸化 TDP-43 陽性封入体の出現から、ALS-TDPと診断した。

症例1では、脊髓前角の下位運動神経細胞および前根の大径有髄線維の脱落、筋萎縮は右優位であり、臨床症状に対応していた。運動野の変性は対側(左側)で強く、錐体路変性は延髄錐体では左側に、脊髓外側皮質脊髓路では右側に強く認められた。リン酸化 TDP-43 陽性封入体は右運動野で左に比し豊富に出現していた。同様に、症例2でも脊髓前角の変性は症状の優位側(左)に強く、運動野および延髄錐体の変性は対側(右)に強かった。症例1、2とも運動野の変性は症状と対側の下肢領域で高度であった。一方、どちらの症例でも脳幹下位運動神経核の変性は左右同等であった。

【考察】ALSでは経過を通じて症状に左右差が認められることがあり、片麻痺型ALSと呼ばれる¹⁾。本2例もこの稀な臨床亜型に属すると考えられる。脊髓前角の変性は症状と同側、上位運動神経系の変性はその対側に優位であった。Mochizukiらは片麻痺型ALSの2剖検例について同様の病理所見を報告し、上位・下位運動神経系の変性に解剖学的な対応関係があると考察した²⁾。さらに本2例では、運動野の中でも特に下肢領域で神経細胞脱落は高度であり、順次、同領域から上肢・顔面・口領域へと病巣が拡大した可能性が示唆された。

【文献】

1. Swank RL, Putnam TJ. Amyotrophic lateral sclerosis and related conditions: a clinical analysis. Arch Neurol Psychiatry 1943;49:151-177.
2. Mochizuki Y, Mizutani T, Takasu T. Amyotrophic lateral sclerosis with marked neurological asymmetry: clinicopathological study. Acta Neuropathologica 1995;90:44-50.

6. 高齢で発症し自然経過を辿った多系統萎縮症の一部検例

○福島和広¹⁾、宮平鷹揚¹⁾、小口賢哉¹⁾、中村昭則¹⁾、武井洋一¹⁾、大原慎司^{1) 2)}、腰原啓史³⁾、山田光則⁴⁾

- 1) NHOまつもと医療センター神経内科 2) 飯田病院神経内科
3) こしはら内科クリニック 4) 信州大学神経難病学講座分子病理学部門

症例

死亡時91歳、女性。高血圧、膝関節症、腰椎脊柱管狭窄症の既往あり。特記すべき家族歴なし。82歳時に歩行障害と構音障害で発症。同時期に近医で閉塞性無呼吸症候群と診断され持続陽圧呼吸療法（CPAP）が導入された。85才時、頸部、上肢の筋固縮、姿勢時振戦あり。MRI所見で、小脳・脳幹の萎縮ありMSA-Cと診断。次第に起立性低血圧も加わった。87歳時、車椅子生活でほぼ全介助となった。明らかな認知障害はなし。胃瘻造設や気管切開をおこなわずに在宅療養を継続していたが、91才時、自宅で心肺停止の状態で見出され発症。全経過（自然経過）9年。

病理所見

脳重900g。肉眼的に、全体は脳は小ぶりで、小脳と橋底部が高度に萎縮。大脳断面では、基底核が萎縮的で被殻では外側、後方部が褐色調。脳幹部では、橋底部、中小脳脚が萎縮性。黒質と青斑核の色素は脱落している。組織学的には、線条体、中脳黒質、青斑核、橋核、オリブ核、プルキンエ細胞の高度の神経細胞脱落とグリオーシスをみとめた。中枢神経系には明らかなレビー小体は認めなかったが、交感神経節には、多数のレビー小体様構造物が認められた。さらにシヌクレイン免疫組織染色にて、上記の変性部位に加えてより広範なグリア細胞質内封入体（GCI）の出現を認め、その密度は大脳脚がもっとも高かった。

症例のまとめ

臨床的には、高齢発症のMSAで、進行性の小脳失調、パーキンソニスム、自律神経障害を呈し、胃瘻造設や気管切開をせずに、全9年の経過で突然死に至った症例。病理所見は、高度進行期のMSAに一致していると考えられた。

7. Amyotrophic lateral sclerosis with TAF15-predominant FET pathology: clinicopathologic features of an autopsied patient

○Bo Cui¹⁾, Mari Tada¹⁾, Yuya Hatano²⁾, Akari Takeshima^{1), 2)}, Tomohiko Ishihara²⁾, Akihiro Sugai²⁾, Takayoshi Tokutake²⁾, Masato Kanazawa²⁾, Osamu Onodera²⁾, and Akiyoshi Kakita¹⁾

Departments of Pathology¹⁾ and Neurology²⁾, Brain Research Institute, Niigata University

【Introduction】 Patients harboring brain inclusions positive for FET (FUS, EWS, and TAF15) proteins usually manifest frontotemporal dementia (FTD), but some may exhibit symptoms of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). In these patients with either FTD or ALS, a large proportion of these inclusions are immunolabeled for both FUS and TAF15. Here we describe the clinicopathologic features of an autopsied patient with ALS in whom TAF15 inclusions greatly outnumbered FUS inclusions.

【Clinical summary】 A 77-year-old female patient complained of left-hand weakness, followed by gradually worsening weakness in her neck and bilateral upper limbs, dysphasia, and dyspnea. Neurological examination revealed hyperreflexia in all limbs and muscle atrophy in her neck and upper limbs. Electromyography indicated diffuse neurogenic change. Therefore, a clinical diagnosis of ALS was made. Mild cognitive impairment was also evident. She died suddenly at 81 years of age. She had no family history of neurological disorders. Gene analysis identified a novel p.Ser76Ile (c.227G>T) mutation in *TAF15*, but pathogenic effects of this mutation have been unclear.

【Pathological findings】 The brain, showing mild atrophy of the frontal lobe, weighed 1,044 g. The anterior nerve roots of the cervical and thoracic spinal cord showed severe atrophy. Neuronal loss and gliosis were evident in the motor and premotor cortex, spinal anterior horns, and brainstem motor nuclei, and were most prominent in the hypoglossal nucleus and cervical anterior horns. A few basophilic inclusions were evident in these areas. Immunohistochemistry using antibodies against FET proteins and their nuclear transport receptor transportin1 (TRN1) revealed that the numbers of both TAF15 and TRN1 inclusions were much greater than those of both FUS and EWS inclusions. Interestingly, FUS inclusions were localized in lesions with severe neuron loss.

【Discussion】 The immunohistochemical profiles of these inclusions are characteristic and may be associated with the *TAF15* mutation.