



Inflammatory glial activation in the brain of a patient with hereditary sensory neuropathy type 1 with deafness and dementia

北条, 香織

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2005-05-11

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2822

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002822>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 1 5 2 】

氏 名・（本 籍） 北条 香織 （大阪府）

博士の専攻分野の名称 博士（医学）

学 位 記 番 号 博ろ第1944号

学位授与の 要 件 学位規則第5条第2項該当

学位授与の 日 付 平成17年5月11日

【 学位論文題目 】

Inflammatory glial activation in the brain of a patient with
hereditary sensory neuropathy type 1 with deafness and
dementia

（難聴と痴呆を伴う遺伝性感覚性ニューロパチータイプ1の
患者1例における剖検脳所見、炎症性グリア細胞の活性化）

審 査 委 員

主 査 教 授 横野 浩一

教 授 横崎 宏

教 授 林 祥剛

早発性の感音性難聴と痴呆をともなう常染色体遺伝性感覚性ニューロパチータイプ1 (以下HSN-1)の患者脳の神経病理学的所見を報告した。広汎な神経変性が大脳新皮質・海馬・基底核に見られ、それらは 患者の呈した臨床所見 (性格変化、記憶障害をはじめとする認知障害、意識障害) と一致していた。特徴的な神経病理学的所見としては 残存した神経細胞が肥大した風船様細胞 (balloning neuron) を認め、それは海馬・前頭葉・頭頂葉・後頭葉など神経細胞消失の著しい場所に著明であった。変性した神経細胞は軸索変性や グリア細胞の反応 (microgliosis & astrocytosis) を伴っていた。しかしながら 反応性グリア細胞は 神経細胞の障害の軽度な基底核、脳幹部、小脳にも明らかに存在し、これら結果は この疾患における 広範な神経細胞変性のメカニズムにグリア細胞の活性化を含む炎症過程が関与・促進している事を示唆する。

HSN-1は神経内科領域の疾患でも極めて稀な疾患であるが、末梢神経限局のものを原則とし 本症例のように中枢神経をも障害する例は世界的にも数例である。私どもは以前 高度の痴呆を伴うHSN-1 1家系3例の症例報告をMRI・PET所見とともに報告した。今回はこの家系内 1症例の剖検脳神経病理学的研究の報告であり、この症例の呈した全般性脳機能障害を支持する 脳全般に及ぶ著しい神経変性変化の報告は世界で初めてのものである。

症例の詳細な記載は以前の我々の報告にあるが、以下に要約する。

46歳 男性。20歳前から再発を繰り返す足の潰瘍を発症。36歳より難聴を自覚しはじめた。進行する行動異常を主訴として入院した。神経学的には 両側性に膝以下の表在及び深部知覚は ほぼ消失、両上肢には軽度の知覚障害が存在した。頭蓋脳神経系は難聴を呈した第Ⅷ聴神経以外は正常。小脳、自律神経障害はなかった。顕著な記憶障害・失見当識・構成障害が存在し、性格の平板化が目立った。MRIは 前頭葉優位のびまん性萎縮像、PETでは内側前頭葉-視床経路の機能低下が示唆された。その後 痴呆症状は徐々に進行し、傾眠傾向出現し 寝たきり状態に至り50歳 肺炎にて死亡した。

剖検脳は0.1M phosphate bufferの中で4% paraformaldehydeにて3-4日 固定、重量は1148g。小片に切り分けた各脳部位を再度2日固定した後、8μmのスライスを作成し、cresyl-violetとluxol fast blueもしくはBielschowsky's法にて染色をした。免疫組織染色は以下の2つの基本的な抗体をこの研究に使用した。

CR3/43モノクローナル抗体はクラス2主要組織対応抗原であるHLA-DP/DQ/DRに対しての抗体であり マイクログリアのマーカーとして、アストロサイトのマーカーとしてはglial fibrillary acid protein (GFAP)を採用した。

肉眼的には脳はびまん性・両側性に萎縮し、前頭葉の萎縮が最も顕著であった。顕微鏡的検査では 高度神経細胞脱落の為に 大脳皮質の層構造は消失し、著しい反応性グリアの増生も伴っていた。神経細胞消失と萎縮の程度は頭頂・前頭・後頭葉の皮質3・5・6層に最も目立った所見だった。それらの部位には 残存し風船様に肥大した神経細胞 (ballonned neuron) と axonal dystrophy の様な軸索変化がしばしば観察された。ballonned neuronはむしろ深部皮質に遍在し、Nissl小体は消失し、リポフスチンの沈着を伴うものも伴わないものもあった。またいくつかのballonned neuronの核は偏位し肥大していた。著明な神経細胞の消失を起こしている皮質組織は著しいグリオシスを呈していたが、この症例の広範なグリオシスは疾患特異的なものだけでなく、神経細胞の死期に見られる一般的な反応とも思われる。一方、血管炎や細菌感染、脳炎などの強い炎症所見は認められなかった。GFAPにて染色される 原繊維性アストロサイトや 活動性アストロサイトを標識するCR3/43は神経変性した 新皮質・海馬に強かった。神経細胞自体の消失の少ない視床・被核にも同程度のグリアの変化が見られた。特徴的な分布を示す病理所見を示したのは海馬であった。多形細胞層はほとんどすべて失われ、CA3領域の海馬錐体細胞も消失していたが、一方でCA1領域の錐体細胞は相対的に保存されていた。グリア細胞の活性化は神経細胞の障害の程度と相関し、CA3領域に優位であった。基底核の神経細胞の障害は軽度だったが、ミエリン消失を伴う軸索変化は顕著であった。また皮質の変化と同様に、視床と被核には 強い炎症反応を示す 広範なマイクログリアの増殖が神経細胞の消失と共に観察された。脳幹部や小脳は神経細胞の変化は少なかったが、軸索変化やアストロサイト・マイクログリアの増殖は中等度から高度であった。

病理学的変化の脳内での分布は、この症例の脳機能障害を説明できるものであるが、大脳皮質や海馬での神経細胞死の分布は脳虚血やアルツハイマー病をはじめとする他の痴呆を呈する神経変性疾患とは全く異なっていた。

末梢神経に限局する一般的なHSA-1の遺伝子座はchromosome 9q22や3q13-22等の位置に分布しているとの報告がされている。最近 chromosome 9q22に連鎖が確認されているSPTLC1遺伝子に3種類のミスセンス変異が明らかにされた。SPTLC1遺伝子はserine palmitoyl-transferase (SPT)の長鎖基質1のサブユニットであり、SPTはセラミドやスフィンゴミエリンを含むde novo sphingolipid synthesisの最初の分解ステップである。セラミドは現在アポトーシスや細胞増殖サイクル停止、細胞老化を調節する生物活性脂質としての機能を持つものとして知られて

いる物質である。HSN-1 における神経変性も SPT の活性が upregulation もしくは down-regulation することによって起こるのかもしれない。極端な活性型マイクログリアの増殖はこのような神経変性を誘発しうるものであり、神経細胞死の結果による二次的なものとは考え難い。明らかなグリアの活性は強い神経細胞消失のない基底核、脳幹部、小脳の様な変性脳の領域にさえも起こっていた。広範なマイクログリアの活性化はこの疾患進行のプロセスに炎症過程が関与している事を示す。事実、サイトカインやエンドトキシンはSPTの活性と m-RNA の双方を増加させるとの報告がある。そのような慢性炎症の機序の証拠はアルツハイマー病を含む他の神経変性疾患の研究で蓄積されている。このケースについての遺伝子学的背景や炎症反応のメカニズムを明らかにするには 今後 さらなる研究が必要である。

神戸大学大学院医学系研究科（博士課程）

| 論文審査の結果の要旨 | | | |
|----------------------------------|--|-----|-------|
| 受付番号 | 乙 第1945号 | 氏 名 | 北条 香織 |
| 論文題目 Title of Dissertation | Inflammatory glial activation in the brain of a patient with hereditary sensory neuropathy type 1 with deafness and dementia 難聴と痴呆を伴う遺伝性感覚性ニューロパシータイプ1の患者 1例における剖検脳所見、炎症性グリア細胞の活性化 | | |
| 審査委員 Examiner | 主 査 横野 浩一 Chief Examiner 副 査 横崎 元 Vice-examiner 副 査 林 祥岡 Vice-examiner | | |
| 審査終了日 | 平成 17 年 4 月 20 日 | | |

(要旨は1,000字～2,000字程度)

| |
|--|
| <p>遺伝性感覚性ニューロパチータイプ1（以下 HSN-1）は神経内科領域の疾患でも極めて稀な疾患であるが、末梢神経限局のものを原則とする。本研究者は以前、高度の痴呆を伴う HSN-1 1 家系 3 例の症例報告を MRI・PET 所見とともに報告した。本症例のように中枢神経をも障害する例は世界的にも数例である。今回の研究はこの家系内 1 症例の剖検脳神経病理学的研究の報告であり、この症例の呈した全般的な脳機能障害を支持する脳全般に及ぶ著しい神経変性変化の報告は世界で初めてのものである。</p> <p>症例は 46 歳、男性。20 歳前から再発を繰り返す足の潰瘍を発症。36 歳より難聴を自覚しはじめた。進行する行動異常を主訴として入院した。神経学的には両側に膝以下の表在及び深部知覚はほぼ消失、両上肢には軽度の知覚障害が存在した。頭蓋脳神経系は難聴を呈した第 8 聴神経以外は正常。小脳、自律神経障害はなかった。顕著な記憶障害・失見当識・構成障害が存在し、性格の平板化が目出た。MRI は前頭葉優位のびまん性萎縮像、PET では内側前頭葉―視床経路の機能低下が示唆された。その後痴呆症状は徐々に進行し、傾眠傾向出現し寝たきり状態に至り 50 歳で肺炎にて死亡された。</p> <p>肉眼的には脳はびまん性・両側性に萎縮し、前頭葉の萎縮が最も顕著であった。顕微鏡的検査では高度神経細胞脱落の為に大脳皮質の層構造は消失し、著しい反応性グリアの増生も伴っていた。神経細胞消失と萎縮の程度は頭頂・前頭・後頭葉の皮質 3・5・6 層に最も目立った所見だった。それらの部位には、残存し風船様に肥大した神経細胞 (balloned neuron) と axonal dystrophy の様な軸索変化がしばしば観察された。balloned neuron はむしろ深部皮質に偏在し、Nissl 小体は消失し、リポフスチンの沈着を伴うものも伴わないものもあった。またいくつかの balloned neuron の核は偏位し肥大していた。著明な神経細胞の消失を起こしている皮質組織は著しいグリオシスを呈していたが、この症例の広範なグリオシスは疾患特異的なものだけでなく、神経細胞の死期に見られる一般的な反応と思われた。一方、血管</p> |
|--|

| |
|---|
| <p>炎や細菌感染、脳炎などの強い炎症所見は認められなかった。GFAP にて染色される原繊維性アストロサイトや 活動性アストロサイトを標識する CR3/43 は神経変性した新皮質・海馬に強かった。神経細胞自体の消失の少ない視床・被核にも同程度のグリアの変化が見られた。特徴的な分布を示す病理所見を示したのは海馬であった。多形細胞層はほとんどすべて失われ、CA3 領域の海馬錐体細胞も消失していたが、一方で CA1 領域の錐体細胞は相対的に保存されていた。グリア細胞の活性化は神経細胞の障害の程度と関連し、CA3 領域に優位であった。基底核の神経細胞の障害は軽度だったが、ミエリン消失を伴う軸索変化は顕著であった。また皮質の変化と同様に、視床と被核には強い炎症反応を示す広範なマイクログリアの増殖が神経細胞の消失と共に観察された。脳幹部や小脳は神経細胞の変化は少なかったが、軸索変化やアストロサイト・マイクログリアの増殖は中等度から高度であった。</p> <p>以上のように、病理学的変化の脳内での分布は、本症例の脳機能障害を説明できるものであるが、大脳皮質や海馬での神経細胞死の分布は脳虚血やアルツハイマー病をはじめとする他の痴呆を呈する神経変性疾患とは全く異なっていた。末梢神経に限局する一般的な HSN-1 の遺伝子座は chromosome 9q22 や 3q13-22 等の位置に分布しているとの報告がなされている。最近 chromosome 9q22 に連鎖が確認されている SPTLC1 遺伝子に 3 種類のミスセンス変異が明らかにされた。SPTLC1 遺伝子は serine palmitoyl-transferase (SPT) の長鎖基質 1 のサブユニットであり、SPT はセラミドやスフィンゴミエリンを含む de novo sphingolipid synth-esis の最初の分解ステップである。セラミドは現在アポトーシスや細胞増殖サイクル停止、細胞老化を調節する生物活性脂質としての機能を持つものとして知られている物質である。このことより本研究者は HSN-1 における神経変性も SPT の活性が upregulation もしくは down-regulation することによって惹起される可能性を推定している。極端な活性型マイクログリアの増殖はこのような神経変性を誘発しうるものであり、神経細胞死の結果による二次的なものとは考え難い。本例で認められた明らかなグリア</p> |
|---|

の活性は、強い神経細胞消失のない基底核、脳幹部、小脳の様な変性脳の領域にさえも起こっていた。 よって広範なマイクログリアの活性化はこの疾患進行のプロセスに炎症過程が関与している事を示唆する。 事実、サイトカインやエンドキシンは SPT の活性と m-RNA の双方を増加させるとの報告があり、そのような慢性炎症の機序の証拠はアルツハイマー病を含む他の神経変性疾患の研究で蓄積されている。このケースについての遺伝子学的背景や炎症反応のメカニズムを明らかにするには 今後さらなる研究が必要と思われる。

本研究は現在まで世界でも数例しか報告されていない中枢神経障害を伴う遺伝性感覚性ニューロパチータイプ1の症例について、その病理学的所見を剖検脳組織において詳細に検討したものであるが、従来ほとんど解明されていなかった本症例の広範な神経細胞変性のメカニズムにグリア細胞の活性化を含む炎症過程が関与していることを明らかにし、他の神経変性疾患と慢性炎症との関連についても重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。