

<シンポジウム (1)—5—5>鉄と神経疾患

脳表ヘモシデリン沈着症と Neuroferritinopathy の神経病理

高尾 昌樹

(臨床神経 2012;52:959-961)

Key words : 脳表ヘモシデリン沈着症, 神経フェリチン症, 鉄, ヘモシデリン, フェリチン

脳表ヘモシデリン沈着症は、感音性難聴、小脳失調、脊髄症状を主症候とし、小脳を中心とする脳表・脳実質のヘモシデリン沈着が、原因不明に進行する希少疾患である¹⁾。以下に自験例をふまえて神経病理所見を述べる²⁾。過去においては、Koeppen, Revesz による症例以外は系統立った報告がない^{3,4)}。自験例をふくめ、肉眼的には脳幹、小脳の強い萎縮をみとめることが一般的である。脳表は褐色調で小脳背側面の組織が崩壊することも多い。脳動脈瘤、血管奇形をみとめることもあり、そのばあいはその病変が出血源かどうかを検討する必要がある。大脳剖面では、大脳底面の皮質と脳幹・脊髄周囲が帯状に褐色調を呈することが特徴である (Fig. 1)。とくに大脳では、脳底面に病変が強い。組織学的には、くも膜、軟膜下、脳表層 (小血管の血管周囲腔マクロファージやグリア細胞内にヘモシデリン沈着をみとめる。ペルリンブルーやフェリチン免疫染色では、鉄沈着をより強く認識できる。小脳では、病変が高度で、小脳虫部から半球の上面を中心に皮質は高度脱落し、同時にヘモシデリン沈着をみとめる。小脳に病変が強い理由として、小脳の毛細血管構築の特殊性、小脳虫部前葉から VIII 脳神経に常時新しく髄液の灌流などが関与すると考えられている。また、自験例では、AT8 陽性アストロサイトあるいは陽性神経突起がヘモシデリン沈着部位の強い大脳皮質あるいは小脳をふくめ顕著であった。この病変の意義は明らかではないが、脳表ヘモシデリン沈着症において、脳脊髄液におけるタウ蛋白レベルの上昇も報告されていること⁵⁾、他の疾患ではタウ沈着がない小脳皮質に、本例ではみとめることから、鉄沈着とタウ蛋白との関連が強く示唆される。一方、自験例ではリン酸化 α シヌクレイン陽性レヴィ関連病変も中脳レベルまでであるがみとめた。とくに、ヘモシデリン沈着の強い嗅球にもリン酸化 α シヌクレイン陽性構造をみとめた。以上の所見を考慮すると、本疾患だけでなく、ひろく鉄と神経変性との関連を示唆するものと考えられる。世界的に多数の脳表ヘモシデリン沈着症を有する Koeppen 博士によれば、脳表ヘモシデリン沈着症において神経原線維変化をみとめた症例はあるが、グリア細胞での検討はなく、免疫染色での検討も未施行とのことであり (personal communication)、今後の見解が待たれる。

Neuroferritinopathy はまれな遺伝性疾患で、現在神経病理的所見が報告されている家系は限られている^{6)~8)}。その中で

自験例 c.497_498dupTC mutations を中心に所見を呈示する⁶⁾⁹⁾。肉眼的に、びまん性萎縮、とくに前頭葉の萎縮が強く、剖面では、被殻には嚢胞性変化をみとめる。組織学的には尾状核、被殻、淡蒼球において、神経細胞の脱落は高度で、被殻においては、小嚢胞性を多数みとめる。大脳白質では、ミエリン染色でいわゆる髄鞘の淡明化をみとめ、有髄線維の脱落が示唆される。特徴的な所見は、主に核内と一部の胞体内にみられる封入体で、この封入体は神経細胞およびグリア細胞に広範囲かつ高度にみとめられるのが一般的である (Fig. 2)。核内封入体は、ヘマトキシリンエオジン染色で均質なきわめて淡い好酸性を呈し、鉄染色でも均質な淡い青色に染められる。染色法を選択することで、二価鉄と三価鉄の両者がふくまれることも確認された。核内封入体は、核全体を占拠し、クロマチンなどの核内構造を核膜へ押しやったような形態をとっており、その結果、封入体を有する核は、通常の核よりもサイズが大きくみえる。大脳皮質では、核内封入体は神経細胞の周囲にある小細胞の中や、脳実質血管周囲のグリア細胞にもみとめられる。

尾状核、被殻、淡蒼球は、封入体をもっとも多数みとめた部位で、封入体の数はきわめて多く、核内にもみとめるが、細胞質内や、それ以上に細胞外にも多数みとめ、球状沈着の形態を呈す。一部の巨大な球状沈着は、小さい球状沈着物あるいは封入体の集合したもののようにもみえる。核内封入体と比較して、その色調は好酸性が強く、一部は好塩基性であり、多数の沈着物のために基底核の正常構造をみとめがたい。小脳では、封入体はグリア細胞や神経細胞内、とくに、プルキンエ細胞や顆粒細胞の核内にみとめる。大脳や小脳白質においても、アストロサイトやオリゴデンドログリアの核内に封入体をみとめ、動脈や静脈の血管内皮細胞あるいは外膜の核内にも封入体をみとめる。

通常の染色でみられたグリア細胞や神経細胞核内封入体を、フェリチンに対する抗体をもちいた免疫染色により、陽性構造物として明瞭に認識することができる。さらに、核内だけでなく、細胞質にも陽性反応をみとめ、この細胞質陽性反応は、グリア細胞では一部びまん性に、プルキンエ細胞では、境界明瞭な陽性構造物として認識される。基底核の球状沈着も、フェリチン免疫染色で陽性に認識された。これらの封入体を構成するフェリチンの性状を検討するために、野生型フェリ

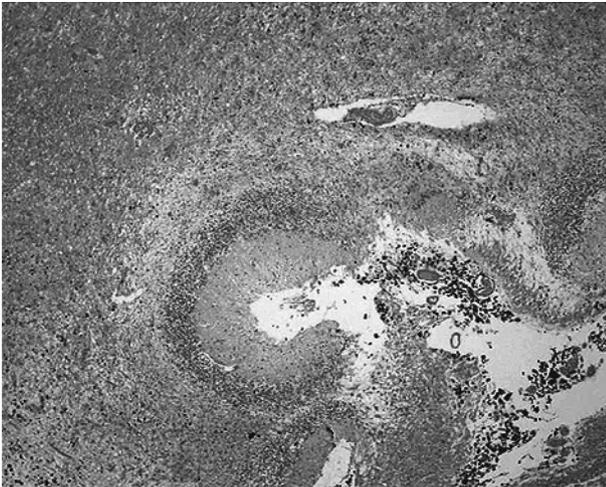


Fig. 1 Cerebellar cortex of superficial hemosiderosis. A photomicrograph shows severe loss of the cerebellar cortex and numerous hemosiderin deposits. H&E stain.

チン軽鎖, 変異型フェリチン軽鎖, およびフェリチン重鎖に対する抗体による免疫染色を施行したところ, すべての抗体で封入体が陽性反応を示し, 生化学的解析ともあわせ, 封入体が上記3種類のフェリチンをふくむことが明らかにされている⁶⁾.

中枢神経系以外では, 皮膚乳頭層の線維芽細胞, 尿細管上皮の核内, 横紋筋内血管の内皮細胞にも, フェリチン免疫染色陽性の構造物が報告されることから, 本症を全身性疾患と捉え, 神経フェリチン症ではなくフェリチン症と呼ぶことが望ましいかもしれない。

神経フェリチン症が神経細胞死をきたす原因として, 変異フェリチンによる gain of toxic function と loss of toxic function が想定されている¹⁰⁾。ここで紹介した両者の神経病理所見は, 大きく異なるものの, 鉄と神経変性との関連を解決する糸口になりうる疾患であると考えられ, 今後の展開が期待される。

本研究の一部は厚生労働省難治性疾患克服研究事業 (H23-難治(難)一般-062, H24-難治等(難)一般-063) による。

※本論文に関連し, 開示すべきCOI状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 高尾昌樹. 脳表ヘモシデリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班平成23年度報告書2012.
- 2) Takao M, Murayama S, Yoshida Y, et al. Superficial siderosis associated with abundant tau and alpha-synuclein accumulation. *BMJ case reports* 2011; doi:10.1136/bcr.10.2011.4925.
- 3) Koeppen AH, Barron KD. Superficial siderosis of the central nervous system. A histological, histochemical and chemical study: *Journal of neuropathology and experi-*

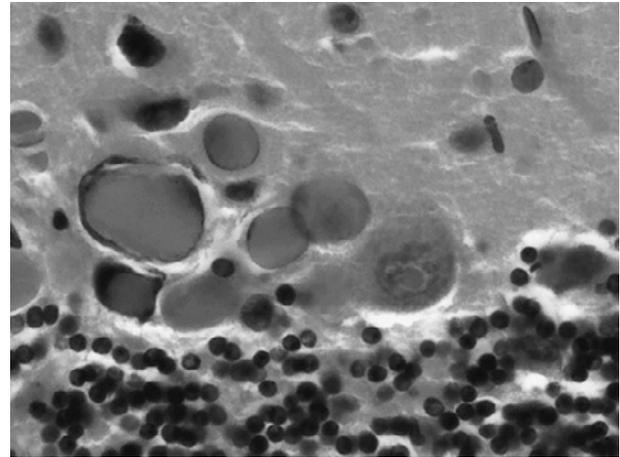


Fig. 2 Cerebellar cortex of neuroferritinopathy. A photomicrograph shows round bodies in the nucleus of glial and Purkinje cells. H&E stain.

mental neurology 1971;30:448-469.

- 4) Revesz T, Earl CJ, Barnard RO. Superficial siderosis of the central nervous system presenting with longstanding deafness. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1988; 81:479-481.
- 5) Ikeda T, Noto D, Noguchi-Shinohara M, et al. CSF tau protein is a useful marker for effective treatment of superficial siderosis of the central nervous system: two case reports. *Clinical neurology and neurosurgery* 2010;112:62-64.
- 6) Vidal R, Ghetti B, Takao M, et al. Intracellular ferritin accumulation in neural and extraneural tissue characterizes a neurodegenerative disease associated with a mutation in the ferritin light polypeptide gene. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2004;63:363-380.
- 7) Mancuso M, Davidzon G, Kurlan RM, et al. Hereditary ferritinopathy: a novel mutation, its cellular pathology, and pathogenetic insights. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2005;64:280-294.
- 8) Curtis AR, Fey C, Morris CM, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nature genetics* 2001;28: 350-354.
- 9) 高尾昌樹, Vidal R, Ghetti B. Neuroferritinopathy の病理. *神経内科* 2010;73:132-137.
- 10) Muhoberac BB, Baraibar MA, Vidal R. Iron loading-induced aggregation and reduction of iron incorporation in heteropolymeric ferritin containing a mutant light chain that causes neurodegeneration. *Biochimica et biophysica acta* 2011;1812:544-548.

Abstract**Neuropathology of superficial hemosiderosis and neuroferritinopathy**

Masaki Takao, M.D.

Department of Neuropathology (The Brain Bank for Aging Research),
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology

Neuropathology of superficial hemosiderosis. Gross finding shows diffuse brownish discoloration at the surface of the cerebrum, cerebellum, brainstem and spinal cord. Severe atrophy and necrosis is present in the cerebellum. Extensive deposits of hemosiderin that are well recognized with Berlin blue and ferritin immunohistochemistry are present at the surface and in the superficial parenchyma of the cerebrum, brainstem, cerebellum and spinal cord. Although the pathomechanism of this disease remains unresolved, continuous or recurrent subarachnoid hemorrhage may be important for developing diffuse hemosiderin deposition. Neuroferritinopathy. Intranuclear and intracytoplasmic bodies are seen in glia and subsets of neurons in the central nervous system as well as in extraneural tissue. They are stained by Perls' method for ferric iron. The bodies are immunopositive against antibodies raised against mutated and wild type of ferritin light polypeptide as well as ferritin heavy polypeptide. It is suggested that loss of normal function and gain of toxic function may be crucial for neurodegeneration of neuroferritinopathy. Both diseases could be helpful to understand and clarify the pathomechanism of neurodegeneration associated with iron metabolism.

(Clin Neurol 2012;52:959-961)

Key words: Superficial hemosiderosis, neuroferritinopathy, iron, hemosiderin, ferritin
