

＜シンポジウム(3)-9-3＞感覚障害を伴う近位筋優位型神経原性筋萎縮症(HMSN-P)：
疾患確立の歴史と分子病態

近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー（HMSN-P）の神経病理

吉田 眞理¹⁾

要旨：Proximal-dominant hereditary motor and sensory neuropathy（HMSN-P）である滋賀家系の神経病理所見では、末梢神経の有髄線維の高度脱落到加えて、下位運動ニューロン優位の運動ニューロン疾患の病理像を示した。脊髄前角の高度の細胞脱落とグリオーシス、ubiquitin 陽性、TDP-43 陽性、TFG 陽性封入体の出現、後索中間根帯-Clarke 柱-脊髄小脳路変性、後索・後根神経節・後根の変性をみとめた。脊髄には両側錐体路変性をみとめ、多発性脳梗塞の合併があるものの中心前回の Betz 巨細胞の貪食像をみとめ、上位運動ニューロン障害の存在も示唆された。

（臨床神経 2013;53:1200-1202）

Key words：感覚障害をともなう近位筋優位型神経原性筋萎縮症，神経病理，運動ニューロン疾患，TDP-43，TFG

はじめに

Proximal-dominant hereditary motor and sensory neuropathy（HMSN-P）は、常染色体優性遺伝形式、成人発症の緩徐進行性の四肢近位筋優位の筋萎縮と脱力、線維束性収縮、深部腱反射の低下、消失、感覚障害などを特徴とし、運動ニューロン疾患との異同が議論されてきた^{1)~4)}。滋賀家系に属するHMSN-Pの神経病理所見を呈示し、運動ニューロン疾患との異同を考察する⁵⁾。

臨床経過

症例は死亡時 67 歳、男性、51 歳歩行障害で発症し、約 10 年の経過で臥床状態となり、64 歳で嚥下障害のため経管栄養開始となった。神経学的所見では顔面・軟口蓋・胸鎖乳突筋の筋力低下、舌萎縮、近位優位の四肢筋力低下・著明な線維束性収縮、深部腱反射消失、両側 Babinski 徴候陽性、振動覚・位置覚の著明低下をみとめ、全経過 17 年であった。

神経病理学的所見

死後 12 時間 40 分で剖検を施行した。脳重は 1300 g、大脳は外表からは粗大病変はなく、脊髄前根と後根の萎縮をみとめた。左半球を 20% 中性ホルマリン固定し検索した。組織学的には、脊髄横断面では、頸髄から腰髄まで前角の萎縮、両側皮質脊髓路の淡明化、Golli 索の淡明化、後索中間根帯・脊髄小脳路の変性をみとめた（Fig. 1）。頸髄から腰髄まで脊髄前角の高度脱落到とグリオーシスをみとめ、ヘマトキシリン

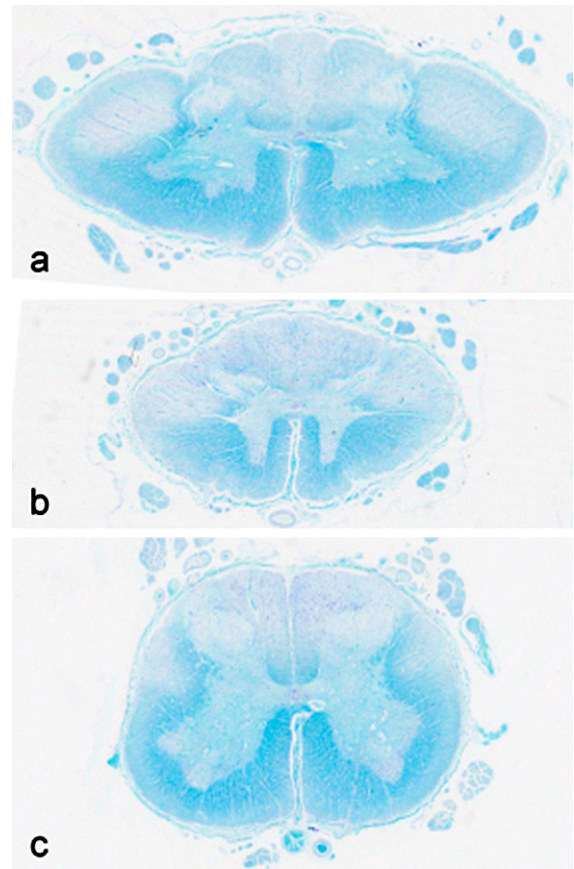


Fig. 1 HMSN-P の脊髄横断面。

頸髄 (a)、胸髄 (b)、腰髄 (c) は、前角の萎縮、後索、両側皮質脊髓路、脊髄小脳路の淡明化、前根、後根の萎縮をみとめる。Klüver-Barrera 染色。

¹⁾ 愛知医科大学加齢医学研究所 [〒 480-1195 愛知県長久手市岩作雁又 1-1]

(受付日：2013 年 5 月 31 日)

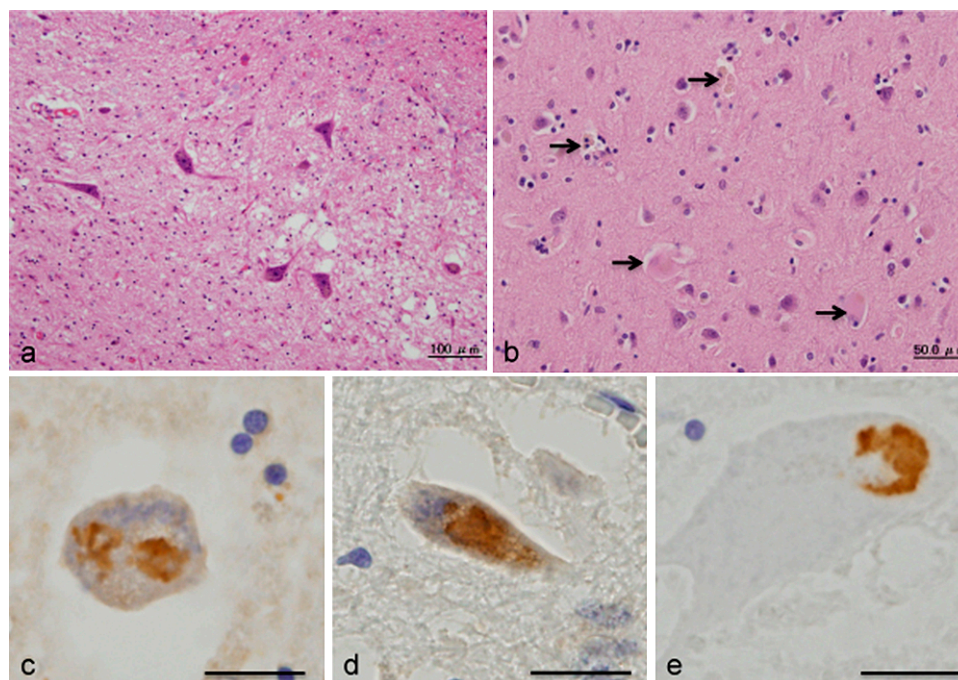


Fig. 2 運動ニューロン系の変性.

頸髄前角の高度な細胞脱落とグリオシス (a), 中心前回 Betz 巨細胞の脱落と macrophage の集簇像および ballooned neuron (b), 舌下神経核の抗 ubiquitin 抗体陽性封入体 (c) と抗リン酸化 TDP-43 抗体陽性封入体 (d), 頸髄前角の抗 TFG 抗体陽性封入体 (e). c, d, e スケール 20 μ m.

エオジン染色では Bunina 小体や明瞭な封入体は確認できなかった (Fig. 2a). 残存する神経細胞は萎縮したものが多く, macrophage の集簇像や hypertrophic astrocyte, neuronophagia などの活動性所見は乏しかった. 舌下神経核, 顔面神経核には軽度の細胞脱落とグリオシスをみとめた. 脊髄前根と後根の軸索の脱落が強く, 腰髄前根と後根には GFAP 陽性の glial bundle をみとめた. 肋間筋と大腰筋はほとんどの筋線維は脂肪組織に置換しており, わずかに残存した筋線維は nuclear clump が著明で, 高度群集萎縮をみとめ, 舌筋の神経原性筋萎縮は軽度であった. Clarke 柱の神経細胞の脱落, 後索中間根帯・脊髄小脳路の変性をみとめた. 胸髄中間質外側核は保たれていた.

グルタル固定した腓腹神経の検索では大径, 小径線維ともに高度な脱落をみとめたが, onion bulb の形成はなかった. 腰髄の後根神経節では神経細胞数の減少, 少数の macrophage の集簇像, Nageotte nodule の出現をみとめた.

中心前回の層構造は保たれていたが, Betz 巨細胞は減少し, 好酸性を示す Betz 巨細胞の変性像, macrophage の集簇像, ballooned neuron の存在を散在性にみとめた (Fig. 2b). 大脳皮質の層構造は保たれ, 海馬, 海馬支脚, 扁桃核や前頭側頭葉皮質は著変なかった.

Ubiquitin 免疫染色, リン酸化/非リン酸化抗 DP-43 抗体免疫染色, 抗 TFG 抗体免疫染色では脊髄前角, 舌下神経核, 顔面神経核などの下位運動ニューロンに加えて, 外転神経核,

Clarke 柱, 後根神経節などに神経細胞質内封入体を確認した (Fig. 2c-e).

左尾状核, 被殻, 内包, 橋底部の軟化巣, 大脳白質などの多発性梗塞, 大脳白質の細小動脈硬化があり, 左内包, 左大脳脚, 橋縦束, 左延髄錐体の変性には脳梗塞にともなう Waller 変性の影響も加わっていた. しかし, これらの脳梗塞による修飾を加味しても, 左中心前回の上位運動ニューロンである Betz 巨細胞の選択性をもった変性像は, 運動ニューロン疾患としての特徴として矛盾しない所見と考えられた.

老人性変化は, NFT は Braak stage I, argyrophilic grain や tufted astrocyte はみられず, 老人斑や amyloid angiopathy, Lewy 小体もみられなかった.

考 察

本例は, 臨床的には緩徐進行性の四肢近位筋優位の筋萎縮と脱力, 線維束性収縮, 深部腱反射の低下・消失, 感覚障害などを特徴とし, 病理学的には後根神経節と末梢神経系, 下位運動ニューロン優位の変性と上位運動ニューロンの変性をみとめた. HMSN-P は, その後の遺伝子解析で, TFG 遺伝子の点変異が同定された⁶⁾. 末梢神経系と運動ニューロン系をともに障害する病変分布と, 両系統に共通する蛋白凝集体の形成, その背景となる遺伝子異常が同定されたことで, 運動ニューロン疾患と末梢神経疾患の両者を包含する疾患単位

の存在を明確にした意義は大きい。運動ニューロン疾患の病理像として本例をみたばあいに、通常の TDP-43 蛋白症による筋萎縮性側索硬化症に比して、前側索の淡明化が全経過 17 年という長期罹病期間にもかかわらず軽く、後索と後索中間根帯の変性に代表される感覚求心系の変性が強い点の特徴と考えられる。

軽度の後索変性は、脊髄性筋萎縮症や球脊髄性筋萎縮症などの遺伝性下位運動ニューロン疾患にも観察されるが、HMSN-P ではより高度な変性を示す。また後索中間根帯・Clarke 柱・脊髄小脳路変性は SOD1 遺伝子変異をとまなう ALS1 においても観察される所見であり、遺伝性 ALS の系統変性とも共通点を有する点は興味深い。

結 語

HMSN-P は、末梢神経系と運動ニューロン系をともに障害し、両系統に共通する蛋白凝集体を形成し、TFG 遺伝子の点変異を示す新たな疾患単位の存在を明確にした点で意義は大きい。

※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) Takashima H, Nakagawa M, Nakahara K, et al. A new type of hereditary motor and sensory neuropathy linked to chromosome 3. *Ann Neurol* 1997;41:771-780.
- 2) Takashima H, Nakagawa M, Suehara M, et al. Gene for hereditary motor and sensory neuropathy (proximal dominant form) mapped to 3q13.1. *Neuromuscul Disord* 1999;9:368-371.
- 3) Maeda K, Kaji R, Yasuno K, et al. Refinement of a locus for autosomal dominant hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominancy (HMSN-P) and genetic heterogeneity. *J Hum Genet* 2007;52:907-914.
- 4) Nakagawa, M. Wide spectrum of hereditary motor sensory neuropathy (HMSN). *Rinsho Shinkeigaku* 2009;49:950-952.
- 5) Fujita K, Yoshida M, Sako W, et al. Brainstem and spinal cord motor neuron involvement with optineurin inclusions in proximal-dominant hereditary motor and sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1402-1403.
- 6) Ishiura H, Sako W, Yoshida M, et al. The TRK-Fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet* 2012;91:320-329.

Abstract

Neuropathology of proximal-dominant hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN-P)

Mari Yoshida, M.D.¹⁾

¹⁾Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

Neuropathology of a case of Shiga pedigree with proximal-dominant hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN-P) is reported. In the spinal cord, marked atrophy of anterior and posterior roots was found. Histologically, severe neuronal loss and gliosis were evident in the spinal anterior horns. Bunina bodies and hyaline inclusions were not seen. Neuronal loss and gliosis were mild in the hypoglossal and facial nuclei. Myelin pallor was evident in the posterior and lateral columns of the spinal cord. The posterior column, corticospinal tract and spinocerebellar tract showed loss of myelinated fibres and gliosis. In Clarke's nucleus, neuronal loss and gliosis were found. Dorsal root ganglion showed mild neuronal loss with a few Nageotte's nodules. In the precentral gyrus, mild loss of Betz cells and gliosis together with neurophagia were observed. In the iliopsoas muscle, islands of isolated muscle fibres can be seen against a background of fatty tissue. The sural nerve showed a markedly decreased number of large and small myelinated fibres without onion-bulb formation. Small infarctions were seen in the subcortical white matter, the basal ganglia, the brainstem and the cerebellum. Immunohistochemistry revealed ubiquitin-positive, TAR DNA-binding 43 kDa-positive, TFG-positive inclusions in the remaining LMNs.

(Clin Neurol 2013;53:1200-1202)

Key words: Proximal-dominant hereditary motor and sensory neuropathy (HMSN-P), neuropathology, motor neuron disease, TDP-43, TFG