

神経核内封入体病 (neuronal intranuclear inclusion disease; NIID)

曽根 淳^{1)*}

要旨：神経核内封入体病 (neuronal intranuclear inclusion disease; NIID) は、進行性の神経変性疾患であり、近年まで剖検により診断されていたが、2011年に皮膚生検が診断に有効と報告された後、症例数が増加している。2019年には *NOTCH2NLC* 遺伝子上の GGC リピート配列の延長が原因であると同定され、遺伝子診断も可能となった。NIID では、認知機能障害で発症し、頭部 MRI での白質脳症および DWI での皮髄境界の高信号が認められる群と、四肢筋力低下から発症する群の2群が認められる。今後、白質脳症およびニューロパチーの鑑別診断に NIID を含める必要があり、皮膚生検と遺伝子検査を組み合わせ、NIID を的確に診断し、病態解明を推進する必要がある。

(臨床神経 2020;60:653-662)

Key words : *NOTCH2NLC*, 核内封入体, 白質脳症, 皮膚生検, DWI

はじめに

神経核内封入体病 (neuronal intranuclear inclusion disease; NIID, neuronal intranuclear hyaline inclusion disease; NIHD もしくは intranuclear inclusion body disease; INIBD) は、共通する病理組織学的な特徴に基づいて提唱されてきた疾患である。H&E 染色標本においてエオジン好性に染色される核内封入体が、中枢神経系および末梢神経系の神経細胞、glia 細胞、Schwann 細胞、さらに一般臓器の細胞の核内に広く認められる神経変性疾患とされてきた^{1)~3)} (Fig. 1)。これらの核内封入体は、ユビキチンもしくは p62 により陽性に染色され、電子顕微鏡下では限界膜を持たずフィラメント状の物質が渦巻き状に集合する像を呈する^{4)~6)}。この核内封入体は、中枢および末梢神経系に広く分布するが、必ずしも顕著な神経細胞脱落を伴うとは限らず、神経細胞脱落の部位および程度は症例ごとに異なっており、その結果、中心となる臨床症候が症例ごとに異なると報告されてきた^{5)~7)}。さらに発症年齢は乳児期から60歳代までと幅広いため、必然的に NIID の臨床診断は困難とされてきた。NIID の中には異なる複数の疾患単位が含まれている可能性について論じられることもあり⁷⁾、多くの症例が剖検で NIID と診断されていたため、報告症例数は少ない状態が長く続いていた⁸⁾。

2011年、我々は家族性 NIID 家系例の検討から、皮膚生検が NIID の生前診断に有効であることを報告した⁹⁾。その後、頭部 MRI 画像上で白質脳症を呈し、DWI 画像にて、大脳の皮髄境界が高信号を呈するといった特徴的な所見 (Fig. 2) を

呈する高齢発症例が、次々と皮膚生検により NIID と診断され報告されるようになり、NIID 症例数が飛躍的に増加した^{10)~16)}。2011年以前には NIID と診断されていなかった症例が多数存在していたと推察される。我々はこれらの NIID 症例を蓄積し、成人発症の NIID 症例の臨床像を検討しその結果を2016年に報告した¹⁷⁾。さらに、皮膚生検により診断した多くの家系例を用いて、マイクロサテライトマーカーを用いた連鎖解析に加えて、ショートリード型次世代シーケンサーおよびロングリード型次世代シーケンサーを用いたゲノム解析を行った結果、NIID の原因遺伝子が *NOTCH2NLC* 遺伝子の GGC リピート配列の延長であることを同定し、2019年に報告した¹⁸⁾¹⁹⁾ (Fig. 3)。

本稿では、NIID 研究の歴史から、皮膚生検の概要、NIID 症例の臨床病理像について述べるとともに、ゲノム解析についても概説する。

NIID 研究の歴史

NIID の最初の報告例は、1968年に Lindenberg らによって、*Acta Neuropathologica* に報告された例とされている¹⁾。乳児期に発症した孤発例で、処女歩行の遅延、精神発達遅滞、下肢の失調および痙性の亢進が認められ、7歳時に特殊学級に入学している。その後下肢痙性が悪化、24歳時には臥床状態となり、便秘、腸炎、脱水を繰り返し、28歳時に肺炎で死亡し剖検となった男性例である。剖検マクロ像では、側脳室の拡大、大脳および小脳において白質の顕著な萎縮が指摘され

*Corresponding author: 国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科 [〒513-8501 鈴鹿市加佐登3丁目2番1号]

¹⁾ 国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科

(Received January 14, 2020; Accepted May 22, 2020; Published online in J-STAGE on September 5, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001417

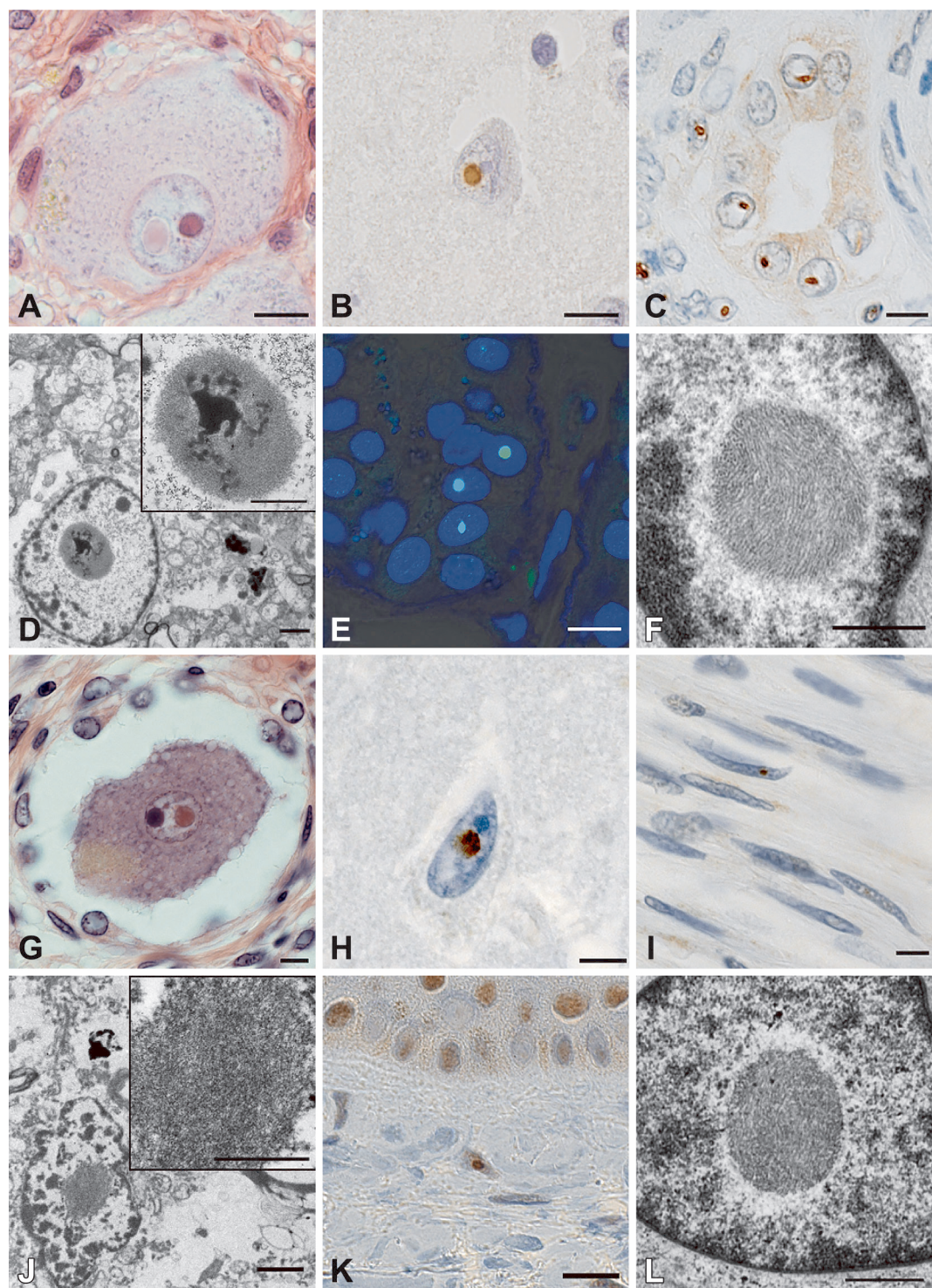


Fig. 1 Histopathological findings of neuronal intranuclear inclusion disease (NIID).

A–F: Sporadic NIID, G–L: Familial NIID. A: sympathetic ganglion (H&E), B: neuron in temporal lobe (ubiquitin), C: renal tubule cells (ubiquitin), D: astrocyte (EM), E: sweat gland cell of skin (ubiquitin), F: fibroblast of skin (EM), G: dorsal root ganglion neuron (H&E), H: neuron in parietal lobe (ubiquitin), I: Schwann cell (ubiquitin), J: astrocyte (EM), K: fibroblast of skin (ubiquitin), L: fibroblast of skin (EM). Scale bars in A–C, E, G–I and K = 10 μ m; in D, F, J and L = 1 μ m.

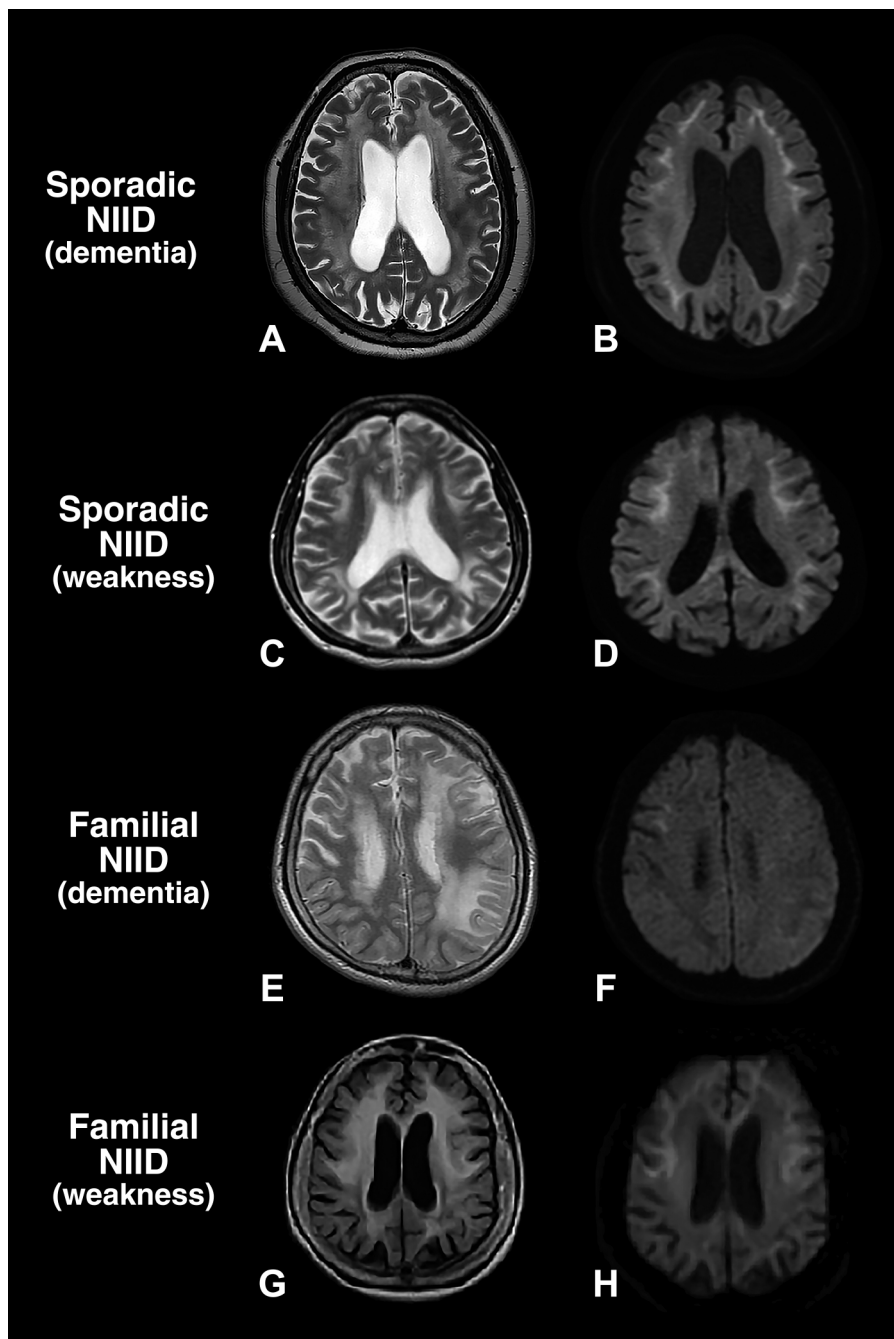


Fig. 2 Head MRI findings of neuronal intranuclear inclusion disease (NIID).

Both sporadic and familial NIID cases show leukoencephalopathy and DWI high intensity signal in corticomedullary junction. MRI findings of sporadic NIID cases with dementia (A and B) and sporadic NIID cases with weakness (C and D). MRI findings of familial NIID case with dementia at the onset of encephalitic episode (E and F) shows obvious edema in left hemisphere. MRI findings of familial NIID cases with weakness (G and H). T₂ weighted image (A, C, E), FLAIR image (G) and DWI (B, D, F and H).

ている。光学顕微鏡下では、大脳皮質、基底核、小脳、脳幹といった中枢神経系の神経細胞およびグリア細胞、さらに腎臓、副腎、腸管平滑筋などの一般臓器の細胞で、エオジン好性の核内封入体が認められている。電子顕微鏡での検討などから、ヘルペスウイルス感染に起因して広範囲に核内封入体

が出現した可能性についても検討されていた。

一方、1969年には Martin らによって、亜急性に進行した多巣性白質脳症を呈した 71 歳発症の男性例が報告されている²⁰⁾。軽度の振戦で発症ののち、7 ヶ月の間に失調、構音障害、歩行障害、高次脳機能障害が亜急性に進行したとされ

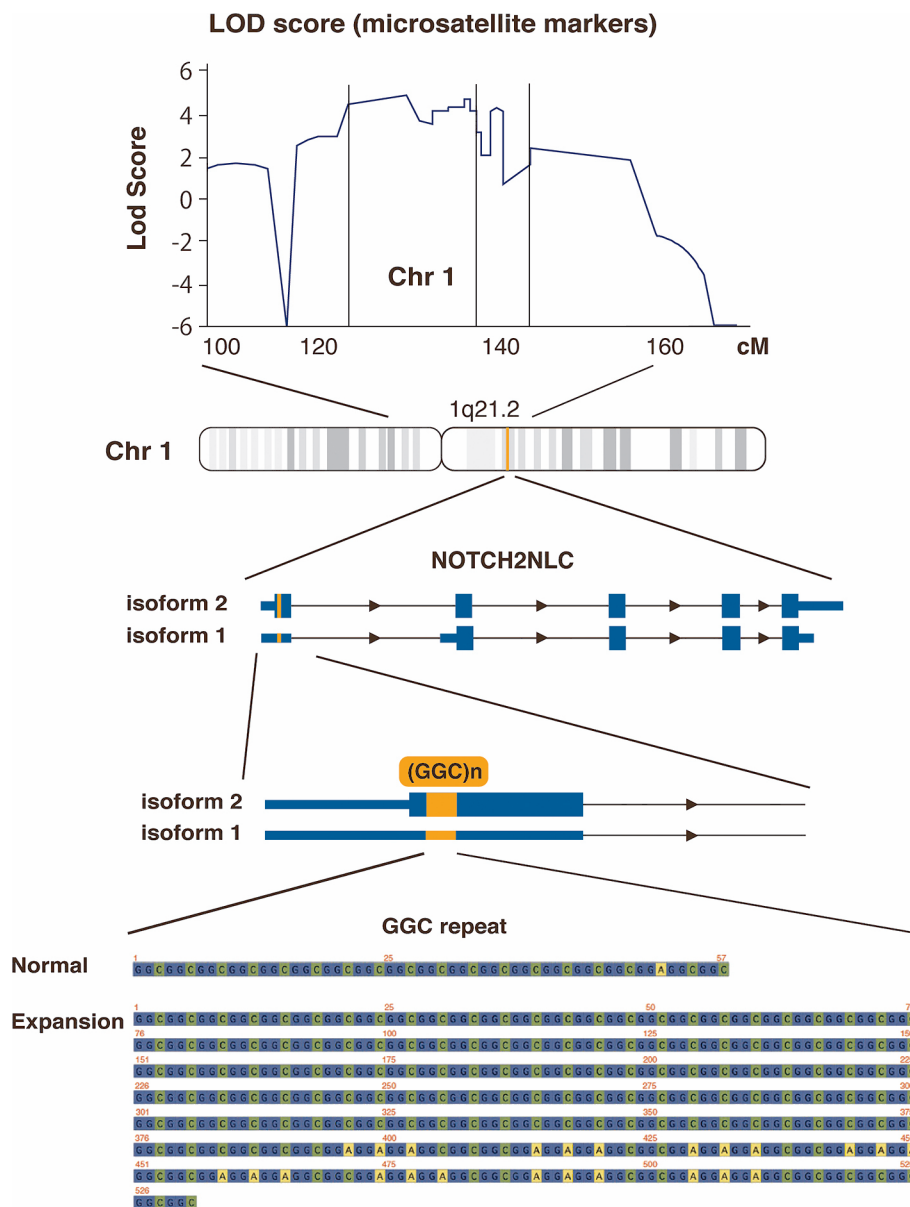


Fig. 3 Result of linkage analysis, the position of *NOTCH2NLC* gene and GGC repeat.

Linkage analysis with microsatellite markers shows high LOD score area in wide range of chromosome 1 including centromere. Long-read next generation sequencer identified GGC repeat expansion in *NOTCH2NLC* exon 1 of isoform 2 and isoform 1 (Orange bar shows the position of GGC repeat).

ている。剖検では軽度の脳室拡大および大脳皮質下白質に褐色に変色した病変が3か所認められ、小脳白質には顕著な脱髄が認められている。エオジン好性の核内封入体が、神経細胞およびグリア細胞、さらに腎尿管管においても認められている。電子顕微鏡所見を含め、病理学的にはLindenbergらの症例によく類似しているものの、発症年齢、臨床症状が極めて異なっているため、同じ病態であるとの議論はなされず、NIIDとしては報告されていなかった。その後、Lindenbergらの症例に類似した小児期発症の症例²¹⁾が報告されているのに加え、腸管麻痺を繰り返す家系例²²⁾、Freidreich ataxia 様の症

候を呈した幼児期発症例²³⁾、若年性パーキンソン病と臨床診断されていた小児例⁵⁾、高齢発症の認知症例²⁴⁾など、様々な臨床症状を呈する症例が剖検によりNIIDと診断され報告された。核内封入体をきたす原因として、ヘルペスウイルスなどのウイルス感染による感染症の可能性につき検討された症例も散見されるが、電顕所見、ウイルス抗体価、PCR検査などの結果から最終的には否定的とされている。1990年には、Goutieresらによって腸生検がNIIDの診断に有効であると初めて報告されている²⁵⁾。11歳時に易怒性が顕著となり発症、その後、眼瞼痙攣、神経原性筋萎縮、小脳失調、高次脳機能

低下が進行した症例に対し、全身麻酔下で直腸生検を行っている。腸管神経叢の神経細胞にエオジン好性の核内封入体を認め、電子顕微鏡下では顆粒状もしくはフィラメント状の物質からなる封入体を認めたため NIID と診断している。また、10 例の小児 NIID 例の文献をレビューし、脳神経障害に加えて錐体外路症候および脊髄前角障害を疑う症候を認めた場合には NIID を考慮すべきであると論じている。1990 年代後半には、抗ユビキチン抗体を用いた免疫染色によって、NIID の核内封入体がユビキチン陽性に染色されることが報告されるようになった³⁾。以後、これらの H&E 所見、免疫染色所見および電顕所見などの病理学的な特徴を根拠として、NIID 症例が報告されてきた。

2003 年には、Takahashi-Fujigasaki らにより、30 例ほどの NIID 例がレビューされ、NIID 症例を発症年齢および遺伝性から、小児発症群、若年発症群、成人発症群および家族性発症群に分類し、それぞれの臨床症状の特徴が記述されている⁷⁾。小児発症群では四肢運動失調、構音障害、不随意運動が特徴的とされ、若年発症群では性格変化、錐体路症候、パーキンソニズムが認められることが多く、成人発症群では認知機能障害が認められるとしている。これらの症例の約 70% は小児もしくは若年発症群であり、この時点でも成人発症群は数例の報告にとどまっていた。その後も診断方法としては剖検が主であり、依然として NIID として報告される症例は少ない状況が続いた。直腸生検による腸管神経叢の検討²⁵⁾²⁶⁾あるいは末梢神経生検による Schwann 細胞の検討²⁷⁾などが生前診断の方法として議論されたが、いずれの方法も侵襲が大きく、また、直腸生検では診断できず剖検にて NIID と診断された症例が報告されたこともあって²⁸⁾、生前に NIID が診断されることはほとんどない状況であった。

皮膚生検による NIID の診断

我々は 2005 年より本格的に NIID の原因遺伝子探索研究を開始していた。より多くの NIID 症例を診断し、検討する必要があるため、NIID の生前診断の方法の開発を進めていた。2011 年、我々は家族性ニューロパチーの表現型を呈した家族性 NIID 例において、皮膚生検組織から NIID の診断が可能であることを見出し報告した⁹⁾。さらに 2014 年には、高齢発症で、頭部 MRI 上で白質脳症を認め、DWI で皮髄境界に沿った異常高信号を示す孤発性 NIID においても同様に皮膚生検で診断が可能であることを報告した²⁹⁾。皮膚生検については一般的に用いられている皮膚トレパンを用い、外果から 10 cm ほど中枢側の部位から採取している³⁰⁾。生検サンプルは、ホルマリン固定ののち薄切し、抗ユビキチン抗体もしくは抗 p62 抗体を用いて免疫染色を行い、陽性に染色される核内封入体の有無を検討している。免疫染色で一般的に用いられる DAB 発色法を用いて検討が可能であるが、筆者の経験からは、免疫蛍光染色を用い、蛍光顕微鏡下で観察した方がより容易に核内封入体の有無を判定できる。H&E 染色のみでの検討では偽陰性となる場合が多い印象である (Fig. 1E, K)。

抗ユビキチン抗体を用いた免疫蛍光染色で 7 例の NIID 症例で検討した結果、皮膚生検組織中の脂肪細胞の $10.8 \pm 3.0\%$ の核に核内封入体が認められた。同様に線維芽細胞の 8.3 ± 3.1 、汗腺細胞の 4.9 ± 1.6 に核内封入体を認めている⁹⁾。しかし、筆者は、わずか数例ではあるが、一枚の皮膚生検スライドにわずか数個の核内封入体しか認められなかった症例で、後述する *NOTCH2NLC* 遺伝子異常を認めた症例の経験があることから、場合によっては免疫染色を行なっても皮膚生検結果として偽陰性と判定されてしまう場合もあると推察される。皮膚生検所見が陰性であっても、皮膚所見以外の臨床所見から NIID が強く疑われる場合には、後述する遺伝子検査を検討すべきであると考えられる。

さらに、最近、類似の病理像を呈する FXTAS (Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome)³¹⁾³²⁾ の皮膚にも、NIID 同様の核内封入体が認められたという報告がなされた³³⁾。皮膚生検陽性であっても、NIID と FXTAS の鑑別を行う必要があるため、今後は遺伝子での検討が必要になると思われる。

成人発症 NIID の臨床像

皮膚生検での診断が可能となるまでは、成人発症の NIID 症例の報告はごく少数であったためにその臨床像は明らかではなかった。そこで我々は、皮膚生検および剖検により NIID と診断された成人発症の NIID 121 例 (孤発例 98 例、家族例 23 例) について、臨床症候および検査結果を検討した (Table 1)。初発症状として、筋力低下を示す群と、もの忘れを示す群が認められたため、筋力低下群ともの忘れ群に分類し検討した。

孤発性 NIID では、高齢発症でもの忘れを主訴に受診する症例が大半を占めた。この群では発症年齢は平均で 64.1 歳であった。もの忘れ以外では、縮瞳が 58.5% で認められたほか、失調を約 47.8%、膀胱機能障害を 38%、遷延する意識障害を 36.5% に認めた。全身性痙攣も 14.7% で認められた。また、意識障害、発熱、頭痛および嘔吐を呈する重急性の脳炎様の症状を約 24% の症例で認めた。症状の出現と同時に著明な脳浮腫と同部位のガドリニウム造影所見を MRI 上で認める症例も認められた。このような脳炎様の症候に対し、ステロイドパルス療法を行った症例では、脳浮腫の軽減および意識レベルの改善に対して短期的には有効であった症例も認められたが、長期的予後への効果に対しては今後の検討が必要である。これらの症状以外に認められた症候としては、振戦、筋固縮、四肢筋力低下、感覚障害、異常行動などが挙げられる。異常行動の例としては、易怒性の亢進、意味不明の言動、脱抑制、ギャンブル依存などが認められた。検査結果では、頭部 MRI DWI 画像で皮髄境界に沿う形で認められる異常高信号領域を 98.9% の症例で認めており、T₂ 画像上白質脳症を 97.8% で認めた。髄液検査では、髄液蛋白の上昇が 63.3% の症例で認められ、神経伝導速度検査異常 (伝導速度遅延、もしくは振幅の低下) を 91.9% の症例で認めた。高次脳機能検査では、mini mental state examination (MMSE) が低下して

Table 1 Summary of neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) clinical manifestation.

			Sporadic NIID	total n = 98	Familial NIID	total n = 23
			Dementia n = 97	Weakness n = 1	Dementia n = 12	Weakness n = 11
Diagnosis	Skin biopsy		96 (98.9%)	1 (100%)	11 (91.7%)	8 (72.7%)
	Autopsy		2.1%	0 (0%)	0 (0%)	3 (27.3%)
Average onset age (range)			64.1 (42–77)	39	60.6 (43–75)	27.5 (16–39)
Average disease duration (range)			5.7 (1–24)	18	6.3 (1–15)	21.1 (3–44)
Sex ratio (male/female)			32/65	0/1	3/9	5/6
Clinical manifestations	Muscles weakness		31.2%	+	66.7%	100%
	Sensory disturbance		25.3%	+	45.5%	81.8%
	Autonomic impairment	Vomiting	12.8%	–	8.3%	45.5%
		Bladder dysfunction	38.0%	–	55.6%	63.6%
		Syncope	6.5%	–	0%	0%
		Miosis	58.5%	–	71.4%	60%
	Dementia		93.3%	+	100%	9.1%
	Tremor		24.5%	+	25.0%	0%
	Rigidity		19.4%	–	36.4%	0%
	Ataxia		47.8%	–	63.6%	0%
	Abnormal behavior		25.3%	–	41.7%	0%
	Generalized convulsion		14.7%	–	8.3%	0%
	Disturbance of consciousness		36.5%	–	33.3%	9.1%
	Encephalitic episode		24.0%	–	8.3%	0%
	Head-MRI					
	Leukoencephalopathy		97.8%	+	100%	40%
	DWI U-fiber high		98.9%	+	100%	33.3%
	Ventricular distension		90.3%	+	100%	40%
SPECT	Hypo perfusion in cerebral cortex		96.1%	+	66.6%	100%
Executive function tests	MMSE (<24)		60.2%	20	0%	0%
	FAB (<age matched average)		90.2%	15	100%	100%
Laboratory Data	CK M:>260 IU/l F:>170 IU/l		6.7%	98	16.6%	87.5%
	CSF	Cell (>5/mm ³)	11.4%	0	0%	0%
		Protein (>45 mg/dl)	63.3%	30	42.9%	33.3%
		Glucose(<50 mg/dl)	0%	65	0%	0%
	HgbA1c (NGSP) (≥6.2%)		21.4%	n.a.	0%	33.3%
	FMRI premutation		0%	–	0%	0%
	Nerve conduction					
	Motor	MCV slowing	91.9%	+	50%	100%
		CMAP reduction	34.2%	+	0%	71.4%
	Sensory	SCV slowing	64.0%	+	50%	100%
		SNAP reduction	43.2%	+	25%	71.4%

Except for Diagnosis, Average onset age, Average disease duration and Sex ratio, we described each value as the number of incidence case/ the number of available case (%). About sporadic weakness case, each column showed actual value. We calculated incidence rate(%) for each value with available case number for each item. MCV slowing, SCV slowing, CMAP reduction and SNAP reduction were determined that each value below control average value –2SD. MMSE = mini mental state examination, FAB = frontal assessment battery, NGSP = national glycohemoglobin standardization program, CK = creatine kinase, MCV = motor nerve conduction velocity, CMAP = compound muscle action potential, SCV = sensory nerve conduction velocity, SNAP = sensory nerve action potential.

いた例が 60.2%であったのに対し, frontal assessment battery (FAB) での低下を認めた例が 90.2%とより高頻度で認められ, NIID での高次脳機能低下を検出するには FAB の方がより鋭敏であった. 1 例のみニューロパチーの経過中に物忘れ, 白質脳症を発症した症例を認めた. 後述する家族性 NIID 症例で, 筋力低下と物忘れを発症した例に類似する臨床像であった.

家族性 NIID についても, 孤発性 NIID 同様, もの忘れを初発症状とする症例と, 四肢筋力低下を初発とする症例との 2 群が認められた. 筋力低下群では発症年齢が平均で 27.5 歳と低い傾向があり, もの忘れ群では平均 60.6 歳と, 孤発例の平均発症年齢により近かった. 物忘れ群で高頻度に認められた症候として, 縮瞳が 71.4%, 四肢筋力低下が 66.7%, 失調が 63.4%, 膀胱機能障害 55.6%, 感覚障害が 45.5%で認められた. 遷延する意識障害も 33.3%で認められ, 全身性痙攣, 脳炎様症状もまれながら認められた. 白質脳症, DWI 高信号は 100%で認められた. 髄液蛋白上昇は 42.9%, NCV 異常は 50%で認められた. 一方, 筋力低下群では, 筋力低下を 100%, 感覚障害を 81%で認めたほか, 膀胱機能障害を 63.6%, 縮瞳を 60%で認めている. 神経伝導検査での伝導速度遅延が 100%で認められ, 33.3%で髄液蛋白の上昇が認められた. また, 経過中に物忘れと頭部 MRI にて白質脳症が出現し, 徐々に悪化, その後 DWI の異常高信号が認められた症例も認められている.

以上の結果から, 認知症を主症状とする例で, 縮瞳, 膀胱直腸障害などの自律神経症候を示し, 頭部 MRI 画像で白質脳症および特徴的な DWI 画像での皮髄境界の高信号を示す症例, 加えて神経伝導速度検査で末梢神経障害を認め, 髄液検査で蛋白の上昇を認める成人例は, NIID を疑うべきと考えられ, 皮膚生検での精査を検討すべきと考えられる. さらに, ニューロパチーで経過中に認知症の症状および白質脳症が進行するような症例においても同様に NIID を疑う必要があると考えられる. 皮膚生検を行い, ユビキチン陽性の核内封入体が認められれば NIID である可能性が極めて高いと考えられるが, 病理学的に NIID と類似した核内封入体を認める疾患として, FXTAS³¹⁾³²⁾ が挙げられる. 神経系の細胞および一般臓器の細胞にユビキチン陽性の核内封入体を認める, といった NIID 類似の病理像を呈す疾患であり, 近年, 皮膚組織にも核内封入体を認めるとの報告もある³³⁾. オリゴデンドロサイトには核内封入体が認められない点などが, NIID とは異なるものの³⁴⁾, 臨床の場面での鑑別は現在困難であることから, 患者の同意が得られた場合には, 鑑別として後述する NIID の原因遺伝子である *NOTCH2NL*C 遺伝子の GGC リピートの延長の有無を検討するか, もしくは FXTAS の原因遺伝子検査 (*FMR1* 遺伝子の GCC リピート延長の解析)を行うことが望ましいと考えている.

頭部 MRI 画像

孤発性 NIID 症例では, 頭部 MRI T₂ および FLAIR 画像で, 白質脳症を認めた (Fig. 2). 高信号域は, 皮髄境界から脳回

の根元のあたりまで広く認められる症例が多く, T₂ 画像上は比較的均一で左右対称性に認められ, やや前頭葉優位の症例が多い印象である¹⁷⁾¹⁸⁾²⁹⁾. 外包にも T₂ 高信号を呈する症例が認められる. DWI 画像では, 大脳の皮髄境界に沿った異常高信号域を認める. この高信号域は, 脳梗塞急性期の DWI 異常高信号のように経過とともに消退することではなく, 持続的に認められている. 病初期では, 皮髄境界のごく狭い範囲にのみ高信号を認めるのみであるが, 病期が長くなり症状が悪化するにつれ, 皮髄境界に沿って拡大する傾向が認められる¹⁶⁾が, 深部白質にまで拡大する傾向は認められていない. また, 脳炎様症状の出現時には, 局所的な脳浮腫 (Fig. 2E, F) とガドリニウム造影所見を示す症例も報告されている¹⁷⁾.

この皮髄境界の DWI 高信号は, 正常コントロールでは認められず, NIID に特異性の高い所見であると考えている. しかし, MRI T₂ 画像で白質脳症を呈した症例を多数例検討した研究では, DWI で異常高信号を示していない症例のなかにも *NOTCH2NL*C 遺伝子の GGC レピート延長を認めた症例が報告されている³⁵⁾. 四肢筋力低下で発症する NIID 例も, 発症当初は白質脳症および DWI 異常高信号いずれも示さない症例が存在することから, DWI 異常高信号が認められないからといって, 必ずしも NIID が否定されるものではないと考えている.

NIID 原因遺伝子同定

我々は 2005 年から, 遺伝性ニューロパチーの臨床像を呈した成人発症 NIID の 2 家系を中心にゲノム DNA を広く収集し, 家族性 NIID の原因遺伝子の探索を開始した. 全ゲノムにわたって分布する 400 か所のマイクロサテライトマーカを用いて連鎖解析を行ったところ, 2007 年の時点で, ヒトゲノム上の 20 Mbp にわたる領域が, Lod Score 4 前後と, とても高い Lod Score を示すことを見出した (Fig. 3). この 20 Mbp の領域内には多数の遺伝子が存在していたため, 当時, ようやく利用が可能となったショートリード型次世代シーケンサーを用いて, 全エクソン解析および全ゲノム解析を行い, この 20 Mbp の領域について様々な角度から検討を行ったが, 原因遺伝子の同定には至らなかった. しかし, この解析で得られた一塩基多型 (single nucleotide variant; SNV) 情報を用いて, 再度連鎖解析を行ったところ, マイクロサテライトマーカを用いた連鎖解析結果とほぼ同一の領域において, Lod Score が高値を示したことから, おそらく NIID の原因となっている遺伝子の変異はこの高 Lod Score 領域に存在するものの, 一塩基変異ではなく, 繰り返し配列の増幅などといったショートリード型次世代シーケンサーでは解析が困難である遺伝子変異であろう, との仮説を立てた. その後, 皮膚生検による診断が可能となり, 多くの家系例を研究に組み込むことが可能となった上に, Oxford Nanopore 社のロングリード型次世代シーケンサー, MinION による解析が可能となったことで, NIID の原因遺伝子が第一染色体上の *NOTCH2NL*C 遺伝子上の GGC リピート配列の延長であることを最終的に同定した¹⁸⁾¹⁹⁾ (Fig. 3). *NOTCH2NL*C 遺伝子

は、2013年に公開されたヒトのリファレンス配列 hg38 にて初めてヒトゲノム上に記載された遺伝子である。他の生物には存在しない、ヒト特有の遺伝子で、大脳を大きく成長させるために必要な遺伝子とされている³⁶⁾。NOTCH2NLC 遺伝子の GGC リピート配列が延長することによって、新たな毒性が獲得された結果、核内封入体が形成されるとともに種々の症状をもたらすと筆者は考えている。Table 1 で示した NIID 症例では、家族性 NIID については全例、孤発性 NIID については遺伝子解析の同意が得られた 56 例について全例で、GGC リピート配列の延長を認めた。また、正常コントロール 225 例の解析では、1 例のみ 61 リピートの例を認めたが、その他の例はすべて 30 リピート以下であった。この 61 リピートの 1 例は、未発症の症例の可能性が排除できていない。現状としては 30 リピートよりも長い状態が NIID の原因となっていると推察されるが、今後さらなる検討が必要である。これらの成果により、NIID を病理学的にかつ遺伝学的に両面から診断することが可能となり、現在は FXTAS などの類縁疾患との鑑別を、より正確に行うことが可能となった。

病理組織学的検討

1968 年に Lindenberg らによって NIID が文献上初めて報告¹⁾されて以後、H&E 所見、電顕所見および免疫染色所見などの病理学的な特徴を根拠として、NIID 症例が報告されている。我々の自検例においても過去の NIID 報告例と同様の病理像を確認している (Fig. 1)。その中には皮膚生検及び剖検の双方で核内封入体を認めた症例も含まれている。さらに、孤発性 NIID および家族性 NIID の各 1 例について、大脳での核内封入体の出現頻度について検討を行ったところ、神経細胞での核内封入体はおおよそ 5% から 30% の範囲で認められた。また、アストロサイトの核内封入体に関しては、10% から 30% の間で認められた。これらの頻度については、孤発性、家族性いずれについても大きな差は認められていない¹⁷⁾。

NIID の病理標本を用いた免疫組織学的な検討についても報告されている。Ubiquitin, p62, SUMO-1 については以前から核内封入体が陽性に染色されるとの報告があるが⁷⁾⁹⁾³⁷⁾、加えて、HSP90³⁸⁾、FUS³⁹⁾、optineurin⁴⁰⁾、SIGMAR1⁴¹⁾ などでも陽性に染色されるとの報告がされている。さらに、NIID の細胞核では、転写、細胞周期などといった様々な細胞プロセスに関与するとされる PML body (Nuclear body) の形態及び分布が、コントロールのサンプルと比較して異なっているとの報告もあり、NIID における神経変性過程のさらなる解明が期待される⁴²⁾。これらの病理学的な NIID の研究に関しては、我が国の研究者が多く貢献していることも特筆すべきである^{5)~11)13)17)29)42)~46)}。一方で、他疾患と臨床診断および病理診断された症例や、循環器疾患等の他疾患で剖検となった症例において、稀に NIID に類似した核内封入体が認められたとの報告もされているため³²⁾⁴²⁾、今後は病理診断に加えて NOTCH2NLC 遺伝子での検討を組み合わせ、NIID の病態解析をより進めていく必要がある。

おわりに

皮膚生検による診断が可能となって以降、NIID 診断例が増加しているが、その多くが、もの忘れの症状に加えて DWI 異常高信号を示した所見によって皮膚生検を検討されるに至っている。しかし、DWI 異常高信号が認められない NIID が報告されていること、また、もの忘れあるいは四肢筋力低下以外の、他の症候を呈する NIID が存在している可能性についても念頭に置いておく必要があることから、今後、小児例を含め、より多くの NIID 例を遺伝学的および病理学的に診断し蓄積し、さらなる NIID の病態解明を進めることが必要である。NIID の発症率は今まで考えられていたよりもはるかに高い可能性があり、白質脳症および末梢神経障害をきたす疾患の鑑別診断として NIID を考慮する必要がある。2019 年度からは、厚生労働省の難治性疾患政策研究事業の一環として、NIID の疾患概念確立および診断基準作成に関する研究班が発足している。数年以内には実臨床の場で活用できるように NIID 診断基準の策定を鋭意進めている⁴⁷⁾。

謝辞：多くの NIID 症例を検討させていただくことで NIID の病態解明を進めることができております。貴重な NIID 症例をご提供いただきました日本全国の多くの先生方に深謝させていただきます。

※著者に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Lindenberg R, Rubinstein LJ, Herman MM, et al. A light and electron microscopy study of an unusual widespread nuclear inclusion body disease. A possible residuum of an old herpesvirus infection. *Acta Neuropathol (Berl)* 1968;10:54-73.
- 2) Oyer CE, Cortez S, O'Shea P, et al. Cardiomyopathy and myocyte intranuclear inclusions in neuronal intranuclear inclusion disease: a case report. *Hum Pathol* 1991;22:722-724.
- 3) Kimber TE, Blumbergs PC, Rice JP, et al. Familial neuronal intranuclear inclusion disease with ubiquitin positive inclusions. *J Neurol Sci* 1998;160:33-40.
- 4) Sung JH. Light, fluorescence, and electron microscopic features of neuronal intranuclear hyaline inclusions associated with multisystem atrophy. *Acta Neuropathol* 1980;50:115-120.
- 5) Funata N, Maeda Y, Koike M, et al. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease: report of a case and review of the literature. *Clin Neuropathol* 1990;9:89-96.
- 6) Liu Y, Mimuro M, Yoshida M, et al. Inclusion-positive cell types in adult-onset intranuclear inclusion body disease: implications for clinical diagnosis. *Acta Neuropathol* 2008;116:615-623.
- 7) Takahashi-Fujigasaki J. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease. *Neuropathology* 2003;23:351-359.
- 8) 曾根 淳, 菱川 望, 田中章景ら. 変性疾患 Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease. *Annual Review 神経* 2007; 2007:175-182.
- 9) Sone J, Tanaka F, Koike H, et al. Skin biopsy is useful for the antemortem diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease. *Neurology* 2011;76:1372-1376.
- 10) Toyota T, Huang Z, Nohara S, et al. Neuronal intranuclear

- inclusion disease manifesting with new-onset epilepsy in the elderly. *Neurol Clin Neurosci* 2015;3:238-240.
- 11) Araki K, Sone J, Fujioka Y, et al. Memory loss and frontal cognitive dysfunction in a patient with adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Intern Med* 2016;55:2281-2284.
 - 12) Sakurai T, Harada S, Wakida K, et al. Sporadic adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease with the main presentation of repeated cerebellar ataxia: a case study. *Rinsho Shinkeigaku* 2016;56:439-443.
 - 13) Morimoto S, Hatsuta H, Komiya T, et al. Simultaneous skin-nerve-muscle biopsy and abnormal mitochondrial inclusions in intranuclear hyaline inclusion body disease. *J Neurol Sci* 2017;372:447-449.
 - 14) Yamada W, Takekoshi A, Ishida K, et al. Case of adult-onset neuronal intranuclear hyaline inclusion disease with negative electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 2017;134:221-226.
 - 15) Yoshimoto T, Takamatsu K, Kurashige T, et al. Adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease in two female siblings. *Brain Nerve* 2017;69:267-274.
 - 16) 徳永隆司, 西村裕之, 立花久大ら. 発症後 10 年以上経過観察し得た神経核内封入体病の 1 例. *神経内科* 2017;86:251-254.
 - 17) Sone J, Mori K, Inagaki T, et al. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Brain* 2016;139:3170-3186.
 - 18) Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A, et al. Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in NOTCH2NLC associated with neuronal intranuclear inclusion disease. *Nat Genet* 2019;51:1215-1221.
 - 19) Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A, et al. Long-read sequencing identifies GGC repeat expansion in human-specific NOTCH2NLC associated with neuronal intranuclear inclusion disease. *Biorxiv* 2019.
 - 20) Martin JB, Banker BQ. Subacute multifocal leukoencephalopathy with widespread intranuclear inclusions. *Arch Neurol* 1969;21:590-602.
 - 21) Patel H, Norman MG, Perry TL, et al. Multiple system atrophy with neuronal intranuclear hyaline inclusions. Report of a case and review of the literature. *J Neurol Sci* 1985;67:57-65.
 - 22) Mayer EA, Schuffler MD, Rotter JI, et al. Familial visceral neuropathy with autosomal dominant transmission. *Gastroenterology* 1986;91:1528-1535.
 - 23) Sung JH, Ramirez-Lassepas M, Mastri AR, et al. An unusual degenerative disorder of neurons associated with a novel intranuclear hyaline inclusion (neuronal intranuclear hyaline inclusion disease). A clinicopathological study of a case. *J Neuropathol Exp Neurol* 1980;39:107-130.
 - 24) Munoz-Garcia D, Ludwin SK. Adult-onset neuronal intranuclear hyaline inclusion disease. *Neurology* 1986;36:785-790.
 - 25) Goutieres F, Mikol J, Aicardi J. Neuronal intranuclear inclusion disease in a child: diagnosis by rectal biopsy. *Ann Neurol* 1990;27:103-106.
 - 26) Kulikova-Schupak R, Knupp KG, Pascual JM, et al. Rectal biopsy in the diagnosis of neuronal intranuclear hyaline inclusion disease. *J Child Neurol* 2004;19:59-62.
 - 27) Sone J, Hishikawa N, Koike H, et al. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease showing motor-sensory and autonomic neuropathy. *Neurology* 2005;65:1538-1543.
 - 28) Wiltshire KM, Dunham C, Reid S, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease presenting as juvenile Parkinsonism. *Can J Neurol Sci* 2010;37:213-218.
 - 29) Sone J, Kitagawa N, Sugawara E, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease cases with leukoencephalopathy diagnosed via skin biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:354-356.
 - 30) Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, et al. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 2005;12:747-758.
 - 31) Hagerman P. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS): pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 2013;126:1-19.
 - 32) Gelpi E, Botta-Orfila T, Bodi L, et al. Neuronal intranuclear (hyaline) inclusion disease and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: a morphological and molecular dilemma. *Brain* 2017;140:e51.
 - 33) Murayama A, Sugaya K, Takai Y, et al, editors. Can we differentiate neuronal intranuclear inclusion disease from fragile X-associated tremor/ataxia syndrome? (abstr). 19th International Congress of Neuropathology; 2018 9.25. 2018; Tokyo.
 - 34) Sone J, Nakamura T, Koike H, et al. Reply: Neuronal intranuclear (hyaline) inclusion disease and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: a morphological and molecular dilemma. *Brain* 2017;140:e52.
 - 35) Okubo M, Doi H, Fukai R, et al. GGC repeat expansion of NOTCH2NLC in adult patients with leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2019;86:962-968.
 - 36) Suzuki IK, Gacquer D, Van Heurck R, et al. Human-specific NOTCH2NLC genes expand cortical neurogenesis through delta/notch regulation. *Cell* 2018;173:1370-1384.e16.
 - 37) Pountney DL, Huang Y, Burns RJ, et al. SUMO-1 marks the nuclear inclusions in familial neuronal intranuclear inclusion disease. *Exp Neurol* 2003;184:436-446.
 - 38) Pountney DL, Raftery MJ, Chegini F, et al. NSF, Unc-18-1, dynamin-1 and HSP90 are inclusion body components in neuronal intranuclear inclusion disease identified by anti-SUMO-1-immunocapture. *Acta Neuropathol* 2008;116:603-614.
 - 39) Mori F, Tanji K, Kon T, et al. FUS immunoreactivity of neuronal and glial intranuclear inclusions in intranuclear inclusion body disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012;38:322-328.
 - 40) Nakamura M, Murray ME, Lin WL, et al. Optineurin immunoreactivity in neuronal and glial intranuclear inclusions in adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Am J Neurodegener Dis* 2014;3:93-102.
 - 41) Miki Y, Mori F, Kon T, et al. Accumulation of the sigma-1 receptor is common to neuronal nuclear inclusions in various neurodegenerative diseases. *Neuropathology* 2014;34:148-158.
 - 42) Nakano Y, Takahashi-Fujigasaki J, Sengoku R, et al. PML nuclear bodies are altered in adult-onset neuronal intranuclear hyaline inclusion disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017;76:585-594.
 - 43) Tateishi J, Nagara H, Ohta M, et al. Intranuclear inclusions in muscle, nervous tissue, and adrenal gland. *Acta Neuropathol*

- 1984;63:24-32.
- 44) Takahashi J, Fukuda T, Tanaka J, et al. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease with polyglutamine-immunoreactive inclusions. *Acta Neuropathol* 2000;99:589-594.
- 45) Mori F, Tanji K, Odagiri S, et al. Autophagy-related proteins (p62, NBR1 and LC3) in intranuclear inclusions in neurodegenerative diseases. *Neurosci Lett* 2012;522:134-138.
- 46) Yokoi S, Yasui K, Hasegawa Y, et al. Pathological background of subcortical hyperintensities on diffusion-weighted images in a case of neuronal intranuclear inclusion disease. *Clin Neuropathol* 2016;35:375-380.
- 47) 難病情報センター. 令和元年度 難治性疾患政策研究事業 研究課題一覧表 [Internet]. 東京:厚生労働省; 2019. [cited 2019 Dec 25]. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/6030#01>

Abstract

Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID)

Jun Sone, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, National Hospital Organization Suzuka National Hospital

Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) is a progressive neurodegenerative disease that had been diagnosed by autopsy until recently, but the number of cases has increased since skin biopsy was reported to be useful in 2011. In 2019, the genetical cause of NIID was identified as the extension of the GGC repeat sequence on the *NOTCH2NLC* gene, and genetic diagnosis became possible. In NIID, there are two groups: a group onset with cognitive dysfunction, and with leukoencephalopathy on head MRI and a high intensity signal at the corticomedullary junction on DWI, and a group with limb weakness. It is necessary to include NIID in the differential diagnosis of leukoencephalopathy and neuropathy, and it is necessary to combine skin biopsy and genetic testing to accurately diagnose of NIID and promote pathological elucidation.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:653-662)

Key words: *NOTCH2NLC*, intranuclear inclusion, skin biopsy, leukoencephalopathy, DWI
