

<教育講演 4—1> 多系統萎縮症の変性のはじまりは神経細胞からかグリア細胞からか

多系統萎縮症—シヌクレインと神経細胞変性—

吉田 真理

(臨床神経 2011;51:838-842)

Key words : 多系統萎縮症, α -シヌクレイン, glial cytoplasmic inclusion (GCI), 神経細胞核内封入体, 神経細胞胞体内封入体

はじめに

多系統萎縮症 (multiple system atrophy : MSA) はオリブ橋小脳萎縮症 (olivopontocerebellar atrophy : OPCA), 線条体黒質変性症 (striatonigral degeneration : SND), シャイ・ドレーガー症候群 (Shy-Drager syndrome : SDS) をふくむ成人発症の孤発性神経変性疾患である。当初 OPCA, SND, SDS は独立した疾患として記載されたが, 臨床像や病理学的な病変分布には共通点があることから, 1969年に Graham と Oppenheimer らはこれらの病態を包括して MSA と総称することを提唱し, 本邦の Takahashi らもほぼ同時期に SDS と OPCA が共通した概念の基に包括される疾患であることを考察している¹⁾。1989年から1990年に Pappe ら, Nakazato らは MSA のオリゴデンドログリアの胞体内に嗜銀性封入体を同定し, OPCA, SND, SDS のサブタイプすべてに共通して glial cytoplasmic inclusion (GCI) が出現することを記載した²⁾³⁾。さらにその後家族性パーキンソン病の遺伝子異常として α -synuclein (α SN) が同定され, Lewy 小体が α SN を構成蛋白とすることに加えて, MSA の GCI の主要な構成蛋白が α SN であることが確認された。MSA は現在パーキンソン病 (Parkinson disease : PD), レヴィー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies : DLB) とともに synucleinopathy の代表的な疾患であり, α SN 陽性の GCI は MSA の病理診断的指標となっている。

オリゴデンドログリアの胞体内に形成される GCI は神経細胞の変性を中心課題としてきたそれまでの考え方に大きな転換を与えた。MSA の病態を考えるうえで GCI 形成の機序解明はきわめて重要な鍵であり, MSA の神経細胞変性は GCI の形成により神経細胞が二次的に障害された結果であるという “primary oligodendroglialopathy” という作業仮説はきわめて魅力的で説得力に富む⁴⁾。一方, “primary oligodendroglialopathy” であるとすると MSA の神経細胞は単純に萎縮消失していくと考えられるかもしれない。しかし神経細胞の胞体内や核内にも封入体が出現していることは Kato らによって早くから指摘されていた⁵⁾。本稿では MSA の病態をこれまでの GCI 中心の視点とともに, 神経細胞自体の変化に注目し

た観点から再考してみたい。

MSA の臨床病理像

Gilman らによる MSA の診断基準では, MSA は自律神経症状をともなうことを基盤とし, 小脳症状が優位となるタイプを MSA-C, (MSA with predominant cerebellar ataxia), パーキンソニズムが主徴をなすタイプを MSA-P, (MSA with predominant parkinsonian features) と亜型分類し, SDS という症候群名は誤用されているとのことで亜型分類から排除している。自律神経障害, 小脳症状, パーキンソニズムに関して診断基準を定め, possible MSA, probable MSA に分類し, definite MSA は線条体・黒質系 (SN 系), オリブ・橋・小脳系 (OPC 系) に神経変性をともなう α SN 陽性 GCI をみとめるものと規定している。

MSA では病理学的に OPC 系と SN 系, 自律神経系に高度な変性がみられる。OPC 系ではオリブ核, 橋核, 小脳 Purkinje 細胞の脱落と横橋線維, 中小脳脚, 小脳白質の有髄線維の脱落, SN 系では被殻, 尾状核, 黒質の細胞脱落, 基底核の有髄線維の脱落があり, 被殻と尾状核では被殻の変性がより優位であり, 被殻と尾状核の変性は背外側部位に優位で, 黒質の細胞脱落とグリオシスも外側優位を示す。黒質の神経細胞脱落は OPC 系, SN 系の変化のいずれにも出現する。自律神経系では脊髄中間質外側核, 第2仙髄 Onuf, 迷走神経背側核などの中枢自律神経系に強い変性をみとめる。最終的には3系統すべてに変性がおよぶが, 3系統の障害順序や程度には症例毎に差異がある。また MSA の病変は中心前回をふくむ運動野や脊髄前角にも広がり示し, 錐体路や脊髄前根の有髄線維の計測では小径線維優位の脱落を示す特徴がある。これは小径有髄線維のオリゴデンドログリアの障害がより優位である結果なのか, あるいは小型神経細胞の軸索がより障害されやすい結果なのか, いずれにせよ MSA の病態を反映している可能性がある。

MSA にみられる α SN 陽性構造物

GCI はオリゴデンドログリアの胞体内にみられる嗜銀性

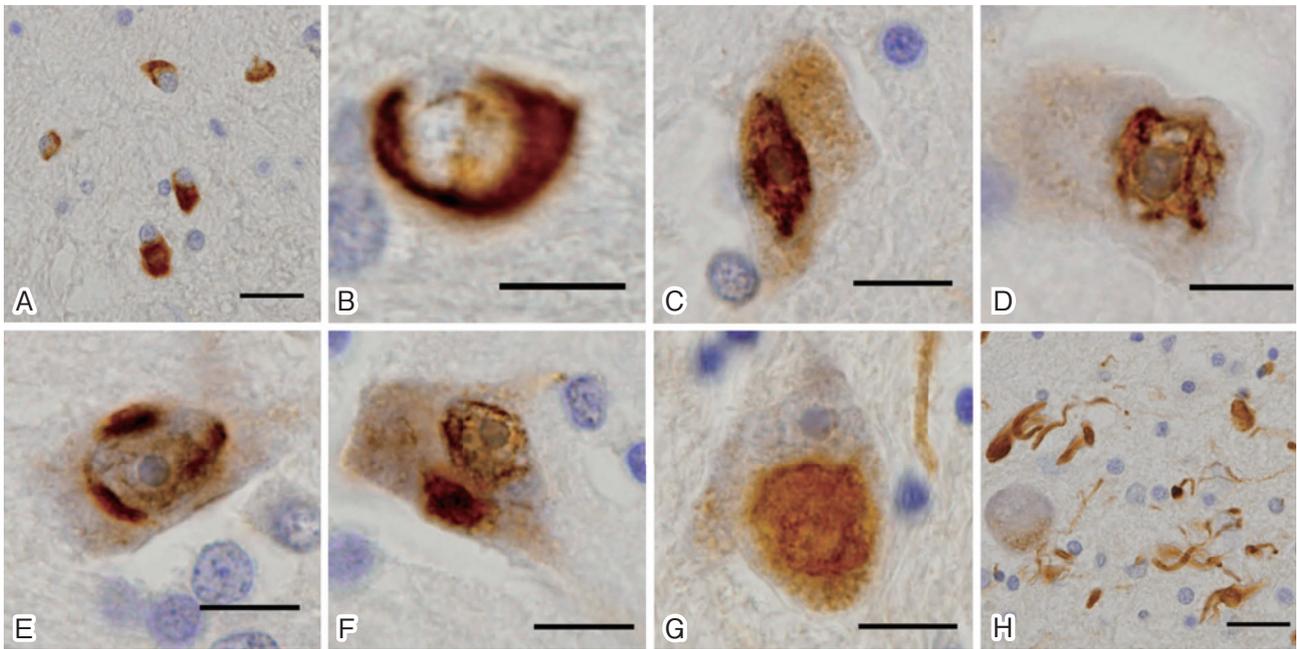


Fig. 1 (A) Glial cytoplasmic inclusions. (B) Glial nuclear inclusion. (C) Diffuse staining of neuronal nucleus and cytoplasm. (D) Neuronal nuclear inclusions. (E) Neuronal nuclear inclusions attached to the nuclear membrane. (F) Diffuse staining of neuronal nuclear and cytoplasmic inclusions. (G) Neuronal cytoplasmic inclusions. (H) Swollen neurites. (A-H) Phosphorylated α -synuclein immunostain. (A) Cerebellar white matter; (B-H) Pontine base. Bar 10 μ m.

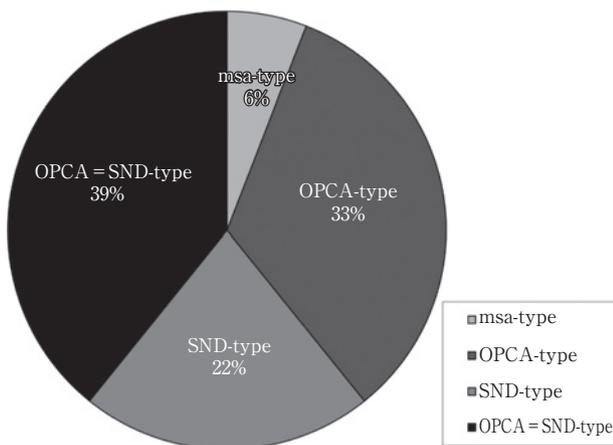


Fig. 2 Pathological phenotypes of 102 autopsied MSA. msa, minimum change of multiple system atrophy; OPC, olivopontocerebellar; OPCA, olivopontocerebellar atrophy; SND, striatonigral degeneration.

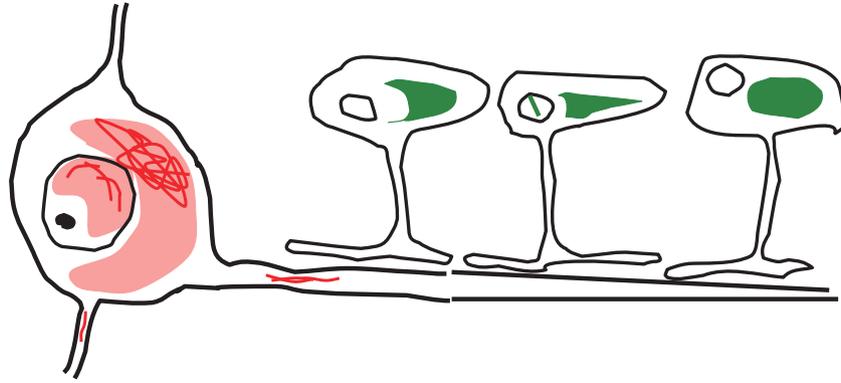
封入体で、免疫染色では α SN、ユビキチン、トランスフェリン、リュウ7などに様々な程度に陽性を示す。超微形態的には径15~30nmのgranule-coated fibrilから構成され、免疫電顕ではこのフィラメントに α SNの免疫原性がみとめられる。GCIは神経細胞脱落の強い領域に多数分布する。橋核、被殻背外側、被殻より程度は軽いが尾状核背外側、淡蒼球、内包前脚・後脚、橋横走線維、中小脳脚、小脳白質、大脳では一次運動野、補足運動野の皮質深層から皮髄境界にかけて多数出現

する。GCIは神経細胞脱落のみられない領域にも広い範囲に少数出現し、GCIの形成自体は脳全体におよび脊髄にもみられる。GCIは神経細胞脱落のまだ乏しい初期から出現し、細胞脱落が高度となった状態でも多数残存して観察され、最終的には何らかの処理過程を経て消失する。

MSAではGCIに加えて、 α SN陽性の神経細胞胞体内封入体(Neuronal cytoplasmic inclusions: NCIs), 神経細胞の核内封入体(neuronal nuclear inclusions: NNIs), オリゴデンドログリアの核内封入体(glial nuclear inclusions: GNIs), さらに変性神経突起(dystrophic neurites: DNs)がみられる(Fig. 1)。

MSA 剖検例 102 例の解析

愛知医科大学加齢医科学研究所の剖検例3,163例(1976年~2006年)の中で病理学的に確定診断されたMSA 102例を病理学的に解析した⁶⁾。死亡時平均年齢 65.5 ± 7.4 歳(47~85歳)、男女比 54 : 48、平均罹病期間 6.9 ± 4.0 年(1~25年)であった。102例中 OPC系病変の強い OPCA-type が 33%、SN系病変の強い SND-type が 22%、OPC系とSN系に同等の変性がみられる OPCA = SND-type が 39% であり、OPC系とSN系両者の変化がきわめて軽度な msa-type が 6% 存在した(Fig. 2)。msa-type は臨床的には自律神経障害が前景で小脳失調やパーキンソニズムがめだたず罹病期間も比較的短いいわゆる SDS に相当する例がふくまれた。OPC系とSN系の障害程度の組み合わせには広いスペクトラムが存在していた



Oligodendroglia: GCIs, GNIs

Neuron: NNIs, NCIs, DNs and diffuse α -synuclein accumulation

Fig. 3 Schema of α -synuclein accumulation in MSA.

In addition of glial cytoplasmic inclusions (GCIs) and glial nuclear inclusion (GNIs), diffuse neuronal α -synuclein accumulation, neuronal nuclear inclusions (NNIs), neuronal cytoplasmic inclusions (NCIs) and dystrophic neurites are observed in early stage of MSA. α -synuclein accumulation in neuron and oligodendroglia might be simultaneously induced under unknown stress. Both the direct involvement of neurons themselves and the oligodendroglia-myelin-axon mechanism may synergistically accelerate the degenerative process of MSA.

が、本邦の剖検例ではOPCA-typeがより多数みられたのに対してOzawaらの欧米100例の検討ではSND-type 34%がOPCA-type 17%より優位であった⁷⁾。Watanabeらの本邦のMSA 230例の臨床解析でもMSA-C 155例に対して、MSA-Pは75例であり小脳症状優位例が多かった⁸⁾。以上の結果から、MSAのphenotypeには臨床的にも病理学的にも人種差が存在することが示唆される。

神経細胞の α SN蓄積

橋核や被殻の萎縮や神経細胞脱落がめだたないMSAの超早期例をGallyas-Braak染色や α SNの免疫染色で観察すると、神経細胞の核内や胞体内に嗜銀性構造物や α SN陽性構造物が多数みられる。GCIsは超早期例にも出現しているが、橋底部の萎縮や横橋線維の脱落はみられない。われわれは神経細胞の変化を確認する目的でMSAの細胞脱落の軽い超早期例から高度に進行した例の橋核の神経細胞数、NNIs、NCIsを定量的に検討した⁹⁾。橋核神経細胞にもっとも早期に観察されるのはNNIsであり、その後NCIsが出現する傾向をみとめた。経時的には神経細胞数の減少とともにNNIs、NCIsも減少を示した。また α SNの線維性封入体とともに核や細胞体には α SNのびまん性染色性が観察され、凝集体形成前の病態を反映している可能性が考えられた。橋核神経細胞の核と胞体には α SN陽性の変化が早期から出現しており、必ずしも多数のGCIsの出現が先行していない状態でも神経細胞自体に α SN凝集の変化が早期から出現している可能性が示唆された。MSAの神経細胞を嗜銀染色や α SNの免疫染色で観察すると線維性のNNIs、NCIsは被殻、黒質や青斑核、脊髄中間質外側核、大脳皮質の錐体細胞、脊髄前角にも観察された。

つまり神経細胞脱落がみられる領域では α SNの蓄積はGCIsのみならず、神経細胞自身にも出現している(Fig. 3)。オリゴデンドログリアはGCIsを形成しつつもしばらく残存している可能性があるのに対して、神経細胞は α SNの蓄積が出現する時期にはすぐに機能障害に陥りまもなく脱落していくのかもしれない。Nishieらは橋核と下オリブ核を検査し、NNIsがNCIsより神経細胞の早期病変であることを報告している¹⁰⁾。

MSAの病態

α SNはヒト成人では生理的に中枢神経前シナプスに豊富に存在しているが、発達期には細胞体に存在しており、 α SNの細胞内局在の変化は神経系の分化と成熟に関与している。 α SNは前シナプスと核膜に存在する蛋白として命名されたが、その後脳内の α SNの大部分は前シナプスにあるとされ核内の存在に関しては否定する報告が相次いだ。しかし最近正常ラットの脳の神経細胞核内の α SNの存在を示す報告やヒト胎児由来幹細胞での α SNの発現実験で核内に α SNが発現する報告がみられ、モノユビキチン化や酸化的ストレスなどのストレス下で核内への α SNの移行が誘導される。 α SNは神経細胞の核内でヒストンのアセチル化を阻害して細胞毒性を発揮する。

これに対してオリゴデンドログリアは胎生期以外には α SNを含有せず、MSAで α SNがオリゴデンドログリアに蓄積する機序に関して、変性ニューロンから能動的に取り込まれる可能性、オリゴデンドログリアに過剰発現する可能性が示唆されていた。

MSAでは早期からミエリンの変化が出現している。オリ

ゴデンドログリアの髄鞘蛋白の構成成分であり MBP と強く結合している p25 α /TPPP (tubulin polymerization promoting protein) はヒトの正常脳では髄鞘に共存しているが、MSA 脳では p25 α と MBP の局在変化がおきている。MSA のオリゴデンドログリア内では p25 α の局在が髄鞘から細胞体内へ移行し細胞体が腫大する。ここに α SN の凝集がおこり封入体 GICs を形成し、同時に髄鞘の MBP が変性して神経細胞変性をおこす。p25 α の局在の変化は MSA のオリゴデンドログリアの早期変化を示している⁴⁾。さらに p25 α は NCIs や NNIs の内部にも確認されている。

おわりに

α SN 陽性オリゴデンドログリアの封入体 GIC は MSA の診断、病態解明の鍵となる構造物である。さらに初期例に確認される神経細胞の核内と胞体内の α SN 陽性構造物は、MSA の病態に神経細胞自体にも一次的变化が出現していることを推測させる。最近の培養細胞やトランスジェニックマウスの知見の蓄積からは様々なストレス下で神経細胞核内にも α SN が誘導されることが示されており、グリア細胞と神経細胞の両者に同期して α SN の出現をともなう変化が出現して、神経系の障害を相乗的に加速している可能性が示唆される (Fig. 3)。筆者らの意見は“primary oligodendroglipathy”⁴⁾ という現在の潮流からは少数意見かもしれない。オリゴデンドログリアと神経細胞両者をともに障害して α SN の凝集をおこす共通したメカニズムの解明が今後の課題である。

文 献

- 1) Takahashi A, Takagi S, Yamamoto K, et al. Shy-Drager syndrome. Its correlation with olivo-ponto-cerebellar atrophy (in Japanese with English abstract). *Rinsho Shinkeigaku* 1969;9:121-129.
- 2) Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclu-

sions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 1989;94:79-100.

- 3) Nakazato Y, Yamazaki H, Hirato J, et al. Oligodendroglial microtubular tangles in olivopontocerebellar atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990;49:521-530.
- 4) Wenning GK, Stefanova N, Jellinger KA, et al. Multiple system atrophy: a primary oligodendroglipathy. *Ann Neurol* 2008;64:239-246.
- 5) Kato S, Nakamura H. Cytoplasmic argyrophilic inclusions in neurons of pontine nuclei in patients with olivopontocerebellar atrophy: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Acta Neuropathol* 1990;79:584-594.
- 6) Yoshida M. Multiple system atrophy: α -synuclein and neuronal degeneration. *Neuropathology* 2007;27:484-493.
- 7) Ozawa T, Paviour D, Quinn NP, et al. The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain* 2004;127:2657-2671.
- 8) Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002;125:1070-1083.
- 9) Sone M, Yoshida M, Hashizume Y, et al. Neuropathological features and a quantitative analysis of neuronal cytoplasmic and neuronal nuclear inclusions in the pontine nucleus of multiple system atrophy (abstr). *Neuropathology* 2005;25:A37.
- 10) Nishie M, Mori F, Yoshimoto M, et al. A quantitative investigation of neuronal cytoplasmic and intranuclear inclusions in the pontine and inferior olivary nuclei in multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004;30:546-554.

Abstract**Multiple system atrophy—synuclein and neuronal degeneration**

Mari Yoshida, M.D.

Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

Multiple system atrophy (MSA) is a sporadic neurodegenerative disorder that encompasses olivopontocerebellar atrophy (OPCA), striatonigral degeneration (SND) and Shy-Drager syndrome (SDS). The histopathological hallmarks are α -synuclein (AS) positive glial cytoplasmic inclusions (GCIs) in oligodendroglia. AS aggregation is also found in glial nuclear inclusions (GNIs), neuronal cytoplasmic inclusions (NCIs), neuronal nuclear inclusions (NNIs) and dystrophic neurites. Reviewing the pathological features of 102 MSA cases, OPCA-type was relatively more frequent and SND-type was less frequent in Japanese MSA cases, which suggested different phenotypic pattern of MSA might exist between races, compared to the relatively high frequency of SND-type in western countries. In early stage of MSA, NNIs, NCIs and diffuse homogenous stain of AS in neuronal nuclei and cytoplasm were observed in various vulnerable lesions including the pontine nuclei, putamen, substantia nigra, locus ceruleus, inferior olivary nucleus, intermediolateral column of thoracic cord, lower motor neurons and cortical pyramidal neurons, in additions to GCIs. These findings indicated that the primary nonfibrillar and fibrillar AS aggregation also occurred in neurons. Therefore both the direct involvement of neurons themselves and the oligodendroglia-myelin-axon mechanism may synergistically accelerate the degenerative process of MSA.

(Clin Neurol 2011;51:838-842)

Key words: multiple system atrophy, α -synuclein, glial cytoplasmic inclusion, neuronal nuclear inclusion, neuronal cytoplasmic inclusion
