

ヒトてんかん病巣におけるグリア細胞の病理組織学的所見

柿田 明美¹⁾

要旨：難治てんかん患者の焦点脳組織にみられる代表的な病型は限局性皮質異形性（focal cortical dysplasia; FCD）である。その皮質・白質にはびまん性のアストロサイトーシスがみとめられる。電子顕微鏡では、後シナプス領域の腫大や再髄鞘化像とともにこれらを取りかこむアストロサイトの突起の束がみとめられた。てんかん病巣では、シナプス、樹状突起、軸索における変性と再生がおこっているものと考えられ、その動的プロセスにアストロサイトやオリゴデンドロサイトが関与している可能性が考えられた。病態形成においてグリア細胞は積極的な役割を担っている可能性がある。

（臨床神経 2014;54:1136-1138）

Key words：てんかん、限局性皮質異形性、アストロサイトーシス、グリア、超微形態

はじめに

近年、難治てんかん患者に対する外科的焦点切除術が広くおこなわれるようになり、神経病理医はそうした脳組織を組織診断する機会が増えた。代表的な組織病型のひとつは限局性皮質異形成（focal cortical dysplasia; FCD）である¹⁾²⁾。そこには発生異常を示唆するさまざまな組織所見が、症例毎にさまざまな程度でみとめられる。しかしながら、全例に共通して観察される所見は一つしかない。それはアストロサイトーシスである¹⁾。この所見は、一般的には、異常な神経興奮ともなうアストロサイトの反応をみているものと解釈されてきたと思う。一方で、最近、てんかん病態の形成においてグリア細胞はもっと積極的な役割を担っているのではないかとの証左も出されるようになった。本稿では、FCDにみられるグリア細胞の組織所見を提示し、またてんかん病態に関連するグリア細胞の役割について最近の知見を整理してみたい。

FCDにおけるグリア細胞の組織所見

FCD組織をGFAPで免疫染色すると、皮質および白質におけるびまん性のアストロサイトーシスが観察された（Fig. 1a, b）。脳表に垂直に伸びる長い線状の突起が多数みとめられることも多い。これらはGFAP- δ やCD44（Fig. 1c）でも標識された。その存在様式は発生期脳におけるradial fiberのそれとも類似している。FCD組織を電子顕微鏡で観察すると、皮質では後シナプス領域の腫大とともに、これらを取り巻くアストロサイトの突起の束が観察された（Fig. 1d）。白質では複数のほだかの軸索を薄い髄鞘が取り巻いている像（Fig. 1e）、つまり髄鞘の脱落とその後の再髄鞘化を示唆する所見がみとめられ、その周囲にもアストロサイトの突起が観察された。このよう

にFCDにおいては、シナプス、樹状突起、軸索における変性と再生がおこっているものと考えられ、その動的プロセスにアストロサイトやオリゴデンドロサイトが関与している可能性が考えられた。きわめてまれながら、生前にてんかんの既往がまったくなかった患者の剖検脳に、偶然、FCDと区別できない限局性変化をみとめることがある。しかしながらその組織にはてんかん焦点とは顕著にことなる所見がみとめられた。それはアストロサイトーシスを欠くことである¹⁾。

てんかんとグリア、その障害

てんかん焦点では神経細胞の活動電位発生にともない細胞外 K^+ 濃度が上昇する。この際、 Na^+/K^+ ポンプの活性化は緩徐であることから、同ポンプの働きだけではこの濃度勾配は緩衝できない。この細胞外 K^+ 濃度が高い状態を正常化する機序にはアストロサイトが関与している³⁾⁴⁾。すなわち、アストロサイトは内向き整流 K^+ チャネル（Kir4.1）を介して細胞外から K^+ を胞体内に流入させ細胞外 K^+ 濃度上昇を抑制する。この際、アストロサイトにはAQP4チャネルを介した水分子も流入する。もし K^+ のみが流入すると、細胞内の K^+ 濃度が一気に上昇するため、あたかも細胞内外の不均衡が解消されたかに見えてしまうためである。また、アストロサイトはギャップ・ジャンクション（GJ）によって互いに結合した合胞体を形成している。細胞内に取り込まれた K^+ はGJを介して隣接するアストロサイトにつぎつぎと拡散し、細胞外 K^+ 濃度が低い領域に達するとKir4.1チャネルを介して細胞外に放出されるという³⁾。また、オリゴデンドロサイトもアストロサイトとの間に異種間GJを介したバングリア合胞体を形成している。白質でも、軸索興奮によって生じた細胞外 K^+ 上昇はアストロサイトを介して緩衝されるという³⁾。実際、

¹⁾ 新潟大学脳研究所〔〒951-8585 新潟県新潟市中央区旭町通1番町〕
（受付日：2014年5月24日）

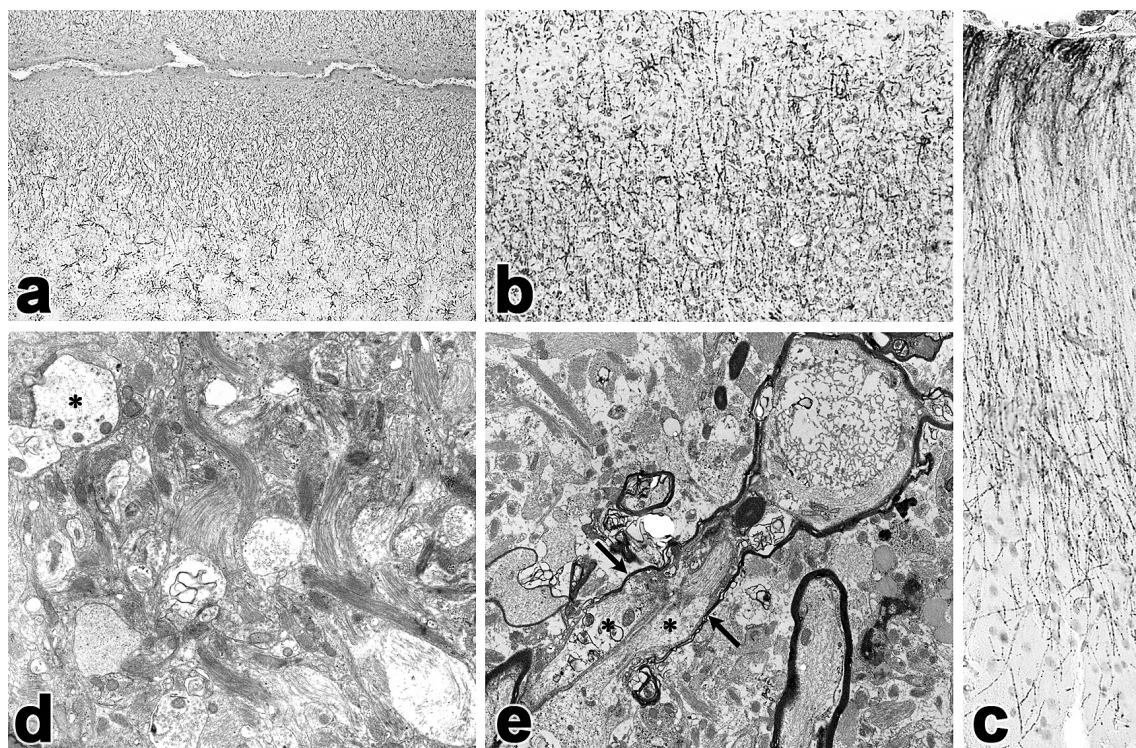


Fig. 1 Light and electron micrographs of tissue taken from patients with focal cortical dysplasia.

a, b: Immunohistochemistry using an antibody against glial fibrillary acidic protein demonstrating prominent astrocytosis in the cortex (a) and subcortical white matter (b). c: Fine, long processes attaching the pial surface of the cortex. Immunohistochemistry with a CD44 antibody. d, e: Ultrastructural features of the cortex (d) and white matter (e). d: An area with a conspicuous accumulation of astrocytic processes. Note dilatation of the postsynaptic dendrite (asterisk). e: Two longitudinally cut axons (asterisks) entering a single, thin myelin sheath (arrows).

この機能障害が生じるとてんかん原性が高まることが知られている^{3)~5)}。AQP4 ノックアウト・マウス (*Aqp4*^{-/-})⁵⁾ や Kir4.1 コンディショナル・ノックアウト・マウス⁴⁾ では異常興奮をひきおこす表現型が惹起される。ヒト Kir4.1 遺伝子 (*KCNJ10*) 突然変異によって、てんかん、運動失調、感音性難聴、精神遅滞を示す EAST/SeSAME 症候群が生じる³⁾⁴⁾。

シナプス前神経細胞の活動電位はグルタミン酸を放出させ、後シナプスの AMPA, NMDA 受容体を活性化する。この際、細胞外に放出されたグルタミン酸は、EAAT1 (GLAST), EAAT2 (GLT-1) トランスポーターを介してアストロサイトに取り込まれる。グルタミン酸はアストロサイト内にあるグルタミン合成酵素 (GS) によってグルタミンに変換される。グルタミンは抑制性伝達物質 GABA の基質として使われるため、反応性アストロサイトにおける GS 機能不全は GABA 産生不足をひきおこす⁴⁾。この GS の発現低下は、発作間歇期における細胞外グルタミン酸濃度上昇をひきおこし、自らの脱分極によって更にグルタミン酸を細胞外に放出することになり、神経細胞の同期発火を誘発するという³⁾。グルタミン酸の他に、D-serine, ATP などグリアから放出される物質が細胞外興奮状態を制御するとして、“gliotransmitters”として

その役割が検討されているものもある⁴⁾⁶⁾。アストロサイトから放出された ATP はアデノシンに分解される。アデノシンは A1 受容体を刺激し興奮抑制作用を示す、いわば内因性の抗痙攣物質であることが知られている⁷⁾。

臨床生理学的に、てんかん焦点ではグリア由来の脳電位 (DC 電位) が神経細胞発火による高周波律動 (HFOs) に先行することが観察されている⁸⁾。

このようにてんかん原性に関するグリア細胞の役割について、近年、多くの知見が報告されてきている。

最後に

複雑系機能疾患であるてんかん病態をより知るためには、グリア細胞にも着目した、形態、分子、生理学などの集学的アプローチと統合的解析が必要であろう。

※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) Kakita A, Kameyama S, Hayashi S, et al. Pathologic features of dysplasia and accompanying alterations observed in surgical specimens from patients with intractable epilepsy. *J Child Neurol* 2005;20:341-350.
- 2) Kakita A. Surgical pathologic features of cerebral cortical lesions taken from 600 patients with intractable epilepsy. *Brain Dev* 2013;35:793-801.
- 3) 丸 栄一, 浦 裕之. グリアとてんかん焦点. *Epilepsy* 2014; 8:23-28.
- 4) Devinsky O, Vezzani A, Najjar S, et al. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends Neurosci* 2013;36:174-184.
- 5) Binder DK, Nagelhus EA, Ottersen OP. Aquaporin-4 and epilepsy. *Glia* 2012;60:1203-1214.
- 6) Hamilton NB, Attwell D. Do astrocytes really exocytose neurotransmitters? *Nat Rev Neurosci* 2010;11:227-238.
- 7) Boison D. Adenosine dysfunction in epilepsy. *Glia* 2012;60:1234-1243.
- 8) Kanazawa K, Matsumoto R, Imamura H, et al. Intracranially recorded ictal direct current shifts may precede high frequency oscillations in human epilepsy. *Clin Neurophysiol*, in press.

Abstract

Histopathologic features of glia in human epileptogenic brain lesionsAkiyoshi Kakita, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Brain Research Institute, University of Niigata

Focal cortical dysplasia is a common pathologic background observed in surgical specimens taken from patients with intractable epilepsy, where various types and degrees of dysplastic features were observed in various combinations. Prominent astrocytosis in the cortex and white matter was commonly evident. An ultrastructural investigation revealed dilatation of the postsynaptic dendritic spines and shafts in the cortex and features indicating the occurrence in the white matter of demyelination followed by remyelination. Thus, with regard to the epileptogenic lesions, although dysplastic changes constitute the pathogenetic basis, the overlapping subsequent degenerative process involving synapses, dendrites, and axons might contribute to the development of epileptogenic processes. Glia might also actively participate in the development of the pathogenesis of epilepsy.

(Clin Neurol 2014;54:1136-1138)

Key words: epilepsy, focal cortical dysplasia, astrocytosis, glia, ultrastructure