

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））

神経フェリチン症の実態調査と診断基準の構築に関する研究班

（分担）研究報告書

神経フェリチン症の臨床と診断指針作成

研究分担者：山脇 健盛

広島大学大学院 脳神経内科学 准教授

研究要旨

神経フェリチン症の文献考察を行い、診断指針作成を試みた。本診断指針をもとに全国アンケート調査を行ったところ、15例の疑い例が集積された。臨床像についてもこれまでの欧米での報告と同様と考えられる。

A.研究目的

中枢神経に鉄が蓄積する変性疾患は、(NBIA:neurodegenerative disorders with brain iron accumulation) と呼ばれ、1922年に Hallervorden と Spatz により報告された Hallervorden-Spatz 病（最近では、PKAN(pantothenate kinase-associated neurodegeneration)と呼ばれる)を嚆矢とし、PKAN の他に、遺伝性無セルロプラスミン血症、乳児神経軸索ジストロフィー、そして神経フェリチン症が含まれる[1]。同じNBIAでもこれらの疾患では、臨床症候、画像所見、病理所見、いずれも大きく異なる。

神経フェリチン症は、脳に鉄とフェリチンが沈着する常染色体優性の遺伝性疾患である。2001年に Curtis らにより、原因としてフェリチンL鎖遺伝子異常が報告され[2]、これまで7つの病因

遺伝子変異がみついている[3]。このうち2つは日本の家系である[4][5]。振戦、舞踏運動やジストニアなどの不随意運動を主体とすることが多いが、小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害を呈するものもある。一般に発症後は進行性の経過をとる。剖検例も少なく診断基準もないことから、臨床医の理解は低く、他疾患と誤診され加療される症例も少ない。

今回まず診断指針を作成し、アンケート調査によりまずわが国における本症の頻度、臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。そしてこれらの結果が将来の本症の治療開発の基盤となることを期待する。

B.研究方法

1. これまでの内外における文献を検討し, まず神経フェリチン症の診断指針作成を行った.

2. さらに診断指針の妥当性について意見を集めるべく, 全国の神経内科および脳神経外科施設にアンケート調査を行うとともに本疾患の症例集積を行った. また, 集積症例の臨床的特徴, 画像的特徴, 検査所見等の集約を行い, 本邦における疫学の基礎資料とした.

アンケートは下記の項目について施行した.

1. 診療科
2. 神経フェリチン症と考えられる症例の経験の有無
3. 各例において
 - ・ 性別
 - ・ 発症年齢
 - ・ 初発症状
 - ・ その他の症候
 - ・ 血液検査
 - ・ 脳脊髄液所見
 - ・ MRI 所見
 - ・ 治療
5. 診断指針に関する意見

アンケート送付先は, 下記の施設である.

- ・ 日本神経学会関連施設 (教育施設, 准教育施設, 教育関連施設)

716 施設

- ・ 日本神経放射線学会会員施設

403 施設

上記合計 1,119 施設

(倫理面への配慮)

過去の論文報告例をサーベイし検討をすることに関しては, 倫理的問題はない.

作成した診断指針を用いて, 全国の関連施設に個々の症例に関してその妥当性を問うアンケートは, 厚生労働省疫学研究に関する倫理指針, 臨床研究に関する倫理指針に沿って施行した. 診断指針を完成させるための検討であるため, その内容は, 患者個々の個人情報が必要とするものではなく, 主治医に対して, 提唱した診断基準に当てはまる症例があるか, またすでに神経フェリチン症と診断された症例が, 診断指針にあてはまるかといった, 指針自体の妥当性調査であり, 上記指針の「インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則」に従って施行できる内容であり, 倫理的問題はない. また患者個々へのアンケートは施行していない.

C.研究結果

1-1. 文献報告例の検討

神経フェリチン症は, 脳に鉄やフェリチンが蓄積する常染色体優性の遺伝性疾患で, 2001年に Curtisらにより, 原因としてフェ

リチンL鎖遺伝子異常が報告され、これまで7つの病因遺伝子変異がみつまっている。うち2つはわが国からの報告である。

成人発症であり、発症年齢は20～40歳代（平均39歳）が多いが、10歳から63歳まで報告がある。

臨床症候の主体となるのは、錐体外路症状で、舞踏運動で発症し、ジストニアを呈するようになることが多い。固縮などのパーキンソニズムを呈する例もある。構音障害は特徴的な症状のひとつで、ジストニアや、口舌ジスキネジアによるものと考えられる。失調や錐体路徴候を呈することもある。認知機能は比較的保たれるが、進行すると障害される。

進行は比較的ゆっくりで、10年単位で進行していくことが多い。

これまで、7つのフェリチンL鎖遺伝子異常が報告されているが、同じ遺伝子異常では、症候や進行は概ね類似する。

1-2. 診断指針の作成

文献的検討から、これまで神経フェリチン症として報告されてきた例のほとんどは、錐体外路徴候（不随意運動）を主徴とし、その特徴としては、振戦、舞踏運動、ジストニアである。なかに、小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害を呈する例がある[1][3]。

頭部MRIでは、T2強調画像またはFLAIR画像で、大脳基底核に、中心が高信号で、周囲が低信号の病変を認め、周囲の低信号は、T2*強調画像または磁化率強調画像(SWI)においてより明瞭となる[6]。病理所見では、神経細胞やグリア細胞内にフェリチンの沈着を認める[7]。その他、血清フェリ

チン値が低値を示すことが多い。最終的には遺伝子診断が必要である。

神経フェリチン症の診断指針（試案）

概念：神経フェリチン症は、フェリチン軽鎖遺伝子変異により、変異フェリチンと正常フェリチンからなる封入体が、神経細胞やグリア細胞を中心に蓄積し、多彩な錐体外路徴候、錐体路徴候、認知障害な多彩な神経症候を長期にわたり認める。頭部MRIで両側基底核の変性所見（添付図）（特に病期が進行すると嚢胞性変化を来す）が特徴的である。

臨床症候

1. 振戦、小脳失調、錐体路徴候、錐体外路徴候、認知障害を認める。
2. 20歳代から発症することがある。（一部10歳代での発症もある。）
3. 1.の症状は、数十年にわたり、緩徐に、様々な程度で出現する。
4. 家族歴があることがあるので、慎重に確認する。

画像診断

1. 頭部MRIのT2強調画像で、大脳基底核に中心が高信号、周囲が低信号の病変を認め（2例の参考画像を呈示しました）、周囲の低信号病変はT2*強調画像あるいは磁化率強調画像(SWI)で明瞭となることがある。（→パントテン酸キナーゼ関連神経変性症に含まれるNBIA1などと異なり、神

経フェリチン症では淡蒼球，被殻，視床，歯状核など広範に低信号となることが多いとされています）。

（参考：頭部 CT だけしか施行できない場合，基底核に対称性の低吸収域を認めることが考えられます。）

病理診断

1. 神経病理学的にフェリチンの神経細胞内，グリア細胞内，神経細胞内での沈着を確認する。

遺伝子診断

1. フェリチン軽鎖遺伝子変異が確認できればほぼ確定できる。

その他

1. 血清フェリチン値の低下（文献的には 20 ng/ml 以下となっている可能性が高い）。

2. ヘモグロビン値，血清鉄は正常であることが一般的である。

1-3. アンケート結果

下記の施設より回答を得た。

・日本神経学会関連施設（教育施設，准教育施設，教育関連施設）

716 施設中 241 施設

（回収率 33.7%）

・日本神経放射線学会会員施設

403 施設中 82 施設

（回収率 20.3%）

計 1,119 施設中 323 施設

（回収率 28.9%）

神経フェリチン症確定，または疑い例

・神経内科施設 11 例（2 例は既報告）

・神経放射線施設 4 例

計 15 例が集積された。

D. 考察

今回のアンケート調査では，全体の回収率は 28.9%（平成 25 年 3 月 14 日現在），神経内科施設では 33.7%（同），神経放射線科施設では 20.3%（同）であった。前年度に我々が行った「脳表ヘモシデリン沈着症」に関するアンケート調査では，神経内科施設からは，40.3%と比較的高い回収率であった[8]が，今回はそれよりはかなり低い回収率となった。その理由として，ひとつには締め切りまでの期間が今回短かったことがあげられる。現在も回答が届いていることもあり，最終的な回収率はもう少し高いものと思われる。また，脳表ヘモシデリン沈着症に比べ，疾患認知度がかなり低いことも挙げられる。神経フェリチン症は，わが国では，まだ 2 家系が報告されているに過ぎず，時々症例報告等でみられる脳表ヘモシデリン沈着症に比べ，神経内科医の中でも認知度はかなり低いと考えられる。神経放射線医の中でも同様と思われる。

神経フェリチン症では，不随意運動や構音障害が比較的頻度が高く，小脳失調，錐体路徴候，認知機能障害等がみられる例もあるが，いずれの症候も疾患特異的なものでなく，臨床症状のみからの判断は困難である。やはり，画像所見，血液検査，家族歴等からの総合的な判断が必要であり，最終的には，遺伝子により確定する。

今回のアンケートで、神経フェリチン症確定または、疑い例は、既報告の2例を含め15例が集積された。現在、これらの例の臨床症候、画像所見、検査所見について検討中であり、可能性が高い例においては、今後遺伝子診断も行う予定である。

E. 結論

神経フェリチン症の診断指針を作成し、アンケート調査を実施した。アンケート調査で得られた症例について、今後さらに検討を加える予定である。

[参考文献]

1. Lehn A, Boyle R, Brown H, et al. Neuroferritinopathy. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:909-915.
2. Curtis ARJ, 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.
3. 太田恵美子. ニューロフェリチノパチーの臨床. *臨床神経* 2012;52:951-954.
4. Ohta E, Nagasaka T, Shindo K, et al. Neuroferritinopathy in a Japanese family with a duplication in the ferritin light chain gene. *Neurology* 2008;70(Pt 2):1493-1494.
5. Kubota A, Hida A, Ichikawa Y, et al. A novel ferritin light chain gene mutation in a Japanese family with neuroferritinopathy: Description of clinical features and implica-

tions for genotype-phenotype correlation. *Movement Dis* 2009;24:441-445.

6. 高尾昌樹. 脳表ヘモシデリン沈着症と Neuroferritinopathy の神経病理. *臨床神経* 2012;52:959-961.

7. 百島祐貴. 鉄沈着をきたす疾患の画像診断. *臨床神経* 2012;52:955-958.

8. 高尾昌樹、百島祐貴、山脇健盛. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 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年度総合研究報告書

G. 研究発表 (2011/4/1~2012/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

1. Ogawa A, Yamazaki Y, Nakamori M, Takahashi T, Kurashige T, Hiji M, Nagano Y, Yamawaki T, Matsumoto M. Characterization and distribution of adaptor protein containing a PH domain, PTB domain and leucine zipper motif (APPL1) in Alzheimer's disease hippocampus: an immunohistochemical study. *Brain Res* 2013;1494:118-124.
2. Sakurai K, Nishio M, Yamada K, Shimohira M, Ozawa Y, Matsukawa N, Oguri T, Ueki Y, Tohyama J, Yamawaki T, Shibamoto Y. Comparison of the radioisotope cisternography findings of spontaneous intracranial hypotension and iatrogenic cerebrospinal fluid leakage focusing on

- chronological changes. *Cephalalgia* 2012;32:1131-1139.
3. Kurashige T, Takahashi T, Yamazaki Y, Hiji M, Izumi Y, Yamawaki T, Matsumoto M. Localization of CHMP2B-immunoreactivity in the brainstem of Lewy body disease. *Neuropathology* 2012 Sep 19 [Epub]
 4. Nakamori M, Takahashi T, Yamazaki Y, Kurashige T, Yamawaki T, Matsumoto M. Cyclin-dependent kinase 5 immunoreactivity for granulovacuolar degeneration. *Neuroreport* 2012;23:867-872.
 5. Sakurai K, Miura T, Sagisaka T, Hattori M, Matsukawa N, Mase M, Kasai H, Arai N, Kawai T, Shimohira M, Yamawaki T, Shibamoto Y. Evaluation of luminal and vessel wall abnormalities in subacute and other stages of intracranial vertebrobasilar artery dissections using the volume isotropic turbo-spin-echo acquisition (VISTA) sequence: A preliminary study. *J Neuroradiol* 2013;40:19-28.
 6. Oguri T, Hattori M, Yamawaki T, Tanida S, Sasaki M, Joh T, Matsukawa N, Ojika K. Neurological deficits in a patient with selenium deficiency due to long-term total parenteral nutrition. *J Neurol* 2012;259:1734-1735.
 7. Kono T, Ohtsuki T, Hosomi N, Takeda I, Aoki S, Sueda Y, Ishihara K, Nakamura T, Yamawaki T, Matsumoto M. Cancer-associated ischemic stroke is associated with elevated D-dimer and fibrin degradation product levels in acute ischemic stroke with advanced cancer. *Geriatr Gerontol Int* 2012;12:468-474.
 8. 山脇 健盛. 脳表へモジデリン沈着症の臨床. *臨床神経* 2012;52:947-950.
 9. 梅本 勇基, 上野 弘貴, 原 直之, 中村 毅, 大槻 俊輔, 柳瀬 哲至, 山脇 健盛, 松本 昌泰. 多発性巨大軟部腫瘍を認めた脳腱黄色腫症の1例. *日本内科学会雑誌* 2012;10:1397-1400.
 10. 山脇健盛. 多系統萎縮症. *Clin Neurosci* 2012;30:835-837.
 11. 櫻井圭太, 徳丸阿耶, 山脇健盛. 肥厚性硬膜炎の画像診断. *神経内科* 2012;76:431-438.
 12. 中森正博, 山脇健盛. 三叉神経障害と numb-chin 症候群. *Clin Neurosci* 2012;30:556-557.
2. 学会発表
 1. 山脇健盛. 脳表へモジデリン沈着症の臨床. シンポジウム, 鉄と神経疾患. 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012.05.22-25.
 2. 山脇健盛. 脳表へモジデリン沈着症の臨床. 教育講演. 第11回釧路ニューロサイエンスワークショップ, 釧路, 2012.07.7-8.
 3. 竹田育子, 高橋哲也, 山崎 雄, 倉重毅志, 中森正博, 山脇健盛, 松本昌泰. 新規 type2 筋線維マーカーとしての LRP6 の同定. 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012.05.22-25.

4. 杉本太路, 越智一秀, 上野弘貴, 永野義人, 中村 毅, 細見直永, 高橋哲也, 大槻俊輔, 山脇健盛, 郡山達男, 松本昌泰. 神経超音波検査による脱髄型 CMT と CIDP の神経肥厚の相違に関する検討. 第 53 回日本神経学会総会, 東京, 2012.05.22-25.
5. 倉重毅志, 高橋哲也, 山崎 雄, 永野義人, 中村 毅, 有広光司, 山脇健盛, 松本昌泰. 縁取り空胞を伴うミオパチーにおいて ESCRT 関連蛋白 CHMP2B は診断に有用である. 第 53 回日本神経学会総会, 東京, 2012.05.22-25.
6. 高橋哲也, 山崎 雄, 小川あかり, 倉重毅志, 日地正典, 永野義人, 山脇健盛, 松本昌泰. アルツハイマー病脳において観察される perisomatic granules は APPL1 陽性である. 第 53 回日本神経学会総会, 東京, 2012.05.22-25.
7. 中森正博, 高橋哲也, 山崎 雄, 倉重毅志, 山脇健盛, 松本 昌泰. 剖検脳における顆粒空胞変性と Cyclin-dependent kinase5(CDK5)の免疫組織学的検討. 第 53 回日本神経学会総会, 東京, 2012.05.22-25.

H.知的財産権の出願・登録状況(

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））

神経フェリチン症の実態調査と診断基準の構築に関する研究班

（分担）研究報告書

神経フェリチン症の画像診断

研究分担者 百島 祐貴

慶應義塾大学医学部・放射線診断科 講師

研究要旨

本研究班の主要な目標である神経フェリチン症の診断基準案の作成，ならびに診断支援を行うことを目的として，過去の報告例ならびに協力施設の症例を系統的に検討することにより，本疾患の診断に至適な検査法，ならびに特徴的な画像所見を検討した．神経フェリチン症の画像診断においては，頭部 MRI，特に T2 強調画像，T2*強調画像が必須であること，早期より特徴的な所見が認められるが，いくつかの関連疾患との鑑別診断が必要であると考えられた．

A. 研究目的

神経フェリチン症に特徴的な画像所見を明らかにし，診断基準の構築，診断支援に必要な画像検査の方法，画像所見を検討する．

B. 研究方法

1. 神経フェリチン症に関する過去の報告例，ならびに協力施設の症例を解析し，本疾患に特徴的な画像所見を明らかにする．
2. 上記に基づき，診断基準を構築するにあたって必要な画像検査の方法，画像所見を提示する．

（倫理面への配慮）

本研究は，過去の論文報告例の検討，あるいは通常の臨床検査の一部として施行された画像検査データを後視的に検討するものであるため，被検者(患者)への身体的不利益はない．協力施設の症例の診断支援にあたっては，被検者の個人情報，診療情報については，通常の診療情報と同様に，細心の注意をはらって管理し，本研究に使用する場合は，氏名，ID 番号など，個人を特定できる情報を削除し，診断に必要な画像情報のみを含むデータを使用した．

C. 研究結果

1. 神経フェリチン症の画像所見

神経フェリチン症では、脳実質内の複数箇所
にフェリチンが沈着するが、フェリチン
に含まれる鉄原子による磁化率効果のため、
T2 強調画像、T2*強調画像で病変部位に低
信号が認められる(写真 1)。病変の分布は、
大脳基底核(淡蒼球、線条体)、黒質・赤核、
視床、小脳歯状核、大脳皮質などが知られ
ており、いずれも原則として両側対称性の
分布を示す[1-4]。

これらの所見は、病初期より認められ、臨
床症状が明らかとなる以前に認められる場
合も報告されている[2]。

病期が進行すると、これらの病変に嚢胞変
性が出現し、しばしば大嚢胞をつくる(写真
2)。この所見は淡蒼球に多いが、他の部位
の病変にも認められる[2]。

神経フェリチン症の類縁疾患であるパント
テナーゼキナーゼ関連神経変性疾患
(PKAN)では、T2 強調画像において淡蒼球
の低信号の中心部に高信号を認める、いわ
ゆる Eye of the tiger sign の所見が特徴的と
されているが、神経フェリチン症におい
てもこれが認められることがある(写真
3)[2-5]。

2. 鑑別診断

Neurodegeneration with brain iron
accumulation(NBIA)と総称される一群の疾
患は、いずれも遺伝子変異により脳内に鉄
沈着を来す疾患で、臨床所見、画像所見
ともに共通する部分があり、鑑別診断とし
て重要である。NBIA に分類される疾患と
しては、神経フェリチン症の他、パントテ
ナーゼキナーゼ関連神経変性疾患、無セル
ロプラスミン症、乳児神経軸索異栄養症な
どがあげられる[6]。

NBIA に共通する画像所見は、MRI の T2 強
調画像、T2*強調画像における低信号で、そ
の分布は前述した神経フェリチン症と同様
である。神経フェリチン症に最も特徴的と
考えられる画像所見は、前述の大嚢胞形成
で、ほぼ特異的である[2,5]。

淡蒼球の Eye of the tiger sign は PKAN では
ほぼ全例に認められる特徴的な所見である
が、神経フェリチン症でも 10%程度に認め
られる。しかし、PKAN では線条体に低信
号をみることが少ないことが鑑別の参考と
なる[2,6]。

無セルロプラスミン症の画像所見の報告は
少ないが、嚢胞形成が見られないことを除
くと神経フェリチン症に類似しており、画
像所見のみでは鑑別が難しい可能性がある
[2,6]。

3. MRI 撮像法

神経フェリチン症では、フェリチンに含ま
れる鉄原子の T2 緩和効果により T2 強調画
像で低信号となるが、その性質上 T2*強調
画像の方がより明瞭な低信号となる。標準
的な T2*強調画像としては、Gradient echo
法 (Field echo 法)が用いられる[7,8]。近年開
発された磁化率強調画像

(Susceptibility-weighted imaging, SWI)は、磁
化率効果による位相の変化を利用するとと
もに、画像処理を加えて、磁化率効果を強
調する MRI 撮像法であり、従来の T2*強調
画像よりもさらに鋭敏で、より明瞭な低信
号として描出することができる[9]。

このほか、拡散テンソル MRI など新しい撮
像法の有用性も報告されているが、まだ臨
床的意義については判断できない[10]。

現在臨床に供されている標準的な MRI 装置
の静磁場強度は 1.5T(テスラ)であるが、最

近は 3.0T 装置も普及しつつある。T2 緩和時間、T2*緩和時間は、MRI 装置の静磁場強度に依存して短縮するため、静磁場強度が大きいほど、神経フェリチン症の低信号は明瞭となる[7,8].

D. 考察

NBIA に分類される多くの疾患では、脳 MRI の T2 強調画像、T2*強調画像における両側対称性、多発低信号が特徴的とされる。このうち最も特異性が高いのは、PKAN における Eye of the tiger sign で、原則として全例に認められる[6]。これ以外の所見にてについては疾患間の重複が多く必ずしも特異的とはいえないが、神経フェリチン症については大きな嚢胞形成が認められればほぼ特異的と言える[2,5]。神経フェリチン症の約 10%に Eye of the tiger sign が認められるとの報告があるが[2]、嚢胞変性は病期の進行とともに明らかとなることから、この報告例は嚢胞形成の初期段階である可能性も考えられる。

従って、神経フェリチン症あるいは関連疾患を疑う場合は、頭部 MRI 所見が重要な役割を果たすが、特に鉄沈着に鋭敏な、T2*強調画像を撮影に含めることが重要と考えられる。多くの施設においては、T2*強調画像は頭部 MRI のルチーン撮影法には組込まれていないのが一般的であるため、本疾患の診断にあたっては、これを積極的に明記することが推奨される。

MRI 装置の静磁場強度については、鉄沈着による磁化率効果が大きい高磁場装置が望ましいが、通常使用されている 1.5T 以上の装置であれば、実用上問題ないと考えられる。ただし、一部の施設で使用されている 0.2~0.5T 装置による検出感度については、

過去の報告がなく、自験例もないことからその適否については不明で、今後の検討課題である。

通常の T2*強調画像よりもさらに鉄沈着に対する感度が高い磁化率強調画像については、これによる NBIA あるいは神経フェリチン症への適用に関するまとまった報告がないが、類似の病態である脳表ヘモシデリン沈着症における検討から有用性が高いと考えられ[11]、今後の検討課題とする。

E. 結論

1. 神経フェリチン症の画像所見は、脳 MRI の T2 強調画像、T2*強調画像における、脳内多発低信号が特徴的であり、病初期より認められる。
2. 特に、病期の進行と共に出現する鉄沈着部位における大嚢胞形成は本症に特異性が高い。
3. NBIA に分類される他疾患も類似の所見を示すものが多く、臨床所見とあわせ鑑別が必要である。
4. MRI 撮影にあたっては、静磁場強度 1.5T 以上の装置を使用し、T2*強調画像を含めることが重要である。低磁場装置の使用、磁化率強調画像の有用性については今後の検討を待つ必要がある。

[参考文献]

1. Schipper HM. Neurodegeneration with brain iron accumulation — Clinical syndromes and neuroimaging. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:350–360
2. McNeill A, et al. T2* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology* 2008;70:1614-1619

3. McNeill A, et al. Progressive brain iron accumulation in neuroferritinopathy measured by the thalamic T2* relaxation rate. *Am J Neuroradiol* 2012;33:1810-1813
4. Hayflick SJ, et al. Brain MRI in neurodegeneration with brain iron accumulation with and without PANK2 mutations. *Am J Neuroradiol* 2006;27:1230-1233
5. 太田恵美子他. ニューロフェリチノパチーの臨床. *臨床神経* 2009;49:254-261
6. Kalman B, et al. An international registry for neurodegeneration with brain iron accumulation. *Orphanet J Rare Dis* 2012, 7:66 (<http://www.ajrd.com/content/7/1/66>)
7. 藤原広和, 百島祐貴. 鉄沈着の画像診断. *神経内科* 2010;73:110-116
8. 百島祐貴. MRI T2*強調画像の原理. *神経内科* 2008;69:232-235
9. 井田正博, 菅原俊介. Susceptibility-weighted imaging と脳血管障害. *神経内科* 2008;69 : 251-260
10. Shaha SO, et al. Late-Onset Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation with Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging. *Case Rep Neurol* 2012;4:216-223

11. 高尾昌樹他. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 脳表ヘモシゲ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 総合研究報告書

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 百島祐貴. 鉄沈着を来たす疾患の画像診断. *臨床神経学* 2012;52:955-8,2012
2. Nakamura M, Fujiyoshi K, Momoshima S, et al. Clinical significance of diffusion tensor tractography as a predictor of functional recovery after laminoplasty in patients with cervical compressive myelopathy. *J Neurosurg Spine* 2012;17:47-152

2. 学会発表

1. 百島祐貴. 鉄沈着を来たす疾患の画像診断. 第 53 回日本神経学会, 東京, 2012/5/23

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

(資料 8) (分担) 研究報告書 (百島祐貴) 「神経フェリチン症の画像診断」

写真 1. 神経フェリチン症. 69 歳女性

T2*強調画像. 両側淡蒼球, 線条体, 視床, 側頭葉皮質に低信号が認められる. (文献[2]より)

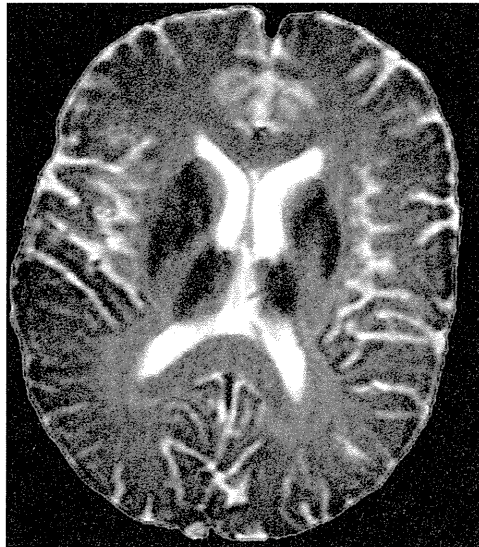


写真 2. 神経フェリチン症. 60 歳女性

T2 強調画像. 両側淡蒼球, 線条体に大嚢胞の形成が認められ, その周囲を低信号が取り囲んでいる.

(文献[2]より)

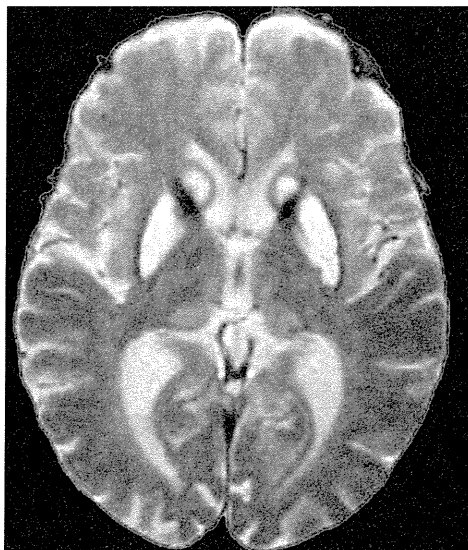
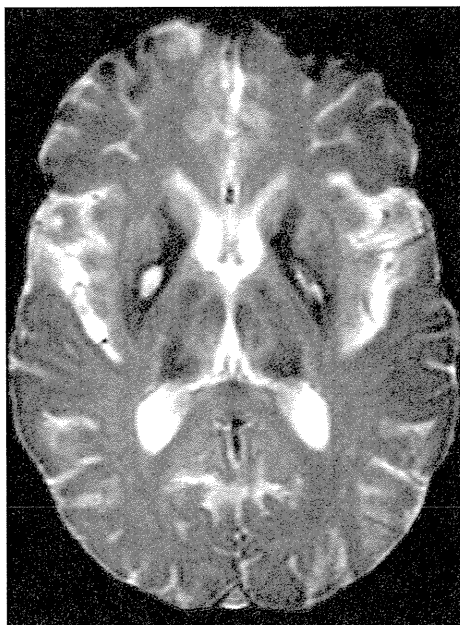


写真3. 神経フェリチン症. 45歳女性

T2*強調画像. 両側淡蒼球に Eye of the tiger sign が認められる. (文献[2]より)



Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

神経フェリチン症の実態調査と診断基準の構築に関する研究班【総括・分担用】
 研究成果（雑誌）の刊行に関する一覧
 (平成 24 年度：2012 年 4 月 1 日～2013 年 3 月 31 日迄、予定を含む)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻	ページ	出版年 ※H24年 度	GRANT へ の謝辞 の有無
Funabe S, Takao M, Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M, Ito S, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Hattori N, Murayama S.	Neuropathologic analysis of Lewy-related a-synucleinopathy in olfactory mucosa.	Neuropathology	33	47-58	2013	有り
Mochizuki Y, Isozaki E, Takao M, Hashimoto T, Shibuya M, Arai M, Hosokawa M, Kawata A, Oyanagi K, Mihara B, Mizutani T.	Familial ALS with FUS P525L mutation: two Japanese sisters with multiple systems involvement.	J Neurol Sci.	323	85-92.	2012	無し
Tsuji H, Arai T, Kametani F, Nonaka T, Yamashita M, Suzukake M, Hosokawa M, Yoshida M, Hatsuta H, Takao M, Saito Y, Murayama S, Akiyama H, Hasegawa M, Mann DMA, Tamaoka A.	Molecular analysis and biochemical classification of TDP-43 proteinopathy.	Brain	135	338-391	2012	無し
Takahashi M, Ishikawa K, Sato N, Obayashi M, Niimi Y, Ishiguro T, Yamada M, Takahashi H, Kato T, Takao M, Mori O, Eishi Y, Mizusawa H.	Reduced brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression and presence of BDNF-immunoreactive granules in the spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) cerebellum.	Neuropathology	32	595-603	2012	無し

高尾昌樹	軽度認知障害の神経病理学	臨床神経学	52	851-854	2012	無し
高尾昌樹	脳表ヘモシデリン沈着症と Neuroferritinopathyの神経病理	臨床神経学	52	959-961	2012	有り
高尾昌樹	精神疾患における神経病理学的検索の重要性	臨床精神医学	41	897-905	2012	無し
高尾昌樹, 村山繁雄, 美原盤, 吉田洋二	バイオバンク構築における病理の役割 ブレインバンクの現状, 高齢者ブレインバンク, 美原記念病院ブレインバンクの経験から	病理と臨床	30	635-645	2012	無し
高尾昌樹, 美原盤, 吉田洋二.	脳表ヘモシデリン沈着症.	Clin Neurosci	31	136-137	2013	無し
村山繁雄, 高尾昌樹, 初田裕幸, 齋藤祐子.	病理解剖の進め方, 切り出し方法など. 6. ブレインバンク.	病理と臨床	30	103-109	2012	無し
Ogawa A, Yamazaki Y, Nakamori M, Takahashi T, Kurashige T, Hiji M, Nagano Y, Yamawaki T, Matsumoto M.	Characterization and distribution of adaptor protein containing a PH domain, PTB domain and leucine zipper motif (APPL1) in Alzheimer's disease hippocampus: an immunohistochemical study.	Brain Res	1494	118-124	2013	無し
Oguri T, Hattori M, Yamawaki T, Tanida S, Sasaki M, Joh T, Matsukawa N, Ojika K.	Neurological deficits in a patient with selenium deficiency due to long-term total parenteral nutrition..	J Neurol.	259	34-35	2012	無し
Sakurai K, Nishio M, Yamada K, Shimohira M, Ozawa Y, Matsukawa N, Oguri T, Ueki Y, Tohyama J, Yamawaki T, Shibamoto Y.	Comparison of the radioisotope cisternography findings of spontaneous intracranial hypotension and iatrogenic cerebrospinal fluid leakage focusing on chronological changes.	Cephalalgia	32	1131-1139	2012	無し
Nakamori M, Takahashi T, Yamazaki Y, Kurashige T, Yamawaki T, Matsumoto M.	Cyclin-dependent kinase 5 immunoreactivity for granular vacuolar degeneration.	Neuroreport	23	867-872	2012	無し
山脇健盛	脳表ヘモシデリン沈着症の臨床	臨床神経学	52	947-950	2013	無し

山脇健盛	多系統萎縮症	Clin Neurosci.	30	835-837	2012	無し
百島祐貴	鉄沈着をきたす疾患の画像診断	臨床神経学	52	955-8	2012	無し
Nakamura M, Fujiyoshi K, Momoshima S, et al.	Clinical significance of diffusion tensor tractography as a predictor of functional recovery after laminoplasty in patients with cervical compressive myelopathy.	J Neurosurg Spine	17	147-152	2012	無し

IV. 研究成果の刊行物・別刷（関連のあるもの）

1. 百島祐貴. 鉄沈着をきたす疾患の画像診断. 臨床神経2012;52:955-958.
2. 高尾昌樹. 脳表へモンデリン沈着症とNeuroferritinopathy の神経病理. 臨床神経2012;52:959-961.
3. 山脇健盛. 脳表へモンデリン沈着症の臨床. 臨床神経学2013; 52: 947-950.
4. Funabe S, Takao M, Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M, Ito S, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Hattori N, Murayama S. Neuropathologic analysis of Lewy-related alpha-synucleinopathy in olfactory mucosa. Neuropathology 2013; 33: 47-58.
5. 高尾昌樹, 美原盤, 吉田洋二. 脳表へモンデリン沈着症. Clin Neurosci 2013; 31: 136-137.

IV 研究成果の刊行物・別刷

＜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。大脳断面では、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。ベ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)~9)}。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、断面では、被殻には囊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、小囊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ログリアの核内に封入体のみとめ、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のみとめる。

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

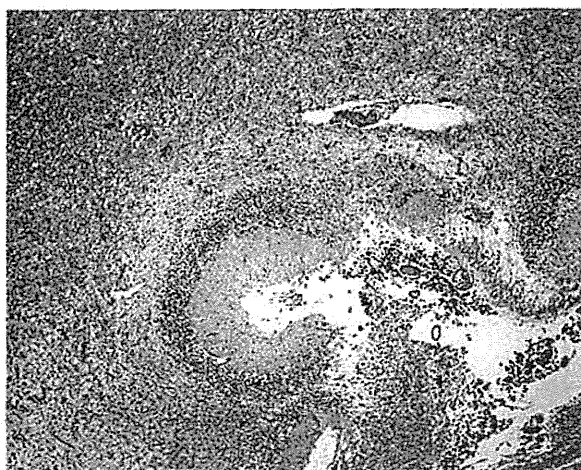


Fig. 1 Cerebellar cortex of superficial hemosiderosis. A photomicrograph shows severe loss of the cerebellar cortex and numerous hemosiderin deposits. H&E stain.

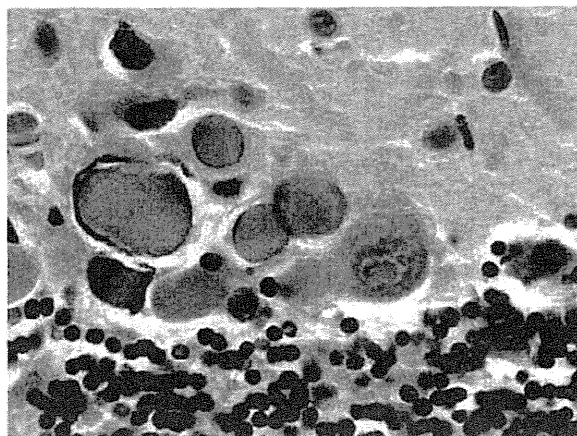


Fig. 2 Cerebellar cortex of neuroferritinopathy. A photomicrograph shows round bodies in the nucleus of glial and Purkinje cells. H&E stain.

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, 尿管管上皮の核内, 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, 大きくことなるものの, 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, 団体はいずれもありません。

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) Koeppe AH, Barron KD. Superficial siderosis of the central nervous system. A histological, histochemical and chemical study: *Journal of neuropathology and experi-*

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.