

を含めて呈示したので、既報告論文と比較をしていただきたい⁴⁾。

c.497_498dupTC変異

本遺伝子変異はフランス家系で発見され、臨床病理所見が報告されたものである⁹⁾⁴⁾¹⁵⁾。20歳代ごろから始まる姿勢時振戦が特徴で、その後、安静時振戦、小脳症状、歩行障害、構音障害、パーキンソニズム、認知機能障害を認め、最終的には、小脳症状、パーキンソニズム、不随意運動、皮質下認知症をさまざまに組み合わせさせた状態となる。また、錐体路徴候、眼球運動障害、うつ状態も認めることがある。発症年齢は20~50歳代と幅広く、全経過が最長で30年程度までになった症例もある。したがって、臨床症候は比較的緩徐進行性の疾患であると考えられる。

神経病理所見

1. 肉眼所見

論文に報告した症例⁴⁾、脳重は1,120 gで、大脳半球はびまん性に萎縮していた。特に前頭葉の萎縮が強かった。剖面では、側脳室は軽度拡大し、尾状核と小脳は軽度萎縮していた。被殻には小さい嚢胞性変化を認めた。黒質の色素沈着は軽度の脱失を認めた。脳主幹動脈には明らかな異常はなかったが、血管内皮面が白色に肥厚している所見を認めた。

2. 顕微鏡的所見

神経細胞の脱落は、大脳皮質、扁桃核、視床、黒質、青斑核においては軽度であった。同部位においてはグリオーシスも軽度であった。一方、尾状核、被殻、淡蒼球においては、神経細胞の脱落は高度であった。特に被殻においては、小嚢胞性変化(1.5 mm程度)を多数認め、全体として大きな嚢胞を形成するかのようであった。大脳白質においては、ミエリン染色でいわゆる髄鞘の淡明化を認め、有髄線維の脱落が示唆された。同部位におけるグリオーシスは中等度であった。小脳においては、皮質の神経細胞脱落は比較的軽度であったが、小葉間白質においてグリオーシスが中等度認められた。

特徴的かつ印象的な所見は、主に核内と一部の胞体内にみられる封入体であった。この封

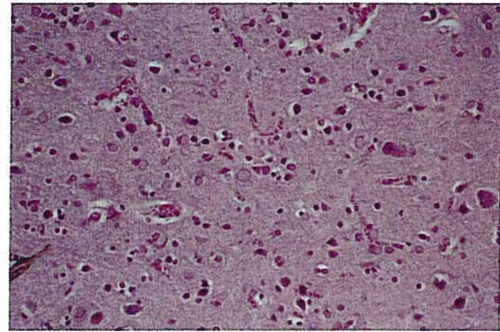


図2 前頭葉皮質(FTL498-499InsTC症例)

グリア細胞の多くは核内(一部は細胞体内と考えられる)に、多数の淡い均質な封入体を認める。それぞれの核におけるクロマチンは核膜にむかって押しやられたような所見を呈する(HE染色、20×、以下倍率は対物レンズの倍率)。

入体はグリア細胞と一部の神経細胞に広範かつ高度に認められた(図2)。核内封入体はヘマトキシリンエオシ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た。染色法を選択することで、2価鉄と3価鉄の両者が含まれることが確認された。ボディアン染色では、典型的な嗜銀性は示さず、PAS、アルシアンブルー、髄鞘染色でも陽性所見を示さなかった。チオフラビンSを用いた蛍光染色でも、封入体は蛍光性を示さなかった。通常ホルマリン固定、パラフィン包埋後、ヘマトキシリンエオシン染色標本で測定した封入体のサイズは2~35 μmであった。多くの場合、核内封入体は核内全体を占拠し、核内クロマチンなどの構造物を核膜へ押しやられたような形態を呈した。その結果と思われるが、封入体を有する核は通常核よりもサイズが大ききみえた。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認められた(図2)。

肉眼的に嚢胞性変化を認めた本例の尾状核、被殻、淡蒼球は、封入体を最も多数認めた部位であった。この部位では、封入体の数はきわめて多く、核内にも認めるが、細胞質内や、それ以上に細胞外にも多数認め、封入体ではなく球状の沈着物といえる。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であった。また、核内封入体と比較し

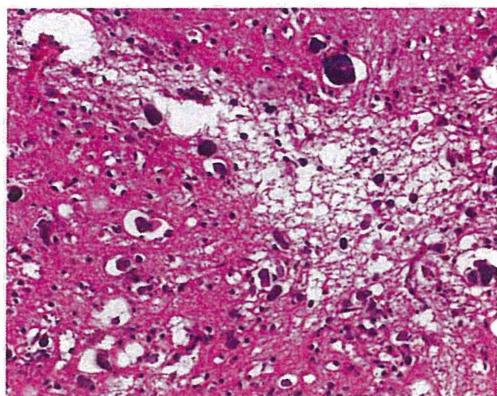


図3 被殻(FTL498-499InsTC症例)

図2と比較すると実質に大小さまざまな球状で強い好酸性を有する沈着物が多数に認められ、基質が囊胞状に変性し空胞を呈している(HE染色, 20×, 文献⁵⁾の図2と同一)。

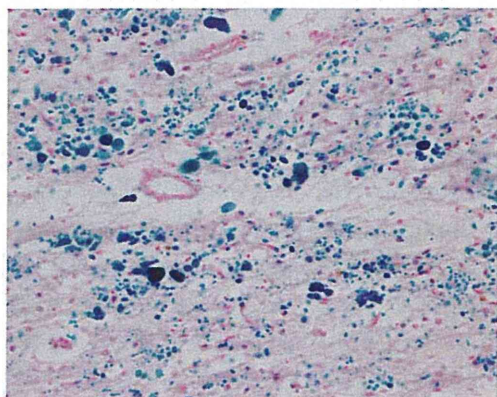


図4 被殻(FTL498-499InsTC症例)

図3と同一部位。鉄染色(3価鉄)で封入体(沈着物)は青色に染められる(Perl's染色, 20×, 文献⁵⁾の図3と同一)。

てその色調は好酸性が強く、一部は好塩基性であった。さらに、多数の沈着物のために基底核の正常構造は破壊されていた(図3~5)。

小脳ではグリア細胞や神経細胞内、特に、Purkinje細胞や顆粒細胞の核内に多くの封入体を認めた。Purkinje細胞の封入体はその細胞体内や神経突起の中にも認めた。封入体はしばしば単一ではなく多数の封入体を同時に認めることもあった(図6)。小脳グリア細胞の中では特にGolgi細胞に多くの封入体を認めた。

大脳白質や小脳白質においてアストロサイトやオリゴเดนログリアの核内に封入体を認めた。しかし、形態だけで、それがアストロサイトか

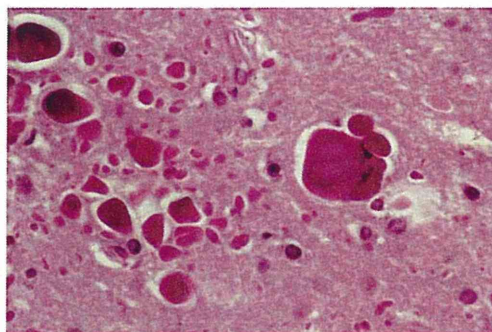


図5 被殻(FTL498-499InsTC症例)

好酸性の強い、さまざまな大きさや形態をした沈着物が多数認められる(HE染色, 63×)。

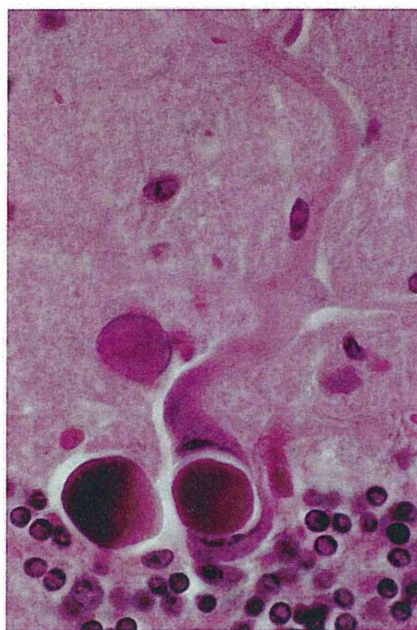


図6 小脳(FTL498-499InsTC症例)

小脳Purkinje細胞核内、顆粒細胞核内に好酸性の封入体を認める(HE染色, 40×)。

オリゴデンログリアかどうかを区別することは必ずしも容易ではなかった。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を認めた。脳実質の血管周囲腔に存在する単核細胞の核内にも、封入体を同定することがあった。脳室脈絡叢細胞の核内にも多数の封入体を認めた。脳室上衣細胞の核内には検討した範囲では明らかな封入体を認めなかった。

フェリチンに対する抗体を用いた免疫染色では、グリア細胞と神経細胞内封入体をすべての

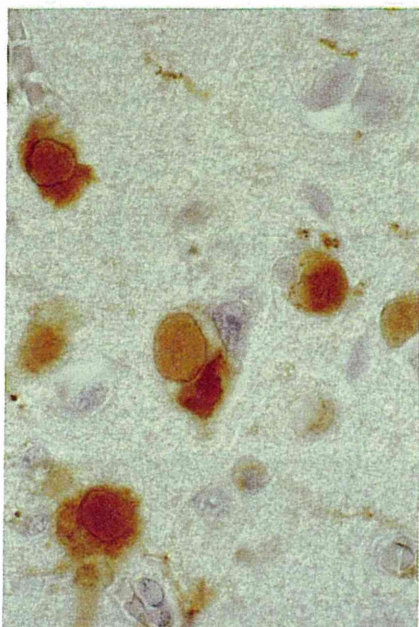


図7 前頭葉皮質 (FTL498-499InsTC症例)
フェリチン抗体陽性の沈着物を, 神経細胞の核内, 細胞質内に認める(フェリチン免疫染色, 40×).

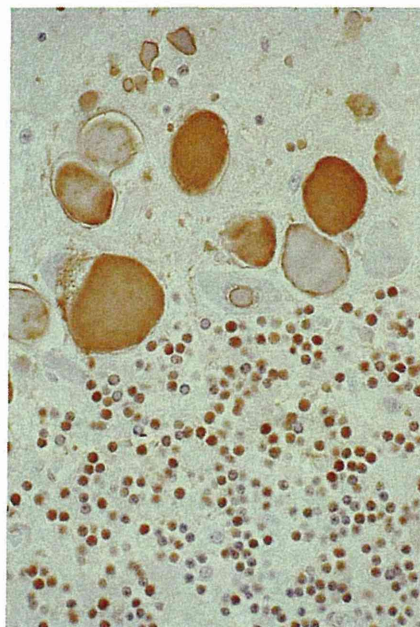


図8 小脳皮質 (FTL498-499InsTC症例)
フェリチン抗体陽性の沈着物を, 小脳Purkinje細胞核内, 顆粒細胞核内(一部はおそらく神経突起内)に認める(フェリチン免疫染色, 40×).

大きさにわたって同定することができた(図7~9)。さらに, 核内だけでなく, グリア細胞体においてもびまん性の陽性反応を認めた。一方, Purkinje細胞では境界明瞭な点状陽性構造物が認められた。さらに, こういった核内と細胞質内陽性構造物は免疫染色で検討した場合, HE染色などで認める以上に, 中枢神経系全体にわたって広範にかつ多数存在することが判明した。大脳皮質では, 神経細胞の細胞質および核内封入体は皮質IIIからVI層に多数認められた。すでに記載した基底核の球状構造物もフェリチン免疫染色で陽性に認識された。一方, 脳表や脳実質内の血管壁にもフェリチン免疫染色陽性の沈着を認め, 髄膜を構成する細胞にも陽性反応を認めた。

GFAPに対する抗体とフェリチンに対する抗体の二重免疫染色を施行したところ, アストロサイトの核内および細胞質内にフェリチン陽性の封入体が存在することも確認できた。同様に, カルビンディンに対する抗体とフェリチンに対する抗体の二重免疫染色では, カルビンディン陽性Purkinje細胞の細胞質内や核内に封入体があ

ることが確認できただけでなく, 分子層に伸びるPurkinje細胞の神経突起内に封入体があることが確認できた(図9)。また, 突起内の封入体は細胞質内封入体からはやや離れ, 連続しているようにはみえなかった。これらのフェリチン陽性の構造物はユビキチン免疫染色でも陽性に認識されたが, GFAP, ポリグルタミン, ニューロセルピン, α -シヌクレイン, アミロイド β 蛋白, タウ蛋白に対する種々の抗体では陰性であった。

一方, 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を用いた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含むことも明らかにされた⁴⁾。

3. 電子顕微鏡所見

薄切標本におけるトルイジンブルー染色では, 封入体は濃淡の差はあるものの青色に染色され, 多くの細胞において核内のほぼ全体を占拠していた。グリア細胞における封入体は核内および細胞質に認められ, この所見は通常の染色や免疫染色



図9 小脳皮質(FTL498-499InsTC症例)
カルビンデイン(茶)とフェリチン(赤)の免疫染色により、フェリチン免疫染色陽性の封入体の局在が明らかである(フェリチン、カルビンデイン免疫染色、40X)。

から得られた結果と同一であった。大脳皮質においては、核内および細胞質内封入体はそれほど密な構造を呈しておらず、クロマチンは光顕所見と同様に核膜にむかって押しやられたように見え、核膜に接して薄い膜状構造を呈している部分も確認された。小脳顆粒細胞における核内封入体のサイズ、電子密度はさまざまで、必ずしも一定したものではなかった。高倍率で検討すると、封入体は電子密度の高い粒子状構造物からなり、それぞれの粒子のサイズは写真上の計測では8 nm程度であった。この粒子状構造物の超微形態は、フェリチンの電子顕微鏡所見として報告されている所見に類似していた。

c.460dupA変異

この変異の最初の報告はイングランドにおける大家系であり、ニューロフェリチノパチーが初めて認められた最初の報告となった¹²⁾。遺伝子学的に本変異が確認された41症例の臨床的検討が報告されている⁸⁾。平均発症年齢は39.4歳で、13~63歳と幅広い年齢層にわたっていた。初発

症状は、舞踏運動、下肢のジストニアが多く、やや少ないがパーキンソニズムも記載されている。しばしば、臨床的にHuntington病として診断を受けているケースもあるとのことである。疾患は進行性で、5~10年で全身に広がり、失声、嚥下障害、運動障害、皮質下性あるいは前頭葉性の認知機能障害を認める。この遺伝子変異では血清フェリチンの低値が特徴的であるとされている⁸⁾。

神経病理学的には、Curtisらの論文報告における家系で記載がある¹²⁾¹⁶⁾。それによれば、肉眼的に大脳基底核が褐色調を呈し、淡蒼球には嚢胞性変化を認めた。顕微鏡所見では鉄染色陽性で50 μm程度の円形の沈着を認め、これらがフェリチン免疫染色陽性であった。このフェリチン免疫染色陽性の構造物は脳大或小脳にも広く認められ、多くは細胞外に沈着しているとされている。また、ミクログリアやオリゴデンドログリア、あるいは神経細胞にも認められた。鉄・フェリチンの脳内における分布は通常沈着レベルを凌駕するものであったが、病変の分布自体は正常脳における鉄分布に比例して、多い部分ほど病変も高度であったと解釈されている¹²⁾。また、ニューロフィラメント免疫染色陽性の軸索腫大を、淡蒼球、被殻、大脳白質神経線維に沿って認めたとしている。また、同一家系の中でも類似した病理所見であったとされているが、詳細は明らかではない。

c.442dupC変異

この変異はフランス系カナダ人とオランダ人に先祖を有する、米国家系で見出された¹¹⁾。発端者は63歳で歩行障害で始まり、振戦などの不随意運動、構音障害なども進行し、うつ状態も呈したとのことである。しかし、認知障害は顕著ではなかったとされている。発端者の姉妹が類似した臨床症候を呈し、さらに認知機能障害を認めた。

神経病理所見は、われわれの症例やCurtisらの症例と類似しているものと考えられる。肉眼的には基底核の嚢胞性変化を認め、また小脳萎縮も認めた。神経系においては他の症例と同様に、核内封入体を中心とするフェリチン免疫染色陽性の

構造物を認めた。また、淡蒼球における軸索腫大は少ないとされており、Curtisらの症例とはやや異なる印象であるが、直接比較できていないので詳細は不明である。封入体の鉄沈着に関しては、2価鉄、3価鉄ともに陽性であった点もわれわれの症例と同様である。脳室上衣細胞において鉄沈着陽性所見を認めなかった点はわれわれの症例と同様であるが、脈絡叢細胞にも陽性所見を認めなかった点は異なる。

また、被殻や歯状核の神経細胞体にフェリチン免疫染色では陰性で、偏光性を有する顆粒状の沈着を認め、非赤血球由来の鉄(ミトコンドリア?)の存在を示唆するものと推定されている。加えて、鉄沈着による神経細胞やグリア細胞の障害に関して、酸化ストレスの関与やp-53介在性のアポトーシスやヘムを含むニューログロビンやサイトクロクロムCの関与も推察されている¹¹⁾¹⁷⁾。

皮膚, 腎臓, 肝臓

全身臓器の検索は限られた情報しかない。*c.497_498dupTC*変異においては、皮膚において、上皮細胞にはフェリチン陽性封入体は認めなかったが、乳頭層の線維芽細胞において核内封入体を認め、フェリチンに対する抗体を用いた免疫染色で陽性であった⁴⁾。腎臓においては、尿細管上皮の核内にフェリチン免疫染色陽性の構造物を認めた。*c.442dupC*変異においては、肝細胞の核にフェリチン免疫染色陽性の封入体を認めた。しかし、他の臓器には認めなかったとされている。この点は、*c.497_498dupTC*とは異なる結果であるが、今後の検討を要する。

筋, 末梢神経

*c.497_498dupTC*変異における剖検例の検討では、横紋筋において、筋内血管の内皮細胞にフェリチン免疫染色陽性の構造物を認めた。しかし、筋細胞自体には認めなかった⁴⁾。筋生検での診断の可能性を指摘した論文もあるが、遺伝子学的には確認されていないので、今後の検討課題である¹⁸⁾。*c.442dupC*変異症例の剖検例の検討では、筋および末梢神経に鉄陽性封入体を認めなかったと報告されている¹¹⁾。剖検および生検筋において、チトクロームCオキシゲナーゼ(COX)の活

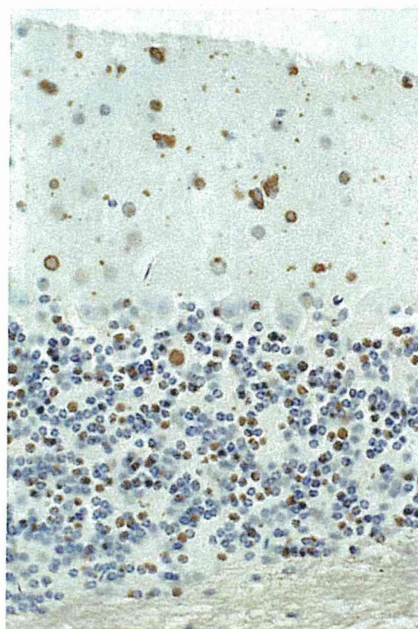


図10 *FTL498-499InsTC*を導入されたトランスジェニックマウス

月齢11カ月の小脳。フェリチン免疫染色で主に核内陽性沈着物を多数認める(フェリチン免疫染色, 10×, 文献⁵⁾の図9-bと同一)。

性低下が指摘されている。*c.460dupA*変異9症例の筋生検の検討では、2例でCOX陰性の筋線維が著しく増加していた。また、生化学的解析では、電子伝達系に関与するcomplex I~IVまでのいくつかの活性が複合的に低下する症例のあることが報告されている。一般臓器の検討は、臨床診断における生検により診断の可能性につながる可能性があり、今後の検討を要する。

動物モデル

Vidalらにより、フェリチン軽鎖遺伝子(*FTL*)*498_499InsTC*を導入されたトランスジェニックマウスが作成されている。臨床的には進行性の神経症候の悪化、特に運動機能の障害を認めた。病理学的な表現形は、神経細胞やグリア細胞に多数のフェリチン免疫染色陽性の封入体を認め(図10)、その所見はヒトのフェリチノパチーに類似するものであった¹⁹⁾。また、一般臓器の細胞核内や細胞質内にも封入体を認め、鉄代謝異常や酸化ストレスに関与した所見も存在することから、今後、本症の病態の解明につながるもの

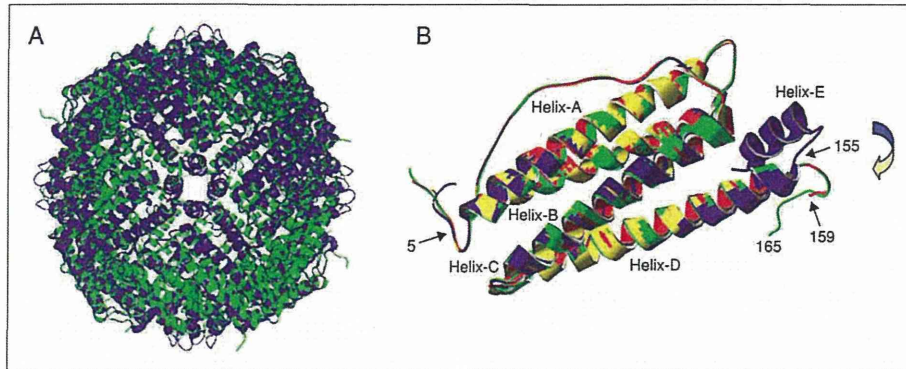


図11 正常フェリチン軽鎖(青)と変異フェリチン軽鎖(Phe167Ser, 黄)を重ね合わせたもの
A: フェリチンの24サブユニットからなる結晶構造を4回対称軸からみたもの。正常では中心部にEヘリックスが存在し、その疎水性によりhomopolymerの安定化がはかられ、同時にプロトンの出口と考えられている。B: 変異フェリチン軽鎖ではEヘリックス構造が失われている。(文献²³⁾より改変引用)

と考えられる^{19/20)}。

まとめ

フェリチン軽鎖の遺伝子変異により、なぜ特徴的な封入体が形成され、神経症候を発症するのか、明らかにされたわけではない。たとえば、神経病理学的に、フェリチンの封入体が核内に認められる理由も明らかにされたわけではない。そもそも、細胞質に認められるフェリチンが核内へ移行するメカニズムやその役割も判明しておらず、今後の検討を要するものとされている²¹⁾。病理学的に確認された症例が少ないため、臨床病理学的な関連を決定することもまだ難しい状況である。しかし、少なくとも淡蒼球、被殻を中心とする高度の病変、特に進行するに従い嚢胞性変化を呈する所見は共通のものであろうし、その病変が多く症例で認められる不随意運動の原因に関与していることも考えられる。また、それ以外の中枢神経系組織に、広範かつ多くの封入体を形成することも共通の所見である。

一方、現在までの症例の積み重ねと動物モデルとの解析からは、フェリチン軽鎖遺伝子変異では正常なフェリチン軽鎖のC末端に存在するE-helixが構成されない。そのため、正常フェリチン軽鎖と変異フェリチン軽鎖から構成される24量体のフェリチンhomopolymerにおける(図11)、鉄貯蔵能力が低下し(loss of normal function)、同時にpositive feedbackによりフェリチンの過剰産生が生じ

ると考えられている。さらに、過剰な鉄やフェリチンがフェリチン凝集の引き金となり、その結果封入体を形成し、神経細胞の機能を障害する(gain of toxic function)メカニズムが推定されている。さらに、こういった環境下においては、フリーラジカルの産生から酸化ストレスにもつながる^{13/22/23)}。

ニューロフェリチノパチーは稀な疾患ではあるが、遺伝性疾患であること、神経病理学的所見が少数ではあるが、動物モデルの病理学的所見もヒトのそれと類似していることなどから、今後治療方法を含めた検討が期待されている。実際、本症ではないが、類縁疾患としてまとめられているneurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) type 1 に対してキレート剤であるdeferiproneを投与するパイロット研究が行われている²⁴⁾。今後、フェリチノパチーを研究することは、鉄と関連する神経疾患の発症メカニズムや治療法を広く検討する上でも、重要であると考えられる。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)、「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(HI24-難治等(難)―一般-063)による。

文 献

- 1) 高尾昌樹. 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. 平成24年度総括・分担

- 研究報告書. 東京 : 厚生労働省 ; 2013.
- 2) 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 implications for genotype-phenotype correlations. *Mov Disord* 2009 ; 24 : 441-5.
 - 3) 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 : 1493-4.
 - 4) 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. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004 ; 63 : 363-80.
 - 5) 高尾昌樹, Vidal R, Ghetti B. Neuroferritinopathy の病理. *神経内科* 2010 ; 73 : 132-7.
 - 6) Maciel P, Cruz VT, Constante M, et al. Neuroferritinopathy : missense mutation in FTL causing early-onset bilateral pallidal involvement. *Neurology* 2005 ; 65 : 603-5.
 - 7) Shah SO, Mehta H, Fekete R. Late-onset neurodegeneration with brain iron accumulation with diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Case Rep Neurol* 2012 ; 4 : 216-23.
 - 8) Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D, et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain* 2007 ; 130 : 110-9.
 - 9) Vidal R, Delisle MB, Ghetti B. Neurodegeneration caused by proteins with an aberrant carboxyl-terminus. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004 ; 63 : 787-800.
 - 10) Vidal R, Delisle MB, Rascol O, Ghetti B. Hereditary ferritinopathy. *J Neurol Sci* 2003 ; 207 : 110-1.
 - 11) Mancuso M, Davidzon G, Kurlan RM, et al. Hereditary ferritinopathy : a novel mutation, its cellular pathology, and pathogenetic insights. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005 ; 64 : 280-94.
 - 12) Curtis AR, Fey C, Morris CM, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 2001 ; 28 : 350-4.
 - 13) Vidal R, Delisle MB, Rascol O, et al. Hereditary Ferritinopathies. In : Dickson DW, Weller RO, editors. *Neurodegeneration The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders*. Hoboken : Wiley-Blackwell ; 2011. p. 461-6.
 - 14) 高尾昌樹. 脳表ヘモジエリン沈着症とNeuroferritinopathyの神経病理. *臨床神経* 2012 ; 52 : 959-61.
 - 15) Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Payoux P, et al. Clinical phenotype and neuroimaging findings in a French family with hereditary ferritinopathy (FTL498-499InsTC). *Mov Disord* 2009 ; 24 : 1676-83.
 - 16) Crompton DE, Chinnery PF, Fey C, et al. Neuroferritinopathy : a window on the role of iron in neurodegeneration. *Blood Cells Mol Dis* 2002 ; 29 : 522-31.
 - 17) Powers JM. p53-mediated apoptosis, neuroglobin overexpression, and globin deposits in a patient with hereditary ferritinopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006 ; 65 : 716-21.
 - 18) Schröder JM. Ferritinopathy : diagnosis by muscle or nerve biopsy, with a note on other nuclear inclusion body diseases. *Acta Neuropathol* 2005 ; 109 : 109-14.
 - 19) Vidal R, Miravalle L, Gao X, et al. Expression of a mutant form of the ferritin light chain gene induces neurodegeneration and iron overload in transgenic mice. *J Neurosci* 2008 ; 28 : 60-7.
 - 20) Baraibar MA, Barbeito AG, Muhoherac BB, Vidal R. Iron-mediated aggregation and a localized structural change characterize ferritin from a mutant light chain polypeptide that causes neurodegeneration. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 31679-89.
 - 21) Thompson KJ, Fried MG, Ye Z, et al. Regulation, mechanisms and proposed function of ferritin translocation to cell nuclei. *J Cell Sci* 2002 ; 115 : 2165-77.
 - 22) Barbeito AG, Garringer HJ, Baraibar MA, et al. Abnormal iron metabolism and oxidative stress in mice expressing a mutant form of the ferritin light polypeptide gene. *J Neurochem* 2009 ; 109 : 1067-78.
 - 23) Baraibar MA, Muhoherac BB, Garringer HJ, et al. Unraveling of the E-helices and disruption of 4-fold pores are associated with iron mishandling in a mutant ferritin causing neurodegeneration. *J Biol Chem* 2010 ; 285 : 1950-6.
 - 24) Abbruzzese G, Cossu G, Balocco M, et al. A pilot trial of deferiprone for neurodegeneration with brain iron accumulation. *Haematologica* 2011 ; 96 : 1708-11.

【遺伝子名】

FTL; FERRITIN LIGHT CHAIN

❖ **キーワード**

鉄、活性酸素、神経フェリチン症、白内障

❖ **歴史とあらまし**

Brownらにより、ラットにおいて2種のフェリチンが異なるmRNAにより規定されていることが発見 (Ref 1)。その後、ほ乳類において、フェリチン重鎖、軽鎖の2種類が存在し、異なるmRNAにより支配されること、また、フェリチンはその重鎖と軽鎖が一定の割合で結合した構造からなることが明らかとなった (Ref 2)

❖ **分子構造**

ヒトにおけるフェリチン重鎖の遺伝子座は染色体11q12.3、軽鎖は染色体19q13.33にある。ほ乳類のフェリチンは約480kDaの球体構造で、24個のフェリチンポリペプチドが集まり構成される。軽鎖と重鎖の割合は、臓器により異なり、筋肉では重鎖20と軽鎖4、血清では軽鎖のみから構成されている (植物では重鎖のみ) (Ref 2, 3, 4)

❖ **機能**

フェリチンは鉄を貯蔵する蛋白で、鉄代謝に中心的な役割を果たしている。一般に鉄を貯蔵していない状態をアポフェリチンと呼び、それが遊離二価鉄と結合してフェリチンとなる。遊離二価鉄は、活性酸素の生成に関与し、組織障害性がある。フェリチンは捕捉された二価鉄を三価鉄の状態で貯蔵し、最大で1分子あたり、約4500の鉄原子を貯蔵する。フェリチン重鎖は二価鉄から三価鉄への酸化作用が強く、軽鎖は鉄をフェリチン内部に取り込む作用があるとされている (Ref 2)。鉄が多量の神経疾患とも関連することがわかってきたことから、フェリチンも注目されている。

❖ **老化・老年病における意義**

FTL 遺伝子異常に伴う疾患として、遺伝性高フェリチン血症白内障症候群と神経フェリチン症が知られている。

遺伝性高フェリチン血症白内障症候群は、常染色体優性遺伝性疾患で、若年から両側の白内障と血清フェリチン値の高値を来す疾患である (Ref 6)。報告の多くはフェリチン軽鎖遺伝子の iron responsive element (IRE) に遺伝子変異を有する。一般にそれ以外の症候を呈さないことが多いが、そのため適切に診断がなされなかったり、他の疾患として診断されていることもある。遺伝子変異部位により、白内障発症年齢が、異なることが報告されており、その発症メカニズムには様々な因子が関与する可能性がある。

神経フェリチン症は、FTL 遺伝子変異により生じる多彩な神経疾患を呈する常染色体優性遺伝性疾患である (Ref 3)。臨床的には、振戦、小脳失調、錐体路徴候、錐体外路徴候、認知障害などを長期にわたって認める。病理学的には、大脳、小脳の神経細胞、グリア細胞核内、あるいは細胞質内や、皮膚や腎臓など全身臓器にも、変異したフェリチン軽鎖と正常の軽鎖・重鎖から

なる封入体を認める。神経フェリチン症が神経細胞死を来す原因として、活性酸素との関連において、変異フェリチンによる gain of toxic function と loss of function が想定されていること、鉄代謝が多くの加齢性神経疾患に関連することから (Ref 7)、加齢と活性酸素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。

※参考文献

- 1) Brown AJP, Leibold EA, Munro H N. Isolation of cDNA clones for the light subunit of rat liver ferritin: evidence that the light subunit is encoded by a multigene family. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1983 ;80 (5) :1265-9. PMID: 6187009
- 2) Harrison PM, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta*. 1996 31;1275 (3) :161-203. PMID: 8695634
- 3) Vidal R, Ghetti B, Takao M, Brefel-Courbon C, Uro-Coste E, Glazier BS, Siani V, Benson MD, Calvas P, Miravalle L, Rascol O, Delisle MB. Intracellular ferritin accumulation in neural and extraneural tissue characterizes a neurodegenerative disease associated with a mutation in the ferritin light polypeptide gene. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004 ;63 (4) :363-80. PMID: 15099026
- 4) 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. *Biochim Biophys Acta*. 2011 ;1812 (4) :544-8. PMID: 21029774
- 5) Baraibar MA, Barbeito AG, Muhoberac BB, Vidal R. A mutant light-chain ferritin that causes neurodegeneration has enhanced propensity toward oxidative damage. *Free Radic Biol Med*. 2012 1;52 (9) :1692-7. PMID: 22348978
- 6) Nonnenmacher L, Langer T, Blessing H, Gabriel H, Buchwald HJ, Meneksedag C, Kohne E, Gencik M, Debatin KM, Cario H. Hereditary hyperferritinemia cataract syndrome: clinical, genetic, and laboratory findings in 5 families. *Klin Padiatr*. 2011 ;223 (6) :346-51. PMID: 22020773
- 7) Zecca L, Youdim MB, Riederer P, Connor JR, Crichton RR. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2004 ;5 (11) :863-73. PMID: 15496864

※作成者

高尾昌樹

＜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、現在神経病理学的所見が報告されている家系は限られている^{6)~8)}。その中で

自験例 c.497_498dupTC mutations を中心に所見を呈示する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髓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なる。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ドログリアの核内に封入体を見とめ、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を見とめる。

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