

主論文の要約

**Schwann cell involvement in the peripheral
neuropathy of spinocerebellar ataxia type 3**

〔 spinocerebellar ataxia type 3 のニューロパチーに認められる
シュワン細胞の障害 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

(指導：祖父江 元 教授)

須賀 徳明

【緒言】

spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3)は常染色体優性の遺伝形式をとる脊髄小脳変性症であり、原因は ATXN3 遺伝子の CAG 繰り返し配列における異常伸長である。原因遺伝子によってコードされる変異蛋白質（変異アタキシン 3）は神経細胞の核内および細胞質内に凝集体を形成するため、抗ポリグルタミン抗体（1C2）によって染色されるこれらの凝集体の存在は、本疾患を含むポリグルタミン病における病理学的な証明になる。本疾患の症状として失調、構音障害、眼振等によく知られているが、高頻度にニューロパチーを呈すこともわかっている。ニューロパチーの原因として、神経細胞体障害（ニューロノパチー）によって引き起こされる軸索障害が想定されているものの、詳細な機序については不明である。本研究では、病理学的及び電気生理学的に SCA3 のニューロパチーを評価し、特にシュワン細胞の障害がその病態とどのように関与するかを検討、考察した。

【対象及び方法】

遺伝子検査により SCA3 と確定診断されている患者 18 例の末梢神経伝導速度検査（正中、尺骨、脛骨、腓腹の各神経）を行い、健常コントロール 80 例の結果を対象に比較検討した。SCA3 患者群のうち腓腹神経生検検体の得られた 3 例については一部電顕を用いた形態評価を行うとともに、神経線維密度と G-ratio(軸索径/線維径)を定量解析し、それぞれ健常コントロールの値と比較した。SCA3 剖検 5 例の脊髄、脊髄前根、脊髄後根、後根神経節、末梢神経（坐骨、大腿、正中の各神経）を 1C2 で免疫染色し、疾患コントロール 14 例及び健常コントロール 2 例の所見と比較した。また、最後に蛍光免疫染色及び免疫電顕を行い、凝集体の存在部位を確定した。

【結果】

末梢神経伝導速度検査を行った SCA3 患者 18 例と健常コントロール群 80 例の背景、結果を表 1 に示した。sensory nerve action potential (SNAP) の平均値を比較すると、SCA3 患者の健常者に対する値は 50% 程度であった。sensory conduction velocity (SCV) は腓腹神経を除いた全ての神経で有意 ($p < 0.05$) に低下していた。motor conduction velocity (MCV) の低下及び distal latency (DL) の延長は全ての運動神経で有意 ($p < 0.05$) であったが、temporal dispersion や conduction block は認めなかった。MCV 低下や DL 延長に compound muscle action potential を伴わない症例が 16.7%-22.2% 存在した。

腓腹神経生検検体の得られた SCA3 の 3 例では健常コントロールと比較して大径線維優位の線維密度低下を認めた(図 1a)。また軸索再生像やミエリンの菲薄化を認め(図 1b, d, e)、G-ratio は健常コントロールに対して有意 ($p < 0.05$) に増加していた。ときほぐし標本では軸索障害(図 1h) が主体であるものの、一部に脱髄(図 1i) の所見も認めた。

1C2 染色による SCA3 剖検例の脊髄全角細胞、後根神経節の所見では、核及び細胞

質に 1C2 陽性の凝集体を認めた(図 2a, b:核内凝集体△, 細胞質内凝集体▲)。

また後根神経節では有意な神経細胞の脱落所見(Nageotte's residual nodule)を認めた(図 2b:➡)。脊髄前根及び後根では SCA3 剖検 5 例全てにシュワン細胞内の 1C2 陽性凝集体を認めた(図 2c, d:➡)(表 2)。同剖検例の中で末梢神経の検体が得られたものについては全て同様にシュワン細胞内の 1C2 陽性凝集体を認めた(図 2g:➡)(表 2)。少数の比較ではあるが、SCA3 剖検例のうち臨床的に重度の末梢神経障害を呈した症例では症状が軽度のものと比較して、末梢神経内の凝集体が少ない傾向があった(図 2g, h:➡)。健常コントロール 2 例を含む剖検 16 例全例で脊髄前根及び後根に 1C2 陽性凝集体を認めず、またコントロール例のなかで得られた末梢神経についても全ての標本にシュワン細胞内の 1C2 陽性凝集体を認めなかった(図 2e, f)。シュワン細胞の 1C2 陽性凝集体がどこに存在するかを検討するため、蛍光免疫染色及び免疫電顕を行ったところ、シュワン細胞の細胞質内に 1C2 陽性凝集体が存在することが明らかになった(図 3)。

【考察】

SCA3 のニューロパチーにおける末梢神経伝導速度検査による特徴は、SNAP の低下が主体であることは、既に多数の報告によって明らかにされている。しかし、伝導速度の低下や DL の延長もみられるということに注目した研究は少ない。本研究においても軸索障害が主体ではあるが脱髄を示唆する所見が併存、もしくは単独で存在することがあるという結果が得られた。また病理学的にも SCA3 のニューロパチーでは軸索障害の他にシュワン細胞の異常-すなわち脱髄やミエリンの菲薄化が認められることが明らかになった。

脊髄全角や後根神経節の神経細胞核及び細胞質内に 1C2 陽性凝集体(変異アタキシン 3 による凝集体)が存在し、それらの部位では神経細胞脱落の所見が見られることは、かねてより想定されているニューロノパチーが SCA3 におけるニューロパチーの原因であることを示唆している。一方でシュワン細胞内に 1C2 陽性凝集体を認める点、脱髄・ミエリン菲薄化といったシュワン細胞の形態変化を認める点は、SCA3 のニューロパチーにシュワン細胞の異常が関与している可能性があることを示唆するものであり、このことは本研究によって初めて明らかになった。さらに SCA3 の生検標本では軸索再生像が多数見られることから、神経細胞障害によっておこる遠位の軸索変性とは別に、軸索障害そのものが発症する機序が併存する可能性も示唆された。これについてはシュワン細胞とそれに接する軸索との相互作用に関連する分子の存在が知られていることから、シュワン細胞の障害によってこれらの分子の発現、機能に異常が生じ、その結果軸索障害が発症するという機序が存在するかもしれない。

しかしながら、ATXN3 遺伝子における CAG 繰り返し配列異常伸長の長さは末梢神経障害の程度に相関しないという報告もあり、変異蛋白質が末梢神経障害を引き起こす詳細な機序の解明については今後さらなる研究が必要である。

【結語】

SCA3 の電気生理学的及び病理学的解析により、SCA3 のニューロパチーにおいて、神経細胞障害の他にシュワン細胞障害の併存が疑われ、さらに、免疫染色に変異アタキシン 3 による凝集体がシュワン細胞質内に存在することが明らかになった。この結果から、シュワン細胞の障害が SCA3 におけるニューロパチーの病態に関連する可能性が考えられた。