

主論文の要旨

**Uncompacted Myelin Lamellae and Nodal Ion Channel
Disruption in POEMS Syndrome**

〔 POEMS 症候群における uncompacted myelin lamellae と
絞輪部イオンチャネル異常 〕

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：勝野 雅央 教授)

橋本 里奈

【緒言】

POEMS 症候群とは、主要な徴候である多発神経炎 (Polyneuropathy)、臓器肥大 (Organomegaly)、内分泌障害 (Endocrinopathy)、M蛋白血症 (M-protein)、皮膚の色素沈着及び剛毛 (Skin change) の頭文字から名付けられた希少疾患であり、別名 Crow-Fukase 症候群とも呼ばれる。なかでも末梢神経障害は日常生活への障害を生じる重要な症状である。電気生理学的には脱髄が示唆され、病理学的には有髄神経線維の脱落、節性脱髄と軸索変性像を呈する。電子顕微鏡下では、ミエリンの major dense line が拡張した uncompact myelin lamellae (UML) が認められるが、ニューロパチーの発現にどのように関係しているのかは明らかでない。

本研究では、POEMS 症候群の腓腹神経生検標本を用いて、病理学的所見と UML との関連性、そしてランビエ絞輪部における Na チャネルおよび K チャネルについて検討した。

【対象と方法】

POEMS 症候群 33 例を対象とし、臨床所見、神経伝導検査、腓腹神経生検病理所見、腓腹神経生検免疫組織学的所見を検討した (Table 1)。病理学的解析については、健常コントロール 7 例と比較した。

腓腹神経生検標本の病理学的手法

腓腹神経標本は形態学および電子顕微鏡観察用に 2.5% グルタルアルデヒド固定後エポン包埋とした。有髄神経線維密度はトルイジンブルー染色標本で評価した。神経ときほぐし標本は 1 検体あたり 200 本ときほぐしを作成し、大径線維と小径線維に分けて評価した。電子顕微鏡用にエポン包埋標本を横断像および縦断像で薄切し、ウラニール酢酸と鉛クエン酸の二重染色を行い、透過型顕微鏡で観察した。

Uncompact Myelin Lamellae

Major dense line が拡大しているものを uncompact of myelin と定義し、一症例あたり 300 線維以上を評価し、横断像での UML 発生率を求めた。さらに縦断像では、一症例あたり 100 線維以上での評価を、26 症例で行った。

免疫蛍光染色の解析

新鮮凍結標本縦断像が得られた 11 例について間接的免疫蛍光染色を施行した。ランビエ絞輪は paranode の contactin-1 染色および微分干渉顕微鏡で同定し、Na チャネルの評価を行った。縦断像の薄切切片では広がったランビエ絞輪を同定することは困難であったため、形態学的に保たれているランビエ絞輪のみを評価した。同様に、ランビエ絞輪の K チャネル (KCNQ2) も Caspr の免疫染色を用いて評価した。Na チャネルと K チャネルについて、それぞれ 50 以上のランビエ絞輪で評価し、コンピューターでの画像解析 (ImageJ) を行った。

【結果】

光学顕微鏡での腓腹神経生検病理の結果は Table 2 に示したとおりであり, 有髄神経線維密度は大径有髄神経線維, 小径有髄神経線維とも低下していた. 神経ときほぐしの節性脱髄・再髄鞘化, 軸索変性はどちらも高頻度に認められた (Table 2). 節性脱髄・再髄鞘化は優位に小径有髄神経線維に多かった ($p < 0.0001$). 有髄神経線維密度と節性脱髄の出現頻度は負の相関を示した ($r = -0.538$; $p < 0.01$).

電子顕微鏡下横断像での検討では, 小径有髄神経線維優位に UML を認めた (Table 2). UML は年齢, 罹病期間, modified Rankin scale, 血清 VEGF 値, 電気生理学的検査所見, 有髄神経線維密度, 無髄神経線維密度, 神経ときほぐしでの脱髄・再髄鞘化や軸索変性の頻度とは相関しなかった.

電子顕微鏡下縦断像では, UML は Schmidt-Lanterman 切痕や paranode から連続して生じているものがしばしばみられた (Fig. 1A, B). UML を有する Schmidt-Lanterman 切痕の部位では, 軸索は凹み, neurofilament の density が上昇していた (Fig. 1B, C).

大径有髄神経線維では, 典型的な UML の所見は稀であったが, ミエリン鞘の不規則性が目立った (Fig. 2A). 小径有髄神経線維では, ランビエ絞輪の開大をしばしば認めたが, たとえ UML が juxtaparanode に生じていても terminal loop は形態学的に保たれていた (Fig. 3A). UML と節性脱髄は必ずしも同一の神経線維に生じている訳ではなかった (Fig. 3B; Table 3). さらに, UML や節性脱髄が生じている部位でも, ミエリン最外層は保たれる傾向にあった.

ランビエ絞輪における Na チャネルおよび K チャネル

正常対照群では contactin-1 は paranode に, Na チャネルは contactin-1 に挟まれるように node に染色される (Fig. 4A). POEMS 症候群では, 一對の contactin-1 で挟まれる間隙 (ランビエ絞輪の node の距離に相当), contactin-1 の長さ (paranode の距離に相当) のいずれも, 対照群と有意差は認めなかった (Table 4). Caspr 染色も同様の結果であった. この免疫蛍光染色の結果から, POEMS 症候群では, 形態学的にはランビエ絞輪が保たれていることが示唆された. 対照的に, ランビエ絞輪における Na チャネル欠如は POEMS 症候群で優位に高率であった (Table 4; $p < 0.05$). また, Na チャネル欠失率と KCNQ2 欠失率は正の相関を示した ($r = 0.609$; $p < 0.05$).

【考察】

われわれは, POEMS 症候群における腓腹神経生検標本の電気顕微鏡および蛍光免疫染色による検討を行い, 特にその縦断形態に焦点を当てて, UML とランビエ絞輪や Schmidt-Lanterman 切痕との関連を明らかにした.

本研究では, 病的 UML を生じた Schmidt-Lanterman 切痕において局所的な軸索萎縮が示唆された. 大径有髄神経線維の Schmidt-Lanterman 切痕でも形態異常が明確であった. これらの所見から, Schmidt-Lanterman 切痕の異常は軸索萎縮や, ひいては軸索脱落につながる可能性が示された.

POEMS症候群において、なぜ病初期から神経伝導遅延が生じるかは不明である。本研究では、UMLは節性脱髄と関係していないように思われたが、一方で二次性に軸索萎縮を生じるように思われた。神経伝導速度の低下は、大径有髄神経での跳躍伝導の異常によると一般には考えられているが、大径有髄神経線維の節性脱髄は、本研究のような早期例では比較的稀であった。しかし、高度の神経伝導速度低下はPOEMS症候群の早期から認められる所見である。従って、形態学的にはとらえきれない軽微な変化が、とくに大径有髄神経線維のランビエ絞輪に生じているのかもしれない。その詳細は依然不明であるが、本研究でみられたNaチャンネル異常などの機能性変化が形態学的変化に先行している可能性が考えられた。

【結論】

POEMS 症候群では、有髄神経線維の脱落と UML は小径有髄神経線維に目立ち、大径有髄神経線維では UML は乏しく、ミエリン鞘の不規則性が特徴的であった。UML は局所的軸索萎縮と関連しており、ランビエ絞輪部の免疫蛍光染色では Na チャンネルや KCNQ2 の異常を認め、これらが伝導遅延などの機能異常を生じている可能性が考えられた。