結節性硬化症にみられた異型神経細胞の電子顕微鏡像

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8896

結節性硬化症にみられた異型神経細胞の電子顕微鏡像

富山医科薬科大学医学部神経精神医学教室
中　村　一　郎
遠　藤　正　臣
細　川　邦　仁
金沢大学医学部神経精神医学教室
伊　崎　公　徳
倉　知　正　佳
小　泉　卓　久
柴　田　病　院
柴　田　　樹

Key words　tuberous sclerosis, atypical neuron, electron microscopy.

結節性硬化症（Tuberous Sclerosis，以下TSと略記）は，臨床的には顔面の対称性多発性皮疹あるいは結節，てんかん発作および精神遅滞を主徴とし，病理学的には全身の諸臓器に新生物を伴う全身性母斑症の1つである．中枢神経系においては，主に側脳室内に発育する腫瘍性病変と終脳皮質表層の各所に生ずる硬化性病巣を特徴とする．後者に見られる組織病理所見として，皮質細胞構築の著しい崩壊，各種の異常な巨細胞の出現，グリアの増生があげられる．なかでも異常な巨細胞は異型細胞と呼ばれ，光学顕微鏡（以下光顕と略記）像から2種の型，すなわち神経細胞型，グリア型に区別されてきたが[1)2)]，いずれの型の細胞もTSに特異的な所見と見做されている．

今回我々は臨床的にも病理学的にも典型的なTSの1例を経験した．剖検時にホルマリン固定前の大脳皮質の一部を電子顕微鏡（以下電顕と略記）によって検索する機会を得，上記の異型細胞の神経細胞型（異型神経細胞）を観察し，その微細構造特徴について若干の知見を得たので報告する．

症　　例

症例：田○司○　男　死亡時22才．

家族歴：TSの遺伝歴はない．その他精神遅滞，てんかんなどの精神神経障害の負因も認めない．

既応歴：麻疹（3才時）以外に著患はない．

現病歴：生後7カ月頃より顔面に皮疹あるいは結節が出現して来た．1才頃より時々全身のけいれん発作を認めるようになり，10才頃から動作に落ち着きがなくなり徘徊が目立ち，某病院精神科に入院した．以後同様の精神症状が持続していたが，13才頃から疾走・旋回発作など複雑なてんかん発作が出現した[3)]．脳波では左中心領優位の両側性棘波あるいは鋭波が認められた．20才頃よりうっ血乳頭を認め，また呕吐，低血圧，低血糖状態が周期的に出現し，22才時気管支肺炎を併発して死亡した．全経過を通じて神経学的には軽度の右半身不全麻痺以外には著変を認めなかったが，生来自発言語はなく，言語理解も全く不能できわめて重度の知能発育障害（白痴）を示していた．

Electron Microscopic Observations on Atypical Neurons in the Cerebral Cortical Lesion of an Autopsied Case, who Suffered from Tuberous Sclerosis. **Ichiro Nakamura, Masaomi Endo & Kunihito Hosokawa,** Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Toyama Medical & Pharmaceutical University. **Kiminori Isaki, Masayoshi Kurachi & Takahisa Koizumi,** Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University. **Tatsuru Shibata,** Shibata Hospital.

肉眼的病理解剖所見として，脳では皮質表面の播種性硬化性変化と右側脳室内に発育した腫瘍が認められ，他の一般臓器でも肝，腎などに腫瘍性病変が見出された．

材料および方法

電顕資料の採取は以下のように行なった．死亡後約16時間で開頭され，直ちに右前頭穹隆面（主に前中心回）の硬化性病変を示す大脳皮質を小組織塊として切り出し，次の固定液に投じた．0.2M 燐酸緩衝 2.5％ glutar-aldehyde 液（pH 7.4）中にて約2時間浸漬固定したのち，同一緩衝液中で組織塊を細切し，2.0％ OsO_4（燐酸緩衝，pH 7.4）液で2時間後固定した．脱水はエタノール系列を使用し，Epon 812 に包埋した．超薄切々片には鉛とウランの二重染色を施し，電顕にて観察した．

成　　績

硬化性病変部の大脳皮質の微細構造は全体に死後変化を受けており，各種の細胞の胞体あるいは細胞質突起の細胞限界膜はその大部分が消失し，また細胞間隙の離開が目立ち，互に隣接する細胞の胞体あるいは突起の相互の関係は明確ではなかったが，個々の細胞質の超微形態は各々の細胞内小器官が識別可能な程度に保たれており，個々の細胞質の持つ形態的特徴から，神経細胞，星状膠細胞およびこれらの突起が区別できた．神経細胞では，外形が不整でかつ細胞内小器官が密に分布する暗調細胞が多数見出された以外に，少数ではあったが，多数の線維状構造物の塊を持つ大型の特異な異型神経細胞が観察され，同種の線維構造物が束状に充満した細胞突起が認められた（Figs. 1, 4, 5）．星状膠細胞でも形態の異なる2つの型が認められ，1つは gliofilaments, glycogen 顆粒を有し，比較的細胞内小器官に乏しく，所謂正常な形態を示すもので，他の1つは細胞内小器官の著しく発達した肥大グリアであった．これらの細胞の中で特に胞体と突起内に線維の集塊が観察された異型神経細胞について述べる．

この線維状構造物は，神経細胞の胞体の大部分を占め，通常の細胞内小器官を胞体の辺縁に圧排した像を示している（Fig. 1）．同一断面で核がこの線維状構造物と同時に出現する場合には，小器官と同様に胞体の辺縁に位置していた．しかし個々の線維の間には通常の細胞質が島状に残存しており，そこには比較的多数の ribosomes と少数の mitochondria および vesicles や vacuoles が介在していた．このため線維の配列は比較的粗であった．集塊を構成する線維の大部分は，2～5本前後が接して走り，局所的には平行配列に近い像を示すこともあるが，全体的には一定した方向性をとらず，錯綜した配列を呈している．この線維の集塊を持つ胞体の外面は凹凸が多く，時にその一部に同一の線維を多数持つ細胞質の突出像が認められた（Fig. 1）．胞体の外面には gliofilaments を有する無数の星状膠細胞の小突起が接していた．またわずかではあるが，星状膠細胞由来と思われる glycogen 顆粒も接していた．

胞体内の線維を順次拡大してみると（Figs. 2, 3），個々の線維は径が 170 から 230 Å で，暗・明・暗の各層からなる3層構造として認められ，いわゆる微小細管（microtubules）構造を呈していた．この微小細管は局所的には直線状にも見えるが，全体にゆるやかにカーブしているものが多い．観察し得たすべての微小細管は，その径が周期的に狭少となる像，すなわちねじれ細管（twisted tubules）の構造は示さず，直細管（straight tubules）であった．これら微小細管の間に介在する ribosomes, mitochondria などを含めてその他の小器官と微小細管との間には直接の関連性は見られなかった．しかし少数の神経細線維（neurofilament）がこれらの微小細管と混在する像を，一部の異型神経細胞々体で観察される場合もあった．

細胞質突起内の微小細管も径 170 − 230 Å で周期的なくびれ構造は認められず，胞体のそれと同一構造を示していた（Figs. 4, 5）．個々の微小細管の配列は，mitochondria が少数散在するのみで，ribosomes, vesicles や vacuoles がほとんど介在しないために，胞体に比しより密になり，方向性も一定する傾向が見られた．この微小細管を持つ突起は全体にその径が大で，膨隆しているような像も呈していた（Fig. 4）．検索した範囲内では有髄神経線維の軸索には上記の微小細管は認められなかった．

なお軟膜直下のグリア膜を構成する星状膠細胞の突起内に glycogen 顆粒が密接する amyloid 小体が多数観察された（Fig. 6）．

考　　察

今回の症例の電顕的観察によって，細胞内小器官が密に分布し，胞体全体が暗調を呈する神経細胞のほかに，ribosomes, mitochondria, vesicles や vacuoles と混在し，錯綜した走行を示す多数の微小細管が塊状をなし胞体内に充満した異型神経細胞と，同様な微小細管が比較的密に配列した細胞質突起とが見出された．また微細構造上の特徴から正常の大脳皮

質に見られる細胞内小器官の乏しい通常の星状膠細胞と，小器官の発達の著しい肥大グリアが観察され，軟膜直下のグリア膜にはglycogen顆粒を持つ多数のamyloid小体が認められた．

一般にTSの大脳皮質硬化性病巣の光顕所見として，病巣周辺の皮質に比較して分布密度が小であるが，glial monster cell（グリア型異型細胞）と異型神経細胞が出現し，後者はpolymorphicでgigantocyteの形態を示すものや，奇妙な外形を持ち，Nissl小間の豊富な暗調を呈する細胞，あるいは逆にNissl小体の著しく乏しい，淡明化を示す細胞などからなっている[4]．同時にこの病変部に一致して顕著なグリア線維の増殖が見られ，皮質表面ではpiloid gliosis（綿毛状グリォーゼ）の像を呈するに至るという．またこれらすべての異型細胞にはglycogenの貯溜が報ぜられている[5)6)]．

TSの脳病変の電顕的検索はArseni ら[4]，Rebadeau Dumas ら[8]，De Chadarévian ら[9]によってなされてきた．Arseni ら[7]は脳生検法により16才男子患者の前頭葉の病変部を観察し，微細構造上正常の神経細胞と同様の像を示す型の細胞と，ribosomeとNissl小体に富み，電子密度大な細胞質を有し，外形の歪んだ細胞の，2種の大型の異型神経細胞を記載した．後者の電子密度大な異型神経細胞は従来の光顕像で示された異型神経細胞に相応する所見と思われる．著者らの得た暗調神経細胞は，微細構造的にはArseni ら[7]の後者の異型神経細胞にきわめて類似していたが，胞体が大型ではないこと，電顕資料採取までの死後変化など考慮すれば，この暗調神経細胞を異型神経細胞と即断することはできない．むしろ神経細胞の細胞硬化に近縁のものと理解すべき所見と考えられる．

今回著者らによって見出された，胞体内に微小細管の集塊を有する異型神経細胞については，Arseni ら[7]が正常神経細胞と同様の像を呈する異型神経細胞々体に少数の神経細管（neurotubules）が出現することを述べているのみで，まだ詳細な報告には接していない．Ribadeau Dumas ら[8]，De Chadarévian ら[9]の報告したグリア型の異型細胞ではこの種の微小細管構造の記載はみられない．個々の微小細管は直細管からなり，径は170－230 Åであった．一般に正常の神経細胞内に分布する神経細管が250 Åの径を有するのに比べて直細管の径は平均して細い．またこの直細管の集塊の内部には種々の細胞小器官が介在しており，直細管の配列は粗であった．

この様な直細管の集塊を胞体内に持つ神経細胞は初老期痴呆などの一群の疾病の中で，特にAlzheimer病とPick病の大脳に頻繁に出現する．すなわちAlzheimer病の神経原線維変性を示す神経細胞には，胞体内に径約150 Åの微小細管（ねじれ細管か直細管のいずれか一方あるいは両者が同時に出現する）が密に集合し，平行配列し束状の分布を示す．この束の内部には通常他の細胞小器官は含まれない[10)11)]．他方，Pick病の嗜銀球にも原線維変性同様の微小細管が出現し，その配列は原線維に比べて粗で，細管の間にはribosomes, mitochondria, vesiclesやvacuolesなどが介在しているという[12)13)]．このようにAlzheimer病の原線維変性とPick病の嗜銀球の微細構造は，いずれも同様の微小細管を有し，その配列に著しい差異が認められるが，本質的にはきわめて近縁の細胞質内封入体とみなし得る．Hirano ら[14]は13才の女性TS例の頭頂葉皮質の硬化性病巣で，異型神経細胞の多くが神経原線維変性・顆粒空胞変性・嗜銀球を有することを見出し，彼らはこれらの所見をTSに生じた加齢変化と考えた．著者らが見出した直細管から構成された異型神経細胞内の封入体は，諸家の報告する微小細管とはその径の大きさの点で差があるが，配列の様式などから嗜銀球に相応する構造物と考えて支障はなかろう．細胞質突起内の微小細管も直細管で，その束は胞体内の嗜銀球が一部延長してきたもので，従ってこの突起は恐らく樹状突起であろうと推測される[1]．なお，Bielschowsky[15]がTS脳で見出した老人斑に似た嗜銀性物質は，著者らの例で電顕的に確認できなかった．

以上，著者らの観察した，細胞質内に封入体を持つ異型神経細胞について論述し，その封入体の超微形態特徴が光顕上Pick病の嗜銀球に相応することを指摘した．TSの脳病変に生ずる加齢変化を記載した報告は少ないが，著者らの封入体はこの加齢変化を裏ずける1つの所見であり，封入体と同時に見出されたグリア膜内の多数のamyloid小体もこの変化を強く示唆する所見と考えられる．

結　　論

22才で死亡した結節性硬化症の男子例の大脳皮質硬化性病巣を電子顕微鏡で観察し，次の結果を得た．

1　病巣部には細胞硬化像を示す多数の暗調細胞が見出されたほかに，微小細管（直細管，straight tubules）の集塊から構成された細胞内封入体を持つ少数の異型神経細胞が観察された．

2　異型神経細胞の樹状突起内にも同種の微小細管の束が認められた．

3　軟膜直下のグリア膜に多数のamyloid小体が出現した．

以上の結果を加齢変化の観点から論じ，特に微小細管を含む異型神経細胞封入体がPick病に見られる嗜銀球に相応する微細構造を呈することを指摘した．

稿を終えるにあたり，電顕資料採取に際し御協力下さいました金沢大学医学部第1病理学教室三輪淳夫博士（現富山医理薬科大学助教授）に深謝致します．また写真作製の技術的援助を戴きました横田輝一技官，池田輝男事務官の両氏に感謝します．なお肉眼的病理解剖所見は剖検のレポートによる．

文　献

1) 武谷止孝: 神経病理組織学入門，113－143頁，東京，医学書院，1970.

2) **Urich, H.** : The tuberous sclerosis complex (Bourneville's disease), p410－417, In W. Blackwood & J. A. N. Corsellis (ed.), Greenfield's Neuropathology, 3rd ed., Arnold, London, 1976.

3) 鳥居方策・河合義治・草野亮: 旋回発作を有する結節硬化の1例．脳神経，**23**, 945－952 (1971).

4) **Donegani, G., Grattarola, F－R. & Wildi, E.** : Tuberous sclerosis, Bourneville disease, p340－389, Vol. 14, The Phakomatoses, In P. J. Vinken & G. W. Bruyn (ed.), Handbook of Clinical Neurology, North Holland Publishing Co., Amsterdam, 1972.

5) **Helmke, K.** : Glykogenablagerung im Gehirn bei tuberösen Sklerose. Virchows Arch. Path. Anat., **300**, 130－140 (1973).

6) **Jacob, H.** : Zentralnervöse－und Gewebsdysfunktionen bei tuberösen Sklerose. Arch. Psychiat. Nervenk., **206**, 208－227 (1964).

7) **Arseni, C., Alexianu, M., Horvat, L. & Alexianu, D.** : Fine structure of atypical cells in tuberous sclerosis. Acta Neuropath. (Berl.), **21**, 185－193 (1972).

8) **Ribadeau Dumas, J. L., Poirier, J. & Escourolle, R.** : Etude ultrastructurale des lésions cérébrales de la sclérose de Bourneville. Acta Neuropath. (Berl.), **25**, 259－270 (1973).

9) **De Chadarévian, J－P. & Hollenberg, R. D.** : Subependymal giant cell tumor of tuberose sclerosis. A light and ultrastructural study. J. Neuropath. exp. Neurol., **38**, 419－433 (1979).

10) **Hirano, A., Dembitzer, H. M., Kurland, L. T. & Zimmerman, H. M.** : The fine structure of some intraganglionic alterations. Neurofibrillary tangles, granulovacuolar bodies and "rod-like" structures as seen in Guam amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism-dementia complex. J. Neuropath. exp. Neurol., **27**, 167－182 (1968).

11) 小柳新策: 脳のいわゆる老化構造の超微形態について．(1)．脳神経，**26**, 637－653 (1974).

12) **Rewcastle, N. B. & Ball, M. J.** : Electron microscopic structure of the "inclusion bodies" in Pick disease. Neurology, **18**, 1205－1213 (1968).

13) 小柳新策・田中春政・大森隆・杉下正明・石井毅: ピック病の1剖検例にみられた嗜銀球の超微構造，とくに管状構造の規則的配列について．神経進歩，**23**, 441－451 (1979).

14) **Hirano, A., Tuazon, R. & Zimmerman, H. M.** : Neurofibrillary changes, granulovacuolar bodies and argentophilic globules observed in tuberous sclerosis. Acta Neuropath. (Berl.), **11**, 257－261 (1968).

15) **Bielschowsky, M.** : Über tuberöse Sklerose und ihre beziehungen zur Recklinghausenschen Krankheit. Z. ges. Neurol. Psychiat., **26**, 167－200 (1914).

Explanation of figures

Fig. 1. A low power electron micrograph of atypical neuron. A large part of the cytoplasm of this neuron is occupied with numerous filamentous structures. The upper, small part of the neuron comprises an usual cytoplasm (CY). × 4,100.

Fig. 2. Higher magnification of the neuron shown in Fig. 1. Numerous small bundles of microtubules appear in all directions. × 15,000.

Fig. 3. A high power view of the neuron shown in Fig. 1. Most of microtubules are straight. × 26,000.

Figs. 4&5. Cytoplasmic processes of neurons are filled with microtubules. Fig. 4. × 6,200. Fig. 5. × 7,200.

Fig. 6. Subpial glia-limiting membrane. An amyloid body (AM) is surrounded with glycogen particles, and many increased astrocytic processes with gliofilaments are seen. × 9,000.

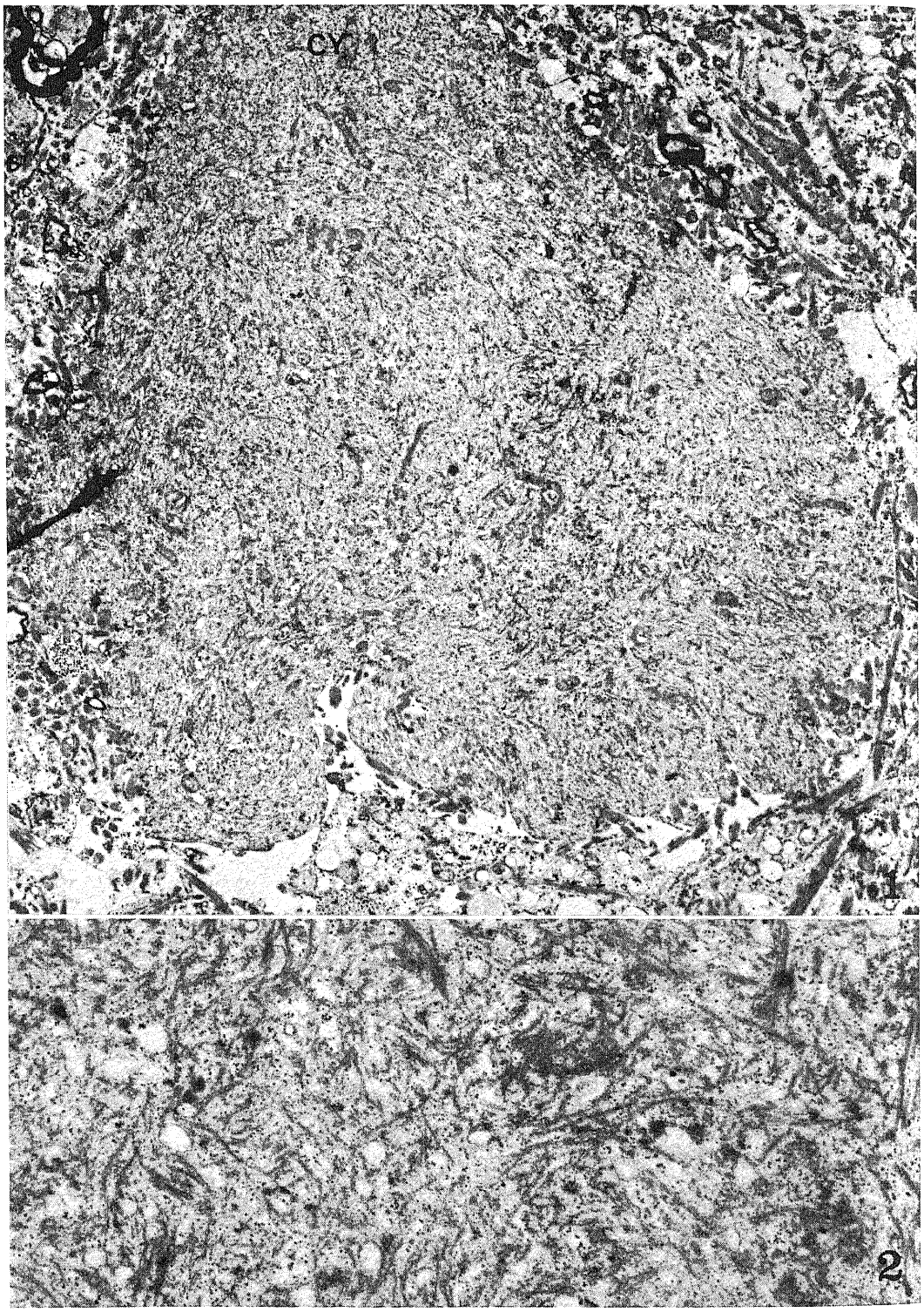
Electron Microscopic Observations on Atypical Neurons in the Cerebral Cortical Lesion of an Autopsied Case, who Suffered from Tuberous Sclerosis. Ichiro Nakamura, Masaomi Endo & Kunihito Hosokawa, Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Toyama Medical & Pharmaceutical University, Kiminori Isaki, Masayoshi Kurachi & Takahisa Koizumi, Department of Neuropsychiarty, School of Medicine, Kanazawa University, Tatsuru Shibata, Shibata Hospital, Kanazawa 920. – J. Juzen Med. Soc., **90**, 225–231 (1981).

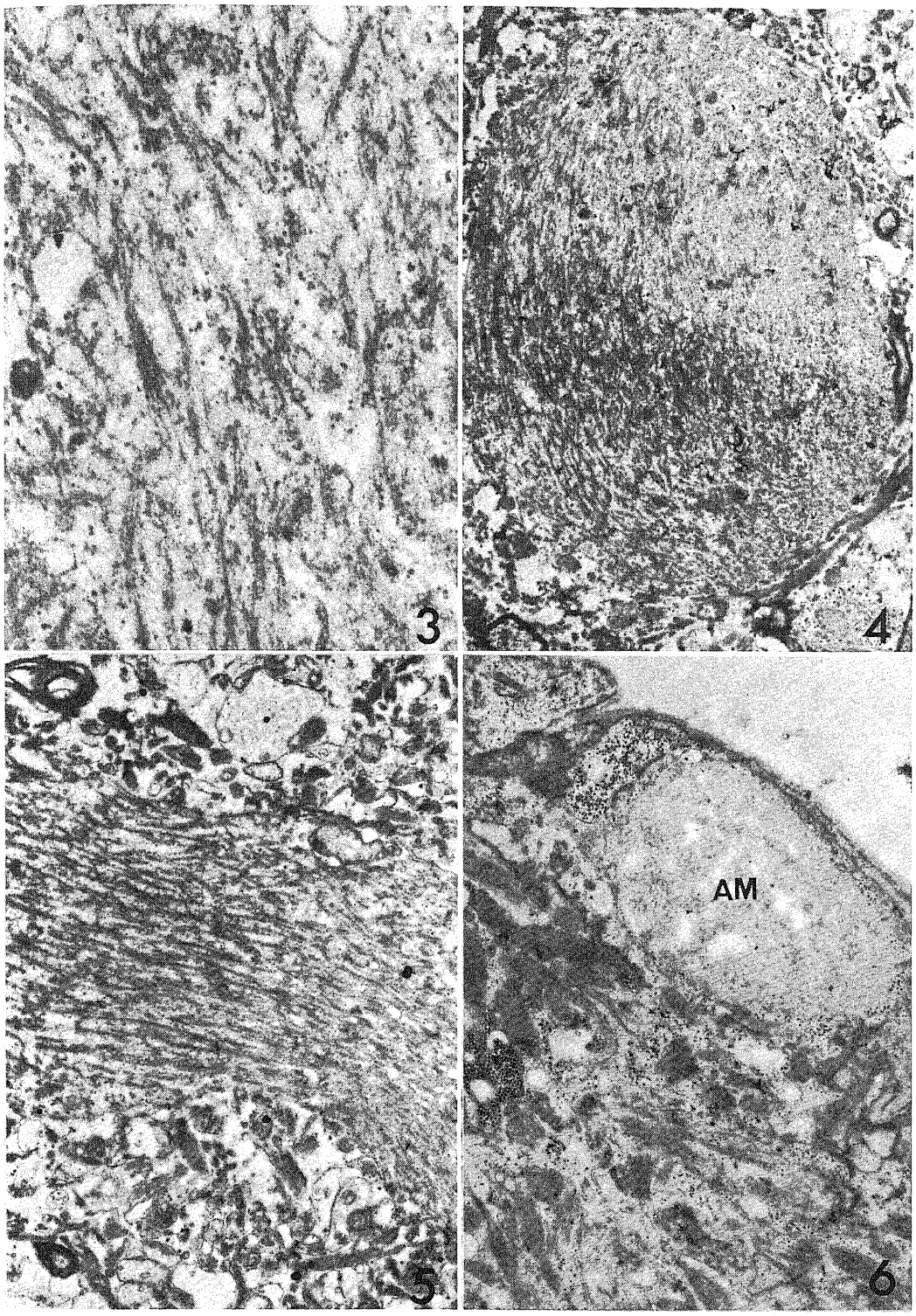
Key words: tuberous sclerosis, atypical neuron, electron microscopy

Abstract

The cerebral cortical lesion of an autopsied case suffering from tuberous sclerosis was examined by electron microscopy. Some of many neurons observed in this lesion were large and atypical. Their cytoplasm contained a lot of microtubules of 170-230 Å in diameter. All of the microtubules were not twisted, but straight. Additionally, bundles of similar microtubules were found in the cytoplasmic processes, presumably in the dendrites of atypical neurons. Furthermore, a marked astrogliosis was seen around the atypical neurons, and many amyloid bodies were observed in the subpial glia-limiting membrane.

The findings mentioned above were discussed in relation to the aging changes already described in brains of presenile dementia, such as Alzheimer and Pick diseases.


CY
2


3
4
5
AM
6