

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 14 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870472

研究課題名(和文)多巣性運動ニューロパチーの伝導ブロック部における血液神経関門破綻の証明

研究課題名(英文)Breakdown of Endoneurial Endothelial Cell Tight Junctions at the Site of Conduction Block in Multifocal Motor Neuropathy

研究代表者

尾本 雅俊 (OMOTO, Masatoshi)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40464333

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：多巣性運動ニューロパチー(MMN)症例の伝導ブロック(CB)のない腓腹神経と、CBのある末梢神経を用いて病理検討を行った。光顕像観察の後に、電子顕微鏡で撮像を行い、神経内膜内血管における血管内皮細胞間tight junctionの破綻の有無を観察して、tight junction破綻の割合を定量的に評価した。結果は光顕像ではCBを確認した末梢神経に脱髄性変化をみとめた。tight junctionの破綻割合は、同末梢神経でのみ上昇を認めた。いずれの症例でも血管内皮細胞の超微形態に変化を認めなかった。MMNでは運動神経において局所的に血液神経関門の破綻を生じている可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：To define whether peripheral nerve of multifocal motor neuropathy (MMN) has blood-nerve barrier (BNB) breakdown, and whether BNB breakdown is present adjacent to the site of motor conduction block (CB) in MMN, we investigated ultrastructural changes in endoneurial endothelial cells in biopsy specimens of peripheral nerve obtained from patients of MMN. In one patient, biopsy of peripheral nerve was performed after detection of a focal CB, and sural nerve biopsy specimens were obtained. The percentage of endothelial cell junctions (that make up the BNB) that showed evidence of disruption were evaluated. Percentage of BNB breakdown was increased in the peripheral nerve adjacent to the site of CB, whereas there was no BNB breakdown in sural nerve specimens. We conclude that focal insufficiency of BNB may evoke local leakage of humoral factors in the motor nerves of MMN patients, and this would be the background pathology of scattered CB and clinical phenotype in this rare disorder.

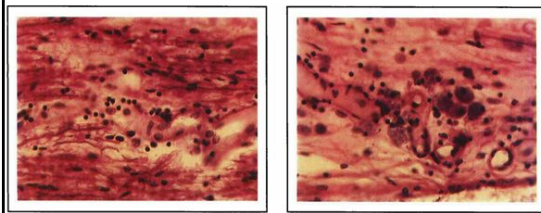
研究分野：末梢神経

キーワード：多巣性運動ニューロパチー 血液神経関門

1. 研究開始当初の背景

1982年 Lewis RA, Sumner AJらは、持続性の伝導ブロック(CB)を伴う多巣性運動ニューロパチー(MMN)を報告して、通常の慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー(CIDP)とは次の点で異なることを強調した。(1)MMNで見られるCBはCIDPで見られるような寛解と増悪は必ずしも示さない。(2)全身性の腱反射の低下や脳脊髄液蛋白の著明な上昇はなく、病変の主座はCIDPのように末梢神経に散在性にある(3)CBを示す部位がCIDPのように神経の圧迫が起こりやすい場所(例えば、手根管)にはない。また、これらに加えて現在においてもMMNが運動神経を選択的に障害する理由は明らかでない。

MMNにおいて、IgM抗GM1抗体が検出され、免疫グロブリン大量静注療法が有効なことから、免疫学的機序が想定されている。しかし、抗GM1抗体がCBを起こしうるかは結論が出ていない。免疫性末梢神経障害と考えられているCBを伴うMMNは治療可能な疾患にもかかわらず筋萎縮やfasciculationを認めることから、難治性の筋萎縮性側索硬化症との鑑別がしばしば問題となる。MMNの診断においてCBを証明して、早期診断・治療介入が必要である。CIDPではBNBの破綻が発症、増悪の鍵となるエピソードである。MMNではBNBの破綻が発症、増悪に関与するかは、いまだ明らかではない。MMNにおける今までの生検標本や剖検標本を用いた病変部位の病理像の報告では、血管周囲の脱髄性病変を主体とするが再髄鞘化の所見が乏しく(Kaji R, et al. Ann Neurol 1993)、神経内膜内血管周囲に炎症細胞の浸潤があり、血液神経関門(BNB)の破綻を疑わせる所見を伴う(Oh SJ, et al. Neurology 1995)と述べられている。



MMNの末梢神経病理像(ホルマリン固定、HE染色)。神経内膜内血管周囲に炎症細胞の浸潤があり、BNBの破綻を疑わせる所見である。(Oh SJ, et al. Neurology 1995)

これまでMMNでは*in vitro*でBNBの破綻が示唆されているが、主病変のCBとBNBの破綻の存在についての直接の証明はなされていない。

2. 研究の目的

- (1) 病理学的にMMNにBNBの破綻が存在するのか、CBにBNBの破綻が存在するのかを検討した。
- (2) 病理学的にMMNのCB部にBNBの破綻が存在することの証明。

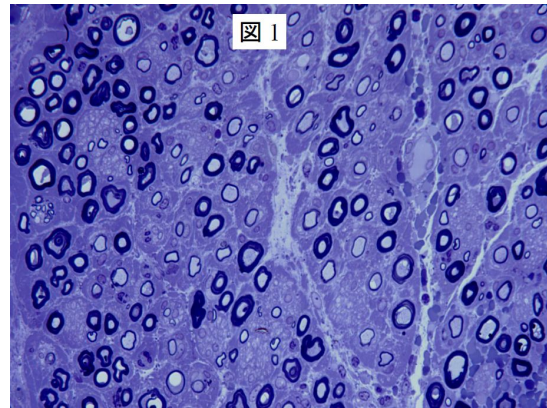
- (3) MMNのCB部における末梢神経内膜内血管の内皮細胞に、病理学的変化が存在するかを明らかにする。

3. 研究の方法

臨床検体はMMN症例のCBのない末梢神経と、電気生理学的にCBを確認した末梢神経を用いた。末梢神経検体を採取して2.1%グルタルアルデヒド液に固定したのちに、エポン包埋トルイジンブルー染色の光顕像を観察して、脱髄の有無の検索を含めた病理学的に検討を行う。引き続き、電子顕微鏡による撮像を行い、神経内膜内の血管密度、平均血管内皮細胞面積、平均血管内腔面積、平均血管内皮細胞核数を超微形態、核の大きさ、細胞の大きさについて病理変化を確認するとともに、定量的に検討する。また、神経内膜内血管における血管内皮細胞間tight junctionの破綻の有無を1末梢神経につき60か所以上観察することで定量的に評価して、末梢神経におけるBNB破綻の分布を明らかにする。

4. 研究成果

光顕像ではCBを確認した末梢神経で脱髄性変化を認めた(図1)が、CBのない末梢神経ではみられなかった。



有髄神経線維密度はCBを確認した末梢神経で保たれており、CBのない末梢神経では一部で軽度低下していた。tight junctionの破綻割合は、CBを確認した末梢神経でのみ既報告におけるCIDPと同程度に上昇を認めた(図2)。

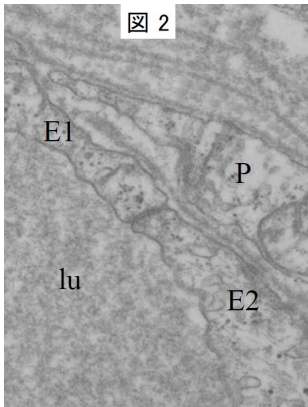


図 2

E1・E2:血管内皮細胞
lu:血管内腔
P:血管周細胞

いずれの症例でも血管内皮細胞，血管周細胞および血管周囲基底膜の超微形態に変化を認めなかった．超微形態では血管内皮細胞と血管周細胞自体の変化はないが，CBを確認した末梢神経では tight junction の破綻があり，一方で CB のない末梢神経では tight junction の変化は認められないことを確認した MMN では運動神経において局所的に BNB の破綻を生じている可能性がある．

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計4件)

Shimizu F, Omoto M, et al.: Sera from patients with multifocal motor neuropathy disrupt the blood-nerve barrier. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 査読有, 85: p526-537, 2014
DOI:10.1136/jnnp-2013-305405

西原秀昭, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 神田 隆: 脳脊髄液 adenosine deaminase(ADA)が高値を呈した星状細胞腫による髄膜膠腫症の61歳男性例. 臨床神経学, 査読有, 54巻: p308-312, 2014
<http://www.neurology-jp.org/Journal/index.html>

中野雄太, 尾本雅俊, 神田 隆: Guillain-Barre 症候群の末梢神経病理. 神経内科 78 巻, 査読無, p81-88, 2013
<http://www.kahyo.com/category/A1-S>

Haruki H, Sano Y, Shimizu F, Omoto M, et al.: NMO sera down-regulate the expression of AQP4 in human astrocyte and induce cytotoxicity independent of complement. J Neurol Sci, 査読有, 331: p136-144, 2013
DOI:10.1016/j.jns.2013.05.035

〔学会発表〕(計4件)

Omoto M, Kanda T: Endomysial capillaries in myopathy associated with anti-signal recognition particle antibody show distinct features from those of dermatomyositis. XVIII International Congress of Neuropathology, Sep/15/2014, Brazil (Rio de Janeiro)

尾本雅俊, 神田 隆: CIDP の腓腹神経病理の病型別検討. 第55回日本神経学会学術大会, 平成26年5月22日, 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

尾本雅俊: 神経内科 CPC. 第55回日本神経学会学術大会, 平成26年5月21日, 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

尾本雅俊, 神田 隆: 抗 SRP 抗体陽性筋炎の筋内鞘小血管の形態学検討. 第54回日本神経学会学術大会, 平成25年5月30日, 東京国際フォーラム(東京都千代田区)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

尾本 雅俊 (OMOTO, Masatoshi)
山口大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：40464333

(2)研究分担者
なし

(3)連携研究者
なし