

両側下オリブ核肥大変性を呈した脳幹梗塞

—特に星状細胞機能と神経可塑性について—

内山 伸治^[1] 植草学園大学 保健医療学部
羽賀 千恵 東京都医学総合研究所 プロジェクト研究 認知症の病態解明と根本的治療
秋山 治彦 東京都医学総合研究所 プロジェクト研究 認知症の病態解明と根本的治療

Bilateral Inferior Olivary Hypertrophic Degeneration associated with Brainstem Infarction:
Special Reference to Astrocytic Function and Neuroplasticity

Shinji UCHIYAMA Faculty of Health Sciences, Uekusa Gakuen University
Chie HAGA Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science,
Dementia Research Project
Haruhiko AKIYAMA Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science,
Dementia Research Project

要旨: 症候性軟口蓋振戦 (SPT) を伴い両側下オリブ核 (IO) 肥大変性 (IOHD) を認めた脳幹梗塞例を報告し、IOHDの病態についてIOの機能的特性と星状細胞の神経保護作用の面から考察した。

IOHDは歯状核オリブ路 (DOP) の障害による経シナプス変性であり、神経細胞の変性・脱落と共に慢性的な肥満星状細胞増多を特徴とする。IOの機能的特性は、DOPを介する小脳からのGABA作動性抑制性入力と中脳・間脳結合域などからの興奮性入力 (グルタミン酸作動性と推測されている) を同時に受け、小脳ブルキンユ細胞に登上線維を出力し、発振器として運動学習や運動誤差修正に働くことである。一方、星状細胞の様々な機能の中で、グルタミン酸依存性のシナプス伝達調節作用が、神経保護の面から注目されている。

DOPの障害により抑制性入力が途絶し、過剰な興奮性入力 (恐らくグルタミン酸作動性) にさらされたIOのシナプスでは、その可塑性に向けてIO神経細胞と星状細胞との間に、懸命なかつ絶望的とも言える相互作用が続く。その中で、次第に神経細胞変性と星状細胞の肥大が進行し、やがて徐々に神経細胞は脱落に向かう。しかし、IOはなお長期間活動的であり、抑制を失った発振器としてのIOは、臨床的にはSPTを発現し続ける。

IOHDは単なる変性ではなく、抑制性入力が途絶したIO神経細胞と星状細胞の両者により織りなされる、神経可塑性に向けてのmodulation過程と考えられる。IOHDの病態には、IO神経細胞の機能的特性と共に星状細胞の神経保護作用が重要である。

キーワード: 下オリブ核肥大変性, 経シナプス変性, 星状細胞, 神経保護作用, 脳幹梗塞

[1] 著者連絡先: 内山 伸治

Abstract: Inferior olivary hypertrophic degeneration (IOHD), the distinguishing features of which are neuronal degeneration and chronic gemistocytosis, is thought as being a transsynaptic degeneration resulting from the interruption of the dentato-olivary pathway (DOP). Bilateral IOHD associated with brainstem infarction with symptomatic palatal tremor (SPT) was reported here. In addition, the pathology of IOHD was discussed on the basis of the structural and functional properties of the olive and astrocytes. In the neural network called the three-element loop, olivary dendritic spines receive both inhibitory GABAergic inputs via the DOP and excitatory inputs (which are presumed to be glutamatergic) from the mesodiencephalic junction. By sending climbing fibers to the cerebellar Purkinje cells, the olive is considered to work as an oscillator for motor learning and motor-error correction. Among the various functions of astrocytes, the glutamate dependent synaptic regulation by these cells is an emerging concept. In the presence of interruption of inhibitory inputs, both olivary neurons and astrocytes make serious, but rather desperate, efforts toward neuroprotection from excessive excitatory (probably glutamatergic) inputs, followed by gradual progression of neural degeneration and astrocytic hypertrophy. In IOHD, the olive may remain hyperactive for a long time after the onset of the causative disease; thus, the SPT may continue throughout life as an expression of the dysfunction of the olivary oscillator.

IOHD is not only a degenerative, but also a modulating process for neuroplasticity that occurs in the neuron-astrocyte interaction after the loss of inhibitory inputs to the olive. In addition to the unique properties of olivary neurons, the potential role of astrocytes in neuroprotection is crucial for the development of IOHD.

Key Words: hypertrophic degeneration of the inferior olive, transsynaptic degeneration, astrocyte, neuroprotection, brainstem infarction.

1. はじめに

星状細胞増多は中枢神経系（CNS）の急性損傷ではありふれた所見であるが、星状細胞の増多と肥大が神経核の肉眼的肥大を伴ってくるのは延髄下オリブ核（IO）のみである¹⁾。このIOの肥大変性（inferior olivary hypertrophic degeneration, IOHD）²⁾は inferior olivary hypertrophy または pseudohypertrophy^{1,3-5)}とも呼ばれる。IOHDはIOの求心路である歯状核オリブ路（dentato-olivary pathway, DOP）の障害に伴って生ずる経シナプス変性と考えられ^{3,6,7)}、病理学的には神経細胞の肥大、変性と脱落と共に、肥胖星状細胞の増多を特徴とする⁷⁾。

CNSの他の部位における経シナプス変性では萎縮性変化となるのに比し、IOではなぜか肥大変性の形を取る^{1,7)}。また、急性神経損傷でみられる肥胖星状細胞増多は、通常、慢性期では線維性星状細胞増多へと移り、グリア性癍痕を形成する⁸⁾。しかし、IOHDでは、長期的には線維性星状細胞が加わる⁹⁾にしろ、肥胖星状細胞増多が慢性的に持続する点の特

異である。このような星状細胞の変化は神経細胞変性に対する二次的反応¹⁰⁾とする見解もあるが、初期変化として星状細胞突起の変化⁵⁾も指摘されている。

近年、星状細胞の神経系における様々な役割に光があてられ、星状細胞はもはや単なる受動的な支持細胞ではなく^{7,11)}、シナプスのtripartite¹²⁾としてより積極的な役割^{7,12-14)}が注目されている。

本稿では、脳幹梗塞に伴うIOHDで見られたIOの“グリア詰め”とも言うべき著明な肥胖星状細胞の増多所見をもとに、IOの機能的特性と星状細胞の神経保護作用の面からIOHDの病態を考察する。

2. 症例

【患者】 死亡時68才男性

【既往歴】 15年前脳卒中（構音障害）発症、高血圧を指摘されたがコントロールは不良であった。

【現病歴】 X年5月19日早朝、呻吟しているところを発見され、呼名に反応が無く救急入院した。

【入院時現症】 血圧260-120mmHg, 脈拍120/分・不整で, 昏睡状態で, 除脳硬直, 努力性呼吸を認めた。瞳孔は正円同大で対光反射は正常であるが, 眼脳反射は消失し, 四肢麻痺で両側バビンスキー反射が陽性であった。

【臨床経過】 心電図で心房細動を, 胸部X線で心肥大を認め, 脳血管写では橋レベル以遠の脳底動脈の造影が見られず脳底動脈閉塞症と診断された。入院後肺炎を合併し気管切開が施行された。四肢麻痺で経管栄養の状態であったが, 開閉眼の指示には応じ, 手を握る程度まで回復した。発症後11ヶ月目に肺炎を合併し死亡した。

第15病日から階段状呼吸に気づかれていたが, 入院7ヶ月頃にこの呼吸パターンを契機に症候性軟口蓋振戦 (SPT) が確認された。SPTは両側性で, 階段状呼吸と同期し, 下口唇, 頸部にも同期した動きを伴い, 死亡するまで持続していた。

【剖検所見】 脳重は1100gで, 左椎骨動脈に50%以上の狭窄を認めたが, 脳底動脈の動脈硬化は目立たなかった。左前および中大脳動脈は高度に硬化していた。基底核, 視床, 半卵円などにラクネの散在と左後頭葉の皮質梗塞を認めた。

左小脳上面には陳旧性出血性梗塞があり, 左歯状核の上半部に及んでいた。右小脳皮質には小梗塞が存在したが右歯状核には異常は認めなかった。

中脳尾側で左中心灰白質, 左大脳脚内側と黒質, 右大脳脚の一部に梗塞があり, 左上小脳脚と右赤核腹側半分の淡明化を認めた。橋上部では左橋被蓋・底部から右側に拡がる梗塞を認め, 左上小脳脚は淡明化していた。このレベルの病変は両側中心被蓋路 (CTT) を含んでいると考えられた。橋中部では右被蓋の小梗塞, 左錐体路の変性と両側中小脳脚の淡明化を認めたが横走線維は保たれていた。

延髄では両側被蓋部は萎縮性で左錐体路の変性を認めたが, 下小脳脚は両側とも正常であった (図1-A)。両側の下オリブ主核 (PIO) は, 対照例 (図1-B) に比して明らかに肥大し, 左側でやや目だった。背側副オリブ核 (DAO) も左がやや大きいが, 内側副オリブ核 (MAO) には左右差はなかった。右髄包, 両側オリブ門は淡明化していた。

【病理組織学的所見】 両側PIOでは神経細胞数は明らかに減少していた (図2-A)。残存神経細胞の形

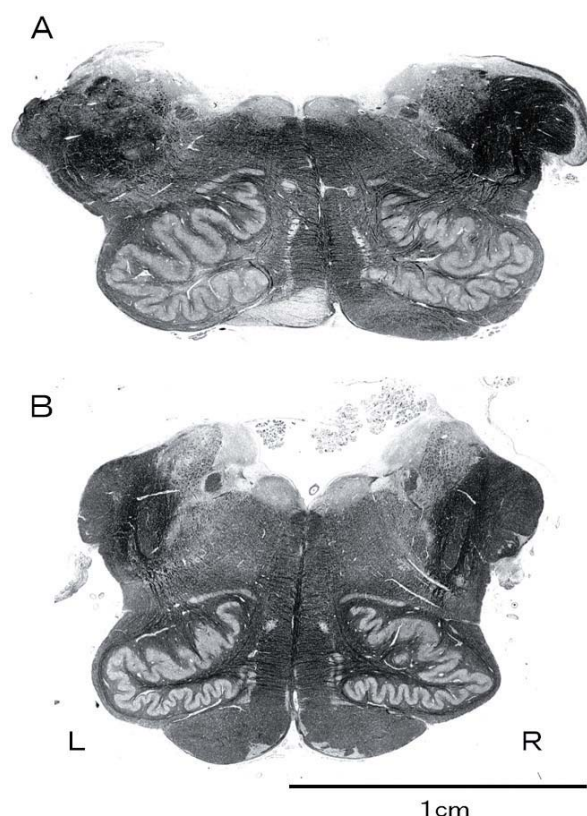


図1 延髄レベルの脳切片像

A : 本症例, B : 正常対照例, Klüver-Barrera染色

態はおおむね保たれていたが, 胞体に1個から複数の空胞化を伴うものや, 肥大し核の偏在・虎斑溶解や軸索の肥大を伴うものや核濃縮を示すものなどが散在していた。空胞は小さいものから, 癒合して極めて大きくなり窓形成に至ったと考えられものまで様々であった (図2-B, E)。Bodian染色では, 軸索の肥大や, 嗜銀性線維がtangle状に集まったglomeruloid (後述) 形成が認められた。両側PIOでは神経細胞が減少しているが, グリア線維性酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) を発現した胞体の豊かな肥胖星状細胞で満たされ, あたかも“グリア詰め”の様相を呈していた (図2-C)。肥胖星状細胞の大きさは神経細胞を凌駕するものも多いが, Nissle染色や抗GFAP染色では神経細胞とは明瞭に鑑別された。肥胖星状細胞の胞体は大きいだけでなく, その形態も“bizarre”¹⁾, “monstrueuse”¹⁵⁾などと表現されるように異様であり (図2-D), 肥大した突起や二核を有するものも認められた (図2-F)。DAO, MAOにおける変化はやや軽かったが, MAOで大小の空胞を有する神経細胞を, あたかも

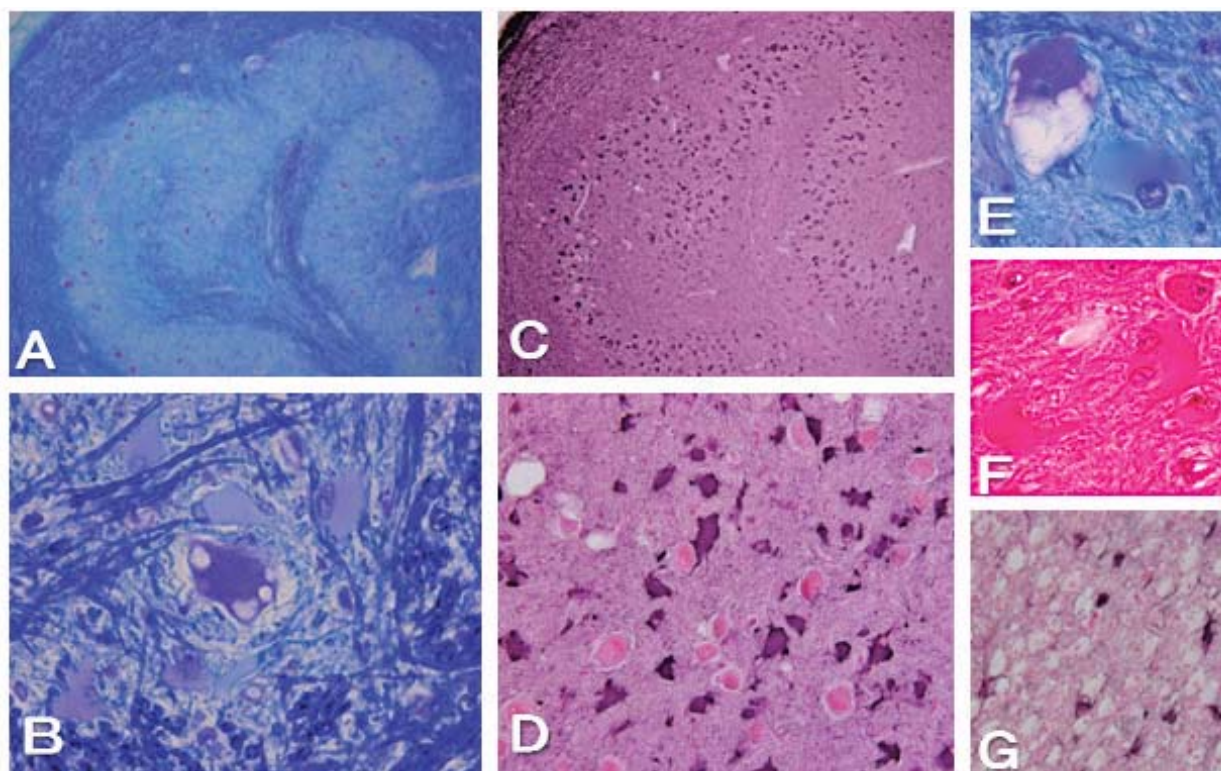


図2 病理組織像

- A：オリブ主核の神経細胞の脱落（Klüver-Barrera染色，100倍），
 B：複数の空胞化を有する神経細胞をとり囲む肥胖星状細胞の群れ（Klüver-Barrera染色，1000倍）。
 C：オリブ主核は多数の肥胖星状細胞で満ちている（抗GFAP染色，100倍）
 D：肥胖星状細胞の大きさは時には神経細胞を凌駕しその形態も異様である（抗GFAP染色，400倍）。
 E：大小の癒合した空胞を有する神経細胞に隣接する肥胖星状細胞と窓形成（左上）（Klüver-Barrera染色，1000倍）。
 F：神経細胞に隣接し突起を伸ばす巨大な2核の肥胖星状細胞と窓形成（Hematoxylin-Eosin染色、1000倍）
 G：橋梗塞巣における線維性星状細胞と泡沫細胞（抗GFAP染色，400倍）

護衛するかのように複数の肥胖星状細胞が取り囲んでいる所見が観察された（図2-B）。舌下神経核，迷走神経背側核，疑核などには異常は認められなかった。小脳，橋の陳旧性梗塞巣では泡沫細胞と星状細胞の増多を認めた（図2-G）が，殆どは胞体が乏しい線維性星状細胞であり，IOで見られた顕著な肥胖星状細胞の増多（図2-D）とは対照的であった。

3. 考察

3.1 本症例におけるIOHDとSPT

本症例は心源性脳塞栓による脳幹梗塞をきたし全経過11ヶ月で死亡した68才男性である。病理学的に

は左優位の橋病変と左歯状核病変を認め，両側IOは明らかに肥大していた。肥大したIOでは神経細胞数は減少し，残存神経細胞の空胞化やglomeruloid形成，肥胖星状細胞の著明な増多などを認め，IOHDの従来の記載^{1),7)}と一致する。この肥胖星状細胞の増多は橋の梗塞巣にみられた線維性星状細胞の増多とは明らかに異なっていた。

IOHDは一般剖検例の6.8%で認められる¹⁾。原因疾患は脳血管障害が多いが，腫瘍など様々な要因が報告されている^{1),20)}。いずれも対側小脳歯状核や同側CTT病変を伴い^{1),2),4),13),19)}，原因疾患の発症後ある時間経過の後にIOHDが出現し，頻々SPTを伴うことが特徴である^{18),21),22)}。

IOHDは，抑制性のDOPの障害に伴うとされ^{3),6),7)}，通常，小脳歯状核や上小脳脚病変では対側に，CTT

の病変では同側に見られる^{1), 2), 4), 14), 19)}。本症例の両側性IODHは左小脳核病変と共に左優位の両側CTT病変によるものと考えられた。

本症例でみられた不随意運動は、軟口蓋ミオクロヌス^{18), 22)}とも呼ばれたが、最近では軟口蓋振戦 (PT) と表現される。本態性PTもあるが、本症例の如く原因疾患がある場合SPTと呼ばれる。SPTは毎分100～160回の律動的な不随意運動で、通常両側性で、咽頭筋のみならず喉頭筋、眼球や顔面筋、さらに横隔膜、四肢筋などの骨格筋にも同期した運動を認めることがあり^{16) - 18), 22), 23)}、通常、生前持続する¹⁸⁾。IOHDを伴うことが多いが、SPT発現には必ずしもIOHDは不可欠ではない⁹⁾。SPTは原因疾患発症後2～49ヶ月後に発見されることが多いが、発症時からの詳細な記録のあるものは少なく²¹⁾、真の発生時期は必ずしも明らかではない。本症例で第15病日から認めた階段状呼吸は横隔膜に波及したSPT (骨格筋ミオクロヌス^{16) - 18)}) と考えられ、このことは本症例では発症早期にSPTが出現していたことを示唆している。

3.2 IOHDの病理所見の経時的変化

IOHDの病理変化は経時的には6期に分類されている²⁴⁾。発症後24時間以内では変化が見られず (第1期)、2～7日から髄包の変性が出現するが神経細胞やグリアには変化は見られない (第2期)。発症約3週間後から神経細胞の肥大や虫食い様所見が出現し、IOHDの早期であるがグリアの反応は見られない (第3期)。第4期では神経細胞は肥大し、星状細胞の肥大と増多も加わり、IOの肥大は最高潮に達する。第5期は神経細胞が減少し肥胖星状細胞増多が続く時期である。さらに、数年後には神経細胞が消失しIOが萎縮する (第6期) 可能性が想定されている。我々の症例の病理所見は第5期に相当する。

ネコでIOへの求心路切断後2日で電顕的には神経終末の変性²³⁾が出現し、ヒトでは損傷後6日目で虎斑溶解などの神経細胞の変化¹⁰⁾が指摘されているが、いずれもIOHDはみられない。発症後12～20日のIOHDで神経細胞の早期の空胞化が報告²⁰⁾されている。発症後21日には神経細胞の初期の肥大と空胞変性が認められるが、IOHDが出現するのは40日以上生存例であるとする研究⁹⁾もある。いずれにしても神経細胞の初期変化は比較的早期に現れる。

神経細胞の肥大は6～7ヶ月でピークに達し、以後、神経細胞の大きさと細胞数は減りはじめる⁹⁾。16ヶ月でIOの大きさは正常の2倍になり、6年経つと縮小し正常以下になる⁹⁾。細胞数は6年で10%にまで減少するが、なお、正常な神経細胞が肥大あるいは萎縮した神経細胞に混在して認められる⁹⁾。88ヶ月、142ヶ月と長期に生存した例でも正常形態の神経細胞が残存する⁹⁾ことは驚くべきことである。

軸索や髄鞘の変化も比較的早くみられる。21日で抗ニューロフィラメント (NF) - 1抗体陽性の軸索が減少し、6ヶ月では腫大した軸索終末が神経細胞周辺に集積したtangle形成が出現する⁹⁾。脱髄も21日で灰白質に出現し、6ヶ月でIOの出力部であるオリブ門に波及する⁹⁾。また、抗シナプトフィジン (SYP) 抗体による免疫染色で示される前シナプス終末の分布の変化²⁶⁾からは、シナプスの再構築が示唆されている。

星状細胞では既に21日目でGFAPの発現がみられ、6ヶ月で染色性が増し突起が発達する⁹⁾。2年以上の経過例では線維性星状細胞が増えるが、6年経過しても小数の肥胖星状細胞の混在をみる⁹⁾。肥胖星状細胞はしばしば、神経細胞の上を補うように伸びている¹⁵⁾。肥胖星状細胞として認められる以前にも、電顕で既にニューロピル内の星状細胞には突起の変化が観察されており⁵⁾、星状細胞の変化が出現するのも神経細胞同様に早期と考えられる。

超微形態学的には、IOHDにおける変性神経細胞の空胞は拡張した粗面小胞体^{27), 28)}であり、その小胞体腔内には多数の円形のdense granuleが認められる²⁸⁾。この顆粒は経シナプス変性に伴う蛋白様分泌物の蓄積と考えられている²⁸⁾。樹状突起にはNFの増加が目立ちglomeruloid (glomerulus様構造) が認められる^{28) - 30)}。Glomerulusはシナプス集簇synaptic cluster³¹⁾とも呼ばれる星状細胞の突起に囲まれた神経終末の集まりであるが、glomeruloidはNFに富む腫大した神経終末で^{28) - 30)}形成された構造物で、dense core vesicleを有し、しばしば多量のグリア線維の詰まった星状細胞の突起が複雑に入り込んでいる²⁸⁾。星状細胞内ではミトコンドリアが増大し、ニューロピルではグリア線維が密な網状を形成している³²⁾。

病理学的変化に対応し磁気共鳴画像 (MRI) でも変化が認められ、原疾患発症後1ヶ月でT2強調画像

とプロトン強調画像で信号強度が増強し、6ヶ月でIO肥大が認められ、3～4年持続する³³⁾。9年の経過を有する脳幹海綿状血管腫例でもMRI画像上のIOHDは3年間で不変であった³⁴⁾。

MRIの経時的変化は、1. 信号強度の増強があるが肥大が見られない、2. 信号強度の増強があり肥大が認められる、3. 肥大がなくなるが信号強度の増強が続く、の3段階に分けられる³³⁾。1の変化は、Gotoら²⁴⁾の3～4期の神経細胞の肥大型に相当し、星状細胞増多、脱髄、空胞化などによる水分含量の増加を反映し、その後のIO肥大は神経細胞と星状細胞の肥大による³³⁾と考えられている。

ポジトロン断層法 (PET) による研究では、長期間持続するPT例では延髄のグルコース代謝が亢進している³⁵⁾。IOHDは解像度の関係で確認されていないが、1例のMRIでIOの信号強度増強が認められる³⁵⁾。このことは、長期間経過した後もなおIOの活動性が保たれている可能性を示唆している。

以上の病理変化をまとめると、まずDOP病変によるIOへの入力系が障害された後、神経細胞の変性と肥大が起こりIOHDを呈するが、SPTの出現時期や電顕所見は、神経細胞と星状細胞の機能的変化や微細構造の変化の出現がより早いことを示唆している。その後、肥満星状細胞の増多が加わり、IOの肥大は最高潮となる²⁴⁾。しかし、その後神経細胞が減少してもIOHDと肥満星状細胞増多は長期間持続する。細胞計数による研究では、肥大IOで神経細胞の減少後も肥満星状細胞の胞体の面積は増えているが細胞数は増えていない²⁴⁾。このことは、持続するIOの肥大がニューロピルの拡大による可能性を推測させる。細胞数は減少し続け、6年以後からはIOHDは萎縮に向かい、この時期では線維性星状細胞が増えるがなお肥満性星状細胞が混在し⁹⁾、少数ながら正常形態の神経細胞が残存し⁹⁾、SPTは持続する。

前述した如く、IOHDにおける肥満星状細胞増多はCNSでは特異である。ある種の腫瘍⁸⁾やCreutzfeldt-Jakob病³⁵⁾を除けば、神経損傷後の慢性期では、通常は、本症例の橋病変で見られるごとく線維性星状細胞増多と変化し組織は萎縮性となる⁷⁾からである。

さらに、CNSの他の部位、例えば外側膝状体、三叉神経核、顔面神経核、舌下神経核などにおける経シナプス変性¹⁾では神経細胞は萎縮・変性・脱落を

呈するが、神経核の肥大は伴わず、グリアの反応も控えめである^{1),7)}。なぜ、CNSの中でIOだけが、このような特異な変化をきたすのであろうか？

3.3 延髄IOの形態・機能的特徴

ヒト延髄のIO complexはしわだらけの巾着の様な特異な形態を示し、PIOの背側及び腹側層板が内側に開いた形でオリブ門を形成し、背側にDAOと内側にMAOを有し、その形状には小脳核との類似性がみられる。

IOは延髄の最大の中継核であり、大脳からの線維を受けると共に、小脳歯状核と赤核からの入力をうける³⁷⁾。歯状核からの線維は上小脳脚を経て交叉した後、対側赤核からCTTを下行し同側髄包からIOに入り、IO神経細胞に終わる (DOP)。中脳から非交叉性にCTTを下降する赤核オリブ路は背側層板に終わるが、大脳からの皮質オリブ路は腹側層板に終わる³⁷⁾。一方、脊髄各部からは腹側の脊髄オリブ路が前索を上行しDAO及びMAOに終わるが、後柱角を介し背側を走行する線維路もある³⁷⁾。

IOからの出力線維はオリブ門を出て内側毛帯を横切って交叉後、対側下小脳脚にはいり、登上線維として対側の小脳プルキンユ細胞 (Pj) へ (オリブ小脳路)、その側副路は小脳核へ至る³⁷⁾。PIO内側とMAOからの線維は発生学的に古い対側の小脳虫部へ、PIO外側からの線維は新小脳へ向かう³⁷⁾。歯状核、赤核、IOの3者はいわゆるGuillain-Mollaretの三角を形成し¹⁵⁾、歯状核とIOの間には部位局在が存在する⁶⁾。

IOは、少数のγアミノ酪酸 (GABA) 作動性の介在神経を除けば、2種類の神経細胞からなり、後2者はともに小脳のPjへ登上線維を出力する³⁸⁾。

IOの神経細胞の形態的特徴は、樹状突起にギャップ結合を豊富に有すること、ギャップ結合を調節するdendritic lamellar bodyの密度が高いこと、などと共にニューロピル内のglomerulusが抑制性と興奮性の入力を同時に受けることである³⁸⁾。

Guillain-Mollaretの三角¹⁵⁾を含むネットワーク (図3) を詳細に見ると、小脳核 (deep nuclei, DN)、中脳間脳結合域 (mesodiencephalic junction, MDJ) とIOによる興奮性の反響回路が、オリブ小脳系に重なっている³⁸⁾。MDJにはDarkschewitsch核、赤核、

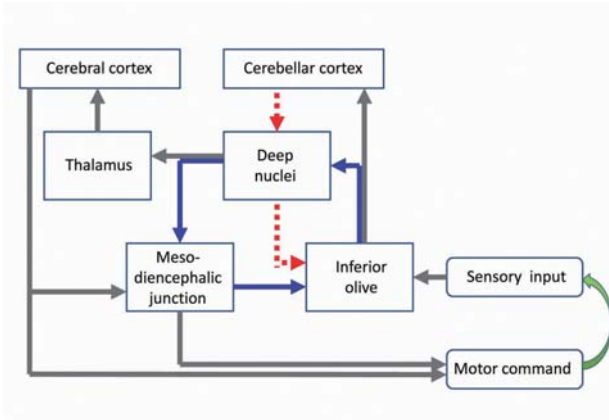


図3 The three-element loop

赤の点線は抑制性、青と灰色の線は興奮性投射を示す
(De Zeeuw et al,1998³⁸⁾, 一部改変)

Cajal間質核, Bechterew核, Forel野, zona incerta, その他が含まれる³⁸⁾。赤核大細胞は、直接、脊髄の運動ニューロンと介在ニューロンに投射し、赤核小細胞, Darkschewitsch核やBechterew核はIOに投射する^{38),39)}。DNからは抑制性と興奮性の投射ニューロンがあり、抑制性の投射はGABA作動性でIOに対してフィードバックを行い、興奮性の投射はグルタミン酸作動性でMDJを介し小脳の運動遂行に対し影響を与える³⁸⁾。PjはDNの抑制性・興奮性投射の両方に対しGABA作動性の抑制作用を示す³⁸⁾。従って、Pjは興奮性の反響回路とIOへの抑制性フィードバック回路の両者を同時に制御している³⁸⁾といえる。

IOへの入力MDJからは全て興奮性で、DNからは全て抑制性である³⁸⁾。後者はPjの興奮性を調節するフィードバック機構でもある。MDJからの非GABA作動性興奮性入力の神経伝達物質は同定されていないが、小脳からの出力がグルタミン酸作動性であり、IOにはGABA受容体とともにグルタミン酸受容体が存在することからグルタミン酸作動性と考えられている⁴⁰⁾。その他、ドパミン作動性やセロトニン作動性のIOへの入力も知られている^{41,42)}。

IOへの入力の半数はglomerulusに連絡し、前述したごとくglomerulusの樹状突起棘には興奮性と抑制性の両者の入力結合している³⁸⁾ことがIOの大きな特徴である。このように、IOは神経系の中で軸索と樹状突起の領域が最も複雑で高度な中継核⁴³⁾であり、その形態と機能的特徴から、IOは律動的な発火により、発振器として運動開始や遂行、運動の学習やタ

イミング調整などに働く³⁸⁾と考えられている。

3.4 星状細胞の機能とIOHD

星状細胞はCNSで最も多い細胞であるが、古典的な組織修復機能だけでなく、脳の発達や脳全体の恒常性と維持などの面で多くの生理学的・生化学的作用を有している^{7),12,14)}。星状細胞は神経細胞と双方向的に密接に関連し、信号伝達、エネルギー代謝、細胞外イオンの恒常性と容量調節さらに神経保護に働く¹³⁾。星状細胞は豊富なギャップ結合を有しているが、ギャップ結合を介する星状細胞のネットワークは、シナプスを介する神経ネットワークとともに神経系の重要な機能を担う¹³⁾。電顕的には星状細胞は神経終末を包み込み「聴き」「話しかける」ように位置し¹²⁾、前及び後シナプス終末とともにシナプスのtripartiteとして神経伝達調節に関与している¹²⁾。すなわち、星状細胞は細胞外液のグルタミン酸濃度を調節し⁴⁴⁾、グルタミン酸依存性に双方向的に神経細胞との信号伝達をおこない、シナプス伝達を調節する¹²⁾。シナプス間隙にあふれ出たグルタミン酸によりグルタミン酸受容体を刺激された星状細胞は細胞内Caイオンを上昇させ、ギャップ結合を介して隣接する星状細胞にCaイオン波を伝播してゆく。Caイオン濃度が上昇した星状細胞から放出されるグルタミン酸は前シナプス終末に局所的フィードバックとして働き、シナプス伝達が抑制される¹²⁾。また、グルタミン酸は星状細胞の容積をも増やす⁴⁴⁾。このような神経細胞と星状細胞の双方向的な関係は、脳虚血、筋萎縮性側索硬化症、片頭痛、脳浮腫、肝性脳症などで重要な役割を果たしている^{13),14)}。

IOHDでは、DOPの障害によるIOへのGABA作動性入力の途絶が一義的である。抑制性入力の途絶により、興奮性と抑制性の入力を同時に受けているIO神経細胞は、過剰な興奮性入力(おそらくグルタミン酸作動性)にさらされる。小脳切除ネコにおけるIOHDでは、IOへのGABA作動性終末が減少し、抑制入力に対する興奮性入力の比率が増大する⁴¹⁾。CTT病変の場合、DOPと共にMDJからの入力も障害されるので、MDJ以外からの興奮性入力に関係している可能性がある。

星状細胞は、神経終末からあふれ出た過剰なグルタミン酸を取り込み、さらに放出し、前シナプスにフィードバックを続ける。しかし、抑制性入力の途

絶は修復されることはなく、グルタミン酸過剰状態の中で、シナプスの可塑性に向けての神経細胞と星状細胞の絶望的とも言える共同作業が続き、両者は肥大する。“Monstrueuse”に肥大した星状細胞は過剰なグルタミン酸処理に追われる姿を暗示している。

やがて、グルタミン酸の興奮毒性のため、IO神経細胞の変性は進行し、萎縮、脱落へと向かう。軸索の腫大した神経終末は集簇をなしglomeruloidを形成する。IO内の星状細胞はギャップ結合により相互に連絡し、残存神経細胞保護のため最大限に動員される。本症例で見られたIOの“グリア詰め”所見や変性神経細胞を取り囲む肥胖星状細胞群はこのことを彷彿とさせる。

神経細胞減少にも拘わらずIO肥大が続くのは、肥胖星状細胞増多に加え、グリア突起、腫大した軸索や変性・再編成された神経終末などで満ち、拡大したニューロピルによる可能性が高い。

抑制を失った発振器としてのIOの律動性は臨床的にはSPTとなって現れる。残存する神経細胞は、星状細胞に支えられながらSPTを発現させ続ける。

PETで示されているSPT患者の延髄の代謝亢進状態³⁴⁾は、IOHDのIOが長期間活動性を保っている可能性を示唆している。しかし、この代謝亢進は数の減少した神経細胞だけでは説明し難く、星状細胞の活動性の面からも今後検討されるべきであろう。

神経細胞はさらに減少を続け、いずれIOは萎縮へと向かわらざるを得ない。しかし、画像診断で生前IOHDを認め、その後萎縮過程を確認し、剖検で神経細胞が完全に消失した報告例は検索した範囲ではみられない。神経細胞が完全に消失した時、SPTがいかなる経過をたどるのには興味のあるところである。

IOHDは単なる変性ではなく、抑制性入力を失ったIO神経細胞と星状細胞の両者によって織りなされる、変性と再生、そして神経可塑性などが混在⁴⁵⁾した一連の緩徐進行性のmodulation過程と考えられる。経時的に変化する病理所見は、そのことを物語っている。このような特異な病態には、IO神経細胞の機能的特性とともに星状細胞の有する神経保護作用が重要な役割を果たしている。

4. 文献

- 1) Sohn D and Levine S. Hypertrophy of the olives: a report on 43 cases. In *Progress in Neuropathology*, ed. by Zimmerman H. Grune and Stratton, New York. 1971; 202-207
- 2) Aberfeld DC. The hypertrophic degeneration of the olives. *Acta Neurol Scand*. 1966; 42(3): 296-306
- 3) Foix Ch, Chavany J et Hillemand P. Le syndrome du la calotte. Étude anatomico-clinique du nystagmus du voile et des myoclonies rythmique associées, oculaires, faciales, etc. *Rev Neurol*. 1926; 1: 942-956
- 4) Lhermitte J, Trelles JO. L'hypertrophie des olives bulbaires dans la soi-disant pseudohypertrophie de l'olive bulbaire. *Rev Neurol*. 1933; 1: 495-498
- 5) Goto N, Kakimi S and Kaneko M. Olivary enlargement: stage of initial astrocytic change. *Clin Neuropathol*. 1988; 7: 39-43
- 6) Lapresle J and Hamida MB. The dentato-olivary pathway. Somatotopic relation between the dentate nucleus and the contralateral inferior olive. *Arch Neurol*. 1970; 22: 135-143
- 7) Duchen LW. General pathology of neurons and glia. In *Greenfield's Neuropathology 4th ed*, ed. by Adams JH, Corsellis JAN and Duchen LW D. Arnold, London. 2004; 1-52
- 8) 平野朝雄. 神経病理を学ぶ人のために. 医学書院・東京. 1976
- 9) Nishie M, Yoshida Y, Hirata Y et al. Generation of symptomatic palatal tremor is not correlated with inferior olivary hypertrophy. *Brain*. 2002; 126: 1348-1357
- 10) Okamoto K, Hirai S, Iizuka T et al. Fundamental morphological changes in human olivary hypertrophy. *Acta Pathol Jpn*. 1992; 42: 408-413
- 11) Barres BA. What is a glia cell? *Glia*. 2003; 43: 4-5
- 12) Araque A, Parpura V, Sanzgiri RP et al. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trend Neurosci*. 1999; 22(5): 208-215
- 13) Benarroch EE. Neuron-astrocyte interaction: partnership for normal function and disease in the central nervous system. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80(10): 1326-1338

- 14) Vinters HV and Kleinschmidt-Demasters BK. General pathology of the CNS. In *Greenfield's Neuropathology* 8th ed, ed. by Love S, Louis DN and Ellison D. Arnold, London. 2008; 1-62
- 15) Alajouanine Th, Thurel R et Hornet Th. Un cas anatomo-clinique de myoclonies vélo-pharyngées et oculaires (Hypertrophie de l'olive bulbaire avec état fenêtré). *Rev Neurol.* 1935; 64: 853-872
- 16) Guillain G et Morallet P. Deux cas de myoclonies synchrones et rythmées vélopharyngo-laryngo-oculo-diaphragmatiques. Le problème anatomique et physiopathologique de ce syndrome. *Rev Neurol.* 1931; 2: 545-566
- 17) Rondot P et Hamida MB. Myoclonies du voile et myoclonies squelettiques. Étude clinique et anatomique. *Rev Neurol.* 1968; 119: 59-83
- 18) 長岡正範. Palatal myoclonus. *神経進歩.* 1984; 28(5): 774-788
- 19) Gautier JC and Blackwood W. Enlargement of the inferior olivary nucleus in association with lesion of the central tegmental tract or dentate nucleus. *Brain.* 1961; 84: 341-361
- 20) Jellinger K. Hypertrophy of the inferior olives. Report on 29 cases. *Z Neurol.* 1973; 205: 153-174
- 21) Matsuo F and Ajax ET. Palatal myoclonus and denervation supersensitivity in the central nervous system. *Ann Neurol.* 1979; 5(1): 72-78
- 22) Deuschl G, Mischke G, Schenck E et al. Symptomatic and essential rhythmic palatal myoclonus. *Brain.* 1990; 13: 1645-1672
- 23) 里吉菅二郎, 小松文子, 中島利子. Palato-pharyngo-laryngo-oculo-diaphragmatic myoclonusの1剖検例. *臨床神経.* 1962; 2: 163-171
- 24) Goto N and Kaneko M. Olivary enlargement: chronological and morphometric analyses. *Acta Neuropathol.* 1981; 54: 275-282
- 25) Walberg F. An electron microscopic study of terminal degeneration in the inferior olive of the cat. *J Comp Neurol.* 1965; 125: 205-222
- 26) Kawanami T, Kato T, Llana JF et al. Altered synaptophysin-immunoreactive pattern in human olivary hypertrophy. *Neurosc; Lett.* 1994; 176(2): 178-180
- 27) Koeppen AH, Kevin D, Barron KD et al. Olivary hypertrophy in man. In *The Olivary Nucleus: Anatomy and Physiology*, ed. by Courville J, de Montigny C and Lamarre Y. Raven Press, New York. 1980; 309-314
- 28) Barron KD, Dentinger MP, Koeppen AH. Fine structure of neurons of the hypertrophied human inferior olive. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1982; 41: 186-302
- 29) Horoupian DS and Wisniewski H. Neurofilamentous hyperplasia in inferior olivary hypertrophy. *J Neuropath Exp Neurol.* 1971; 30(5): 571-582
- 30) Gwyn DG, Nicholson GP and Flumerfelt BA. The inferior olivary nucleus of the rat: a light and electron microscopic study. *J Comp Neurol.* 1977; 174: 489-520
- 31) King JS. The synaptic cluster (glomerulus) in the inferior olivary nucleus. *J Comp Neurol.* 1976; 165(3): 387-400
- 32) Kurachi M, Nakamura I, Katsukawa K et al. Olivary hypertrophy in a case with palatal myoclonus: light- and electron-microscopic study. *Folia Psychiatr Neurol Jpn.* 1985; 39(4): 543-550
- 33) Goyal M, Versnick E, Tuite P et al. Hypertrophic olivary degeneration: metanalysis of the temporal evolution of MRI findings. *AJNR.* 2000; 21(6/7): 1073-1077
- 34) Hornyak M, Osborn AG, Couldwell WT. Hypertrophic olivary degeneration after surgical removal of cavernous malformations of the brainstem: report of four cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 2008; 150(2): 149-156
- 35) Dubinsky RM, Hallet M, Di Chiro G et al. Increased glucose metabolism in the medulla of patients with palatal myoclonus. *Neurology.* 1991; 41(4): 557-562
- 36) Shintaku M, Yutan C, Doh-ura K. Brainstem lesions in sporadic Creutzfeld-Jakob disease: a histopathological and immunohistochemical study. *Neuropathology.* 2006; 26: 43-49
- 37) Carpenter MB. *Human Neuroanatomy* 7th ed. Williams and Wilkins, Baltimore. 1976, 298
- 38) De Zeeuw CI, Simpson JI, Hoogenraad CC et al.

Microcircuitry and function of the inferior olive.

Trend Neurosci. 1998; 21(9): 391-400

- 39) Onodera S. Olivary projection from the mesencephalic structures in the cat studied by means of axonal transport of horseradish peroxidase and tritiated amino acids. J Comp Neurol. 1984; 227(1): 37-49
- 40) Lang EJ. GABAergic and glutamatergic modulation of spontaneous and motor-cortex-evoked complex spike activity. J Neurophysiol. 2002; 87: 1993-2008
- 41) De Zeeuw CI, Ruijgrok TJ, Schalekamp MP et al. Ultrastructural study of the cat hypertrophic inferior olive following anterograde tracing, immunocytochemistry, and intracellular labeling. Eur J Morphol. 1990; 28(2-4): 240-255
- 42) Toonen M, van Dijken H, Holstege JC et al. Light microscopic and ultrastructural investigation of the dopaminergic innervation of the ventrolateral outgrowth of the rat inferior olive. Brain Res. 1998; 802(1-2): 267-273
- 43) Scheibel ME and Scheibel AB. The inferior olive. A Golgi study. J comp Neurol. 1955; 102: 77-131
- 44) Hannson E, Muyderman H, Leonova J et al. Astroglia and glutamate in physiology and pathology: aspects on glutamate transport, glutamate-induced cell swelling and gap junction communication. Neurochemistry International. 2000; 37: 317-328
- 45) Ruijgrok TJ, De Zeeuw CI, Voogd J. Hypertrophy of inferior olivary neurons: a degenerative, regenerative or plasticity phenomenon. Eur J Morphol. 1990; 28(2-4): 224-239