

遺伝性ニューロパチー

(国立病院機構 東京都病院 リハビリテーション科 医長)

岡 伸 幸

(康生会武田病院 神経脳血管センター 所長)

秋 口 一 郎

はじめに

遺伝性ニューロパチーといえば従来よりシャルコ・マリー・トゥース病(CMT)と呼ばれている疾患群が対応し、ほか家族性アミロイドーシスも含まれる。広義にはKrabbe病などの遺伝性のリソソーム蓄積症の一部も末梢神経障害を示すが、今回は触れない。

CMTは遺伝性運動感覚性ニューロパチー(HMSN)とも呼ばれ、大きく脱髄型(1型)と軸索型(2型)に分けられ、さらに1型の重症型を3型、常染色体劣性遺伝の4型などに分けられる。1A型のPMP22をはじめ次々と原因遺伝子が明らかになつている(表①)。病理学的には、一般に後天性ニューロパチーに対して、所見が神経全体にわたつて均一であること、急性の変化は乏しいことが特徴である。

CMT1A

常染色体優性遺伝性でCMTの中で最も頻度が高く、染色体17p11.2-12のDNA領域の重複と

①主な遺伝性ニューロパチー

	原因遺伝子	脱髄型	軸索型
CMT1A	PMP22重複	○	
HNPP	PMP22欠失	○	
CMT1B	MPZ(P0)	○	一部○
1D	EGR2 (CMT4Eも)	○	
X	connexin-32	○	一部○
2A	MFN2、KIF1B		○
2E	neurofilament-L		○
3	PMP22、P0	○	○
4A	GDAP1(CMT1.2も)	○	
4B	MTMR	○	
4F	Periaxin	○	

家族性 アミロイドーシス transthyretinなど

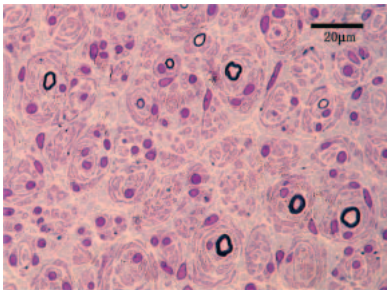
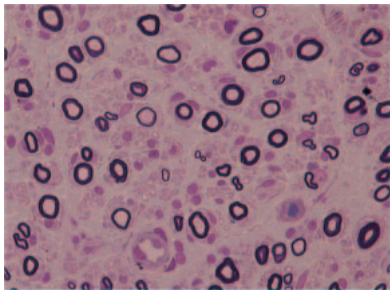
関連づけられている。髄鞘には緻密部と非緻密部があり、コードされる蛋白PMP22は髄鞘緻密部に存在する(図②)。3コピーの遺伝子が存在することから、PMP22の発現量増加によって起こると考えられる。10歳代までに発症することが多

②髄鞘の緻密部と非緻密部

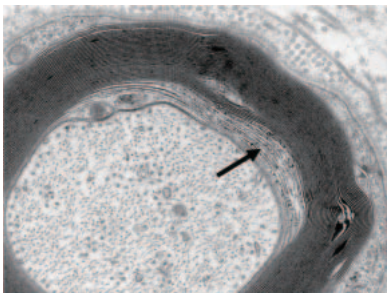
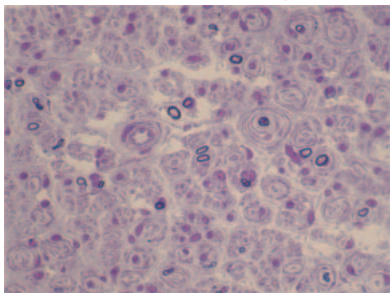


く、下肢遠位部の運動感覚障害が緩徐に進行する。大腿下半部以下の筋萎縮(逆シャランペン瓶型筋萎縮)が特徴的であり、凹足も見られるが、筋萎縮が目立たず無症候のものもある。神経伝導速度の遅延が見られる。腓腹神経生検では(図③)、大径、小径いずれの有髄線維も少なくなり中間径の線維が目立つ。有髄線維をシュワン細胞がたまねぎ状に取り巻くonion bulb形成が見られ、ふつ

③CMT 1 A 左は比較的初期像、右は進行例



④CMT 1 B 右は uncompact myelin を示す

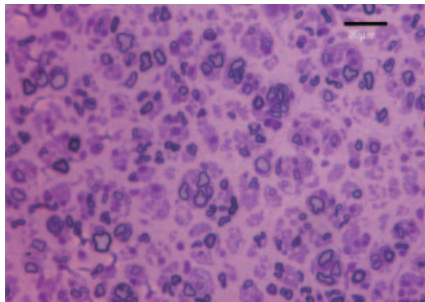


2〜5層からなり進行例では中心の有髄線維が次第に消失する。onion bulbは脱髄と再生が繰り返り起こって形成されると考えられている。軸索の消失は臨床症状の重症化と相関する。軸索径に比し髄鞘の薄い線維（再生線維）が目立つが、なかには厚い髄鞘の線維も見られる。シュワン細胞質に髄鞘の崩壊産物を含んだ脱髄はまれであるが、小児では成人よりも多い。CIDPとの鑑別点は、CMT 1 Aでは所見が各神経束にわたって均一であること、マクロファージによる活動性脱髄は見られない、などである。

CMT 1 B

髄鞘を構成する蛋白のうち最も多いMPZ蛋白（PO）の遺伝子点変異を示し、その多くは脱髄型であるが、変異部位によって軸索型を示す家系がありCMT 2に属する。同じ変異部位でも表現型が異なる場合

⑤CMTX 矢印は軸索側のシュワン細胞質の開大



もあるが、脱髓型

では臨床レベルで

CMT1Aとの鑑

別は困難である。

P0蛋白は髓鞘緻

密部に存在し接着

に関与する。CM

T1B型の腓腹神

経(図④)では、

一般に髓鞘の薄い

線維、脱髓後の線

維(naked axon)、

onion bulbが見ら

れるが、変異部位

によって所見が異

なり、uncompacted

myelinを示すも

の、focally folded

myelin(過剰に髓

鞘が取り巻いた)

を示すものがある。

CMTX

X連鎖性のCMTで、男性で進行が早く、神経

伝導検査では伝導速度の軽度から中等度の遅延と

共に活動電位の低下を呈する。Cx32遺伝子の点

突然変異によって起こる。Cx32はランビエ絞輪

近傍やSchmidt-Lanterman切痕などの髓鞘の非緻

密部に存在し、シュワン細胞内外の物質輸送に関

与すると考えられている。腓腹神経では(図⑤)

大径有髓線維の減少があり、一方再生線維の

clusterがかなり目立つが、onion bulbを認めたと

いう報告は少ない。髓鞘は軸索径に比し薄傾向

を示し、脱髓機序を示唆する。電顕では軸索周囲

のシュワン細胞質の開大やneurofilament密度の

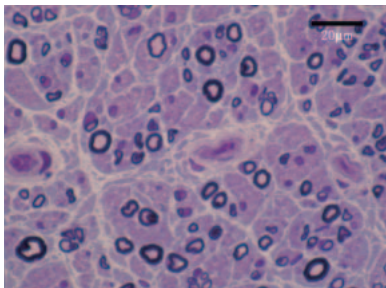
増加が報告されているが、どの程度特異的かは不

明である。

CMT2

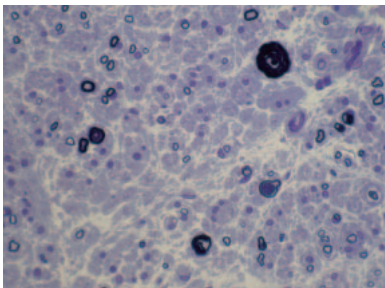
軸索障害を主とする常染色体優性遺伝の疾患群

⑥ CMT 2 大径有髄線維の減少



内の膜輸送に関連する蛋白であり、
 2A (MFN 2) 、
 2B (RAB 7) 、
 2E (neurofilament light chain) などがある。原因不明のポリニューロパチーの多くが軸索型であることから

⑦ CMT 4



で、CMT 1 より家系は少ないが、数々の原因遺伝子が発見されつつあり、臨床像も比較的多彩である。原因遺伝子にまつて

すると、今後さらに新たな異常が見いだされる可能性がある。P0やC32の異常も変異部位によってCMT 2の表現型を示すものがある。腓腹神経では(図⑥)、一般に大径有髄線維の減少、再生線維のclusterの増加が見られる。

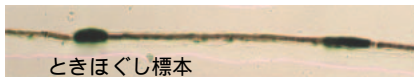
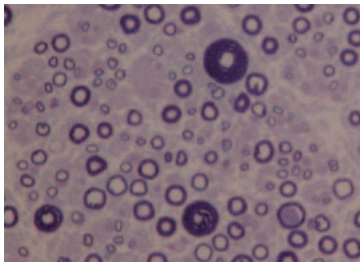
CMT 4

常染色体劣性遺伝を示し、4A (嚔声を伴い原因遺伝子としてGDAP 1) 、4B 1 (MTMR 2) 、4B 2 (若年発症の緑内障を伴うMTMR 13) 、4F (periaxin) などが代表的である。腓腹神経生検では4B、4Fなどで局所的な髄鞘の過剰な折りたたみ (excessive myelin outfolding) が特徴的である(図⑦)。

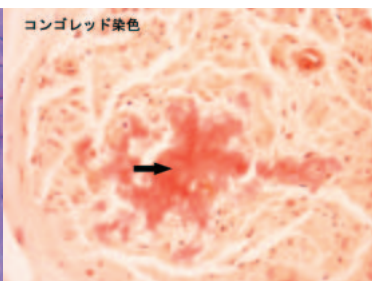
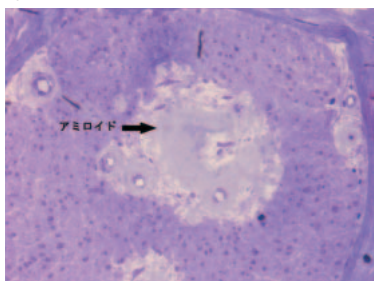
H N P P (遺伝性圧脆弱性ニューロパチー)

圧迫によって容易に単神経障害を生じ、とくに橈骨神経、尺骨神経、総腓骨神経に多い。CMT 1Aと同じ染色体17p11.2-12のDNA領域に遺伝子欠失がある。神経生検ではtomaculaといっ

⑧HNPP（遺伝性圧脆弱性ニューロパチー）



⑨アミロイドニューロパチー



て局所的に髄鞘が過剰に取り巻いて肥厚している像が多数観察される（図⑧）。電顕でその髄鞘には「ほころび」が見られる。有髄神経密度は大径線維が軽度低下していることが多く、髄鞘の薄い線維がしばしば増えている。

家族性アミロイドーシス（FAP）

臨床的分類として4つの型が知られ、わが国ではそのうち末梢神経症状が下肢遠位部から始まるI型が多い⁷。組織に蓄積するアミロイド蛋白は血清に含まれるトランスサイレチン（TTR）である。TTRではFAPに関連した多数の変異が見いだされているが、中でもVal30MetTR型が多い。集積地の患者では30～40歳で発症し下肢の異常感覚や下痢、陰萎が見られ、一方非集積地の患者は60歳以後の発症が多い。診断は胃、直腸、皮膚、末梢神経などの生検で行う。腓腹神経生検では（図⑨）、パラフィン標本でコンゴレッド染色により赤染し偏光顕微鏡にて偏光を示すアミロイドを同定する。さら

に免疫組織学的にTTRなどを診断する。神経線維は小径有髄線維と自律神経が先に脱落する。

文献

- ① Hattori, N., et al.: Demyelinating and axonal features of Charcot-Marie-Tooth disease with mutations of myelin-related proteins(PMP22, MPZ and Cx32): a clinicopathological study of 205 Japanese patients. *Brain*. 126, 134~151(2003)
- ② 高嶋博：遺伝性ニコロパチーの分子遺伝学。『臨床神経学』46, 1~18 (2006)
- ③ Hayasaka K., et al.: Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B is associated with mutations of the myelin P0 gene. *Nature Genet.*, 5, 31~34(1993)
- ④ Zuchner, S., Vance, JM.: Mechanisms of disease: a molecular genetic update on hereditary axonal neuropathies. *Nature Clin. Pract. Neurol.*, 2, 45~53 (2006)
- ⑤ Kiwaki, T., et al.: Hereditary motor and sensory neuropathy with myelin folding and juvenile onset glaucoma. *Neurology*, 55, 392~397(2000)
- ⑥ Koike, H., et al.: Age associated axonal features in HNPP with 17p11.2 deletion in Japan. *J. Neurol.*

- ⑦ Neurosurg. Psychiat., 76, 1109~1114(2005)
- ⑧ 池田修一：家族性アミロイドポリニコロパチー (FAP) の神経研究の進歩。『47, 595~604 (2003)』

