老人脳における Hirano 小体について

—第 1 報—

朝長正徳* 山之内 博**

万年 徹*** 亀山正邦**

〈要約〉 60 歳以上の老年者剖検脳約 100 例につき、そのアンモン角における平野小体 (Hirano et al. 1965) の出現頻度、性状および微細構造につき検討し以下の結果を得た。

(1) 平野小体はアンモン角の Sommer 扇形部錐体細胞層にみとめられた。検索例の 46% にみられ高齢者ほど出現率が高く、特に 70 歳以上で著しい。

(2) アンモン角にみられた老人斑、アルツハイマー原線維変化の出現と平野小体の出現とは平行関係を示し、特にアルツハイマー原線維変化とよく相関を示した。

(3) 脳動脈硬化の程度とは関係がなかった。

(4) 平野小体高度出現群に痴呆の頻度が高かった。その他、種々な原疾患、神経症状との間に一定の相関はみられなかった。

(5) 組織学的には、エオジン好性の桿状または球状、楕円型を示し、神経細胞体または neuropil にみられた。トリクローム染色で赤染し嗜銀性 (—)。組織化学的に蛋白染色強陽性で、脂質・糖質は弱陽性ないし陰性であった。

(6) 電顕的には線維性構造物よりなり、強拡大でみると直径 $100\text{\AA}$ の珠玉状フィラメントや格子状に規則正しい配列をしたフィラメントからなる。傾斜装置でみると、これらは基本的に同一構造物であり、径約 $100\text{\AA}$ のフィラメントが規則正しく交叉して作られている。この構造物は神経細胞体、神経突起や老人斑の中に見出された。

以上より、老年者の大脳アンモン角における平野小体は年齢および脳の老年性変化と最も関係があり、その構造は直径 $100\text{\AA}$ のフィラメントの規則正しい交叉配列によって作られた結晶様構造で、蛋白質を主成分とする物質よりなる。その本態は不明であるが、アンモン角 Sommer 扇形部錐体細胞層の神経細胞および神経突起の変性に由来する可能性が考えられる。

老化と関連の深い脳病変として、老人斑、アルツハイマー原線維変化、リボフスチン沈着、血管へのアミロイド沈着 (congophilic angiopathy) 等がよく知られているが、平野朝雄博士¹⁾がグアム島における ALS-Parkinson-Dementia Complex 患者脳に見出したエオジン好性の小体も、老人脳に多く見られるといわれる²⁾³⁾。この平野小体の本態と脳の老化との関連についての検索が本研究の目的である。

検索対象および方法

検索対象は東京都養育院付属病院剖検脳約 100 例 (無選択抽出) であり、年齢は 59~96 歳にわたり、男 59 例、女 36 例である。10%ホルマリン固定脳よりアンモン角を

切り出し、一部をパラフィン包埋し、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色、Klüver-Barrera 染色、Bodian 鍍銀染色、Masson トリクローム染色を行なった。組織化学的には蛋白染色、脂肪染色、多糖類染色、核酸染色、アミロイド染色を行なった。一部燐タングステン酸ヘマトキシリン染色およびアザン染色を施した。材料の一部は $0.5\sim 1\text{ mm}$ 角に細切し、1%オスミウム酸固定後、脱水、エポン樹脂包埋し、Porter-Blum MT-1 ミクロトームにて薄切、 1μ 切片を作製しトルイジンブルー染色にて観察後、必要な部位を超薄切片とし、酢酸ウラニルおよびクエン酸鉛染色を施し JEM 100B 電顕にて観察した。一部につき傾斜装置 (BLG) を用いて検討した。

結 果

1) 出現部位、頻度

平野小体の出現部位はアンモン角の Sommer Sector 錐

*M. Tomonaga: 東京都老人総合研究所臨床病理

**H. Yamanouchi, M. Kameyama: 東京都養育院付属病院

***T. Mannen: 東大神経内科

受付: 1974 年 6 月 25 日

表 1. 平野小体と年齢

	—	+	++	+++	計
～59歳	100% (1)	0	0	0	100% (1)
60～69歳	82% (9)	18% (2)	0	0	100% (11)
70～79歳	55% (24)	20% (9)	18% (8)	7% (3)	100% (44)
80～89歳	45% (15)	27% (9)	15% (5)	13% (4)	100% (33%)
90～ 歳	33% (1)	0	67% (2)	0	100% (3)

+ = 1～5, ++ = 6～20, +++ = 21～ 計 92 例

体細胞層で、特に脳室に面した部位に多く見出された。出現頻度は、一標本に 1～5 コを (+), 6～20 コを (++)、21 コ以上を (+++) とすると³⁾, (—) 50 例 (54%), (+) 20 例 (22%), (++) 15 例 (16%), (+++) 7 例 (8%) であった。

2) 年齢、性との関係

年齢との関係は表 1 のごとく、平野小体 (++)～(+++) の出現が 70 歳以上で増加してみられた。男女差は平野小体 (++)～(+++) のものが男 19%, 女 29% で女にやや多いが有意の差はなかった。

3) 脳重、脳萎縮、脳動脈硬化との関係

脳重との関係は、平野小体 (++)～(+++) のものは脳重 1000～1100g 未満 42%, 1100～1200g 未満 25%, 1200～1300g 未満 45%, 1300～1400g 未満 5%, 1400～1500g 未満 2% で、1300g 以下にやや出現率が高い傾向がみられた。脳動脈硬化との関係は、前・中・後大脳動脈、椎骨・脳底動脈について硬化度を総合的に判定し (—, +, ++) 比較した。平野小体 (++)～(+++) のものは脳動脈硬化 (—) 75%, (+) 26%, (++) 20% で、(—) 群に多い傾向を示した。脳萎縮は総合的に判定し (—, +, ++) 比較したところ、脳萎縮の高度なものに平野小体の出現度も大であった (脳萎縮 (++) のものは平野小体 (++) に 71%, (+++) に 100%)。

4) 脳の老年性変化との関係

アンモン角における老人斑の出現頻度 (—～+++) およびアルツハイマー原線維変化の出現頻度 (—～+++) と平野小体の出現頻度とを比較した。表 2 のごとく、老人斑、アルツハイマー原線維変化 (++～+++) のものに有意に平野小体の出現度が高かった。

5) 痴呆との関係

臨床的に痴呆症状の明らかであった例について相関を求めたところ、平野小体 (+++) のものに痴呆 71% で多いが、

表 2. 平野小体と老年性変化 (アンモン角)

老人斑		—	+	++	+++	計
	++～+++	22% (4)	17% (3)	44% (8)	17% (3)	100% (18)
アルツハイマー原線維変化	—～+	63% (46)	22% (16)	10% (7)	5% (4)	100% (73)
	++～+++	11% (2)	17% (3)	39% (7)	33% (6)	100% (18)
原線維変化	—～+	66% (48)	22% (16)	11% (8)	1% (1)	100% (73)

+ = 1～5, ++ = 6～20, +++ = 21～

(++) 20%, (+) 30%, (—) 34% で一定の傾向は示さなかった。痴呆症例の多くは動脈硬化性であった。

6) 原疾患との関係

原疾患との間には一定の関係は見出せなかった。

7) 組織学的、組織化学的所見 (図 1)

平野小体は神経細胞の核の近くおよび neuropil 中に見出され、しばしば神経細胞体を外から圧迫している様な像もみられた。大きさは最長径 14～4 μ で、棍棒状、紡錘状をしたものが最も多く、球状、不正形もみられた。染色性はエオジン好性で輝かしい赤味を呈し赤血球と区別される。アザン染色で濃青色に、Masson トリクロームで濃赤色に、燐タングステン酸ヘマトキシリンで黒く染まり、Luxol fast blue, Bodian 鍍銀染色では染まらなかった。組織化学反応では PAS (—), Alcian blue (—), Congo red (—), Amido black 10B (++), Methylgreen pyronin (—), Azur B (—), Sudan III (—), Sudan black B (+), Nile blue (—), Acid hematein (—), Cresyl violet (acetic acid) (—) であり、主として蛋白質よりなると考えられた。

8) 電顕所見

ホルマリン固定材料よりの試料のため、細胞構造の保存は極めて悪いが、平野小体はよく残存していた。全体の形は切れ方によると思われるが種々であり、紡錘型、円型、角型などであった。その周囲を二重膜に囲まれているものが多く、またまわりに電子密度の高い無構造物が附着している像もみられた。その内部構造は密集した線維構造物よりなり、ミトコンドリア等の organelle は見出せない (図 2)。線維構造は種々であるが、比較的規則正しい配列をなし、糸巻き状、並列状、求心状の配列を呈し、個々の線維は 75～100 Å 径のもの、その上に珠玉状に径約 100 Å の玉が規則正しく並んだ beaded filament や、さらに太い線維よりなり、少ないところは、1 本、多いところは数 10 本が密に配列していた (図 3)。また一部では格子状模様を呈しており、これらの構造の混合の割合は個々の平野小体により異なるが、傾斜装置を用いて観察すると、珠玉状の線維

Fig. 1. Hirano bodies observed in the Ammon horn.
a. Rod-like eosinophilic body is observed adjacent to a nerve cell, which shows neurofibrillary tangle and granulovacuolar degeneration. Hematoxylin eosin, 500x. b. Red-stained rod structure. Masson-trichrome, 500x. c. Highly positive (stained deep blue) with protein. Amidoblack 10B, 200x.

は傾斜の角度により格子状構造になったり、太い線維の様に見えたりした。すなわち、この小体を構成する線維の基本構造は規則正しく交叉する線維よりなり、切れ方により珠玉状線維、太い線維の様に見えるものと考えられた。

考 察

老年者アンモン角にみられる平野小体の出現の意義に関しては、脳の老化と痴呆との関係が推定されて来たが^{2)~6)}、本報告のごとく種々な臨床所見および脳の病理学的所見との関係をみると、年齢および脳の老年性変化との相関のみ

Fig. 2. Electron micrograph of the Hirano body in the process of the nerve cell in Ammon horn. This structure consists of whorls of the filamentous structures. 8200x.

Fig. 3. Higher magnification of the Hirano body. Hirano body consists of various filamentous structures, such as beaded filament (B), lattice (L), wide line or sheet. Dots of 75~100Å diameter of the beaded filament lie at regular intervals on the filaments. The dots show various features, i.e. they might represent cross sectioned filaments. These structures are bounded by double membrane (arrow). 90,000x.

が明らかであり、脳の老化と深い関連を有するひとつの現象と考えられる。痴呆との関係については、ALS-Parkinson-Dementia Complex¹⁾、Alzheimer 病²⁾⁶⁾、Pick 病⁴⁾⁵⁾での報告があるが、本報告では高度の痴呆例のみに平野小体の出現率が高かったのみで、はっきりした相関はみられなかった。しかし、我々の痴呆症例はほとんどが脳血管性痴呆と考えられ、純粋な老年痴呆は少なかった点を考慮に入れて判定されねばならない。原疾患との関係についての検索の報告はほとんどないが、Ogata ら³⁾による 240 例についての神経病理学的診断との対比では疾患特異性はなく、病的脳に 89%、正常脳に 75% にみられむしろ年齢との相関が明らかであった。すなわち 10 歳台より次第に増

加してみとめられている。我々の場合は 50 歳以上の検索であり比較出来ないが、50 歳台の 1 例には見出されず、60 歳台より次第に増加してみられた。出現頻度については Ogata の報告³⁾では 84% にみられ、本報告では 46% であるが、検索対象が異なるためとも考えられる。

出現部位は老年者ではアンモン角の Sommer 扇形部錐体細胞層に見出されたが、20~60 歳ではアンモン角の Stratum lacunosum に多く見出されるという報告³⁾、その他頭頂葉皮質⁷⁾、脊髄前角細胞⁸⁾、小脳⁹⁾での報告もみられる。我々も黒質に見出している。平野小体の局在については、神経細胞体 (perikarya) または突起¹⁰⁾、neuropil³⁾、あるいはグリア突起⁹⁾と諸説あり一致しないが、神経細胞内、突起中にみられることは確実である。その本態については全く不明であるが、変性した神経突起中にみられること、老人斑と関連してみられること¹¹⁾より、神経突起の変性と何らかの関係を有すると考えられる。電顕的に同様の構造物が neuroaxonal dystrophy の spheroid 中に見出されること¹²⁾、あるいは神経筋接合部の終末軸索中に見られること¹³⁾から、シナプスにおける変性との関連も想定される。平野小体が組織化学的に蛋白を主成分とすることより、髄鞘よりも軸索の変性との相関が考えられるが、neurofilament や twisted tubules とは形態学的に全く異なる。しかし、構造的に neurofilament と連続しているという報告もある¹³⁾。平野小体の由来については現在検討中である。

平野小体の微細構造については、その多様性から種々の説があり^{2) 5) 6) 9)}、珠玉状の beaded filament、格子構造、あるいは種々の太さの線維の集合といわれたが、Schochet¹⁰⁾は種々な像の解析により格子状の基本構造と示唆した。我々の傾斜装置による検索ではこの説を裏付ける結果であり、約 100Å の径を有するフィラメントが格子状に交叉したものが、切れ方により種々な形態を示すということを確認した¹⁴⁾。

平野小体が脳(神経細胞?)の老化のどのような条件下に出現するのか、どのような機構で作られるのかが今後の研究課題であり、広範な脳の老年性変化の研究の中で解決される問題と考えられる。

結 語

老年者剖検脳約 100 例のアンモン角につき、組織学的、組織化学的、電顕的に平野小体を検索し、以下の結果を得た。

- 1) 平野小体はアンモン角 Sommer sector の神経細胞および neuropil にみられ、検索例の約半数に見出され、加齢とともに増加する。
- 2) 脳の老年性変化 (Alzheimer 原線維変化、老人斑など) と出現率は平行していた。
- 3) 高度痴呆例に多く見出された。

- 4) 原疾患との関係は明らかでなかった。
- 5) 組織学的にエオジン好性で、蛋白染色強陽性であった。
- 6) 電顕的には約 100Å のフィラメントの規則正しい格子状の交叉よりなる基本構造を示した。

平野小体は脳の老年性変化のひとつと考えられるが、その成立機転についてはなお検討を要する。

終わりに種々な技術的協力をいただいた研究所臨床病理 竹部 幸子、愛敬直雄、中野悦子氏および傾斜装置による観察にご協力いただいた同電顕室中村裕昭博士に深謝する。

§ 文 献

- 1) Hirano, A., Malamud, N., Elizan, T.S., Kurland, L.T.: Amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism-dementia complex on Guam. Arch. Neurol. 15: 35—51, 1966
- 2) Hirano, A., Dembitzer, H.N., Kurland, L.T., Zimmerman, H.M.: The fine structure of some intraganglionic alterations. J. Neuropath. exp. Neurol. 26: 167—182, 1968.
- 3) Ogata, J., Budzilovich, G.M., Cravioto, H.: A study of rod-like structure (Hirano bodies) in 240 normal and pathological brains. Acta neuropath. 21: 61—67, 1972.
- 4) Schochet, S.S. Jr., Lampert, P.W., Lindenberg, R.: Fine structure of the Pick and Hirano bodies in a case of Pick's disease. Acta neuropath. 11: 330—337, 1968.
- 5) Rewcastle, N.B., Ball, M.J.: Electron microscopic structure of the "inclusion bodies" in Pick's disease. Neurol. 18: 1205—1213, 1968.
- 6) Wiśniewski, H., Terry, R.D., Hirano, A.: Neurofibrillary pathology. J. Neuropath. exp. Neurol. 29: 163—176, 1970.
- 7) Ramsey, M.J.: Altered synaptic terminals in cortex near tumor. Am. J. Path. 51: 1093—1109, 1967.
- 8) Schochet, S.S. Jr., Hardman, J.M., Ladewig, P.P., Earle, K.M.: Intraneuronal conglomerates in sporadic motor neuron disease. Arch. Neurol. 20: 548—553, 1969.
- 9) Field, E.J., Mathews, J.D., Raine, C.S.: Electron microscopic observations on the cerebellar cortex in kuru. J. neurol. Sci. 8: 209—224, 1969.
- 10) Schochet, S.S. Jr., McCormick, W.F.: Ultrastructure of Hirano bodies. Acta neuropath. 21: 50

—60, 1972.

- 11) 朝長正徳, 万年徹, 亀山正邦: 第 15 回日本神経病理学会総会, 東京, 1974 (第 2 報, 発表予定)
- 12) 三杉和章他: 症例記録: 進行性脳変性症の 1 例, こども医療センター医学誌 2: 170—176, 1973.

- 13) 山村安弘, 握美哲至, 岩田伊保子: 第 15 回日本神経病理学会総会, 東京, 1974.
- 14) Tomonaga, M., Yamanouchi, H., Mannen, T., Kameyama, M.: Ultrastructure of Hirano bodies. *Acta neuropath.* 28:365-366, 1974.

Abstract

On the Hirano bodies observed in the brains of the aged (Report 1.)

M. Tomonaga*, H. Yamanouchi*, T. Mannen**, M. Kameyama*

On the Ammon horn from 100 autopsied brains of the aged, an investigation about the Hirano bodies (eosinophilic rod-like structure) was performed by the methods of conventional histology, histochemistry and electron microscopy for the formalin-fixed material, including the tilting method (top-entry type, BLG, of JEM 100B electron microscope).

The results were as follows:

(1) Hirano bodies were observed in the nerve cell cytoplasm or neuropil of the pyramidal layer of Sommer sector. They were found in 46% of the examined cases and appeared parallel with increasing age.

(2) They were observed frequently together with other senile changes, such as Alzheimer neurofibrillary tangles, granulovacuolar degeneration and senile plaques.

(3) Cases with severe dementia showed abundant

Hirano bodies. These had no relationship with other basic diseases of the patients.

(4) Histologically Hirano bodies were eosinophilic, stained red by Masson-trichrome, black by phosphotungstic acid hematoxylin and showed no argentophilia. They were positive with protein, weak positive with lipid and negative with carbohydrate and mucopolysaccharide reactions.

(5) Electron microscopically Hirano bodies were composed of regularly arranged cross-lattice of 100Å filaments as a basic structure, which appeared as beaded filaments, lattice or sheets, according to the angles of sectioning. Hirano bodies are thought to be a phenomena of senile changes of the neuron, but their mechanism of genesis is not clear and further investigation is necessary.

*Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology,
Yoikuin Geriatric Hospital

**Brain Research Institute, University of Tokyo