

厚生労働科学研究研究費補助金

こころの健康科学 研究事業

パーキンソン病ブレインリゾースの構築
に関する研究

平成17年度 総括・分担 研究報告書

主任研究者 村山 繁雄

平成18(2006)年 3月

目次

I.	総括研究報告書	
	こころの健康科学研究事業	1
	村山 繁雄（東京都老人総合研究所・老年病のゲノム解析研究チーム）	
II.	分担研究報告書	
	1. パーキンソン病および関連疾患における髄液バイオマーカーの意義 （脳脊髄液 HVA,5HIAA と MIBG 心筋シンチとの関連）	26
	金丸 和富（東京都老人医療センター・神経内科）	
	2. パーキンソン病及び関連疾患における MRI	30
	徳丸 阿耶（東京都老人医療センター・神経内科）	
	3. マルチトレーサーPET によるパーキンソン病の研究	38
	石井 賢二（東京都老人総合研究所・ポジトロン医学研究グループ）	
	4. 高齢者連続剖検例マスタディーから得たパーキンソン病 ブレインリゾース神経病理診断のためのプロトコールの提唱	43
	齊藤 祐子（東京都老人総合研究所・老年病のゲノム解析研究チーム）	
	5. 臨床学的に Progressive autonomic failure が疑われた 1 剖検例	46
	池村 雅子（東京都老人総合研究所・老年病のゲノム解析研究チーム）	
	6. パーキンソン病ブレインリゾースの構築 -1970 年代パーキンソニズムの後方視的検索-	49
	仙石 錬平（東京都老人総合研究所・老年病のゲノム解析研究チーム）	
	7. 東京大学におけるパーキンソン病（レヴィー小体病）ブレインリゾース	53
	松本 ルミネ（東京大学医学部附属病院 神経内科）	
	8. 横浜労災におけるパーキンソン病（レヴィー小体病）ブレインリゾース	56
	松本 英之（横浜労災病院 神経内科）	
	9. 当院での過去 8 年間のパーキンソン病（レヴィー小体病）剖検例における臨床	

像の検討	59
橋本 明子（国立国際医療センター 神経内科）	
10. パーキンソン病ブレインリゾース・ネットワークにおける雛形データベース・ クリニカルパスの作成	61
仙石 鍊平（東京都老人総合研究所・老年病のゲノム解析研究チーム）	
11. Duplication of a-synuclein gene (SCNA) を認めた autosomal dominant Parkinson disease	69
小尾 智一（静岡てんかん・神経医療センター）	
12. Parkinson 病における認知機能障害の機序についての検討	71
小尾 智一（静岡てんかん・神経医療センター）	
13. パーキンソン病における frontal assessment battery による前頭葉機能の評価	
Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表	77
付 1 重要別刷	
付 2 当該年度別刷	

I. 総括研究報告書

パーキンソン病ブレインリゾースの構築に関する研究

(主任) 研究者 村山 繁雄

東京都高齢者研究・福祉振興財団、東京都老人総合研究所、研究部長

研究趣旨

本研究は、神経病理学的後向き・前向き研究と、前向き臨床研究により、英国神経研究所パーキンソン病 (PD) ブレインバンクに匹敵あるいは凌駕するリゾースを、国内に構築するのが目的である。

神経病理学的後向き研究として、当施設が臨床・画像・病理所見と脳資源を集積し構築中である、東京都高齢者ブレインバンク、6,648 連続剖検例中、パーキンソン症状が記載されている 344 例 (5.3%) を再検討、本年度は 1972 年から 1981 年の 40 例と、1995 年以降の 205 例を検討、高齢者ブレインバンクレヴィー小体ステージの適用を試みた。初期 40 例中レヴィー小体 (LB) を伴う PD は 25 例で、うち 2 例は進行性核上性麻痺、1 例は皮質基底核変性症を合併していた。3 例は黒質変性のみを示し LB を欠き、Park1 を疑い、パラフィンブロックよりの遺伝子解析中である。1995 年以降の DNA 保存 127 例については、レヴィー小体病は 52 例で、うち認知症のないパーキンソン病 (PD) は 14 例に過ぎなかった。レヴィー小体病の資源確保のため、主任研究者が神経病理学的診断の責任を持つ、東京大学医学部附属病院、独立行政法人国立病院機構東京病院・静岡てんかん神経医療センター・下志津病院、横浜労災病院、亀田総合病院より、抽出データベースを共有するかたちで、LB を伴う PD を抽出した。これらの施設における神経病理学的検索方法は、高齢者ブレインバンクとほぼ一致しており、共通資源としての整備を現在進行中である。

神経病理学的前向き研究として、半脳凍結を継続、当施設剖検例全例の交感神経節・副腎・皮膚・嗅球・黒質・扁桃核・側頭極を至適固定条件で採取、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色を施すことで、LB 関連 PD 病変の頻度並びに進展経過を明らかにし、臨床・画像所見との関連をみることを継続、本研究開始時より半脳 58 例が新たに保存された。

前向き臨床研究として、当施設在宅は PD Yahr IV・V 度例と、の、他施設からの紹介患者を多数在宅支援しているだけでなく、未治療患者の初診も多い。これらの症例を、初診時パーキンソン症状は UPDRS で症状半定量化、MMSE、長谷川式簡易痴呆スケールで全般知能を、リバーミード行動記憶検査 (RBMT) で記憶障害を、髄液バイオマーカー (5HIAA、HVA、タウ、リン酸化タウ、アミロイド β 蛋白)、脳血流 SPECT (含統計画像)、MRI (含 voxel based morphometry)、CV-RR variation と Tilt test を必須検査とし、選択症例には PET (糖・ドーパミン代謝)、Tilt テストと MIBG 心筋シンチを行うクリニカルパスを制定、倫理委員会・パス委員会の承認を得、症例の蓄積と前方視的追求を開始した。

分担研究者

金丸和富

東京都老人医療センター神経内科・医長

石井賢二

東京都老人総合研究所附属診療所・所長

徳丸阿耶

東京都老人医療センター放射線科・医長

齊藤祐子

東京都老人医療センター剖検病理科・医員

協力研究員

國本雅也・橋本明子 国立国際医療センタ

一神経内科・医長・医員

今福一郎・松本英之 横浜労災病院神経内科・部長・医員

清水潤・松本ルミネ 東京大学医学部附属病院神経内科・講師・医員

小尾智一・寺田達弘

(これらの研究報告書要旨を、主任研究者報告書末尾に追記した)

A. 研究目的

パーキンソン病 (PD) は、神経疾患の中で最も頻度の高いもののひとつだが、英国神経研究所 PD ブレインバンクに匹敵するような、多数剖検例に基づく、臨床・画像・病理所見の集積資源は、国内には見あたらない。本研究の目的は、本邦に、上記に匹敵・凌駕する PD 資源を構築、病態機序の解明に貢献することである。

PD の確定診断は剖検診断であるが、運動・自律神経障害が必発で、大学病院をはじめとする先端医療機関で経過が追えるのは Yahr III 度が限度である。我々の施設は、YahrIV、V 度の症例を在宅レベルで、I-III 度の症例を外来診療レベルで加療している。2001年7月からの半脳凍結保存例 379 例中、PD 及びその関連疾患は 29 (7.7%) 例、レヴィー小体の出現と黒質の色素脱失をみるが、パーキンソン症状の記載のないもの 15 例 (4.0%)、レヴィー小体の出現をみるが神経変性のない 53 例 (14.0%) を含み、PD の自然経過全体を研究対象としうる。1995 年からの DNA 保存 1,467 例中でも、この比率はほとんどかわらない。さらに、1972 年老人研開設以来の連続開頭剖検例 6,649 例中 344 例がパーキンソン症状を示し、うち 211 例が PD の診断を受けている。これらの症例の病歴・放射線画像・病理標本・ブロックは全て保存されており、再評価、データベース化し、PD リゾースを構築することで、大きな貢献が期待される。

また、主任研究者は、東京大学医学部附属病院を初めとする、関連病院での神経病理学的診断に責任をもっている。これら施設には PD 剖検例が合計 100 例近く存在する。これらをそれぞれの施設で管理・データベース化し、ネットワーク結合することで、PD リゾースの数を 300 例に拡大、疫

学的病理研究が可能となり、有用性が増す。

PD の場合、嗅覚障害を発症前診断に使う試みがあるが、本神経病理学的前向き研究で、発症前における病態が解明できれば、PD 発症予防への貢献が可能となる可能性がある。

さらに、臨床例に、研究成果から得られた最先端の診断・治療を適用することで、直接還元が可能である。また剖検を極力行い、それを最先端の技術で解析する努力により、診断・治療法の有用性を検討できるだけでなく、より質の高いリゾースを構築していくことが可能となる。

この方法でパーキンソン病の自然経過を改善できれば、医療・経済効果は計り知れない。

B. 研究方法

この研究は性格上、年限を区切らない長期縦断研究に属するが、3 年を区切とし、一年毎に研究継続の適格性の評価を受けるものとする。

1. 神経病理学的研究

1.1. 後方視的研究：

東京都高齢者ブレインバンク 6,648 連続剖検例中、パーキンソン症状が記載されている 344 例 (5.3%) の、臨床・画像・病理所見を再検討し、パーキンソン病 (PD) 例を抽出する。臨床所見は、ブレインカッティング時担当神経内科医がまとめた臨床サマリーを参照に、病歴を確認することで行う。この場合、服薬歴、特に抗コリン剤に注意を払う。肉眼所見としては、保存されたカラーライド及び白黒ネガをデジタル保存の上評価する。神経病理学的には、高感度鍍銀染色 (Gallyas-Braak 及び改良メセナミン銀染色)、各種抗体 (抗リン酸化 α シヌクレイン、リン酸化タウ、ユビキチン、アミロイド β 蛋白抗体) を用いた免疫染色で、再評価する。PD の定義は、黒質変性を伴い、抗パーキンソン薬が効果を示し、パーキンソン症状を呈する他の変性疾患、血管障害性パーキンソン症候群、薬剤性パーキンソニズムを除外したものとする。レヴィー小体を伴わない例は、非シヌクレイノパチー PD とし、遺伝性 PD の可能性を評価する。黒質・線条体だけでなく、嗅脳・辺縁系、大脳新皮質、末梢自律神経系についても検

索を行う。

さらに、主任研究者が神経病理学的診断の責任を持つ、東京大学医学部附属病院、独立行政法人国立病院機構東京病院・静岡てんかん神経医療センター・下志津病院、横浜労災病院、亀田総合病院についても、同様の方法で再検討する。これらの施設の病理学的検索は、主任研究者自身ないしその指導の元に行われ、東京都高齢者ブレインバンクとはほぼ一致している。蓄積された各施設における PD リゾースは、各施設神経病理責任者を協力研究員とし、本人を同定できるのは同一施設内だけとするかたちで、ネットワーク共有資源とする。

1.2. 前方視的研究

当施設剖検例全例について、半脳凍結を継続、剖検時採取交感神経節・皮膚・嗅球・黒質・扁桃核・側頭極・海馬を 4%パラフォルムアルデヒド 48 時間固定後パラフィン包埋し、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色を施し、レヴィー小体関連パーキンソン病変の進展様式を検討する。さらに、中性ホルマリリン 7-13 日固定後、臨床・画像所見と詳細に対応し、脳肉眼所見を検討の上、 α シヌクレイン沈着を認めた症例には、迷走神経背側核、青斑核、マイネルト基底核に加え、レヴィー小体スコア算出と確認のため、前帯状回、嗅内野、第二前頭回、第二側頭回、縁上回を、抗ユビキチン、リン酸化 α シヌクレイン抗体で免疫染色を追加する。さらに臨床病歴を詳細に検討し、睡眠障害、運動障害、認知障害の有無を明らかにする。

2. 臨床研究（前方視的研究）

紹介・非紹介にかかわらず、当施設初診 PD 疑い患者は登録入院とし、UPDRS で症状を半定量化、MMSE で全般知能を評価、リバーミード行動記憶検査で記憶障害の有無をチェックする。脳血流 SPECT（含統計画像）、MRI（含む voxel based morphometry）、CV-RR variation、髄液一般検査はルーティーンに行う。髄液バイオマーカー（5HIAA、HVA、タウ、リン酸化タウ、アミロイド β 蛋白）検査は、文書同意のもとに行う。自律神経障害が疑われる症例には、Tilt テスト

の上、MIBG 心筋シンチグラフィーによる評価を行う。また、認知機能障害が疑われる症例には FDG PET を行う。進行性核上性麻痺との鑑別が問題となる症例には、ドーパミン合成能・結合能の PET を追加する。

これらの所見に基づき、臨床診断の正確化と適切な治療の選択を行う。これら症例の経過を追い、不慮の転帰をとった時、出来る限り剖検を得る努力を行うことで、神経病理学的研究との結合を図る。

倫理面への配慮

本研究の遂行について、apoE ϵ 4 多型検査、髄液バイオマーカー、PET については、項目毎に主任研究者所属施設倫理委員会承認済みである。さらに検査毎に文書同意を本人より得る。パーキンソン病リゾースとしては、施設内でのみ本人を個別同定できるかたちで共有し、リゾースとしての共同利用は、主任研究者の要請に基づき、神経病理責任者（協力研究員）の同意のもとに行う。この場合、施設間では、本人を同定できる情報の交換は行わない。このかたちで、主任研究者所属倫理委員会の承認を得た。また、臨床的前向き研究については、東京都老人医療センターパス委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 神経病理学的研究

1.1. 後方視的研究

1.1.1. 画像診断のなかった時代のパーキンソン病疑い例の神経病理学的再検討

本年度は、1972 年から 1981 年度で、パーキンソン病疑い 40 例について、神経病理学的に再検討を加えた。

男性 25 例、女性 15 例、61~92 歳で平均死亡年齢 76.1 歳であった。臨床病歴、肉眼写真、通常染色に、新たに鍍銀染色（Gallyas-Braak, 改良メセナミン銀、Bielshowsky 染色）、免疫組織化学（抗リン酸化 a-synuclein : psyn#27, ubiquitin, リン酸化 tau : AT8, A β 抗体）を加えた。延髄の psyn#27 免疫染色と、中脳黒質の細胞

脱落と AT8 による免疫染色で一次スクリーニングを行い、いずれかに陽性所見が得られた場合、標本を新たに作り直すかたちで系統的に検索した。その結果、上記 40 例中、Lewy 小体 (LB) を伴う Parkinson 病 (PD) は 25 例、進行性核上性麻痺 (PSP) 2 例、大脳皮質基底核変性症 (CBD) 1 例、LB や tau 沈着なく黒質に限局した変性を認めた例が 3 例で、うち 1 例は黒質変性の著明な左右差を認めた。LB を伴う PD 中、PSP 病変の合併を 2 例に、CBD 病変の合併を 1 例に認めた。

最近 127 例のパーキンソン症状の記載のある症例中、レヴィー小体病は 52 例で、うち認知症のないパーキンソン病 (PD) 14 例に過ぎなかった。さらに、その中で、いわゆる amnesic MCI の範疇に属さない者は、一例も存在せず、少なくとも高齢者群においては、PD は死亡時には何らかの認知障害を伴っていることが確認された。また、同じ集団でのレヴィー小体型認知症は 77 例で、パーキンソン症状のあるものは 38 例であり、半数はパーキンソン症状の記載がなかった。

1.2. 前方視的研究

本研究開始後の 8 ヶ月で、58 例が高齢者ブレインバンクに登録されたが、うち 3 例が LBD に分類された。最近の剖検数の減少からは、ネットワーク構築が不可欠と考えられた。その事実を前提に、共同研究施設での予備調査を開始した。また病歴より後方視的に抽出する内容を一定にする目的で、ファイルマーカを用いたデータベースの雛形を作成した。詳細は、分担研究報告書に譲る。

2. 臨床研究 (前方視的研究)

本研究班発足後より、老人医療センター神経内科病棟で、検索必要条項を盛り込むかたちでのクリティカルパスの作成を、看護サイドと討議を繰り返しながら、行った。これまで、初診入院者の平均在院期間は平均 2 週間であったが、5 日のパスで要領よく検査を組むことを試み 2006 年 2 月のパス委員会の承認を得ることができた。今後、施行しながら、改善を試みていく予定である。

D. 考察

1. 神経病理学的研究

1.1. 後方視的研究

頭部 CT 開発前あるいは普及前のパーキンソン症状を有する症例中、LB を伴う例が 62.5%、PSP は 10% (PD 合併例を含め) であった。PSP の率は他疫学調査よりも多い結果となったが、PSP の疾患概念がまだ確立されていない時代であり、難治性 PD として運動機能障害の強い例が紹介されてきた可能性と、対象が高齢というバイアスがかかっていることの二つの因子が関与していると思われ、CBD に関しても同様である。家族性 PD 疑い例が一定数存在することも、想定の内である。PD と CBD の合併例の存在は、極めて興味深い結果と考えられる。

また、最近の症例では、LBD の中で、DLB の割合が多く、パーキンソン症状が確認されない症例が、相当数存在することには留意が必要である。

リゾースネットワークの構築に関しては、施設内では神経内科医内で情報を共有するが、施設間では、所属情報を持つ、連結可能匿名化のもとで、情報を共有することで、倫理委員会の承認を得た。

検索の充実度を上げることが必要であり、横浜労災病院が、最も検索が緻密にされているが、他の施設については、さらに検討が必要と考えられた。また、平成 18 年度は、亀田総合病院の症例を追加の予定である。

E. 結論

パーキンソン病リゾース部位レインリゾースを、東京都老人研究所・老人医療センターで構築し、それを賛同施設に広げる試みは、一定の成果を得ることができた。今年度はさらに、エントリー数を増やす努力を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mitsui J, Saito Y, Momose T, Shimizu J, Arai N, Shibahara J, Ugawa Y, Kanazawa I, Tsuji S, Murayama S: Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *J Neurol Sci* (in press)
2. Harada H, Tamaoka A, Ishii K, Shoji S, Kametaka S, Kametani F, Saito Y, Murayama S: Beta-site APP cleaving enzyme 1 (BACE1) is increased in remaining neurons in Alzheimer's disease brains. *Neurosci Res* 2006; 54: 24-29
3. Saito Y, Motoyoshi Y, Kashima T, Izumiyama-Shimomura N, Toda T, Nakano I, Hasegawa M, Murayama S: Unique tauopathy in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *J Neuropath Exp Neurol* 2005; 64: 1118-1126
4. Kobayashi S, Taniguchi H, Murayama S, Sakurai M, Kanazawa I: Man-in-the-barrel syndrome caused by bilateral intratumoral hemorrhage. *Eur Neurol* 2005; 54: 164-166
5. Yoshimi K, Ren Yong-Ri, Seki T, Yamada M, Ooizumi H, Onodera M, Saito Y, Murayama S, Okano H, Mizuno Y, Mochizuki H: Possibility for neurogenesis in the substantia nigra of Parkinsonian brain. *Ann Neurol* 2005; 58: 31-40
6. Kobayashi S, Hasegawa S, Maki T, Murayama S: Retrograde Degeneration of the Corticospinal Tract Associated with Pontine Infarction. *J Neurol Sci* 2005; 236: 91-93
7. Yamazaki M, Hasegawa, M, Mori O, Murayama S, Tsuchiya K, Ikeda K, Chen KM, Katayama Y, Oyanagi K: Tau-positive fine granules in the cerebral white matter: a novel finding among the tauopathies exclusive to parkinsonism-dementia complex of Guam. *J Neuropath Exp Neurol* 64: 839-846
8. Miyasaka T, Watanabe A, Saito Y, Murayama S, Mann DM, Yamazaki M, Ravid R, Morishima-Kawashima M, Nagashima K, Ihara Y: Visualization of newly deposited tau in neurofibrillary tangles and neuropil threads. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 665-74
9. Tsuchiya K, Murayama S, Mitani M, Oda T, Arima K, Mimura M, Nagura H, Haga C, Akiyama H, Yamanouchi H, Mizusawa H: Constant and severe involvement of Betz cells in corticobasal degeneration is not consistent with pyramidal signs : a clinicopathological study of ten autopsy cases. *Acta Neuropathol* 2005; 109: 353-366
10. Ishigami A, Ohsawa T, Hiratsuka M, Taguchi H, Kobayashi S, Saito Y, Murayama S, Asaga H, Toda T, Kimura N, Maruyama N: Abnormal accumulation of citrullinated proteins catalyzed by peptidylarginine deiminase in hippocampal extracts from patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Res* 2005; 80: 120-128
11. Sawabe M, Arai T, Kasahara I, Esaki Y, Nakahara K, Hosoi T, Orimo H, Takubo K, Murayama S, Tanaka N: Aortic pulse wave velocity and the degree of atherosclerosis in the elderly: a pathological study based on 304 autopsy cases. *Atherosclerosis* 2005; 179: 345-351
12. Ishikawa, K., Toru, S., Tsunemi, T.,

- Li, M., Kobayashi, K., Yokota, T., Amino, T., Owada, K., Fujigasaki, H., Sakamoto, M., Tomimitsu, H., Takashima, M., Kumagai, J., Noguchi, Y., Kawashima, Y., Ohkoshi, N., Ishida, G., Gomyoda, M., Yoshida, M., Hashizume, Y., Saito, Y., Murayama, S., Yamanouchi, H., Mizutani, T., Kondo, I., Toda, T., and Mizusawa, H. (2005). An autosomal dominant cerebellar ataxia linked to chromosome 16q22.1 is associated with a single-nucleotide substitution in the 5' untranslated region of the gene encoding a protein with spectrin repeat and Rho guanine-nucleotide exchange-factor domains. *Am J Hum Genet* 77, 280-96.
13. Katsuno T, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Yamanouchi H, Ishiura S, Murayama S, Ihara Y: Independent accumulations of tau and amyloid β -protein in the human entorhinal cortex. *Neurology*, 2005; 64: 687-692
14. Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura Y, Noguchi M, Furukawa Y, Ishida C, Kuji I, Mitani K, Murayama S, Kohriyama T, Katayama S, Yamashita M, Yamamoto T, Uda F, Kawakami A, Ihara Y, Nishinaka T, Kuroda S, Suzuki N, Shiga Y, Arai H, Maruyama M, Yamada M: Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*; 2005; 64: 643-648
15. Murayama S, Saito Y: Neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer disease. *Neuropathology* 2004; 24: 254-260
16. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Tanaka N, Kakuta Y, Yamanouchi H, Murayama S: Staging of argyrophilic grains, an age-associated tauopathy. *J Neuropath Exp Neurol* 2004; 63: 911-918
17. Sawabe M, Arai T, Kasahara I, Esaki Y, Nakahara K, Hosoi T, Orimo H, Takubo K, Murayama S, Tanaka N: Development of a geriatric autopsy database and Internet-based database of Japanese single nucleotide polymorphisms for geriatric research (JG-SNP). *Mechanism of Aging and Development*: 2004: 125: 547-552
18. Yokota O, Terada S, Ishihara T, Nakashima H, Kugo A, Ujike H, Tsuchiya K, Ikeda K, Saito Y, Murayama S, Ishizu H, Kuroda S: Neuronal expression of cyclooxygenase-2, a pro-inflammatory protein, in the hippocampus of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004; 28: 715-21.
19. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Kazama H, Hosoi T, Yamanouchi H, Murayama S: Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropath Exp Neurol* 2004; 63: 742-749
20. Kazama H, Ruberu NN, Murayama S, Saito Y, Nakahara K, Kanemaru K, Nagura H, Arai T, Sawabe M, Yamanouchi H, Orimo H, Hosoi T: Association of estrogen receptor alpha-gene polymorphisms with neurofibrillary tangles. *Dement Geriatr Cog Diso* 2004;18(2):145-150
21. Saito Y, Suzuki K, Huelette C, Murayama S: Aberrant phosphorylation of alpha-synuclein in human Niemann-Pick type C1 disease. *J Neuropath Exp Neurol* 2004; 63: 323-328
22. Saito Y, Ruberu NN, Harada M, Arai T, Sawabe M, Nukina N, Murayama S: In-situ detection of apolipoprotein E e4 in

- archival human brain. *Neuroreport* 2004; 15: 1113-1115
23. Yokota O, Terada S, Ishizu H, Nakashima H, Kugo A, Tsuchiya K, Ikeda K, Hayabara T, Saito Y, Murayama S, Ueda K, Chelcer F, Kuroda S: Increased expression of neuronal cyclooxygenase-2 in the hippocampus in amyotrophic lateral sclerosis both with and without dementia. *Acta Neuropath (Berl)* 2004; 107: 399-405
24. Okeda R, Murayama S, Sawabe M, Kuroiwa T. Pathology of the cerebral artery in Binswanger's disease in the aged: observation by serial sections and morphometry of the cerebral arteries. *Neuropathology* 2004; 24: 21-9
25. Ruberu NN, Saito Y, Honma N, Sawabe M, Yamanouchi H, Murayama S: Granulomatous meningitis as a late complication of iodized oil myelography. *Neuropathology* 2004; 24: 144-148,
26. Tokumaru AM, Kamakura K, Maki T, Murayama S, Sakata I, Kaji T, Kohyama S, Kusano S, Hasegawa S: Magnetic resonance imaging findings of Machado-Joseph disease: histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 241-248
27. Saito Y, Kawashima A, Fujiwara H, Ruberu NN, Koyama S, Sawabe M, Arai T, Nagura H, Yamanouchi H, Hasegawa M, Iwatsubo T, Murayama S: Accumulation of phosphorylated τ -synuclein in aging human brain. *J Neuropath Exp Neurol* 2003; 62: 644-654.
28. Kasahata N, Shiota J, Miyazawa Y, Nakano I, Murayama S: Acute human T-lymphotropic virus type I associated myelopathy - clinical and pathological study. *Arch Neurol* 2003; 60: 873-876
29. Marwin C, Lins H, Koenig B, Heinrichs T, Murayama S, Kirches E, Boltze C, Dietzmann K: Spatial and temporal disease progression of adult-onset subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*, 2002; 58: 1568-71
30. Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, Murayama S: Severe Involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2002; 61: 789-796
31. Saito Y, Suzuki K, Nanba E, Yamamoto T, Ohno K, Murayama S: Niemann-Pick type C disease: accelerated neurofibrillary tangle formation and amyloid beta deposition associated with ApoE e4 homozygosity. *Ann Neurol.* 2002; 52: 351-355
32. Saito Y, Yamazaki M, Kanazawa I, Murayama S: Severe involvement of the ambient gyrus in a case of dementia with argyrophilic grain disease. *J Neurol Sci* 2002; 196: 71-75
33. Kazama H, Hosoi T, Nakahara K, Murayama S, Saito Y, Kanemaru K, Nagura H, Arai T, Sawabe M, Toba K, Yamanouchi H, Orimo H: Association between a promoter polymorphism of the paraoxonase PON1 gene and pathologically verified idiopathic Parkinson's disease. *Geriatrics and Gerontology International* 2002; 2: 91-96
34. Forno LS, J. Langston W, Herrick MK, Wilson JD, Murayama S: Ubiquitin-positive neuronal and tau 2-positive glial inclusions in frontotemporal dementia of motor neuron type. *Acta Neuropath* 2002; 103: 599-606
35. Saito Y, Geyer A, Sasaki R, Kuzuhara S, Nanba E, Miyasaka T, Suzuki K,

Murayama S: Early onset, rapidly progressive familial tauopathy with R406W mutation *Neurology* 2002; 58:811-813

36. Taniguchi S, Fujita Y, Hayashi S, Kakita A, Takahashi H, Murayama S, Saido TC, Hisanaga S, Iwatsubo T, Hasegawa M: Degradation of p35 to p25 in postmortem human and rat brains. *FEBS Letters* 2001; 489: 46-50

2. 口頭発表

1. Saito Y, Yamanouchi H, Arai T, Sawabe M, Murayama S: Alzheimer and Parkinson change in human aging brain. The 2005 Annual Meeting of American Association of Neuropathologists, Washington D.C. 2005.06.16-19, *J Neuropath Exp Neurol* 2005; 64:442

2. Saito Y, Kanamaru K, Arai T, Sawabe M, Murayama S: Synergetic effect of Alzheimer and Parkinson changes on dementia. World Congress of Neurology, 2005, Sydney, 2005.11.5-11 *J Neurol Sci* 2005; 238: S368

3. Ishigami A, Yamamoto S, Kubo S, Handa S, Fukai N, Yucho Y, Taguchi H, Saito Y, Murayama S, Maruyama N: Citrullinated proteins and Alzheimer disease. 2005 Soc Neurosci, Washington D.C., 2005.11.12-17

4. 阿竹靖浩, 齊藤祐子, 久保田暁, 椎名盟子, 新井富生, and 村山繁雄 (2005). 臨床的に筋萎縮性側索硬化症が疑われ, 上位・下位運動ニューロン変性を伴うレヴィー小体型痴呆新皮質型病変を示した, 83歳男性例 (会)。第46回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集、宇都宮、2005.5.12-14. *Neuropathology* 25S, 148.

5. 井原涼子, 清水潤, 齊藤祐子, 村山繁雄, and 辻省次 (2005). 多系統変性型筋

萎縮性側索硬化症の一例 (会)。第46回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集、宇都宮、2005.5.12-14. *Neuropathology* 25S, 154.

6. 加藤貴行, 齊藤祐子, 笠原一郎, 山ノ内博, and 村山繁雄 (2005). 痛みを主訴とした, 腹部大動脈人工血管置換術後馬尾梗塞の一例 (会)。第46回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集、宇都宮、2005.5.12-14. *Neuropathology* 25S, 129.

7. 河竹靖浩, 小宮正, 金丸和富, 齊藤祐子, and 村山繁雄 (2005). 食道癌の存在が明らかになった亜急性脱髄性ニューロパチーの1例. In "第173回日本神経学会関東地方会", 東京.

8. 鎌田正紀, 柴山秀博, 福武敏夫, 齊藤祐子, and 村山繁雄 (2005). "海馬硬化"を示す Alzheimer 病の一例 (会)。第46回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集、宇都宮、2005.5.12-14. *Neuropathology* 25S, 163.

9. 吉野正俊, 三谷和子, 金丸和富, 山ノ内博, 沢辺元司, 齊藤祐子, and 村山繁雄 (2005). 脳底動脈閉塞症例の臨床病理学的検討. In "第46回日本神経学会総会プログラム抄録集", pp. 113, 鹿児島.

10. 吉野正俊, 山ノ内博, 齊藤祐子, 村山繁雄, and 潤, 清. (2005). 首下がりにて発症し, 急性呼吸不全を呈した封入体筋炎の一例 (会)。第169回日本神経学会関東地方会、東京、2004.06.05. *臨床神経学* 45, 53.

11. 吉野正俊, 齊藤祐子, 金丸和富, 本間尚子, 清水潤, 山ノ内博, and 村山繁雄 (2005). 急性呼吸不全を呈した封入体筋炎の一剖検例 (会)。第46回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集、宇都宮、2005.5.12-14. *Neuropathology* 25S, 87.

12. 弓削田晃弘, 齊藤祐子, 村山繁雄, 小宮正, 清水潤, and 郭伸 (2005). 経過約30年で, 糖尿病・視神経萎縮・小脳失調・感音性難聴・脳萎縮・筋萎縮が緩徐進行し, 筋生検で筋鞘膜の特徴を持つ自己食空胞を認めた69歳男性例. In "第56回神経筋病理カンファランス", 東京.
13. 橋本明子, 池村雅子, 作石かおり, 清水潤, 齊藤祐子, 村山繁雄, 仁木利郎, 宇川義一, 後藤順, and 辻省次 (2005). くも膜下出血を合併した, 酵素補充療法後Fabry病の剖検例(会). 第46回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集, 宇都宮, 2005.5.12-14. *Neuropathology* 25S, 133.
14. 玉岡晃, 原田裕嗣, 石井一弘, 庄司進一, 齊藤祐子, and 村山繁雄 (2005). アルツハイマー病脳の低密度膜画分における過酸化脂質の解析一対照との比較検討一. In "第46回日本神経学会総会プログラム抄録集", pp. 196, 鹿児島.
15. 金丸和富, 三谷和子, 村山繁雄, and 山ノ内博 (2005). 脳脊髄液Ab42とtauの追跡結果. In "第46回日本神経学会総会プログラム抄録集", pp. 195, 鹿児島.
16. 金丸和富, 村山繁雄, and 山ノ内博 (2005). リバーモード行動記憶検査と脳脊髄液バイオマーカーとの関連. *日本老年医学会雑誌* 42S, 65.
17. 栗崎博司, 四茂野はるみ, 村山繁雄, and 井上里美 (2005). 軽度認知障害(MCI)としてのパーキンソン病(PD). In "第46回日本神経学会総会", pp. 97, 鹿児島.
18. 原田三枝子, 齊藤祐子, 愛敬直雄, 文村優一, 新井富生, 沢辺元司, 山ノ内博, and 村山繁雄 (2005). アポE蛋白遺伝子多型に関する臨床神経病理学的研究(会). 第46回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集, 宇都宮, 2005.5.12-14. *Neuropathology* 25S, 91.
19. 原田裕嗣, 玉岡晃, 石井一弘, 亀高諭, 亀谷富由樹, 齊藤祐子, 村山茂樹, and 庄司進一 (2005). アルツハイマー病脳におけるBACE-1およびAbの解析. In "第46回日本神経学会総会プログラム抄録集", pp. 194, 鹿児島.
20. 黒田龍, 寺田達弘, 山崎公也, 小尾智一, 溝口功, 齊藤祐子, and 村山繁雄 (2005). 高IgM症候群に合併した進行性多巣性白質脳症の1剖検例～経時的MRI所見の変化と剖検所見の対応～(会). 第46回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集, 宇都宮, 2005.5.12-14. *Neuropathology* 25S, 99.
21. 黒野裕子, 新井謙, 園生雅弘, 清水輝夫, 初田裕幸, 齊藤祐子, 村山繁雄, 西野一三, and 埜中征哉 (2005). 遠位筋力低下で発症したミオパチー, 41歳男性例: 遺伝子異常が判明しない遠位型ミオパチーと封入体筋炎の鑑別. In "第57回神経筋病理カンファランス", 東京.
22. 崎山快夫, 小宮正, 仁科裕史, 齊藤祐子, and 村山繁雄 (2005). 開眼失行と垂直方向性眼球運動障害を呈した大脳皮質基底核変性症の一例. In "第176回日本神経学会関東地方会", 東京.
23. 三井純, 三谷和子, 山ノ内博, 齊藤祐子, and 村山繁雄 (2005). 78歳時亜急性癒性麻痺で発症した, 高齢者HTLV1-associated myelopathyの一解剖例(会). 第会日本神経学会関東地方会, 東京, 2004.09.04. *臨床神経学* 45, 142.
24. 三井純, 齊藤祐子, 百瀬敏光, 清水潤, 新井憲俊, 柴原純二, 宇川義一, 金澤一郎, 辻省次, and 村山繁雄 (2005). MIBG心筋シンチグラフィ集積低下を認めたパーキンソン病患者における, 心臓交感神経系の病理(会). 第46回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集, 宇都宮, 2005.5.12-14. *Neuropathology* 25S, 65.

25. 山崎峰雄, 齊藤祐子, 村山繁雄, 片山泰朗, and 小柳清光 (2005). グアム島パーキンソン痴呆症脳の神経突起: シヌクレインも蓄積しにくい (会). 第 46 回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集、宇都宮、2005.5.12-14. *Neuropathology* 25S, 73.
26. 山崎峰雄, 齊藤祐子, 文村優一, 森修, 山崎昌子, 山ノ内博, 片山泰朗, and 村山繁雄 (2005). 進行性核上性麻痺では痴呆症状のみを呈するサブグループが存在する. In "第 46 回日本神経学会総会", pp. 249, 鹿児島.
27. 山崎峰雄, 齊藤祐子, 文村優一, 森修, 山崎昌子, 山ノ内博, 片山泰朗, and 村山繁雄 (2005). 進行性核上性麻痺の臨床病理学的検討—痴呆症状のみを呈する PSP 亜群の存在— (会). 第 46 回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集、宇都宮、2005.5.12-14. *Neuropathology* 25S, 72.
28. 初田裕幸, 東原真奈, 齊藤祐子, 池村雅子, 仙石鍊平, 崎山快夫, 海野聡子, 橋田秀司, 武田克彦, 武村民子, and 村山繁雄 (2005). 両側声帯麻痺をきたした Creutzfeldt-Jacob 病の臨床病理学的検討. In "第 33 回臨床神経病理懇話会", 金沢.
29. 小関美保子, 平田秀爾, 末永孝生, 成田信, 福武敏夫, and 村山繁雄 (2005). 大脳鎌より脳実質への浸潤が疑われた、mantle cell lymphoma の一剖検例. In "第 81 回関東臨床神経病理懇話会".
30. 小久保康昌, 村山繁雄, and 葛原茂樹 (2005). Immunohistochemical study on tau protein kinase in amyotrophic lateral sclerosis/ parkinsonism-dementia complex of Kii peninsula of Japan. In "第 24 回日本痴呆学会", Vol. 19, pp. 166, 大阪.
31. 小田哲也, 中山貴博, 五十川孝志, 浜口浩敏, 松下達生, 園生雅弘, 村山繁雄, and 今福一郎 (2005). 頸椎症性脊髄症による central weakness を契機に発見された, 脱髄型遺伝性ニューロパチーの 46 歳男性例. In "第 56 回神経筋病理カンファレンス", 東京.
32. 松本英之, 齊藤祐子, 清水潤, 柴原純二, 辻省次, and 村山繁雄 (2005). 多系統萎縮症患者の海馬に見られた同一神経細胞内の neuronal cytoplasmic inclusion と Alzheimer neurofibrillary tangle の共存 (会). 第 46 回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集、宇都宮、2005.5.12-14. *Neuropathology* 25S, 126.
33. 仁科一隆, 金丸和富, 崎山快夫, 齊藤祐子, and 村山繁雄 (2005). 痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症が疑われ、全経過 11 年で死亡した Pick 球を伴う Pick 病の 74 歳男性剖検例. In "第 172 回日本神経学会関東地方会", 東京.
34. 仁科一隆, 齊藤祐子, 文村優一, 金丸和富, 新井富生, 崎山快夫, 清水潤, 長谷川成人, 山ノ内博, and 村山繁雄 (2005). 痴呆に伴う運動ニューロン疾患が疑われ、全経過 11 年で死亡した Pick 球を伴う古典的 Pick 病の 74 歳男性剖検例 (会). 第 46 回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集、宇都宮、2005.5.12-14. *Neuropathology* 25S, 161.
35. 水上創, 齊藤祐子, 小國弘量, 濱松昌彦, 中山智宏, 原修一, 村山繁雄, and 遠藤任彦 (2005). PEHO 症候群と診断された中枢神経系変性疾患の 1 剖検例. In "第 81 回関東臨床神経病理懇話会", 東京.
36. 齊藤尚大, 吉野正俊, 石井賢二, 崎山快夫, and 村山繁雄 (2005). 初発時 MRI で橋に ring enhancement を認めた神経ベーテット病の長期追跡剖検例. In "第 175 回日本神経学会関東地方会", 東京.
37. 石井賢二, 齊藤祐子, 山ノ内博, 三谷

- 和子, and 村山繁雄 (2005). 病理診断の確定したアルツハイマー病とレビー小体型痴呆症における FDG-PET 画像. In "第 46 回日本神経学会総会プログラム抄録集", pp. 266, 鹿児島.
38. 石川欣也, 融衆太, 常深泰司, 大和田潔, 石田玄, 吉田真理, 橋詰良夫, 村山繁雄, 水谷俊雄, 小林千浩, 近藤郁子, 戸田達史, and 水澤英洋 (2005). 16 番染色体長腕連鎖型優性遺伝性小脳皮質萎縮症 (16q-ADCCA) の臨床・病理・遺伝的特徴. In "第 46 回日本神経学会総会", pp. 172, 鹿児島.
39. 石田和之, 三苦博, 和田義明, 岡輝明, 柴原純二, 齊藤祐子, 村山繁雄, and 水澤英洋 (2005). 抗 glutamic acid decarboxylase 抗体関連進行性小脳失調症の 1 剖検例 (会). 第 46 回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集、宇都宮、2005.5.12-14. *Neuropathology* 25S, 179.
40. 仙石鍊平, 齊藤祐子, 崎山快夫, 池村雅子, 初田裕幸, and 村山繁雄 (2005). 左右差を伴う黒質変性を生じた経過 40 年の hemiparkinsonism の 73 歳男性例. In "第 81 回関東臨床神経病理懇話会", 東京.
41. 村山繁雄, 齊藤祐子, 金丸和富, 石井賢二, 加藤貴行, 有馬邦正, 栗崎博司, 本吉慶史, 小尾智一, 松田博史, and 坂田増弘 (2005). 軽度認知障害の前方視的・後方視的研究. In "第 46 回日本神経学会総会プログラム抄録集", pp. 121, 鹿児島.
42. 村山繁雄, 齊藤祐子, 原田三枝子, 沢辺元司, and 山ノ内博 (2005). 老化・痴呆克服のための、プレインバンク構築の試み (会). 第 46 回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集、宇都宮、2005.5.12-14. *Neuropathology* 25S, 90.
43. 村山繁雄, 齊藤祐子, 山ノ内博, and 新井富生 (2005). レヴィー小体型軽度認知機能障害 (MCI) の神経病理学的研究. 日本老年医学会雑誌 42S, 65.
44. 村上喜生, 上田諭, 齊藤祐子, 三谷和子, and 村山繁雄 (2005). Electroconvulsive Therapy が精神症状に対して著効し、パーキンソニズムにも硬化を認めたパーキンソン病の 1 剖検例. In "第 174 回日本神経学会関東地方会", 東京.
45. 村上喜生, 齊藤祐子, 三井純, 金丸和富, 沢辺元司, 山ノ内博, and 村山繁雄 (2005). 臨床的にピック病と診断され、葉性萎縮を伴った、湯浅・三山型、痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症 (会). 第 46 回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集、宇都宮、2005.5.12-14. *Neuropathology* 25S, 88.
46. 池村雅子, 鹿島健司, 齊藤祐子, 柴原純二, 深山正久, and 村山繁雄 (2005). 限局的皮質欠損を伴うクモ膜嚢胞の一例 (会). 第 46 回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集、宇都宮、2005.5.12-14. *Neuropathology* 25S, 130.
47. 渡辺千種, 片山禎夫, 野田公一, 日地正典, 金成花, 宮地隆, 勝岡宏之, 松本昌泰, and 村山繁雄 (2005). Argyrophilic grains を認めた CJD の 1 剖検例 (会). 第 46 回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集、宇都宮、2005.5.12-14. *Neuropathology* 25S, 165.
48. 土谷邦秋, 村山繁雄, 三谷和子, 名倉博史, 秋山治彦, 山ノ内博, and 水澤英洋 (2005). CBD の高度な Betz 細胞変性は錐体路徴候と一致しない: 関連疾患との比較検討. In "第 46 回日本神経学会総会プログラム抄録集", pp. 141, 鹿児島.
49. 東原真奈, 海野聡子, 橋田秀司, 武田克彦, 武村民子, 初田裕幸, 齊藤祐子, and 村山繁雄 (2005). 両側声帯麻痺をきたした Creutzfeldt-Jacob 病症例の臨床病理学的検討 (会). In "第 10 回日本神経感

染症学会学術集会抄録集”，東京。

50. 東原真奈，三方崇嗣，清水潤，宇川義一，辻省次，齊藤祐子，村山繁雄，山ノ内博，and 園生雅弘（2005）. ステロイド反応性嚥下障害の症候学的特徴. In ”第46回日本神経学会総会プログラム抄録集”，pp. 304，鹿児島。

51. 東原真奈，齊藤祐子，古和久朋，中村浩一郎，清水潤，柴原純二，楠進，辻省次，and 村山繁雄（2005）. 抗 GD1b および GM1 抗体陽性であった感覚失調性ニューロパチーの一部検例（会）。第46回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集、宇都宮、2005.5.12-14. Neuropathology 25S, 175.

52. 畑優貴子，小久保康昌，馬寧，布村昭彦，村山繁雄，川西正祐，and 葛原茂樹（2005）. 紀伊半島の ALS/パーキンソン痴呆複合（PDC）におけるニトロ化ストレスに関する免疫組織化学的検討（会）。第46回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集、宇都宮、2005.5.12-14. Neuropathology 25S, 151.

53. 畠中将，仁科裕史，三谷和子，初田裕幸，崎山快夫，齊藤祐子，木村百合香，加藤貴行，園生雅弘，and 村山繁雄（2005）. 経過10年で下肢近位筋優位の筋力低下と嚥下障害が目立つ67歳女性：封入体筋炎と多発筋炎の鑑別. In ”第57回神経筋病理カンファレンス”，東京。

54. 浜口毅，北本哲之，佐藤猛，水澤英洋，中村好一，野口もえ子，古川裕，久慈一英，三谷和子，村山繁雄，郡山達男，山下真理子，川上明男，井原雄悦，黒田重利，鈴木直輝，志賀裕正，荒井啓行，and 山田正仁（2005）. MM2型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床診断. In ”第46回日本神経学会総会プログラム抄録集”，pp. 263，鹿児島。

55. 文村優一，齊藤祐子，池村雅子，仙石

鎌平，崎山快夫，初田裕幸，金丸和富，沢辺元司，and 村山繁雄（2005）. レヴィー小体病の、末梢自律神経系の病理評価に、副腎は有用である. In ”第24回日本痴呆学会”，pp. 140，大阪。

56. 齊藤祐子，山ノ内博，新井富生，沢辺元司，and 村山繁雄（2005）. アルツハイマー病とレヴィー小体病の関連についての検討（会）。第46回日本神経病理学会総会学術研究会プログラム・抄録集、宇都宮、2005.5.12-14. Neuropathology 25S, 89.

57. 齊藤祐子，清水潤，高津成美，小松崎八寿子，中野正剛，佐々木健介，平安良雄，山田正仁，高橋啓，金澤一郎，and 村山繁雄（2005）. octapeptide リピート挿入数変動をみた家族制クロイツフェルト・ヤコブ病. In ”第46回日本神経学会総会プログラム抄録集”，pp. 204，鹿児島。

G. 知的資産の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業
「パーキンソン病ブレインリゾースの構築」研究班 研究報告書
パーキンソン病および関連疾患における髄液バイオマーカーの意義
(脳脊髄液 HVA, 5HIAA と MIBG 心筋シンチとの関連)

(分担) 研究者 金丸和富¹⁾

研究協力者 三谷和子¹⁾, 小宮正¹⁾, 山川通隆²⁾, 齊藤祐子³⁾, 村山繁雄³⁾

1) 東京都老人医療センター神経内科 2) 東京都老人医療センター放射線科

3) 東京都老人総合研究所老年病ゲノム

研究趣旨

パーキンソン症状や認知症を呈する老年人各疾患 (パーキンソン病: PD, レヴィー小体型痴呆: DLB, 進行性核上性麻痺: PSP, アルツハイマー病: AD など) の脳脊髄液 HVA, 5HIAA 濃度を検討するとともに, MIBG 心筋シンチとの関連について検討した. 対象は, 502 例 (男 227 例, 女 275 例, 75.6±7.5 歳). 臨床的に診断された PD 76 例, DLB 22 例, PSP 37 例, AD 215 例, 正常対照者 38 例など. また, PD および類縁疾患患者 27 例 (79.0±6.3 歳. 男 14 例, 女 13 例) について, MIBG 心筋シンチの早期像 H/M 比と HVA, 5HIAA との関連を検討した. 脳脊髄液 HVA, 5HIAA 濃度は, PD や DLB における低下が著明であった. MIBG 心筋シンチの H/M 比と対比した結果では有意な関連は認めなかった.

A. 研究目的

老年人各疾患の脳脊髄液 HVA, 5HIAA 濃度を検討するとともに, MIBG 心筋シンチと HVA, 5HIAA との関連について検討した.

B. 研究方法

対象は, 502 例 (男 227 例, 女 275 例, 75.6±7.5 歳). 臨床的に診断された PD 76 例, DLB 22 例など. 脳脊髄液 HVA, 5HIAA 濃度 (ng/ml) は, Neurochem により測定した. また, 抗パーキンソン剤を内服していない PD および類縁疾患患者 27 例 (79.0±6.3 歳. 男 14 例, 女 13 例) について, MIBG 心筋シンチの早期像 H/M 比と HVA, 5HIAA の測定値との関連を検討した. 脳脊髄液検査と心筋シンチは, 患者から承諾を得た後に施行した.

C. 研究結果

脳脊髄液 HVA, 5HIAA 濃度は, 種々の疾患で低下していたが, 特に, PD (HVA 15.8±8.1 ng/ml, 5HIAA 12.5±7.2 ng/ml), および, DLB (HVA 8.0±5.2 ng/ml, 5HIAA 8.1±7.9 ng/ml) における低下が, cont (HVA 35.2±15.0 ng/ml, 5HIAA 30.6±13.9 ng/ml) に比して著明であった.

MIBG 心筋シンチの H/M 比と脳脊髄液 HVA,

5HIAA を対比した結果では, 脳脊髄液 HVA との有意な関連は認めなかった ($r=0.245$, $p=0.218$). また, 5HIAA との関連もなかった ($r=0.277$, $p=0.162$).

D. 考察

MIBG 心筋シンチと脳脊髄液 HVA, 5HIAA との関連は認めなかった. 脳脊髄液 HVA, 5HIAA は中枢の変化を, MIBG 心筋シンチは末梢の交感神経系を反映しているためであろう.

E. 結論

脳脊髄液 HVA, 5HIAA は, PD および DLB において低下が著明であった. MIBG 心筋シンチの H/M 比と脳脊髄液 HVA, 5HIAA との間に有意な関連は認めなかった.

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 (論文発表)

- 1) Kanemaru K, et al.: Neurosci Lett 245: 121-122, 1998
- 2) Kanemaru K, et al.: J Neurol 249: 1125-1126, 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業
「パーキンソン病ブレインリゾースの構築」研究班 研究報告書

表題

パーキンソン病及び関連疾患における MRI

徳丸阿耶¹⁾、齊藤祐子²⁾、村山繁雄³⁾、大場洋⁴⁾

1) 東京都老人医療センター 放射線科、2) 東京都老人医療センター 剖検病理科

3) 東京都老人総合研究所 老年病のゲノム解析研究チーム (神経病理)

4) 帝京大学医学部 放射線科

研究趣旨

パーキンソン病ブレインリゾースの構築における、画像診断の役割を明確にする。パーキンソン病関連疾患の鑑別診断は、画像診断の主たる役割の一つであり、鑑別に有用な矢状断像を検査項目に加えることを提案しその有用性を、神経病理との対応をもって検証する。

A.研究目的

T1 強調矢状断像を PD 画像データベースに付加する事を提案し、その有用性について検証し、データベース化における最適撮像法について、多施設に適合する方式を提案する。

B.研究方法

病理学的に PSP と確定診断された 11 例及び PD あるいは DLB4 例について、MRI 正中矢状断で中脳被蓋、橋面積を測定し、神経病理所見と対比、中脳被蓋面積、中脳被蓋/橋面積比の診断的意義を検討した。

C.研究結果

PSP11 例での正中矢状断での中脳被蓋の面積は、58.60-93.76 平方ミリ、平均 71.6 平方ミリ (SD=12.96)、中脳被蓋/橋面積比は 0.158 (SD=0.023)、PD 例では、中脳被蓋の面積は 104.8-113.8、平均 113.1 平方ミリ (SD=0.544)、中脳被蓋/橋面積比は 0.207-0.241、平均 0.232 (SD=0.007) であった。症例数は少ないが、我々の剖検例との対比検討では PD と PSP は、被蓋面積、被蓋/橋面積では重ならず、鑑別は有効であった。

D.考察

正中矢状断における MRI での中脳被蓋面積、中脳被蓋/橋面積比測定は、剖検所見との対比においても PSP 診断に有用性がある。また両者を組み合わせることは PD との鑑別を容易にする。

E.結論

T1 強調矢状断画像での中脳被蓋、被蓋/橋

面積比測定は、PSP 診断に有用であり、PD、PD 関連疾患との鑑別に役立つ。

多施設の状況はそれぞれに異なるが、次の 6 項目を MRI 撮像法の基本として提案する。

PD brain resource network MRI 撮像法の提案

拡散強調画像、T2 強調横断画像 (できればプロトン密度強調横断画像を含める)、T1 強調横断画像、T1 強調矢状断画像 (T1 強調は 3 次元画像での代替可)、FLAIR 冠状断画像、T2*強調横断画像

F.健康危険情報

G.研究発表

1.論文発表

1. Oba H. et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. Neurology 64:2050-2055,2005

2. Tokumaru AM. et al. Corticobasal degeneration: MR with histopathologic comparison. AJNR 17:1849-1852,1996

2.学会発表

1.徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄、大場洋ら。進行性核上性麻痺 (PSP) の画像診断：正中矢状断中脳被蓋面積測定の有用性、病理学的に PSP と診断された 11 例との対応。第 35 回日本神経放射線学会、2006/2/21-23 東京

H.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
3. そのほか

マルチトレーサ PET によるパーキンソン病の研究

分担研究者：石井賢二¹⁾

研究協力者：石渡喜一¹⁾、木村裕一¹⁾、織田圭一¹⁾、川崎敬一¹⁾、村山繁雄²⁾、
金丸和富³⁾、三谷和子³⁾、齊藤祐子⁴⁾、三品雅洋¹⁾⁵⁾、鈴木正彦¹⁾⁶⁾、橋本昌也¹⁾⁶⁾

1) 東京都老人総合研究所・ポジトロン医学研究施設、2) 同・神経病理、

3) 東京都老人医療センター・神経内科、4) 同・病理、

5) 日本医科大学神経内科、6) 東京慈恵会医科大学神経内科

研究趣旨

マルチトレーサーによるポジトロン CT (PET)を用いてパーキンソン病 (PD) および関連疾患の病態を理解し、診断法、治療評価法を開発するとともに、リソースとして臨床症状や他の検査所見との有機的な関連づけを目指す。特に経時的な観察により診断が確かな症例や病理診断の確定した剖検例において PET 所見を対比できるような症例の蓄積を行う。

A. 研究目的

PET による脳ブドウ糖代謝測定、ドパミン節前・節後機能測定を基本とし、これにシグマ受容体、アデノシン受容体、ベンゾジアゼピン受容体の測定を行い、パーキンソン病と関連疾患の脳における病態生理学的変化を複合的に理解する。

B. 研究方法

PD と関連疾患の患者および健常人に対してこれまで施行した PET 画像を臨床症状や他の検査所見に基づいて解析する。蓄積した PET データは¹⁸F-FDG(ブドウ糖代謝)550例、¹⁸FDopa・¹¹C-CFT(ドパミン節前機能)366例、¹¹C-NMSP・¹¹C-raclopride (D₂受容体)400例、¹¹C-SA4503(シグマ1受容体)14例、¹¹C-MPDX・¹¹C-TMSX(アデノシン A₁および A_{2A}受容体)20例である。今年度はレビー小体型認知症 (DLB) とアルツハイマー病 (AD) の FDG 画像による鑑別について剖検例9例を含めて検討、また PD におけるシグマ受容体の変化について検討した。

C. 研究結果

DLB は AD に比し、後頭葉の代謝が低いが、海馬、

線条体の代謝は高かった。この比をとると、両疾患を早期の段階で鑑別できた。また PD の線条体においてシグマ受容体が減少する傾向が見られた。

D. 考察

海馬/後頭葉代謝比による DLB と AD の鑑別は SPECT にも応用できる。PD における非ドパミン神経伝達系の所見は新たな治療法開発に結びつく可能性がある。

E. 結論

PET は PD 病態の理解と鑑別診断に有用。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Mishina M et al. Acta Neurol Scand 112: 103-107, 2005

2. 学会発表

Ishii K et al. Alzheimer's & Dementia 1:S49, 2005(Int. conf. on prevention of dementia)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし。

高齢者連続剖検例マススタディーから得たパーキンソン病ブレインリゾース神経病理診断のためのプロトコルの提唱

(分担) 研究者 齊藤祐子¹⁾ 2)

研究協力者 原田三枝子²⁾, 池村雅子²⁾, 仙石鍊平²⁾, 初田裕幸²⁾, 崎山快夫²⁾, 村山繁雄²⁾

1) 東京都老人医療センター剖検病理、

2) 東京都老人総合研究所 高齢者脳ゲノム・高齢者ブレインバンク

研究趣旨

パーキンソン病を含めたレヴィー小体病の神経病理診断を、一般病院病理部で行うための標準プロトコル作成を検討。高齢者ブレインバンク中、半脳凍結保存を行った連続開頭剖検 430 例と他施設よりの依頼例を対象。固定の差異を比較、切り出し部位について、各種国際基準の必要部位を網羅するよう検索し、最小限必要部位を抽出。一般化を考え市販のものを使用。切片の最適厚を検討。染色はヘマトキシリン・エオジンを標準とし、各種特殊染色を検討。免疫染色は自動免疫染色装置を用い、検査会社とも検討。結果は、中性ホルマリンに 7-13 日固定が最適で、切り出し部位は最低 13 箇所、ティッシュプロセッサの設定を決定。スライドは免疫染色にシラン、鍍銀染色にアルブミンコート、厚さは 6 μ m が最適。鍍銀染色は、ビルシヨフスキーが最も簡便。免疫染色の至適抗体濃度と賦活法を決定。多施設・検査会社でプロトコルを施行、診断法を普及しつつある。

A. 研究目的

パーキンソン病(PD)はじめレヴィー小体病(LBD)の診断・治療法の発展のため、全国一律の的確な病理診断の標準化を目的とする。すなわち当施設多数連続剖検例から①普遍性があり②簡便であり③結果に施設間の差が少ないプロトコルを作成する。

B. 研究方法

高齢者ブレインバンク 430 例と他施設剖検例のホルマリン固定脳あるいはパラフィン包埋切片を対象。当施設ではブレインバンクプロトコルを構築し、そのデータから必要最小限の検索部位・方法を検討。他施設向けに公表し、適宜染色法のアドバイスをを行った。

C. 研究結果

固定は、10-20%中性ホルマリン、7-13 日が最適で、切り出し部位は、最低 17 箇所、ティッシュプロセッサは、一般臓器とは別に設定が必要。コーティングは免疫染色にはシラン、鍍銀染色にはアルブミン、厚さは 6 μ m が最適。鍍銀染色は、ビルシヨフスキーが最も簡便だが不安定。免疫染色の至適抗体と賦活

法については既報告(2004 年度本学会抄録)。病理診断が容易となり、LBD の剖検数も増えた。

D. 考察

診断目的で、外注可能での標準化を目指した。多施設で検討中だが、神経病理染色に興味を持つ技師が居れば、本プロトコルの施行は可能であり、各々の施設から出された問題点に基づき、改良しつつある。

F. 結論

アルツハイマー病の国際標準の診断基準である“CERAD”と同様の観点にたち、レヴィー小体病の病理診断のための Minimal requirement を提唱した。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 原田三枝子、齊藤祐子、村山繁雄他。自動免疫染色装置を用いた高齢者ブレインバンク認知症診断基準の構築。平成 17 年度東京都福祉保健医療学会誌 P136-137