

200632049A

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18年度 総括・分担 研究報告書

主任研究者 村山 繁雄

平成19（2007）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・高齢者脳バンク）	
II.	分担研究報告書	
	1. パーキンソン病及び関連疾患における MRI	13
	徳丸 阿耶（東京都老人医療センター・放射線科）	
	2. パーキンソン病診断スタンダードとしての PET、特に ^{123}I -MIBG 心筋シンチとの相関について	22
	石井 賢二（東京都老人総合研究所・附属診療所・ポジトロン医学研究施設）	
	3. レヴィー小体病における脳脊髄液 HVA, 5HIAA 測定の意義 - 剖検例を用いた検討	32
	金丸 和富（東京都老人医療センター・神経内科）	
	4. 全身疾患としてのレヴィー小体病概念確立のための臨床病理学的研究	41
	池村雅子（東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク）・齊藤祐子（東京都老人医療センター・剖検病理科）ら	
	5. パーキンソン病における嗅球の病理	106
	-1970年代パーキンソニズムの後方視的検索-	
	仙石 錬平（東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク）・齊藤祐子（同上）ら	
	6. 家族性パーキンソン病としての SCA2 の臨床・病理学的検討	117
	崎山快夫（東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク）・齊藤 祐子（同上）ら	
	7. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/ パーキンソン病認知症複合の臨床・神経病理学的研究	122
	小久保 康昌（三重大学医学部神経内科）	
	8. パーキンソン病における FAB (Frontal Assessment Battery) と Fine SRT	

	(Fine Stereotaxic ROI Template) による前頭葉機能評価	130
	寺田達弘 (独立行政法人国立病院機構静岡てんかん神経医療センター・神経内科) ら	
	9. 当院におけるパーキンソン症候群患者の入院検査の現状と、本年度の剖検例	134
	國本雅也・石浦浩之ら (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・本年度剖検例の追加と、 α -synuclein 遺伝子重複疑い例	139
	今福一郎・〇五十川孝志ら (横浜労災病院・神経内科)	
	11. 亀田メディカルセンター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	145
	福武敏夫 (亀田メディカルセンター・神経内科)・〇広吉祐子 (東京都老人医 療センター神経内科)	
	12. 東京大学におけるパーキンソン病ブレインリゾース	149
	清水 潤・〇松本 ルミネら (東京大学医学部附属病院 神経内科)	
III	研究成果の刊行に関する一覧表	153
付 1	重要別刷	161
付 2	当該年度別刷 (英文のみ)	220

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（東京都老人総合研究所、高齢者ブレインバンク）

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、英国パーキンソン病（PD）患者協会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。

後方視的神経病理学的研究として、高齢者ブレインバンク資源はパラフィンブロックと標本 6,854 例、うち DNA 保存 1,682 例、半脳凍結保存 558 例に増加した（2006. 2. 25 現在、表 1）。DNA 保存例について、抗 α -synuclein 抗体免疫染色で Lewy スコアを採点、病歴よりパーキンソン症状と認知症を抽出の上、高齢者ブレインバンクステージ分類を施し（表 2）、ゲノム研究資源とした。今年度は、PD の危険因子として抽出された α シヌクレイン遺伝子 SNP で、前頭葉での α シヌクレイン遺伝子発現の亢進を確認した（村山）。

末梢自律神経系のパワー神経病理学的（表 3）検索で、副腎が交感神経節と同程度の特異度・感度を示すことを明らかに出来、これまでの PD 蓄積全身剖検例の全てで、末梢自律神経病理が検索できることを示した。さらに、皮膚の Lewy 小体病変について、中枢神経系 Lewy 小体病変に関する特異度 100%、感度 60%程度で、生検診断に道を開く結果を得た。また、嗅球は Lewy 小体病変の極早期出現部位であること、タウオパチーの影響を強く受けることを明らかにした。嗅覚検査の適応に示唆を与える結果である（齊藤）。

さらに、動的神経病理（表 4）として、剖検確認例で、中脳被蓋計測の PD 診断における有用性を検討し、PD と他のパーキンソン症状を示す疾患との鑑別上極めて有用であるという結論を得た（徳丸）。さらに剖検確認例で髄液バイオマーカーについても検討し、HIV、5HIAA とも、抗パーキンソン剤未服用の状態では、PD/ DLB の診断に有用であることを示すことができた（金丸）。

次に、現在 PD 診断に本邦で汎用されている ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィの有用性を検討した。現在までの蓄積剖検例 6 例で全て心臓前壁右室無髄神経線維に Lewy 小体関連 α シヌクレイノパチーを認めたが（図 1）、これらは Yahr IV- V 度の晩期例であった。早期臨床例での検討のため、特異度・感度最高である Dopamine PET との相関をとったところ、Yahr I 度では全例陰性、Yahr II 度で 50%程度の陽性率で、Yahr III 度以上でほぼ 100%陽性になることが明らかとなった。 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィを、安易に PD 早期例の確定診断に使うことへの警告と考えられた。

PD 資源確保のため、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、亀田総合病院と、必須臨床・病理情報共有の試み（表 5, 図 2, 3）は、本年度国立国際医療センターでクリニカルパスを創設でき、共通資源としての整備をさらに進めることが出来た。また、中国で家族性 Parkinson 病として最も頻度が高いと報告されている、SCA2 で、10 年以上某大学病院で PD と診断されていた症例の剖検例を得ることが出来た（表 6）。

分担研究者

金丸和富：東京都老人医療センター（以下センター）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長

徳丸阿耶：センター放射線科医長

齊藤祐子：センター剖検病理科

研究協力者

國本雅也・石浦浩之 国立国際医療センター神経内科・医長・医員

今福一郎・五十川孝志 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 独立行政法人国立病院機構静岡てんかん神経医療センター神経内科医長・医員

池村雅子・仙石鍊平・崎山快夫 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク・非常勤研究員

福武敏夫：亀田メディカルセンター神経内科 部長

広吉祐子：東京都老人医療センター神経内科・医員

A. 研究目的

1. パーキンソン病ブレインバンクの構築

ヒト脳は、進化の最終段階に属し、ヒトをヒトたらしめている臓器であり、脳をおかす原因不明の疾患は、ヒト脳を調べないと、最終的に分からない。その点で、動物実験の結果がある程度応用できる、他の全身臓器と大きく異なる。また他臓器と異なり、生検・手術による組織入手ができず、一般に剖検しか方法がない。さらに脳はブラックボックスの部分が多く、脳を死後調べただけでは、生前に脳が呈していた、精神・神経症状は、少数の例外を除いては、分からないため、臨床的縦断研究と、剖検を結合することで、はじめて有用となる。

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 PD 患者協会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。

当施設は 1972 年の開設以来開頭剖検をできる限りとる努力をし（表 1）、また正確な精神・神経症状の、長期縦断的記述を目指してきた。また介護支援を行っている結果、死に至る全身疾患が、脳に与える影響に対しても、正確に評価することが可能である。さらに神経疾患にかかわらず、できる限り開頭剖検を得る努力をしてきた結果、蓄積例は、救急診療でカバーしている高齢者コホートをほぼ代表する。この領域は、人口的に言えば 100 万に達する。また得られた脳については、それぞれの時代での国際標準プロトコールにより、統一された、診断基準、処理方法を適用する努力をしてきたため、新しい方法論での再検討が可能である

（表 2）。この伝統に基づき、これまでの方法論によるだけでなく、未来をみつめた蓄積を行うことが可能である。

日本は、病理解剖率こそ 1%で欧米諸国並だが、伝統的に開頭許可が別に必要で開頭剖検率が 5%程度である点で、ほぼ 100%の欧米とは大きな解離がある。ブレインバンクに関しては、これまで欧米に依存するかたちが一般的だったが、白人と黄色人種で疾患が同じであるという仮定は、遺伝子改変マウスの表現型が、strain により異なることが明らかとなったことより疑問視されている。また、これら欧米のブレインバンクがパテントを要求することが一般的となってきたことは、日本人の手によるパーキンソン病バンクの構築の重要性を示す。しかも、儒教を伝統に持つ中国・韓国では剖検率が 0%に近いと、黄色人種のデータを蓄積するには日本が率先するしない状況にある。

2. パワー神経病理(表 3)

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。1972 年からの蓄積剖検例中パーキンソン症状の記載は 395 例、1995 年 1 月からの DNA 保存例 1,682 例中 133 例（7.9%）にパーキンソン症状が記載、Lewy 小体は 325 例（19.3%）に認

められた。また、2001年7月からの半脳凍結保存例558例中では、パーキンソン症状を呈するものは69例(12.4%)、Lewy小体の出現をみるものは138例(24.7%)であった。これらはレヴィー小体の出現と神経変性を研究するのに重要な資源を形成する。

一方、パーキンソン病のような老化性疾患の研究においては、疾患とコントロールだけでは不十分で、途中過程を含めた多数例を検索することの重要性が指摘されている。これまで偶発的Lewy小体病と呼ばれてきた病態は、PD発症前の状態を示しているとする考えが支配的となっている。従って、PDの研究には、バイアスのかからない高齢者コホートの網羅的検討が必要である。

高齢者ブレインバンクは、もともとその目的のために構築されており、我々は、この方法論をパワー神経病理と称し、高齢者ブレインバンクの方針の中核としている(表2)。

今年度は、末梢自律神経病理として、副腎の位置づけを、パワー神経病理学的方法論に基づき検討した。

また、嗅球の病理の位置づけについて、パワー神経病理学的方法で検討した。

3. 動的神経病理(表4)

高齢者ブレインバンクでは、開頭剖検例全例の病歴・放射線画像・病理標本・ブロックは全て保存されており、データベース化されている。これを元に、PDブレインリゾースを構築するにあたり、臨床・画像・病理連環を密にして検討することで、有用な情報を得ることが可能となる。

今年度は髄液バイオマーカーとしての5HIAAとHVAの有用性について、剖検確認例での有用性の検討を行った。

また、後方視的な病歴検索では不十分な部分があり、臨床・画像を前方視的に縦断的に追跡し、最終病理との相関をとることを行わないと、より詳細な知見は得られない。今年度は、この動的神経病理学的手法に基づき、中脳被蓋計測が、PD診断にどの程度有用であるかを検討した。

また、臨床情報を得る行為と剖検までの間に時間差があり、即効性に問題がある。さらに縦断追跡している症例が全例

剖検が得られるわけではない。一方PDの臨床診断においては、dopamine PETが感度・特異度ともに最高と言われている。我々は、Dopamine PETにFDG-PETとMRI、髄液バイオマーカーを加えることで、生物学的視点より高い確率でのPD診断を目指してきた。

上記の観点より、Dopamine PETと他のモダリティーとの相関をとることで、その有用性の検討を試みることを開始した。今年度は、現在PDの確定診断に本邦で広く使われている、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ(以下MIBG心筋シンチ)の特異度・感度を明らかにすることを試みた。

4. ゲノム神経病理の推進

原因の不明な神経系変性疾患において、ゲノム発現プロファイルと表現型の相関をみることは、病態の解明に極めて有用である。高齢者ブレインバンクは臨床・画像・病理情報を、全例で蓄積する努力をおこなっているため、この点において、大きな貢献を行いうる。

今年度は、PDの危険因子として抽出された α シヌクレイン遺伝子のSNPの病態機序への関与の解明に、貢献することができた。

5. パーキンソン病ブレインリゾースネットワークの構築(表5)

全世界的に剖検数は低落傾向にあり、特にPDは臨床追跡より脱落する傾向が強いこと、一例報告にならないので、臨床側に剖検をとる意欲が少ないことが問題であるだけでなく、病理側にも問題意識が少ない。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最終責任をもって、本研究班を背景に、PD関連剖検症例の臨床情報の抽出をまず均一化する努力を開始し、本研究班で臨床・病理像の共有を行うことを試みた(図4)。

この努力を背景に、中国における遺伝性PDとして最も頻度が高いとされるSCA2の臨床・画像・病理を、世界に先駆けて、得ることができた。

さらに、現在実際に診断・加療している臨床例に、本研究班の研究成果を適用する目的で、こられ協力病院に、剖検例における臨床情報抽出プロトコールと同じ項目を、経時的に評価するクリニカル

パスの構築を、老人医療センターをひな形にして試みた。本年度は国立国際医療センターで、臨床縦断パスの構築を行うことができた。

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. パーキンソン病ブレインバンクの構築

1.1. 後方視的臨床病理研究：

高齢者ブレインバンク 6,854 中、パーキンソン症状が記載されている 383 例

(5.6%) の、臨床・画像・病理所見の再検討を継続した。臨床所見は、ブレインカutting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った。肉眼所見としては、保存されたカラースライド及び白黒ネガをデジタル保存の上再評価した。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、再評価を試みた。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した。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 の可能性を評価した。Lewy 小体を伴い、その伸展範囲が単独で症状を発現した例に匹敵している場合は、合併例と評価した。また、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ことで、疾患概念の修正、診断の特異度・感度を上げる努力を同時におこなった。

1.2. 前方視的臨床病理研究

当施設剖検例全例について、半脳凍結を継続し、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した。さらに、中性ホルマリン 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、交感神経節、副腎、嗅球、扁桃核、迷走神経背側核、青斑核、中脳のいずれかの部位に α シヌクレイン沈着を認めた症例には、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追加し第一回 Lewy 小体型認知症 (DLB) コンセンサスガイドライン (1996) で定義された Lewy 小体スコアを算出、さらに第三回 DLB コンセンサスガイドライン (2005) で示された Lewy 小体ステージの決定のため Meynert 基底核を追加、Braak の Lewy 小体ステージ分類 (2004) のため中心前回は、さらに高齢者ブレインバンク Lewy 小体ステージ分類 (2004, 2005) のため、海馬 CA1-2、胸髄中間外側核を検索した (図 2)。

さらに臨床病歴の検討において、睡眠障害、運動障害、認知障害に加え、自律神経症状の有無を明らかにすることを試みた。

1.3. 前方視的臨床研究

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、長谷川式簡易認知症スケールで全般知能を評価、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した。脳血流 SPECT (含統計画像)、MRI (含む voxel based morphometry)、Tilt テスト、CV-RR 変化、髄液一般検査、MIBG 心筋シンチグラフィはルーティーンに行った。さらに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った。また認知機能障害が疑われる症例には FDG PET を行った。上記検査を全て終了した症例について、Dopamine PET を追加した。

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った。されに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った。

2. パワー神経病理

1. を前提に、今年度は副腎と他の末梢自律神経系、中枢病理との関係を網羅的に検討した (池村・齊藤)。また、嗅球についても、同様に検討した (仙石・池村・

齊藤)。

3. 動的神経病理

今年度は、中脳被蓋計測の意義を、剖検例並びに臨床例の双方で検討した。

また、生前髄液 5HIAA、HVA 測定例について、剖検診断との対応を検討した。

さらに、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィの有用性を検討するため、生前撮像例の、剖検所見との対応を検討した。さらに、臨床例において、UPDRS、神経心理検査バッテリー髄液バイオマーカー、MRI 画像、脳血流シンチ、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ、¹⁸F-fluor deoxy glucose (FDG) PET 施行済みの症例に、Dopamine PET (¹¹C-CFT 以下 CFT と、¹¹C-raclopride、以下 raclopride) を施行した。

4. ゲノム神経病理

本年度、ゲノムワイドプロジェクトで PD の危険因子とされた α シヌクレイン遺伝子多型の意義を検討するため、PD/ 認知症を伴う PD (PDD) / DLB 21 例と、Lewy 小体を伴わない同数の年齢一致コントロール 18 例で、real time PCR で前頭葉における α シヌクレイン遺伝子 mRNA 発現レベルを検討した。

5. パーキンソン病ブレインリゾースの構築

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、同様の方法での再検討を継続した。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、高齢者ブレインバンクとほぼ一致している。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研究協力者とし、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ことを試みた。免疫組織学的検索のためには、SRL で高齢者ブレインバンクと同様の免疫組織学的検索が行える体制を構築したが、症例数的に対応可能な状態であるため、高齢者ブレインバンクで全て行うかたちで対応した。

亀田総合病院・横浜労災病院では、後方視的に、主任研究員がこれまで診断した全例を、データベース化することができた。

一方国立・国際医療センター、東京大学医学部附属病院では、前方視的臨床神経病理学的検討と、前方視的臨床縦断研究に重点をおいた。

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(研究協力者)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. パーキンソン病ブレインバンクの構築

1.1. 後方視的臨床神経病理研究

1.1. 本年は、1997 年～2006 年にかけての連続剖検例 1470 例(男 793:女 617 例、平均死亡年齢 80.1 ± 8.8 歳)中、臨床的に PD/PDD/DLB と診断された 40 例(2.8%、男 25:女 15 例、平均死亡年齢 80.7 ± 7.1 歳)を対象とした。神経病理学的には PD/PDD/DLB 27 例、PSP 5 例、CBD 1 例、血管障害性パーキンソニズム 5 例、薬剤性(疑)1 例に分類された。昨年報告した 1972 年から 1981 年例との検討では、正診率の増加はみられなかった。また、PD/PDD/DLB の平均死亡年齢は、 76.3 ± 6.3 歳から 80.4 ± 6.4 歳と軽度延長したが、日本人全体の平均寿命が延長しており、予後が改善しているかいは不明であった。

1.2. 前方視的臨床神経病理研究

昨年 1 年間で 85 例が高齢者ブレインバンクに登録されたが、うち PD 関連疾患は PDD 1 例、DLB 2 例、AD 合併 DLB2 例、MSA 2 例、PSP 1 例であった。最近の剖検数の減少からは、ネットワーク構築が不可欠であることを示すデータであった。しかし、他の 77 例中、AD 病変が軽度で Lewy 小体を持たない、老化性変化からは正常

コントロールと考えられる例が33例あった。また、高齢者Lewy小体ステージ分類では、Lewy小体ステージ0が62例、1(偶発的Lewy小体病)が15例、2(発症前Lewy小体病)が3例であった。

1.3. 前方視的臨床研究

2006年4月1日のパス委員会承認後、老人医療センター倫理委員会で、情報の施設内共有に関して、議論となった。神経内科グループ全体で診療を行っているので、PD症例全例について、神経内科医師全体で情報を共有するという提案に対し、临床上は問題ないが、研究行為を伴う場合は、連結可能匿名化を行う必要があり、かつその場合本研究に関係しない医師が、匿名化を行う必要があるとの結論であった。それを元に、リハビリ科医長が本研究班からは離れるかたちで、パス入院患者全例に、リハビリ担当主治医としてかかわること、全情報の管理を行い、研究班からの陽性に依り、匿名化情報を提供することで、承認を得た。この混乱で本年度パス入院例は12例にとどまったが、それぞれ主治医として管理している症例について、この体制での登録を開始した。

2. パワー神経病理

2.1. 末梢自律神経病理

自律神経病理として、副腎はPD/PDD/DLBでは、交感神経節とほぼ対等の特異度・感度を示すこと、Lewy小体出現の極初期には、末梢自律神経系にのみLewy小体が発見される場合があることを明らかにした。

また皮膚については、皮膚真皮の神経束に α シヌクレイン沈着を認める時には、中枢神経系に必ずLewy小体病変が存在することを明らかにした。しかし、PD/PDD/DLBにおける陽性率は2/3であった(池村雅子学位論文第三章参照)。

2.2. 嗅球の病理

嗅球については、Lewy小体が体の中で最初に出現する部位のひとつであるが、扁桃核病変とほぼ平行して出現すること、嗅球の部位そのものでは、タウオパチーの病変と相関することが明らかとなった。

3. 動的神経病理

3.1. MRI

中脳被蓋計測において、PDは、正常下限から進行性核上性麻痺(PSP)の上限

に位置し、正常との鑑別には役立たないが、PSPとの鑑別には有用であることが明らかとなった。しかし、PSPと皮質基底核変性症(CBD)は完全に重なり、この方法では鑑別できないことが明らかとなった。多系統萎縮症(MSA)については、萎縮のパターンが異なるため、中脳被蓋面積と被蓋・橋面積比を加えることで、PDとの鑑別は100%可能という結論を得た。

3.2. 髄液バイオマーカー

5HIAAとHVAに関して、剖検確認例と比較した。PD/PDD/DLBでは、ともに正常と重ならず低下を認め、特に5HIAAの低下がより顕著であった。

3.3. ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィ

剖検例6例で、MIBG心筋シンチで低下が認められた症例は、全てLewy小体病理を左室前壁無髄線維内に有していた(図1)。しかし、そのうちの一例のSCA2では、中枢神経系の拡がり、偶発的Lewy小体病のレベルであった。また、他の5例も全て、Yahr IV~Vの重症例であった。

早期症例におけるMIBG心筋シンチCFT, racroplide PETの相関をみた。CFT racroplide PETでPDと診断された例を対称にし、MIBG心筋シンチの取込みと、CFTの平均カウントの相関をみた。Yahr I度ではMIBG心筋シンチとCFT値は全く相関しなかった。またYahr II度ではMIBG正常例が50%をしめた。Yahr III度以降でMIBG心筋シンチは全例異常という結果を得た。

4. ゲノム神経病理

PDの危険因子となることが抽出された α シヌクレインの遺伝子多型SNP0070 C/T多型で、感受性多型であるC/C(8例)では、抵抗性のT/T(4例)に比し、メッセージレベルがほぼ1.5xに増加していることを明らかにできた。

5. パーキンソン病ブレインリゾースネットワークの構築

当施設と協力研究施設を合わせ、PD/PDD/DLB 9例、PSP 2例、CBD 1例、MSA 2例、SCA2(PD表現型) 1例を蓄積できた(表6)。SCA2は、中国では家族性PDとして最も頻度が高いと報告されているが、この例は大学病院で初期12年間にわたりPDとして経過をみられて

おり、カリブ海でワークアップされている SCA2 とは臨床像が明らかに異なっていた。病理学的には、黒質病変が高度であること、少数ながら Lewy 小体を伴っていることが特徴的で、線条体病変を欠くことが、PD と誤診された原因と考えられた。

国立国際医療センターではクリニカルパスのかたちで、PD 例の臨床像の把握の共有を行うことができた (表 5)。

D. 考察

1. パーキンソン病ブレインバンクの構築

1.1. 後方視的神経病理研究

蓄積症例数の鈍化があり、後方視的研究の重要性がより大きくなっている。最近剖検例と 1970 年代の剖検例の正診率に差がないことは、当院では Yahr III-IV になり紹介されてくる患者が多いこと、診断困難例が多いことが影響している可能性がある。

1.3. 前方視的臨床研究

本邦で PD 診断基準として多用されている MIBG 心筋シンチの有用性と限界が明らかとなった。MIBG 心筋シンチは末梢に Lewy 小体の存在を強く示唆するが、Yahr II 度までは、PD では末梢に Lewy 小体が出現しない可能性があること、また、末梢に Lewy 小体が出現していても、中枢に PD/ PDD/ DLB レベルの病変が存在するとは限らないことの二点において、注意すべきであることが明らかとなった。

2. パワー神経病理

副腎が、PD/ PDD/ DLB の自律神経病理を代表しうる点が示された点は、神経病理専門医がいなくても、副腎を検索すればよいことが明らかとなったわけで、PD の自律神経病理の検索の幅が広がっただけでなく、副腎は全身剖検で通常検索される場所なので、これまでの PD 剖検例で後方視的に自律神経病理を検索可能であることを示す所見と考えられた。

嗅球については、Lewy 小体の極初期出現部位のひとつであることが明らかとなったが、AD 病変の影響を強く受ける点において、嗅覚検査を PD の診断に用いる上での留意点と考えられた。

3. 動的神経病理

PD 診断において、MRI は正常との鑑

別はできないが、PSP/ CBD/ MSA との鑑別には有用との結論を得た。PD の中脳被蓋面積が、統計的には正常より小さい点も、病態を考える上では興味深い結果と考えられた。

髄液バイオマーカーでは、5HIAA と HVA の有用性が確認されたので、本研究班では通常診断プロトコールに含める結論とした。

MIBG 心筋シンチに関しては、

4. ゲノム神経病理

α シヌクレイン多型が PD の危険因子であることが明らかとなり、PD と α シヌクレインの関係をより明瞭に示すことができた。今後はこの genotype で PD 病理に変化があるかを、今後検討する予定である。

5. パーキンソン病ブレインリゾースネットワークの構築

高齢者ブレインバンクとして、PD/ PDD/ DLB に関しては、過去蓄積例の解析を進めることで一定の貢献が可能であるが、前方的蓄積には、ネットワーク構築が不可能である。

この場合、倫理的問題に対応するには、英国パーキンソン病患者協会ブレインバンクのように、臨床情報を患者本人が有するかたちでバンクに登録するシステムが最も有効である。本邦においては、むしろ PD 専門医がネットワーク構築により対応する、ドイツでのシステムを参考に、ブレインリゾースネットワークを構築することが、より実効性がある可能性がある。

来年度は、英国パーキンソン病患者協会ブレインバンクと高齢者ブレインバンクが共同研究を開始する予定になっており、今後さらに情報を入れつつ対応していく予定である。

また、来年度は、国立精神神経センター武蔵病院神経内科、独立行政法人国立病院機構相模原病院にも、参加を呼びかけていく予定である。

E. 結論

パーキンソン病リゾース部位ブレインリゾースを、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。来年度はさらに、施設・エントリ一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. 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
2. 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* 2006; 243: 101-104
3. Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama S, Ikai A, Takashima A: Increased levels of granular tau oligomers: an early sign of brain aging and Alzheimer's disease. *Neurosci Res* 2006; 54: 179-201
4. Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T: Multiple candidate gene analysis identifies a-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Gen* 2006; 15: 1151-8
5. Umemura K, Yamashita N, Yu X, Arima K, Asada T, Makifuchi T, Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Goto Y, Kohsaka S, Kanazawa I, Kimura H: Autotaxin expression is enhanced in frontal cortex of Alzheimer-type dementia patients. *Neurosci Lett*. 2006; 400: 97-100
6. Silva R, Lashely T, Strand C, Shiarli AM, Shi J, Tian J, Bailery, KL, Davies P, Higio EH, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretzschmar H, Neumann M, Lippa C, Halliday G, Mackenzie J, Ravid R, Dickson D, Wszolek Z, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Hoton J, Lees A, Tavesz T, Mann DMA: An immunohistochemical study of cases of sporadic and inherited frontotemporal lobar degeneration using 3R- and 4R-specific tau monoclonal antibodies. *Acat Neuropathologica* 2006; 111: 329-40
7. Sawabe, M., Arai, T., Kasahara, I., Hamamatsu, A., Esaki, Y., Nakahara, K. I., Harada, K., Chida, K., Yamanouchi, H., Ozawa, T., Takubo, K., Murayama, S., and Tanaka, N. Sustained progression and loss of the gender-related difference in atherosclerosis in the very old: A pathological study of 1074 consecutive autopsy cases. *Atherosclerosis*. 2006; 186: 374-379
8. Shiarli AM, Jennings R, Shi J, Bailey K, Davidson Y, Tian J, Bigio EH, Ghetti B, Murrell JR, Delisle MB, Mirra S, Crain B, Zolo P, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretzschmar H, Neumann M, Lippa C, Halliday G, Mackenzie J, Khan N, Ravid R, Dickson D, Wszolek Z, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Mann DM: Comparison of extent of tau pathology in patients with frontotemporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17), frontotemporal lobar degeneration with Pick bodies and early onset Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006; 32: 374-387
9. Ishida K., Mitoma H., Wada Y., Oka T., Shibahara J., Saito Y., Murayama S., Mizusawa H. Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 190-192.
10. Kobayashi S, Murayama S: A Japanese family with early-onset ataxia with motor and sensory neuropathy. *J Neurol Sci* in press
11. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanamaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Mizusawa H, Murayama S: Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lesy body disease. *J Neuropath Exp Neurol* in press
12. Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama M, Yuji Y, Kim H, Miyasaka T, Murayama S, Ikai A, Takashima A: Granular Tau Oligomers as Intermediates of Tau Filaments. *Biochemistry* in press
13. Mohri I, Kadoyama K, Kanekiyo T, Sato Y, Kagitani-Shimono K, Saito Y, Suzuki K, Kudo T, Takeda M, Urade Y, Murayama S, Taniike M: Prostaglandin D₂ receptor, DP₁ is selectively up-regulated in microglia and astrocytes within senile plaques from human patients and a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuropath Exp Neurol* in press
14. Kanekiyo T, Ban T, Aritake K, Huang Z-L, Qu W-M, Okazaki I, Mohri I, Murayama S, Ozono K, Taniike M, Goto Y, Urade Y: Lipocalin-type prostaglandin D synthase/β-trace is a major amyloid β-chaperone in human cerebrospinal fluid. *PNAS* in press

2. 口頭発表

1. Murayama S, Saito Y, Ishii K, Tokumaru A, Kanemaru K: Establishment of Parkinson Disease Brain Resource Network (PDBRN). the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A5
2. Sakiyama Y, Saito Y, Yamazaki M, Sengoku R, Ikemura M, Hatsuta H, Sawabe M, Kanemaru K, Hasegawa M, Tsuji S, Murayama S: Site- specific isoformic deposition of tau proteins in progressive supranuclear palsy. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A6
3. Fukuda S, Saito Y, Shimomura N, Hasegawa M, Murayama S: Ultrastructural studies of argyrophilic grains. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A9
4. Saito Y, Hatsuta H, Sawabe M, Arai T, Murayama S: Where does amyloid beta protein start to accumulate in the brain, vessel (amyloid angiopathy) or parenchyma (senile plaque)? the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A9
5. Kamada M, Hirata S, Nisie M, Satou S, Shibayama H, Fukutake T, Murayama S: An 84- year old woman of intravascular B- cell lymphomatosis with multifocal hemorrhages and infarction mainly involving the white matter. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A16
6. Harada M, Saito Y, Aikyo N, Sawabe M, Arai T, Murayama S: Standardization in diagnosis of dementia, a proposal from the Brain bank for Aging Research (Part 1). the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A25
7. Hatsuta H, Higashihara M, Saito Y, Ikemura M, Sengoku R, Sakiyama Y, Unno S, Hashida H, Takeda K, Takemura T, Murayama S: Neuropathological study of a case with Creutzfeldt-Jakob disease complicated by paralysis of the vocal cord. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A27
8. Hashimoto M, Shimizu J, Kurono H, Uesaka Y, Kunimoto M, Sasao Y, Murayama S: An autopsy case of peripheral neuropathy, complicated by status epilepticus, associated with high titer of anti-VGKC antibodies. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A47
9. Oda T, Nakayama T, Ikagawa T, Imafuku I, Okouchi A, Sonoo M, Murayama S: Acute exacerbation of Charcot- Marie- Tooth 1A after administration of vincristine- clinical , physiological and pathological study. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A48
10. Matsumoto L, Saito Y, Hashita H, Kuroiwa T, Shimizu J, Takemura T, Takeda K, Murayama S: Corticobasal degeneration clinically presenting with anterocollis. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A51
11. Nishina Y, Sakiyama Y, Saito Y, Komiya T, Mitani K, Kanemaru K, Tokumaru A, Sawabe M, Murayama S: An 84- year- old woman of corticobasal degeneration presenting with apraxia of eye lid- opening, vertical gaze palsy and dementia. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A51
12. Shibayama H, Murayama S, Fukutake T: Late onset intractable choreoballism associated with selective degeneration of subthalamic nuclei. *Neuropathology* 2006; 26: A51
13. Tanigushi A, Kokubo Y, Kuzuhara S, Murayama S: alpha-synuclein pathology of amyotrophic lateral sclerosis/ parkinsonism-dementia complex on Kii peninsula. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A52
14. Murakami Y, Ikemura M, Saito Y, Takahashi M, Mitani K, Arai T, Murayama S: A 77- year- old man of amyotrophic lateral sclerosis with argyrophilic grain disease, clinically presenting with frontal lobar dysfunction. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A53
15. Matsumoto H, Sengoku R, Saito Y, Imafuku I, Murayama S: Parkinson Disease Brain Resource Network (PDBRN): a report from a regional center hospital. the 47th

- Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A56
16. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Kanemaru K, Sawabe M, Inoue K, Murayama S: "Parkinson disease in 1970s": retrospective neuropathological study. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A56
17. Fumimura Y, Saito Y, Ikemura M, Arai T, Sawabe M, Kanemaru K, Mizusawa H, Murayama S: Adrenal gland is useful for evaluating the pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology; 2006; 26: A57
18. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Hatsuta H, Sakiyama Y, Arai T, Sawabe M, Iwatsubo T, Fukayama M, Murayama S: Dermal alpha-synucleinopathy in Lewy body disease. Neuropathology 2006; 26: A57
19. Murayama S: The Brain Bank for Aging Research. BrainNet Europe International Conference on Human Brain Tissue Research, Venice, June 2006
20. Takashima A, Sahara N, Saito Y, Murayama S: Symposium on disease mechanism: tau, tauopathies, animal models. 10th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders, Madrid, July, 2006. Alzheimer's & Dementia 2006; 2 (3Sup): S49
21. Ishii K, Kawasaki K, Saito Y, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Saito Y, Tokumaru A, Mitani K, Kanemaru K, Murayama S: FDG-PET images in pathologically confirmed Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. Implications for early differential diagnosis. 10th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders, Madrid, July, 2006. Alzheimer's & Dementia 2006; 2 Sup3: S334-5
22. Kokubo Y, Murayama S, Kuzuhara S: Immunohistochemical study on the isoform of tau protein in amyotrophic lateral sclerosis/ parkinsonism- dementia complex of the Kii peninsula of Japan. 10th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders, Madrid, July, 2006. Alzheimer's & Dementia 2006; 2 Sup3: S469
23. Murayama S: Pathological diagnostic criteria of Lewy body dementia. Workshop: Diagnostic Criteria, Neurodegenerative Diseases, the 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, Sep. 2006
24. Saito Y, Hatsuta H, Sawabe M, Arai T, Murayama S: What factors determine the preference for senile plaque or amyloid angiopathy? the 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, Sep. 2006. Brain Pathology 2006; 26 1Sup: S1188
25. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Fumimura Y, Arai T, Sawabe M, Ito G, Iwatsubo T, Fukuyama M, Murayama S: Lewy Body-related alpha-synucleinopathy involves cutaneous nerves in human aging process. the 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, Sep. 2006. Brain Pathology 2006; 16 Sup. 1: S57
26. Maeda S, Sahara N, Murayama M, Yoshiike Y, Saito Y, Murayama S, Takashima A: In vitro and in vivo analysis of tau filament intermediates, granular tau oligomer. Neuroscience 2006, Atlanta, Oct. 2006
27. Sakiyama Y, Saito Y, Hasegawa M, Yamazaki M, Sengoku R, Ikemura M, Hatsuta H, Sawabe M, Kanemaru K, Mori H, Tsuji S, Murayama S: Detection of unique four repeat tauopathy in substantia nigra of progressive supranuclear palsy (PSP). Neuroscience 2006, Atlanta, Oct. 2006.
28. Toda T, Mizuta I, Satake W, Saito Y, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M: Multiple candidate gene analysis identifies alpha-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. Neuroscience 2006, Atlanta, Oct. 2006
29. Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Inoue K, Mitani K, Kanemaru K, Murayama S, Oda Y, Kimura K, Ishiwata K, Ishii K: Intracerebral functional connectivity associated with occipital hypometabolism in dementia with Lewy bodies. Neuroscience 2006, Atlanta, Oct. 2006
30. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Kanemaru K, Sawabe M, Inoue K, Murayama S: Pathological background of clinical parkinson's disease (PD) in the 1970's. 10th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Kyoto November 2006. Movement Disorders 2006; 21 Supplement 15: S607
31. Saito Y, Ikemura M, Sengoku R, Kanemaru K, Iwatsubo T, Murayama S: Proposal to include the involvement of the peripheral autonomic nervous system in the pathological diagnostic criteria of Lewy body dementia. the 4th International Workshop on

dementia with Lewy bodies and Parkinson disease with dementia, Yokohama Nov. 2006. 32. Hatsuta H, Saito Y, Ikemura M, Sengoku R, Sakiyama Y, Sawabe M, Mori H, Murayama S: High incidence of ubiquitinated inclusions in amyotrophic lateral sclerosis from an aged cohort. the 17th International Symposium on Amyotrophic Lateral Sclerosis/ Motor Neuron Disease, Yokohama, Dec. 2006. Amyotrophic Lateral Sclerosis 2006; 7 Sup 1: 163

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

表 1

高齢者ブレインバンク
 東京都老人総合研究所・老人医療センターが共同で構築中の、都市型在宅高齢者の脳研究資源

東京都老人医療センター全剖検(献体)数: 7882例中
 高齢者臨床神経病理リソース
 連続開頭剖検例(1972.5-): 6,854脳(ブロック)
 臨床・画像・病理所見
 都市型老化の基礎データ

2. 高齢者DNAリソース
 DNA保存例(1995.1-): 1,682脳(後頭極)
 老年病ゲノム研究の基礎資源

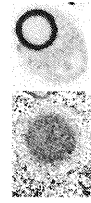
3. 高齢者凍結脳リソース
 半脳凍結保存例(2001.7-): 558脳
 あらゆるヒト脳研究の基礎資源

2007.2.21 現在

表 2.

高齢者ブレインバンク Lewy小体ステージ

Stage	黒質		レヴィー小体			LB スコア	認知症	PA
	脱色素	自律神経	黒質・線系	線系体	新皮質			
0	-	-	-	-	-	0		
0.5	-	+/-	+/-	+/-	+/-	0		
I	-	+/-	+/-	+/-	+/-	0-10		偶発的
II	+	+/-	+	+/-	+/-	0-10	-*	-* 発症前
III	+	+	+	+	+	0-2(10)	-	+
IV	+	+	+	+	+	3-6	+	+/- PDD/DLBL
V	+	+	+	+	+	7-10	+	+/- PDD/DLBN



Saito Y et al: J Neuropath Exp Neurol (2004)

LB: Lewy 小体、PA: パーキンソン症状、PD: パーキンソン病(認知症なし)、PDD: パーキンソン病認知症あり、DLB: Lewy 小体型認知症、L: 辺縁型、N: 新皮質型

表 3

パワー神経病理

- ヒトの多様性を解消するため、症例数を多くすることで、ノイズを減少させることは臨床研究の前提
- 老化は連続的変化であり、一定の域値に達した時に症状がでる
- これまでの、疾患とコントロールの比較では、Alzheimer病、Parkinson病等の老化性疾患を対象とする場合、本態を解明できない
- 正常から疾患に至る途中段階を含めた、バイアスのかからない高齢者コホート全体の網羅的検索が必要

表 4

- ### 動的神経病理 (dynamic neuropathology)
- CambridgeのPET groupが最初に使用
 - 形態病理は時間・空間軸で一点の所見でしかないが、PETはそうでなく、かつ特異度・感度ともに90%を超える点より命名
 - 臨床・画像・病理連関により、in situ pathologyを追求するアプローチは、同じ意味を持つ
 - 生検で全体像が把握できず、手術材料も手に入らず、最終剖検時の病理に頼らざるを得ない神経系系統変性疾患、精神疾患では、経時的臨床像・画像変化(形態画像・機能画像)を蓄積していかないと、疾患の本態の解明は不可能

表 5.

パーキンソン病及び関連疾患の前方視的 追求とブレインリゾースネットワーク構築

- クリニカルパス
- 神経所見 (UPDRS)
 - 認知機能: MMSE, HDS-R, RBMT, FAB, SDS
 - 血液バイオマーカー: ホモシステイン, VB1, VB6, 葉酸, VB12
 - 髄液バイオマーカー: 5HIAA, HVA, タウ, リン酸化タウ, Aβ
 - リハビリ科診察
 - MRI: VBMIによる中脳被蓋面積
 - 脳血流SPECT (3DSSP/ eZis 3.0)
 - Tilt test
 - MIBG心筋シンチ
 - FDG-PET (Dopamine PET)
 - 共通データベース
- 不慮の転倒を取ったとき、開頭剖検許可を極力得る

HDS-R: 長谷川式簡易認知症スケール, RBMT: リバーミッド行動記憶検査, FAB: frontal assessment battery, SDS: self assessment depression scale

表 6.

2006年度パーキンソン病 ブレインリゾース

	全剖検	開頭	PdBrn
東京都老人医療センター	121	85	5/1/1/2/0
東京大学医学部附属病院	80	19	0/1/0/0/0
横浜労災病院	29	11	1/0/0/1/0
国立国際医療センター	121	32(12)	1/0/0/1/0
NHO東京病院	23	8	0/0/0/0/1
NHO静岡神経医療センター	3	3	1/0/0/0/0
NHO下志津病院	2	2	0/0/0/0/0
亀田総合病院	42	10	1/0/0/0/0
	150	9/2/1/4/1	

PdBrn関連剖検例: PD/ PSP/ CBD/ MSA/ *SCA2

斜字:BBARプロトコル、染色:全例半脳凍結、水色:神経疾患半脳凍結
下線:DNA保存、国立国際医療センターは括弧内神経内科剖検例のみ担当

PdBrn: パーキンソン病ブレインリゾースネットワーク、
PD: パーキンソン病、PSP: 進行性核上性麻痺、CBD: 皮質基底核変性症、MSA: 多系統萎縮症、SCA2: spinocerebellar ataxia type II

図 1.

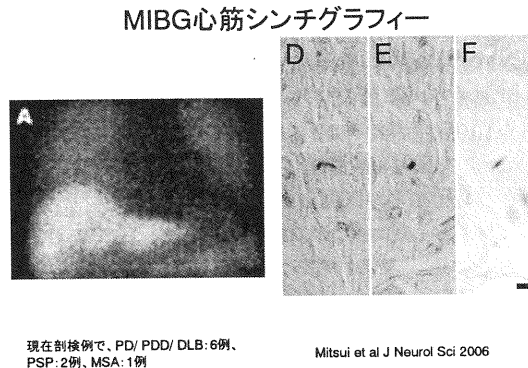


図 2.

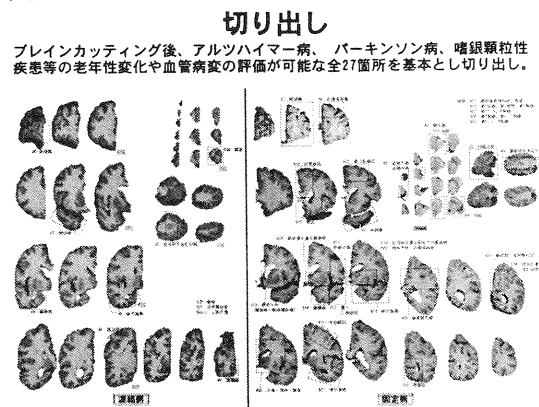
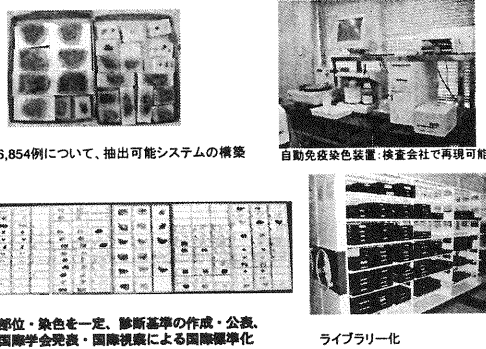


図 3.

高齢者脳バンクプロトコル(III): 組織学的検索



II. 分担研究報告書

パーキンソン病及び関連疾患における MRI

分担研究者：徳丸阿耶（東京都老人医療センター・放射線科）

研究協力者：大場 洋（帝京大学医学部・放射線）

小山恵子（東京都老人医療センター・精神科）

分担研究者：齊藤祐子（東京都老人医療センター・剖検病理科）

石井賢二（東京都老人総合研究所・ポジトロン研究施設）

金丸和富（東京都老人医療センター・神経内科）

主任研究員：村山繁雄（東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク）

研究要旨

パーキンソン病（PD）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る。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。また、PD ブレインリゾース構築における画像ルーチンの経験から、PD 関連疾患の鑑別における画像の役割を明確にする。

A. 研究目的

パーキンソン病関連疾患のルールアウトは、パーキンソン病（PD）ブレインリゾース構築における MRI 検査の主たる役割の一つである。今回 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討する。大場らは、MRI 正中矢状断中脳被蓋面積測定が、進行性核上性麻痺（PSP）診断に有用であり、PD との鑑別にも役立つと報告したが⁽¹⁾、剖検病理との対比は得られていない。そこで、病理学的に PSP と確定診断された 13 例および PD あるいは瀰漫性レビー小体病 6 例、皮質基底核変性症（CBD）について、MRI 正中矢状断における中脳被蓋、中脳被蓋/橋比を計測し、臨床診断に寄与する役割について検

証する。また、そのほかの PD 病関連疾患の MRI 所見を示し、データベース化における画像の役割を呈示したい。

B. 研究方法

患者は病理学的に PSP と確定診断された 13 例及び PD あるいは DLB 6 例、CBD 4 例、MSA 2 例である。PSP は全例男性、年齢は 64-86 歳、平均 77.8 歳である。病期は 1.5 年から 12 年、疑いも含めて臨床診断 PSP は 7 例で、他は PD、皮質基底核変性症（CBD）、認知症の臨床診断であった。PD あるいは DLB は、男性 2 例、女性 2 例、年齢は 66 歳から 83 歳、平均 73.3 歳で、病期は 5 年から 9 年である。臨床診断はパーキンソン病 2 例、痴呆を伴うパーキンソン病 2 例であった。CBD は、女性 2 例、男性 2 例、年齢は 70

歳から 84 歳、平均 76.3 歳、臨床診断は、2 例は CBD、1 例は PSP 疑い、1 例は認知症を伴う PD であった。MSA は男性 1 例、女性 1 例であった。後方視的に、大場らの推奨する方法⁽¹⁾にできるだけ準拠し MRI 正中矢状断で中脳被蓋、橋面積をワークステーション上で測定し、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。

PD ブレインリゾース構築のための画像ルーチンを 2005 年 9 月から開始し、PD 疑い 32 例、パーキンソン症候群疑い 77 例が MRI 検査に付された。画像診断での鑑別について、根拠となる sequence の選択とともに検討した。

C. 研究結果

PSP13 例、PD/DLB6 例、MSA2 例、CBD4 例の中脳被蓋面積、被蓋/橋面積比は、表1、2に示した。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 及び CBD 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。PSP13 例のうち 80 平方ミリを越えた 3 例のうち 2 例は、臨床診断でも PSP とされておらず、いずれもマクロ所見で中脳被蓋の萎縮を指摘するのは困難であった。1 例は、病期が 2 年未満であったが、症例数は少ないものの明瞭な相関は得られなかった。1 例は、病期は 6 年を越えていたが、被蓋萎縮ははっきりせず、PSP に特徴的とされる上小脳脚の萎縮もはっきりせず、画像所見と対応した。臨床診断が認知症、CBD 疑いとされた 2 例は、MRI 計測上は PSP を示唆する結果で、病理所見と対応し、診断に有用であった。大場らの報告との比較では、我々の PSP 検討例のうち 2 例が、大場らの PD の数値に重なりがあった。これらは臨床診断が PSP ではなかった例である。

本年度、CBD4 例の画像病理連関が新た

に得られたが、正中矢状断での中脳被蓋面積、被蓋/橋面積比は、図 1, 2 でみられるように、PSP といずれも重なりがあり、正中矢状断の測定値のみからの鑑別は困難な場合があった。CBD4 例は、これまで報告されている皮質萎縮の左右差のほかに、局在や程度に差異はあったが、いずれも左右差をもった白質の信号上昇が、T2 強調画像、FLAIR でとらえられ、神経病理学的にも同部は二次変性ではなく、CBD に一義的な変性が存在することが指摘され、鑑別の一助となる可能性が示唆された。

PD 関連疾患の PSP、MSA、CBD の画像病理連関を通して、黒質の神経細胞脱落は、ルーチン検査での評価における意義は見出せない。

05 年 9 月から PD ブレインリゾース構築のための画像ルーチンを開始してからの、PD 疑い 32 例のうち、画像診断から 3 例が PSP 疑い、MSA 疑いが 2 例であった。パーキンソン症候群疑い 77 例のうち、7 例が PSP 疑い、MSA 疑いが 2 例、頭部外傷 3 例、出血性病変 3 例、画像的に所見を確認できず薬剤性疑いとされたものが 2 例であった。それぞれ、PSP では正中矢状断測定が、MSA では拡散強調画像、T2 強調画像、T2*強調画像における被殻後外側の信号変化と局所萎縮が、診断を強く示唆した。

表1: 中脳被蓋面積

黒: Oba's report data⁽¹⁾

青: 神経病理確定診断例

	Midbrain tegmentum
PSP (n=21)	56.0(33-66) SD 7.6
PSP (n=13)	72.3(58.6-93.8) SD 12.9

PD (n=23)	103.6(86-136) SD 14.5
PD (n=6)	108.5(105.5-113.8) SD(1.34)
MSA-P (n=25)	97.2(64-130) SD 17.0
MSA-P (n=2)	102.3(96.5-108.6)
CBD (n=4)	72.0(68.3-78.7) SD(7.4)
Normal Control (n=31)	117.7 (101-169) SD 14.7

表2: 中脳被蓋/橋面積比

黒: Oba's report data (文献1)

青: 神経病理確定診断例

	Tegmentum/pons
PSP (n=21)	0.124 * (0.09-0.15) SD 0.15
PSP (n=13)	0.164** (0.13-0.18) SD 0.03
PD (n=23)	0.208 (0.17-0.3) SD 0.031
PD (n=6)	0.228 (0.21-0.23) SD 0.006
MSA-P (n=25)	0.266 (0.18-0.49) SD 0.067
MSA-P (n=2)	0.375 (0.25-0.5)
CBD(n=4)	0.162(0.15-0.18) SD 0.03
Normal control (n=31)	0.236 (0.18-0.32) SD 0.03

図1: Scatter plots(mean, SD, and range) of midbrain (black: Oba's data⁽¹⁾, yellow: our data)

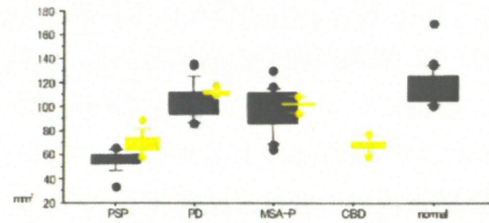
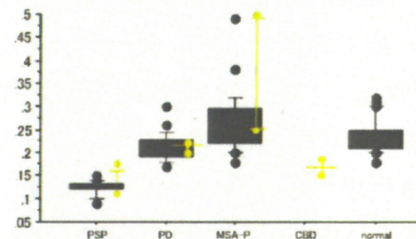


図2: Scatter plots (mean, SD, and range) of the ratio of the area of the midbrain to the area of the pons (black: Oba's clinical data(1), yellow: our data from pathologically confirmed cases)



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 診断に有用性である。また両者を組み合わせて評価することは PD との鑑別を容易にする。

しかし、大場らの PD データと重なる中脳被蓋の高度萎縮が指摘できなかった少数例が、剖検病理を得た PSP の中に存在する。症例数は少なく病期との関連は不明であるが、臨床診断も PSP に至らず、病理学的にもマクロ病理では被蓋萎縮が指摘し得ないものがあり、神経病理学的診断と臨床診断基準、画像診断基準とを併せた検討がさらに必要と思われる。これらの例の中に、臨床診断 PD となっている例があり、剖検病理との対比でこのような症例を把握することは重要な情報であったと考えられる。

MSA の正中矢状断測定は、症例によって大きな差異がある。しかし、MSA の鑑別診