

200730023A

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
に関する研究

平成19年度 総括・分担 研究報告書

主任研究者 村山 繁雄

平成20（2008）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. 嗅球リゾースの構築と、Lewy 小体病理における意義	23
	齊藤祐子（東京都老人医療センター・剖検病理科）、	
	仙石廉平（東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク）	
	2. 皮膚生検によるレビー小体病診断の試み	49
	齊藤祐子（東京都老人医療センター・剖検病理科）、	
	池村雅子（東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク）	
	3. 末梢自律神経系検索で確定診断できた、レビー小体型自律神経不全症の剖検例 と手術例	52
	齊藤祐子（東京都老人医療センター・剖検病理科）、	
	広吉祐子（東京都老人医療センター・神経内科）	
	福武敏夫（亀田メディカルセンター神経内科）	
	4. ^{11}C -CFT、 ^{11}C -Raclopride PET で診断を確認したパーキンソン病における ^{123}I -MIBG 心筋シンチ、髄液 HVA および 5-HIAA の診断的意義の検討	54
	石井賢二（東京都老人総合研究所・ポジトロン研究施設）、石橋賢士	
	5. パーキンソン病および関連疾患における脳脊髄液 HVA, 5HIAA と MIBG 心筋 シンチとの関連—その後の追跡結果	63
	金丸和富（東京都老人医療センター・神経内科）	
	6. パーキンソン病ブレインリゾースにおける MRI の役割—画像病理連関で得られ た新たな知見	67
	徳丸阿耶（東京都老人医療センター・放射線科）	
	7. 紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合における PET を用い たドパミン神経節前および節後機能の評価	81
	石井賢二（東京都老人総合研究所・ポジトロン研究施設）	

小久保康昌（三重大学大学院医学系研究科神経内科）

8. パーキンソン病の前頭葉機能評価	84
小尾智一、○寺田達弘（NH0 静岡てんかん・神経医療センター神経内科）	
9. 当院におけるパーキンソン症候群の検査入院ならびに開頭剖検例の現状	90
上坂義和、○代田悠一郎（国立国際医療センター神経内科）	
10. 東京大学におけるパーキンソン病ブレインリゾース	93
清水 潤、○松本ルミネ（東京大学医学部附属病院神経内科）	
11. 横浜労災病院におけるパーキンソン病ブレインリゾース	94
今福一郎、○関恒慶（横浜労災病院神経内科）	
Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表	97
付 別刷	101

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6,909例、うちDNA保存1,729例、半脳凍結保存614例に増加した（2007.3.15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。（村山）。

嗅球をLewy小体病研究資源として整備し、老化における位置付けを明らかにした。

末梢自律神経系のパワー神経病理学的検索で、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%程度であるという昨年の研究成果を受け、本年一例の生検診断に成功した。また手術材料で、Lewy小体型自律神経不全症を病理学的に診断できた（齊藤）。

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と、髄液HVA、5HIAAの有用性を、Dopamine PETを用いて検討した。MIBGの特異度は90%と高いが、感度が70%をきり、特にYahr II以下だとさらに低く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。また髄液HVA、5HIAAに関しては、特異度・感度ともに高く、診断的意義を有することが明らかとなった。

さらに、動的神経病理として、剖検確認例で中脳被蓋計測のPD診断における有用性の検討を継続し、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こと、しかし進行性核上性麻痺と皮質基底核変性症の鑑別には、他の要素の評価が必要であるという結論を得た。PD/PDD/ DLBは、正常コントロールとは有意差を持って低いことも明らかとなり、今後診断への応用性が開かれたと考える（徳丸）。

さらにMIBG心筋シンチと髄液バイオマーカー（HVA、5HIAA）の測定で、両者ともに異常の場合、PDである可能性が高いことを明らかにした（金丸）。

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・病理情報を共有する試みを継続した。本年度、前頭側頭葉の進行性萎縮を示した、びまん性レビー小体病を解析する機会を得た。また本年度より、国立国際医療センター・東京大学医学部附属病院の全開頭剖検例を、網羅的に老化性変化を評価することを開始した。これにより、発症前レビー小体病の検出が可能となり、より詳細な検討が可能になることが予想される。

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

上坂義和・代田 国立国際医療センター神経内科・医長・医員

今福一郎・関五十川孝志 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

仙石錬平・足立正・崎山快夫・山寺みさき・池村雅子 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・医師

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得る努力をし（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。東京都老人医療センターのカバーする地域の人口的は、約 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一流の診断手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。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% に近いいため、黄色人種のデータを蓄積するには日本が率先するしかない。

2. パワー神経病理

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、研究の余力がある大学病院で経過が追えるのは Yahr III 度が限度である。我々の施設は、Yahr IV、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おり、PD の全経過をフォローすることが可能である。1972 年からの蓄積剖検例中（図 1）、パーキンソン症状の記載は 395 例、1995 年 1 月からの DNA 保存開頭剖検例 1,729 例中 138 例（8.0%）にパーキンソン症状が記載、Lewy 小体病理は 429 例（24.8%）に認められた。また、2001 年 7 月からの半脳凍結保存例 614 例中では、パーキンソン症状を呈するものは 70 例（11.4%）、Lewy 小体の出現をみるものは 191 例（31.1%）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、皮膚生検による診断に成功した。さらに、手術材料での Lewy 小体病理の描出に成功した。

また、嗅球の病理的位置づけを明らかにした上で、神経科学研究資源として構築した。

3. 動的神経病理

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、Dopamine PET と髄液バイオマーカーとしての 5HIAA と HVA の有用性、さらに本邦で PD/ PDD/ DLB 診断に多用されている、MIBG 心筋シンチグラフィの、特異度・感度の検定を行い、有用性を検討した。また、MIBG 心筋シンチと髄液バイオマーカーの両方を利用する意義付けも検討した。

また、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、剖検確定例について検討した。

4. ゲノム神経病理

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 LRRK2 遺伝子の SNP の病態機序への関与の解明を試みた。

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いる。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。

この努力を背景に、進行性前頭側頭葉萎縮を伴うびまん性レビー小体病 (DLBD) 例を検討することができた。

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、かつ三年目で総括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 6,909 中、パーキンソン症状が記載されている 395 例 (5.7%) 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)のため中心前回を、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。

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。また前頭葉機能をFrontal Assessment Battery (FAB)で、鬱症状を、Geriatric Depression Scale (GDS)で評価した。脳血流SPECTは、eZis 3.0 Specific Voxal Analysis (Matsuda et al 2007)を採用、MRIは正中矢状断での被蓋面積計測に、SPGRによるVSRADを適用した。Tiltテスト、CV-RR変化、髄液一般検査、 ^{123}I -MIBG心筋シンチ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。さらにAlzheimer病変が問題となる症例にはPittsburgh Compound B (PIB) PETを行った。

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。さら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、嗅球について、それ自身の病理、さらに他の部位の病理との関係について、詳細に検討した(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、剖検例で検討する作業を継続した。

また、髄液5HIAA, HVAについて、 ^{123}I -MIBG心筋シンチと組み合わせることの意義を検討

した(金丸)。

さらに、 ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィと髄液バイオマーカーの有用性を検討するため、Dopamine PET (^{11}C -CFT 以下CFTと、 ^{11}C -raclopride、以下raclopride)との相関を検討した。

4. ゲノム神経病理

高齢者ブレインバンクステージ別DNAを用い、*LRKK2*遺伝子のSNPとの関連について検討した。

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、国立国際医療センター、独立行政法人国立病院機構(NHO)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、全剖検例の検索を継続した。切り出し部位は、高齢者ブレインバンクプロトコル(後五者)、あるいは必須版プロトコル(前二者)とした。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、ネットワーク共有資源とすることを試みた。免疫組織学的検索は、高齢者ブレインバンクで全て行うかたちで対応した。

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. 前方視的臨床神経病理研究

昨年1年間で60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PD 1例、DLB 1例、MSA 1例、PSP 1例であった。昨年度よりもさらに減少し、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。高齢者ブレインバンクLewy小体ステージ分類では、Lewy小体ステージ0が26例、0.5(突起ないし細胞体がびまん性に陽性)10例、1(偶発的

Lewy 小体病) が 8 例、2 (発症前 Lewy 小体病) が 1 例であった (表 1)。

1.3. 前方視的臨床研究

当施設については、主任研究員が、パーキンソン病パス、認知症パス全員の病棟回診を行うことで、責任主治医としてデータの全てを統括管理するかたちとした。

これにより、神経心理検査、形態・機能画像、臨床症状の全てについて、カンファランスで検討していくかたちに変更した。

2. パワー神経病理

2.1. 末梢自律神経病理

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。これに基づき、末梢自律神経系の明らかな障害を、発汗試験、あるいは

microneurogram で確認している場合に限り、皮膚生検鉗子で 5mm という侵襲の少ない生検を (図 2)、患者が希望する場合は、病理学的検索を引き受けることとした。その結果、MIBG 心筋シンチ低下を認めた二例中、発汗障害がより著明だった一例で、明らかなリン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色で陽性所見を、認めることができた。

2.2. 嗅球の病理

嗅球について、リン酸化 α シヌクレイン沈着は辺縁部から始まり前嗅核に至ること、アルツハイマー病変があると前嗅核病変が強調されること、レビー小体が嗅球にのみ認められる症例群が存在すること、扁桃核病変との相関が強いこと、チロシン水酸化構造との共存はまれであることを明らかにした。

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、他の萎縮部位と SVA で検討する余地を残す結果と考えた。また 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が、前頭葉白質病変が CBD では必発であることが、鑑別上有用と考えられた。

3.2. 髄液バイオマーカー

5HIAA と HVA に関して、MIBG 心筋シンチがともに異常の場合、PD である可能性が高いという結果を得た。また、いずれかが正常の場合、鑑別に慎重である必要が、経過追例からはあきらかであった。

また CFT-PET とは強い相関を持つことが

明らかとなった。

3.3. ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ

MIBG 心筋シンチと CFT との相関をみた。両者の相関は得られなかった。CFT と raclopride PET で PD と診断された例を対象にし、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。MIBG 心筋シンチの特異度は 90%、感度は約 60% という結果を得た。Yahr I 度では MIBG 低下例はむしろまれで、Yahr II 度で約半数、Yahr III 度以降で 9 割が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 LRRK2 の SNP との対応をみた。最も強い相関のある例でも、強くなく、また臨床・病理学的差異も明瞭でなく、さらに検討が必要であった。

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 7 例、PSP 1 例、MSA 1 例、NPH 1 例を蓄積できた (表 2)。

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。

6. バンクとしての研究支援状況

パーキンソン病資源としては、一定の役割を果たしうる数に達した判断される。

東大神経内科と、glucocerebrosidase 遺伝子変異のヘテロ接合の有無について検討したが、我々の蓄積例では陽性例が乏しい結果となった。

LRRK2 多型で表現形が支配を受けるかどうかについて、順天堂大学神経内科との共同研究が次年度より開始予定である。

また、嗅球についても、やはり順天堂大学神経内科との共同研究が開始予定である。

さらに、遺伝子発現解析について、東大先端研と、共同研究が開始される予定である。

D. 考察

1. パーキンソン病ブレインリゾースの構築

前方視的臨床研究として、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をさらに明らかにした。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 でも末梢に Lewy 小体が出現しない症例が多数存在すること、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が、我々の検討で明らかとなった。

2. パワー神経病理

嗅球について、Lewy 小体病変が極初期より出現し、進展パターンに特徴があることを、明らかにした。これは、嗅覚検査を PD の診断に用いる上で、早期診断、及びパターンに対応した臭いを選ぶことが、有用であることを示唆する結果と考えられる。

3. 動的神経病理

PD 診断において、MRI で中脳被蓋面積は、正常との有意差のある萎縮を呈する。しかし正常とのオーバーラップが強く、診断に用いることは困難である。これについては、他の萎縮部位との複合評価で、診断制度をあげる工夫が有用である可能性がある。

ま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。

MIBG 心筋シンチに関しては、Yahr III 度異常の中等症以上であれば、診断に貢献しうるが、早期例においては、陽性であれば意味があるが、陰性の場合、さらに経過をみる必要があるという結果である。

4. ゲノム神経病理

LRRK2 遺伝子多型が PD の危険因子であることを前提に、LRRK2 の多型で PD 病変が修飾を受けるかを、次年度さらに検討していく予定である。

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、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、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、英国・オーストラリアでは採用されている。ドイツでは、PD 専門医がネットワーク構築し、ブレインバンクを支援するかたちがとられている。本邦では、ドイツシステムが有用性が高いと思われる。今後 NTT の提供する光ファイバーを使ったネットワーク構築を、検討していく予定である。

E. 結論

パーキンソン病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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

紙上発表(英文)

1. 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.
2. Kobayashi S, Sakurai M, Murayama S, Kanazawa I: A Japanese family with early-onset ataxia with motor and sensory neuropathy. *J Neurol Sci* 2007; 254: 44-48
3. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanemaru 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* 2007; 66: 469-480
4. 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* 2007; 46: 3856-3861
5. 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* 2007; 66: 469-480
6. 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* 2007; 104: 6412-6417
7. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, White CL 3rd, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Munoz DG, Dickson DW, Ince PG, Trojanowski JQ, Mann DM: Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007; 114: 5-22

8. Sahara N, Maeda S, Yoshiike Y, Mizoroki T, Yamashita S, Murayama M, Park JM, Saito Y, Murayama S, Takashima A: Molecular chaperone-mediated tau protein metabolism counteracts the formation of granular tau oligomers in human brain. *J Neurosci Res* 2007; 85: 3098-3108
9. Saito Y, Murayama S: Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology* 2007; 27: 578-584
10. Tachida Y, Nakagawa K, Saito T, Saido TC, Honda T, Saito Y, Murayama S, Endo T, Sakaguchi G, Kato A, Kitazume S, Hashimoto Y: Interleukin-1 upregulates TACE to enhance α -cleavage of APP in neurons: resulting decrease in A β Production. *J Neurochem* (in press)
11. Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H, Uchikado H, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Kuroda S, Akiyama H: Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study. *Acta Neuropath* (in press)

口頭発表 (欧文)

1. Murayama S, Saito Y, Hatsuta H: TDP 43 immunocytochemistry is sensitive but not specific method to detect motor neuron-disease type neuronal inclusions. 83rd Annual Meeting of the American Association for Neuropathologists, Washington D.C. 2007.4, *J Neuropath Exp Neurol* 2007; 66 (5): 421:
2. Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Ishii K, Tokumaru A: The Brain Bank for Aging Research, Japan. 2007 World Congress of International Brain Research Organization, Melbourne, 2007.7
3. Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Ishii K, Tokumaru A: The Brain Bank for Aging Research Project, Japan. International Geriatric Psychiatry, 2007.10, Osaka
4. Murayama S, Saito Y, Ikemura M: Adrenal gland is useful to evaluate peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. 5th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience, Kyoto, 2007.10

紙上発表 (日本語)

1. 齊藤祐子, 村山繁雄. 2006. 【軽度認知障害 認知症克服のキーコンセプト】 軽度認知障害 新たな注目点 病理学的観点からの軽度認知

- 機能障害. *Modern Physician* 2006; 26 (12): 1889-1892
2. 大場洋, 徳丸阿耶, 村山繁雄, 齊藤祐子, and 松田博史. 2007. 【Parkinson病 What's new?】 画像検査 パーキンソン病の画像診断 MRI. *Clinical Neuroscience* 2007; 25 (01): 55-58.
 3. 村山繁雄, 齊藤祐子: 【進行性多巣性白質脳症の新しい展開 PMLが治る時代へ向けて】 PMLの神経病理. *BRAIN and NERVE* 2007; 59 (02): 119-124.
 4. 村山繁雄, 齊藤祐子: 【シヌクレイノパチーの臨床と基礎研究】 α -シヌクレイノパチーの病理. *Dementia Japan* 2007; 21 (04): 15-24.
 5. 徳丸阿耶, 齊藤祐子, 村山繁雄, 金丸和富: 画像で診る感染症 中枢神経系 クロイツフェルト・ヤコブ病の画像所見. *感染症* 2007.37, (3) (05): 109-112, 97-99.
 6. 徳丸阿耶, 齊藤祐子, 村山繁雄, 金丸和富: 画像で診る感染症 中枢神経系 高齢者の中枢神経感染症. *感染症* 2007; (3) (05): 113-115, 100.
 7. 齊藤祐子, 福田覚, 村山繁雄 【末梢神経-基礎から臨床まで】 末梢神経の基礎 解剖学的側面. *Clinical Neuroscience* 2007; 25 (06): 746-749.
 8. 村山繁雄, 齊藤祐子, 初田裕幸, 崎山快夫: 【プリオン病と遅発性ウイルス感染症 最新の基礎・臨床研究】 プリオン病 プリオン病の病理診断. *日本臨床* 2007; 65 (08): 1401-1406.
 9. 村山繁雄, 齊藤祐子: 【神経と環境・中毒】 神経障害を来す中毒物質 有機溶媒. *Clinical Neuroscience* 2007; 25 (08): 894-895.

単行本

1. 村山繁雄・齊藤祐子: PDD (認知症を伴うパーキンソン病) と DLB (レビー小体型認知症) の臨床と病理. *Annual Review 神経病理* 2007、中外医学社、東京、p 167-174

口頭発表 (日本語)

1. 杉本泉; 松本ルミネ; 崎山快夫; 清水潤; 辻省次; 山口大介; 矢作直樹; 森川鉄平; 村山繁雄: 心肺蘇生後27時間でCT上両側線条体・小脳に一致する境界明瞭な低呼吸病変を認めた低酸素脳症の55歳男性例. *神経救急学会誌*, 2007; 19 (1): 49-52
2. 沢辺元司, 濱松晶彦, 深田敦子, 笠原一郎, 新井富生, 齊藤祐子, 村山繁雄, 田久保海誉: 頸動脈エコー所見で冠動脈粥状硬化症が予測

できるか? 総頸動脈・冠動脈粥状硬化症不一致例の検討. 日本病理学会会誌 . 2007; 96: 325.

3. 仙石鍊平; 齊藤祐子; 池村雅子; 沢辺元司; 望月秀樹; 井上聖啓; 村山繁雄: 嗅球の Lewy 小体病理 Lewy body pathology in the olfactory bulb Neuropathology 2007; 27S: 27S:

4. 初田裕幸; 齊藤祐子; 久保田暁; 森啓; 村山繁雄: 高齢者の筋萎縮性側索硬化症では、ユビキチン化神経細胞質内封入体を高率に認めた (会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

5. 加藤貴行; 小宮正; 金丸和富; 齊藤祐子; 村山繁雄: 高齢者パーキンソン病評価クリニカルパスにおける神経心理検査の検討 (会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

6. 崎山快夫; 齊藤祐子; 金丸和富; 沢辺元司; 長谷川成人; 森啓; 辻省次; 村山繁雄: 進行性核上性麻痺(PSP)の解剖部位特異性 τ 沈着 (第二報) . 第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

7. 広吉祐子; 佐藤進; 柴山秀博; 西野洋; 福武敏夫; 村山繁雄: Parkinsonism の剖検症例の検討 (会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

8. 村山繁雄: 高齢者ブレインバンクでの軽度認知障害 (MCI) / 早期 Alzheimer 病 (AD) (会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

9. 仙石鍊平; 齊藤祐子; 初田裕幸; 崎山快夫; 望月秀樹; 井上聖啓; 村山繁雄: Lewy 小体病 (LBD) 初期における嗅球病理の位置付け。2007: 第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

10. 栗崎博司; 井上里美; 四茂野はるみ; 村山繁雄: パーキンソン病 (PD) 軽度認知障害 (MCI) はパーキンソン病認知症 (PDD) の前駆症状か? (会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

11. 初田裕幸; 齊藤祐子; 沢辺元司; 森啓; 村山繁雄: アミロイドアンギオパチーの進展ステージ分類の提唱. Neuropathology 2007; 27S: 131

12. 初田裕幸; 齊藤祐子; 石井賢二; 穴水依人; 徳丸阿耶; 沢辺元司; 森啓; 村山繁雄: 後索の破壊・脱髄を主体とした、頸椎症性脊髄症の92歳女性剖検例 Neuropathology 2007; 27S: 147

13. 五十川孝志; 中山貴博; 今福一郎; 長谷川直樹; 角田幸雄; 村山繁雄; 齊藤祐子; 西野一三; 萩野美恵子: 特発性心筋症の臨床型が前

景にたち特徴的筋病変分布を認め、筋ジストロフィーが疑われた一剖検例. Neuropathology 2007; 27 S: 178

14. 坂田増弘; 齊藤祐子; 村山繁雄: ヒト中枢神経系老化の一型としての神経原線維優位型変化. Neuropathology 2007; 27S: 86

15. 寺田達弘; 小尾智一; 杉浦明; 山崎公也; 溝口功一; 村山繁雄; 齊藤祐子; 坪井義夫; 山田達夫: ペントサン治療後の Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) の1例. Neuropathology 2007; 27S: 151

16. 広吉祐子; 柴山秀博; 福武敏夫; 崎山快夫; 齊藤祐子; 村山繁雄: Parkinson 病と進行性核上性麻痺の双方の臨床病理学的特徴を示す一例 Neuropathology 2007; 27S: 119

17. 徳丸阿耶; 齊藤祐子; 村山繁雄; 金丸和富; 山川道隆: 皮質基底核変性症: 画像病理連関によって得られた新たな知見 (会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

18. 橋本昌也; 川崎敬一; 鈴木正彦; 井上聖啓; 三谷和子; 金丸和富; 村山繁雄; 織田圭一; 木村裕一; 石渡喜一; 石井賢二: Lewy 主体型認知症における後頭葉の機能低下に関連する遠隔部位の機能亢進。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

19. 石井賢二; 橋本昌也; 石渡喜一; 木村裕一; 織田圭一; 齊藤祐子; 徳丸阿耶; 金丸和富; 村山繁雄: アミロイド・イメージング (会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

20. 石井賢二; 橋本昌也; 石渡喜一; 木村裕一; 織田圭一; 齊藤祐子; 徳丸阿耶; 金丸和富; 村山繁雄: アミロイドブローブ PIB と FDG-PET による認知症の早期鑑別診断 (会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

21. 齊藤祐子; 仙石鍊平; 池村雅子; 金丸和富; 村山繁雄: 純粋レヴィー小体病の臨床. 神経病理 (会)。第48回日本神経学会総会、名古屋、2007.05.16

22. 新井裕至; 山崎峰雄; 山崎昌子; 大秋美治; 齊藤祐子; 村山繁雄; 片山泰明; 森修: 球麻痺症状で発症し、易怒性が顕著な精神症状を伴った筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の1剖検例 Neuropathology 2007; 27S: 121

23. 村山繁雄; 齊藤祐子; 徳丸阿耶; 石井賢二; 金丸和富; 小山恵子: 高齢者ブレインバンクの構築と、the japanese Brain Net 創設の礎となることを目指して. Neuropathology 2007; 27S: 51

24. 栗崎博司; 四茂野はるみ; 崎山快夫; 村山

繁雄; 蛇沢晶; 齊藤祐子: パーキンソン病の臨床像を呈し、Lewy 小体病変を合併した SCA2 の剖検例 Neuropathological study of a case of parkinsonian phenotype of SCA2 with Lewy body. *Neuropathology* 2007; 27S: 80

25. 横田修; 土谷邦秋; 池田学; 寺田整司; 小柳清光; 村山繁雄; 中野今治; 秋山治彦; 黒田重利: 好塩基性封入体を伴う前頭側頭型認知症 6 剖検例における臨床症状、形態画像所見、及び病理学的特徴の検討. *Neuropathology* 2007; 27S: 145

26. 橋本明子; 清水潤; 山本知孝; 牛久哲男; 村山繁雄; 辻省次: 球脊髄性筋萎縮症の 69 歳剖検例の検討. *Neuropathology* 2007; 27S: 160

27. 池村雅子; 齊藤祐子; 新井富男; 沢辺元司; 深山正久; 村山繁雄: 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病(DNTC)の 2 剖検例 Two autopsy cases of diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC). *Neuropathology* 2007; 27S: 130

28. 石川欽也; 村山繁雄; 吉田真理; 橋詰良夫; 水澤英洋: 第 16 番染色体長腕優性遺伝性連鎖型脊髄小脳変性症での Purkinje 細胞の形態的变化. *Neuropathology* 2007; 27S: 79

29. 石津暢隆; 崎山快夫; 齊藤祐子; 松本ルミネ; 坪井義夫; 山川達夫; 堂浦克美; 蛇澤晶; 栗崎博司; 村山繁雄: ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与中に死亡した、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJR)n の 1 剖検例.

Neuropathology 2007; 27S: 151

30. 石浦浩之; 余郷麻希子; 竹内壮介; 上坂義和; 望月眞; 笹尾ゆき; 高橋裕二; 辻省次; 村山繁雄; 國本雅也: パーキンソン病ブレインリゾースネットワークの一環としてのパーキンソン症候群患者の入院検査の現状. *Neuropathology* 2007; 27S: 127

31. 鎌田正紀; 平田秀爾; 片多史明; 佐藤進; 柴山秀博; 福武敏夫; 齊藤祐子; 村山繁雄: 失調性歩行より初発し、末梢神経障害、起立性低血圧を認めた経過灼く 30 年の多系統変性症. *Neuropathology* 2007; 27S: 157

32. 齊藤祐子, 新井富生, 沢辺元司, 村山繁雄. 2007. 副腎を用いたレヴィー小体病の末梢自律神経系の病理学的検討. 日本老年医学会雑誌 2007; 44 (Suppl.): 129.

33. 村山繁雄, 齊藤祐子, 石井賢二, 金丸和富. 2007. パーキンソン病ブレインリゾースの構築. 日本老年医学会雑誌 44, (Suppl.) 2007; (05): 72.

34. 金丸和富, 齊藤祐子, 村山繁雄: レヴィー小体型認知症における脳脊髄液 HVA, 5HIAA 測定の意義 剖検例を用いた検討. 日本老年医学会雑誌 2007; 44, (Suppl.): 41.

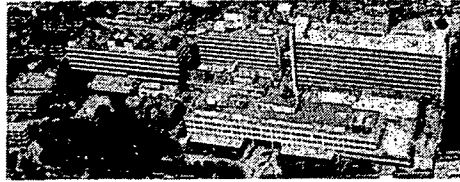
G. 知的資産の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

高齢者ブレインバンクプロジェクト

連続開頭剖検例による研究
資源と、それを基盤とした
前方視的臨床縦断研究、
(<http://www.mci.gr.jp/BrainBank>)

研究所 センター



ブレインバンク

1. パラフィンブロック、ガラススライド
連続開頭剖検例 (1972.5-) : 6,909例
臨床・画像・病理所見はデータベース化
- >2. 部分凍結脳資源 (1995.1-) : 1,729例
DNA解析への資源
- >3. 凍結半脳資源 (2001.7-) : 614例
神経科学全般への資源

両者の結合

臨床縦断研究

認知症パス
パーキンソン病パス

表 1.

BBAR パーキンソン(レビー小体)病リゾース

Stage	SN		LB			Dement	PA	2007 HB DNA		
	Loss of pigment	ANS (preG)	SN/ Stri	Limb./ NeoCx.	LB Score					
0	-	-	-	-	0			26	414	1285
0.5	-	+/-	+/-	+/-	0			10	45	86
I	-	+/-	+/-	+/-	0-10			8	73	177
II	+	+/-	+	+/-	0-10	-	-	1	68	60
III	+	+	+	+	0-2(10)	-	+	0	2	14
IV	+	+	+	+	3-6	+	+/-	1	23	43
V	+	+	+	+	7-10	+	+/-	1	23	40
								47	600	1723

Saito Y et al: J Neuropath Exp Neurol (2003, 2004)

LB: Lewy 小体、PA: パーキンソン症状、2007 年度剖検数、HB: 半脳凍結保存例、DNA: DNA 保存例

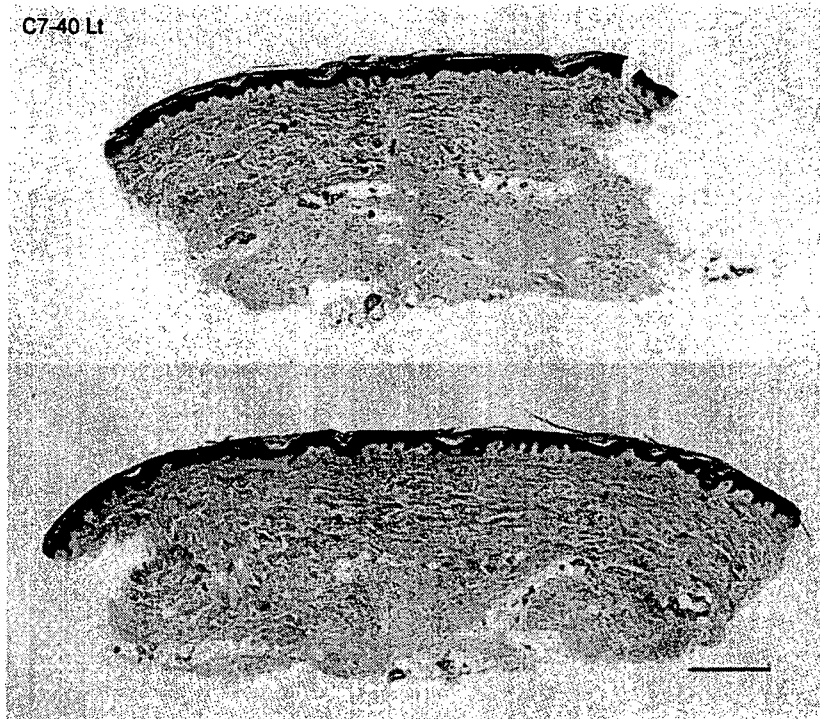
表 2. 2007 年度パーキンソン病ブレインリソース

PDBRN, 2007

	全解剖 開頭		PDBRN				
			PD (LBD)	PSP	CBD	MSA	NPH
○東京都老人医療センター	95	60	2	1	0	1	0
東京大学医学部附属病院*	78	25	0	0	0	0	0
横浜労災病院*	28	9	2	0	0	0	0
国立国際医療センター	114	41	1	0	0	0	1
NHO東京病院*	25	7	2	0	0	0	0
NHO静岡*	0	0	0	0	0	0	0
NHO下志津病院*	4	(4)	0	0	0	0	0
亀田総合病院	43	11 (18)	1	0	0	0	0
計		153	7	1	0	1	1

下線:BBARプロトコル、他:必須プロトコル、*部分凍結、○:全例半脳凍結保存

図 2. 皮膚生検材料 (H.E.染色、bar = 1mm)



嗅球リゾースの構築と、Lewy 小体病理における意義

分担研究者：齊藤 祐子¹⁾

研究協力者：仙石 鍊平^{1) 2)}、池村 雅子¹⁾、初田 裕幸¹⁾、
崎山 快夫¹⁾、望月 秀樹⁴⁾

主任研究者：村山 繁雄¹⁾

1) 東京都老人医療センター 剖検病理科、2) 東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク

2) 東京慈恵会医科大学 神経内科、4) 順天堂大学 脳神経内科

研究趣旨

嗅球リゾースを、凍結、パラフォルム 48 時間固定後フローティング及びパラフィン包埋の三通りで構築した。さらに、Lewy 小体病における嗅球の位置付けを検討した。2003 年 3 月～2006 年 12 月までの在宅高齢者支援総合救急病院連続開頭剖検 320 例を対象とした。病理学的検索は、高齢者ブレインバンクプロトコールに基づき、網羅的に検索した。中枢神経系に Lewy 小体病変を認めたのは 102 例 (31.9%) で、うち嗅球に認めたのは 85 例 (26.6%、102 例中 83.3%) であった。臨床症状の有無に関わらず、黒質に肉眼的に脱色素の所見を認めた全例で、嗅球に Lewy 小体病変を認めた。Lewy 小体を嗅球のみに認める症例が 5 例あり、うち 2 例は他の変性型老年性変化は極軽度であった。

A. 研究目的

嗅球リゾースを構築し、同時に Lewy 小体病理における位置付けを検討した。

B. 研究方法

高齢者総合病院連続開頭剖検 320 例(2003 年 3 月～2006 年 12 月、年齢幅 54 歳から 104 歳、男性 180 例、女性 140 例、平均死亡時年齢 81.5±8.5 歳、平均死後時間 12 時間 33 分)で嗅球を採取、一側は迅速凍結保存、一側を 4%パラフォルムで 48 時間固定後矢状断に分割、半分はバッファーに保存、残り半分をパラフィン包埋し、抗リン酸化 α シヌクレイン (psyn) (psyn#64)、抗チロシン水酸化酵素 (TH)、抗リン酸化タウ (AT8)、抗 B アミロイド蛋白 (11・28) 抗体免疫染色を行い、他の中枢神経系部位、末梢自律神経系(副腎)と対比した。

C. 研究結果および考察

中枢神経系に Lewy 小体病理を認めたのは 102 例 (31.9%) で、うち嗅球陽性例は 85 例 (26.6%、102 例中 83.3%) であった。パーキンソン症状・認知症の臨床記載の有無に関わらず、黒質・青斑核の退色と、Lewy 小体を伴う神経細胞脱落を認めた 35 例全例において、嗅球に Lewy 小体病理を認めた。嗅球における Lewy 小体病理の分布は、“辺縁部” (1 次嗅覚構造：嗅上皮細胞の突起と二次嗅覚構造：房飾細胞・僧帽細胞・顆粒細胞・傍系球体細胞) から、前嗅核 (三次嗅覚構造) に拡大する傾向を認めた。抗 TH 抗体細胞体陽性所見は主に系球体周辺と傍系球体細胞に

限局しており、psyn との共存は低頻度であった。全身の中で嗅球にのみ Lewy 小体を認める例が 5 例存在し、うち 1 例は他の病変を伴わない完全純粋例で、嗅球の Lewy 小体の出現は辺縁部優位であった。もう 1 例は、随伴病理は脳梗塞のみで、辺縁部・前嗅核双方に病変を強く認めた。他の 3 例はアルツハイマー病 (AD) 合併例で、嗅球病変は前嗅核優位で抗リン酸化タウ抗体エピトープとの一部共存が確認された。嗅球に Lewy 小体病理が陽性であった 85 例中、辺縁部のみ陽性 14 例、前嗅核のみ陽性 2 例、両者陽性 69 例であり、前嗅核単独陽性 2 例は AD を合併し、強いタウ病変と共存していた。辺縁部と前嗅核の psyn#64 免疫染色所見を半定量化したところ、前嗅核優位の症例は全て AD 病変が高度であった。

D. 結論

パーキンソン病ブレインリゾースとして、嗅球を含めることができた。また、全身検索で、Lewy 小体を嗅球にのみ認めた例の存在を確認した。Lewy 小体病変は嗅球内では、2 次嗅覚構造を中心とする辺縁部から、3 次嗅覚構造である前嗅核に進展する傾向を示した。

E. 健康危険情報 なし

F. 研究発表 1. 論文発表：なし 2. 学会発表：第 48 回日本神経学会総会 (2007, 名古屋)、第 48 回日本神経病理学会 (2007, 東京)

G. 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. その他：なし

皮膚生検によるレビー小体病診断の試み

分担研究者： 齊藤祐子¹⁾

協力研究者：池村雅子²⁾、小尾智一³⁾、寺田達弘³⁾、杉浦明³⁾、山崎公也³⁾、
宍戸丈郎³⁾、溝口功一³⁾

主任研究者：村山繁雄²⁾

- 1) 東京都医療センター剖検病理科、2) 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク、
3) 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

研究趣旨

昨年本研究班班会議で、皮膚にレビー小体が出現する事を報告し、レビー小体病の生検診断の可能性を述べた。今回、自律神経障害のめだった2症例で、皮膚生検を検討する機会を得たので報告する。一例は抗リン酸化 α シヌクレイン抗体陰性、一例は陽性であり、皮膚生検によりレビー小体病が診断可能である事を示すことができた。発汗障害を認める部位を生検部として選択することがより有効な結果を得る可能性がある。

A~H (10~12ポイント程度)

A.研究目的

レビー小体病の診断が皮膚生検で可能であるかを検討する。

B.研究方法

[症例1]73歳、男性。主訴：失神。臨床経過：50才頃からいびき。60歳代から睡眠時無呼吸を指摘。68歳起立時に失神がみられ、近医で起立性低血圧と診断された。73歳時肺炎と心不全を合併し、入院。入院時の精査では、MIBGシンチのH/M比が低下していた。左腓腹神経走行部位の皮膚を生検。[症例2]73歳男性。主訴：意識消失発作。臨床経過：60歳頃からトイレで倒れる事があり、また汗を半身にかかなくなかった。近医で自律神経障害と診断された。72歳から意識消失発作を頻回におこすようになった。MIBGシンチでH/M比の低下、tilt試験で起立性低血圧を認めた。両下腿の発汗試験で両側外側に発汗なし。両側外果下部の皮膚生検を施行。[方法]6 μ 厚のパラフィン切片を、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体(psyn)を用いて免疫組織学的に検討した。

C.研究結果

症例1では、僅かにpsynで陽性を疑う小さな構造が僅かにみられたが確定には至らなかった。症例2

では、左皮膚優位に、真皮や皮下組織に分布する神経束にpsyn陽性所見を認めた。

D.考察

症例1では発汗障害を確認した部位を採取していない事が問題である可能性がある。症例2の病理学的左右差と臨床症状の関係が興味深い。

E.結論

皮膚生検によりレビー小体病が診断可能であり、発汗障害を認める皮膚を選択することがより有効な結果を得る可能性がある。

F.健康危険情報

G.研究発表

1.論文発表

村山繁雄、齊藤祐子、池村雅子：一般内臓器の検索が神経疾患の診断に果たす役割。病理と臨床 2007; 25: 1105-1110.

2.学会発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1.特許取得

2.実用新案登録

3.その他

末梢自律神経系検索で確定診断できた、レビー小体型自律神経不全症の剖検例と手術例

分担研究者：齊藤祐子¹⁾²⁾、金丸和富³⁾、石井賢二⁴⁾、

協力研究者：広吉祐子³⁾、平田秀爾⁵⁾、福武敏夫⁴⁾、池村雅子²⁾

主任研究者：村山繁雄²⁾、

- 1) 東京都老人医療センター剖検病理科、2) 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク、
3) 東京都老人医療センター神経内科、4) 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）、5) 亀田メディカルセンター神経内科

研究要旨

臨床的に起立性低血圧と診断し、病理学的に Lewy 小体型自律神経不全症と確定診断した 2 症例を報告する。Lewy 小体病は、中枢神経系のみならず、心交感神経系をはじめとする末梢自律神経系を侵すため、検索可能な末梢組織を用いて、生前に病理診断ができる可能性が示された。

A. 研究目的

Lewy 小体病変を末梢自律神経系に認めた、起立性低血圧症の二例を報告する。

B. 研究方法

症例 1 は 86 歳女性、症例 2 は 70 歳男性。ともに起立性低血圧が主徴。症例 1 は進行胃癌が判明し、胃の亜全摘標本を検索した。症例 2 は胸部大動脈乖離のため急死、剖検による全身検索を行った。抗リン酸化 α シヌクレイン抗体を用い、Ventana NX20 自動免疫染色装置で免疫組織学的に検討した。

C. 研究結果

症例 1 の胃内腸管神経叢に Lewy 小体病変の存在を確認した。

症例 2 では、副腎髄質内神経節細胞に多数の Lewy 小体を認めた（図 2）。脳重は 1380g、psyn#64 免疫染色で、迷走神経背側運動覚、青斑核に Lewy 小体・Lewy neurites を散見したが、中脳・辺縁系には Lewy neurites を少数、新皮質には Lewy 小体病変を認めなかった。

C. 考察

上記 2 症例は、臨床的にパーキンソン症状は認めなかったが、末梢自律神経系の検索で、Lewy 小体型自律神経不全症と診断できた。特に症例 1 は、手術材料を検索することで、生前診断が可能であった。

D. 結論

Lewy 小体型自律神経不全症は、末梢自律神経系の検索で、生前診断可能である。

E. 健康危険情報 なし

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

広吉祐子、金丸和富、池村雅子、齊藤祐子、石井賢二、村山繁雄：末梢自律神経系検索で確定診断できた、レビー小体型自律神経不全症の手術例、第 184 回日本神経学会関東地方会、2008 年 3 月、東京

H 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働省こころの健康科学
パーキンソン病ブレインリゾースの構築に関する研究班 (分担)研究報告書

¹¹C-CFT、¹¹C-Raclopride PET で診断を確認したパーキンソン病における ¹²³I-MIBG 心筋シンチ、髄液 HVA
および 5-HIAA の診断的意義の検討

分担研究者：石井賢二¹⁾、齊藤祐子²⁾³⁾、金丸和富⁴⁾

研究協力者：石橋賢士¹⁾、川崎敬一¹⁾、橋本昌也¹⁾、織田圭一¹⁾、石渡喜一¹⁾

主任研究者：村山繁雄²⁾、

1) 東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設、2) 同 高齢者ブレインバンク

3) 東京都老人医療センター 剖検病理、4) 同 神経内科

研究趣旨

パーキンソン病(PD)診断において最も感度特異性が高いドパミン PET で診断を確認した症例を対象として、¹²³I-MIBG 心筋シンチ H/M 比と髄液 HVA、5-HIAA 濃度の PD 診断における有用性を検証した。H/M 比カットオフ値を早期像 1.85、後期像 1.6 としたとき、PD 診断の感度は 72.7%、77.3%、特異度は 90.0%、90.0%であったが、Yahr1&2 の早期軽症例での感度は 61.5%、69.2%と更に低い。黒質線条体系の変性指標 ¹¹C-CFT と心臓交感神経系の変性指標 H/M 比との間に相関はなく、両者は独立して進行すると考えられた。髄液 HVA および 5-HIAA 濃度の低下は PD では黒質線条体系の変性の良い指標となる。

A.研究目的

パーキンソン病(PD)診断において最も感度特異性が高い PET 診断を基準として、¹²³I-MIBG 心筋シンチ H/M 比と髄液 HVA、5-HIAA 濃度の PD 診断における有用性を検証する。

B.研究方法

臨床診断基準およびドパミン PET (¹¹C-CFT および ¹¹C-Raclopride PET) の所見を合わせて診断したパーキンソン病 (PD)22 例と、臨床的には parkinsonism を呈したが、臨床診断基準および PET 所見がパーキンソン病に合致しなかった症例 10 例 (MSA6 例、PSP3 例、薬剤性 1 例) に対し ¹²³I-MIBG 心筋シンチを行い、H/M 比による PD の診断感度、特異度を求めた。また、¹¹C-CFT の線条体取り込みと H/M 比との相関を検討した。PD 群の 16 例と non PD 群の 7 例では、髄液 HVA および 5-HIAA 濃度と ¹¹C-CFT の線条体取り込みとの相関を検討した。

C.研究結果

H/M 比カットオフ値を早期像 1.85、後期像 1.6 とし

たとき、PD 診断の感度は 72.7%、77.3%、特異度は 90.0%、90.0%であった。Yahr1&2 の早期軽症例での感度は 61.5%、69.2%と更に低い。PD 群では、¹¹C-CFT の線条体取り込みと早・後期像 H/M 比との間にはともに有意な相関関係を認めなかったが、髄液 HVA および 5-HIAA 濃度とはともに有意な相関関係(p<0.001)を認めた。

D.考察

黒質線条体系の変性と心臓交感神経系の変性は独立して進むと考えられる。

E.結論

¹²³I-MIBG 心筋シンチは PD 診断の特異性は高いが、特に早期軽症例での感度が低いことに留意を要する。髄液 HVA および 5-HIAA 濃度低下は PD における黒質線条体系の変性をよく反映する。

F.健康危険情報: 該当せず

G.研究発表

1. Hashimoto et al. NeuroReport 19:145-150, 2008
2. 石橋賢士ら、核医学 44(3): S249, 2007(抄録)

H.知的財産権の出願・登録状況: 該当せず

パーキンソン病ブレインリゾースの構築に関する研究班 (分担)研究報告書
パーキンソン病および関連疾患における脳脊髄液 HVA, 5HIAA と
MIBG 心筋シンチとの関連-その後の追跡結果

分担研究者：金丸和富¹⁾

協力研究者：小宮正¹⁾、山川通隆²⁾、

主任研究者：村山繁雄³⁾

1) 東京都老人医療センター神経内科、2) 同放射線科、3) 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク

研究趣旨

パーキンソン病 (PD) においては、MIBG 心筋シンチにおける H/M 比の低下や脳脊髄液 HVA, 5HIAA の低下がみられる。以前、PD および関連疾患 (発症早期例, PD Yahr II まで) における MIBG 心筋シンチと脳脊髄液 HVA, 5HIAA との相関について検討し、MIBG 心筋シンチの H/M 比と脳脊髄液 HVA, 5HIAA との間で関連は認めなかったと報告した。今回、それらの症例の追跡結果について検討した。その結果、MIBG 心筋シンチ H/M 比と CSF HVA の両者が低値の場合はレビー小体病 (PD, DLB) と診断して問題ないようである。しかし、両者が不一致 (どちらかが低値) である場合、PD やその他のパーキンソン関連疾患などの可能性があり総合的判断や経過観察を要する。

A.研究目的

以前、PD および関連疾患における比較的初期の症例について、脳脊髄液 HVA, 5HIAA と MIBG 心筋シンチとの相関について検討し、それぞれ関連がないことを報告した。今回、それらの症例を追跡した結果を報告し、発症初期におけるそれぞれの検査の有用性について検討した。

B.研究方法

対象は、抗パーキンソン剤を内服していない PD (Yahr II まで) および類縁疾患患者で両者の検査を 6 ヶ月以内に施行した 27 例 (79.0±6.3 歳。男 14 例、女 13 例)。MIBG 心筋シンチの早期像 H/M 比と HVA, 5HIAA の測定値との相関はなかった。

それらの症例の、その後の追跡結果についてわかる範囲で検討した。

(倫理面への配慮を含む)

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 (以下の 4 群に分けて検討)

1) MIBG 心筋シンチ早期像 H/M 比 (基準値 1.9 以上) と CSF HVA (基準値 20ng/ml 以上) がいずれも低値 (n=9) : その後の追跡により PD 2 例、レビー小体型認知症 (DLB) 疑い 2 例。2) H/M 比と CSF HVA が

いずれも正常の症例 (n=4) : 薬剤性パーキンソニズム (sulpiride による) 1 例、進行性核上性麻痺 (PSP) 疑い 1 例。3) H/M 比が低値で CSF HVA が正常範囲の症例 (n=6) : PD 1 例、多系統萎縮症 (MSA) 1 例、PSP 疑い 1 例、診断困難なパーキンソニズム 1 例、頚椎症の疑い 1 例。4) H/M 比が正常で CSF HVA 低値の症例 (n=8) : PD 2 例 (Yahr I, II), PSP 疑い 2 例、アルツハイマー病疑い 2 例。

D.考察および E.結論

MIBG 心筋シンチ H/M 比と CSF HVA の両者が低値の場合はレビー小体病 (PD, DLB) と診断して問題ないようである。しかし、両者が不一致 (どちらかが低値) である場合、PD やその他のパーキンソン関連疾患などの可能性があり総合的判断や経過観察を要する。

F.健康危険情報 なし

G.学会発表

金丸和富ら。レビー小体型認知症における脳脊髄液 HVA, 5HIAA 測定の意義 -剖検例を用いた検討。第 49 回日本老年医学会。札幌。2007. 6. 21。

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