

- 1) 東京都老人医療センター 放射線科、2) 同 剖検病理 3) 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク、4) 東京都老人医療センター神経内科、5) 帝京大学 放射線科

研究趣旨 (10~12 ポイント)

パーキンソン症候群の鑑別における、MRI 正中矢状断の有用性を検討した。対象は、神経病理学的に確定診断された、進行性核上性麻痺 (PSP) 13 例 (全例男性、平均 77.8 歳)、皮質基底核変性症 (CBD) 4 例 (女性 3、男性 1 例、平均 74.8 歳)、多系統萎縮症 (MSA) 2 例、(女性 1 例、男性 1 例、平均 72.3 歳)。後方視的に、MRI 正中矢状断で、中脳被蓋・橋面積を、後方視的に Oba らの方法に従い計測した。PSP 例で、中脳被蓋面積 57.6-93.2mm²、平均 70.8mm²であった。80mm²を越えた 3 例の臨床診断は、PSP ではなかった。CBD でも中脳被蓋面積 66 mm²、被蓋/橋面積比は平均 0.154 で、左右差ある皮質萎縮、FLAIR での前頭葉白質高信号が診断上有用と思われた。MSA は、正中矢状断測定値に大きな幅があったが、被蓋後外側の信号変化が診断に有用な情報を与えた。

A.研究目的

パーキンソン病関連疾患のルールアウトにおける、T1 強調正中矢状断像の有用性について、画像病理連関に基づいて検証する。

B.研究方法

対象は、病理学的に PSP と確定診断された 13 例。全例男性、平均 77.8 歳、疑いも含め臨床診断 PSP は 6 例。CBD は 4 例、女性 3、男性 1 例、平均 74.8 歳、MSA は 2 例、女性 1 例、男性 1 例、平均 72.3 歳。方法は後方視的に、MRI 正中矢状断での中脳被蓋面積を Oba らの方法で測定した。

C.研究結果

PSP では、中脳被蓋の面積、57.6-93.2mm²、平均 70.8 mm²で、80 mm²を越えた 3 例は、臨床診断も PSP は得られていない。CBD 症例でも中脳被蓋面積は平均 66 平方ミリ、被蓋/橋面積比は平均 0.154 であったが、左右差ある皮質萎縮、T2 強調画像、FLAIR で前頭葉白質の高信号が捉えられた。MSA は、正中矢状断測定値には大きな幅があったが、被蓋後外側の信号変化が診断に有用であった。PD/PDD/DLB は症例が少ないが、Oba らの正常対照と

のあいだには p<0.01 の有意差があった。

D.考察

正中矢状断における MRI での中脳被蓋面積測定は、臨床的 PSP 診断に有用であるが、中脳被蓋の高度萎縮が指摘できない少数例が存在する。CBD は、中脳被蓋面積低下、白質信号変化を見出すことが、診断に有用な情報を与える可能性がある。

E.結論

PD ブレインリゾースでの画像診断には、MRI 正中矢状断が必須である。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄：高齢者における画像診断 脳神経 MRI,CT。日独医報 2007; 52: 444-459

2.学会発表

第 48 回日本神経学会総会、2007 年 5 月、名古屋

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.その他 なし

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

協力研究者：小久保康昌¹⁾

分担研究者：石井賢二²⁾

主任研究者：村山繁雄³⁾

1) 三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻神経感覚医学講座神経病態内科学分野医学部神経内科学

2) 東京都老人総合研究所ポジットロン医学研究施設

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（10～12 ポイント）

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（Kii ALS/PDC）における、PET を用いたドパミン神経節前および節後機能評価を行った。対象は、紀伊半島多発地区出身の PDC 2 例（PDC#1: 64 歳男性、罹患歴 12 年。PDC# 2: 68 歳女性、罹患歴 7 年。）方法は、ドパミン神経節前機能評価に C-11 CFT、節後機能評価に C-11 Raclopride を用いて PET 検査を施行した。PDC #1,2 ともに、CFT の取り込みは線条体全般で両側とも高度に低下し、RAC では、CFT に比較して集積低下は軽度であった。紀伊 PDC では、ドパミン神経は節前機能優位に高度に低下している。

A～H（10～12 ポイント程度）

A. 研究目的

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（Kii ALS/PDC）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。

B. 研究方法

対象は、紀伊半島多発地区出身の PDC 2 例（PDC#1: 64 歳男性、罹患歴 12 年。PDC# 2: 68 歳女性、罹患歴 7 年。）方法は、ドパミン神経節前機能評価に C-11 CFT、節後機能評価に C-11 Raclopride を用いて PET 検査を施行した。（倫理面への配慮を含む）研究対象者は匿名化し、人権擁護上十分配慮した。

C. 研究結果

PDC #1 では、CFT の取り込みは線条体全般で両側とも高度に低下していた。一方、RAC では、CFT に比較して集積低下は軽度であった。PDC #2 では、CFT の取り込みは線条体全般で両側とも高度に低下していた。被殻後部で集積低下が強いが尾状核でも高度に低下していた。一方、RAC では、CFT に比較して集積低下は軽度であった。

D. 考察

CFT の高度低下は PDC の黒質変性と、RAC の相対的保持は病初期に L-DOPA が効果を示すことと関連するものと考えられた。RAC での相対的な機能保持にもかかわらず L-DOPA が早期に効果を失うことから、被殻以降の変性が生じているものと推察された。

E. 結論

紀伊 PDC では、ドパミン神経は節前機能優位に高度に低下している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Mimuro, et al. Acta Neuropathol 2007.

2. 学会発表

小久保康昌. 第 48 回 日本神経学会総会. 2007.

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

パーキンソン病の前頭葉機能評価

研究協力者：寺田達弘¹⁾、小尾智一¹⁾、宍戸丈郎¹⁾、杉浦明¹⁾、山崎公也¹⁾、溝口功一¹⁾、吉住美保²⁾

¹⁾ 所属：NHO 静岡てんかん・神経医療センター

²⁾ 所属：京都大学大学院 人間・環境学研究科 認知行動科学講座

研究趣旨

テスト式前頭葉機能検査である Frontal Assessment Battery (FAB) と、質問紙法で前頭葉機能由来の行動障害を評価する Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe) によりパーキンソン病 (PD) 患者の前頭葉機能を総合的に評価する。FAB は PD 群で健常群と比し有意に低下していた。PD 発症後の家族評価版 FrSBe の総得点は発症前の総得点と比べ有意に上昇していた。FAB と PD 発症後の FrSBe はともに UPDRSIII との間に有意な相関なし。両バッテリーは錐体外路症候に影響されずに PD の前頭葉機能障害を総合的に検出でき臨床的に有用である。

A. 研究目的

FAB は前頭葉機能を簡便に評価する認知機能検査である。しかし、FAB をはじめとしたテスト式神経心理学的検討のみでは社会的場面での行動障害の程度と乖離する場合があるため前頭葉機能由来の行動障害を外的な行動評価尺度により評価する FrSBe が開発された。パーキンソン病 (PD) 患者の前頭葉機能を FAB と家族評価版 FrSBe を用いて総合的に評価する。

B. 研究方法 (倫理面への配慮を含む)

対象は Hoehn & Yahr III 以下の PD 患者 47 例 (男性 22 例, 女性 25 例, 平均年齢 64.3 歳 \pm 9.4)。全例が MMSE24 点以上で、リバーミード行動記憶試験と SDS が正常で、DLB の診断基準に該当しない。PD 群に FAB を施行し年齢を一致させた健常群と比較した。PD 群の近親者に家族評価版 FrSBe を施行し PD 発症前と後の行動障害を比較検討した。FAB, FrSBe とも患者本人および家族に十分な説明の上同意を得た。

C. 研究結果

FAB の点数は PD 群で 12.7 \pm 2.4 (平均 \pm 標準偏差) で健常群の 14.7 \pm 1.3 点と比較して有意に点数が低下していた。サブテストでは語の流暢性、運動系列、葛藤指示、GO/NO/GO 課題で点数の低下が明らかであった。FAB と UPDRSIII の間に有意な相関を認めなかった。PD 発症後の家族評価版 FrSBe の総得点は

61.8 \pm 13.4 点で発症前の 48.3 \pm 10.3 点と比較して有意に上昇しており、下位尺度ではアパシー、脱抑制、実行機能で点数の上昇が明らかであった。発症後の FrSBe と UPDRSIII の間に有意な相関は無かった。

D. 考察

FAB はパーキンソニズムの影響を受けず前頭葉機能障害を検出できると考えられた。FAB のサブテストの結果は、これまで報告されてきた PD における前頭葉機能障害の特徴と一致していた。FrSBe もまたパーキンソニズムに影響されずに行動障害を検出でき、PD の運動症状の出現後に行動障害が発現または進行することが示唆された。

E. 結論

PD の前頭葉機能障害は、Hoehn & Yahr III の重症度までは FAB と FrSBe を施行することにより総合的に判定でき、より生活の質を高める治療を行う上で有用。

F. 健康危険情報なし

G. 研究発表

1. 論文発表なし

2. 学会発表なし

H. 知的財産権の出願・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

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

協力研究者：上坂 義和¹⁾、○代田 悠一郎¹⁾、小出 百合¹⁾、黒野 裕子¹⁾、竹内 壮介¹⁾、
山寺 みさき^{2) 3)}、飯塚 利彦²⁾、望月 眞²⁾、遠藤 久子²⁾、
主任研究者：村山 繁雄³⁾

1) 国立国際医療センター神経内科

2) 同 検査部臨床病理

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

パーキンソニズムを呈する疾患の発症早期における正確な診断は困難であり、その臨床像と剖検所見との対応も明確でない点が多い。今回我々は、パーキンソニズムの症例について短期での精査入院を行い、システムティックに精査を行うことで早期診断することを目指し、またそのデータを蓄積した。また、開頭剖検例につき網羅的に検索することで、更なるデータ蓄積に努めた。

A.研究目的

パーキンソニズムの早期における正確な診断は困難であるため、短期入院で各種検査を施行しデータを蓄積した。また開頭剖検例全例に関して老年性変化・レビー小体関連病理の網羅的検索を行った。

B.研究方法

パーキンソン症候群を呈する症例につき、短期入院(5-10日間程度)で検査を行った。UPDRSなどの身体所見に加え、頭部MRI・MRA、MIBG心筋シンチグラフィ、発汗テスト(ラップフィルム法)、tilt試験、心電図CV-RR、髄液バイオマーカー(タウ、リン酸化タウ、アミロイドβ、HVA、5-HIAA)、L-dopa静注試験、高次機能評価(HDS-R、MMSE、リバーミード行動記憶検査)を標準とし、症例に応じて適宜取捨選択した。また当院で開頭剖検の同意が得られた症例全例に関して、国際的な基準に基づきアルツハイマー病(AD)やレビー小体関連病理のステージングが可能となるように検索を行った。

C.研究結果

2007年1月より12月までの1年間に、5例の精査入院があり臨床診断はいずれもパーキンソン病であった。他に2006年に当院で精査入院を経験した症例が再入院しており、精査入院の結果を生かした検査計画・治療方針の決定が行えた。一方、同時期に41例の開頭剖検があったが、明らかなパーキンソニズムを呈する症例はなかった。レビー小体は、2例で認められた。一例は正常圧水頭症疑い例で迷走神経背側核・青斑核・辺縁系などに出現していたものの、黒質での変化は乏しかった。もう一例は生前に

ADと臨床診断され、病理学的に確認された一例であり、扁桃核にレビー小体を認めた。

D.考察

精査入院例に関しては、短期間でより詳細なデータを収集することは治療上も病診連携上も有用であったと考えられた。正常圧水頭症疑い例でのレビー小体の分布は、臨床的に筋強剛や振戦などを欠くこととの関連が考えられた。AD症例における扁桃核のレビー小体に関してはその意義が定まっていない部分もあり、症例の蓄積が重要と考えられた。

E.結論

初期診断が困難であり経過も年単位にわたるパーキンソニズム症例においては、早期に短期間の精査入院を行い検査データを蓄積することがさまざまな点で有用であると考えられた。また、これら臨床診断の精度を向上させるためにも、連続開頭剖検症例の蓄積が必要であると考えられた。

F.健康危険情報

特記事項なし

G.研究発表

1.論文発表 特になし

2.学会発表 特になし

H.知的財産権の出願・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

東京大学におけるパーキンソン病ブレインリゾース

協力研究者：清水 潤¹⁾、○松本ルミネ¹⁾

1) 東京大学医学部附属病院神経内科

研究趣旨

本年度当科に入院したパーキンソン病症例について、ブレインリゾースネットワークのデータベースに登録し、臨床情報の蓄積・分析を行った。家族歴があり、遺伝性PDの疑われる症例ではすべて心筋 MIBG シンチにおける H/M 比が低下していた。

A.研究目的

パーキンソン病 (PD) 症例の診断、評価、治療において重要な臨床情報をデータベースに登録し、臨床的特徴を明らかにする。

B.研究方法

(倫理面への配慮を含む)

2007年1月～12月に当科に入院したパーキンソン病患者の臨床情報を、ブレインリゾースネットワークのデータベースに登録し、臨床的特徴を分析した。

C.研究結果

該当症例数は10例（男性7例、女性3例）、年齢は30～79(平均60.8)歳、経過年数1～33(平均13.6)年であった。Hoehn & Yahr ステージは2.5～5(平均3.7)、初発症状は振戦4例、動作緩慢5例、筋強剛1例、入院目的の内訳は、精査：4例、DBS 適応判断：2例、服薬調整：1例、肺炎の加療：3例であった。10例中4例で家族歴を認め、うち2例は若年発症（19歳、33歳）であり、遺伝子解析において、parkin 遺伝子の異常が明らかになった。心筋 MIBG シンチにおける H/M 比は、(当院カットオフ値 早期 2.2/後期 2.4)、家族歴のある4例ではいずれも正常であった。一方、家族歴がなく、特発性 PD と考えられる症例では全例低下していた。

D.考察

心筋 MIBG シンチグラフィーは、特発性 PD において低下することが知られている。遺伝性 PD にお

いては、Lewy body negative の場合には低下しないとの報告がある。Quattrone らによる遺伝性 PD14 例の報告においては、H/M 比は低下、正常いずれをも呈し、同じ遺伝子異常の患者間においても一定の傾向はみられなかった。

E.結論

遺伝性 PD における H/M 比に関してはまだ報告が少なく、また特発性 PD と同様、経過年数により低下してくる可能性もあり、今後の症例の蓄積および経時的変化の観察が重要である。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表 なし

2.学会発表 なし

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

1.特許取得 なし

2.実用新案登録 なし

3.その他 なし

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

協力研究者：今福一郎¹⁾、○関恒慶¹⁾、五十川孝志¹⁾、足立正²⁾

主任研究者：村山繁雄²⁾

1) 横浜労災病院神経内科、2) 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク

研究趣旨

本年度パーキンソン病ブレインリゾースに、PDD 1 例、DLBD 1 例が追加された。一例は典型例だが、他一例はLBPAFで発症、DLBが続発、PDが最後に出現し、進行性前頭側頭型脳萎縮をきたした。神経病理学的には、萎縮部位の α シヌクレイン沈着は高度であった。

A. 研究目的

レビー小体 (LB) 病 (LBD) は、パーキンソン病 (PD)、LB 型認知症 (DLB)、LB 型進行性自律神経不全症 (PAF) の総称であるが、病理学的確定診断例の検討は重要である。今回、当院における LBD 確実例を、2007 年追加剖検例とあわせて報告する。

B. 研究方法

当院における連続開頭剖検例中の、PD/DLB/LBPAF 全例の特徴を、入院/外来カルテ、ブレインカッティング時の臨床要約、CT/MRI/SPECT 画像より確認した。本研究では、PD で一定期間経過後認知症を呈した例を認知症を伴う PD (PDD)、当初より認知障害、幻覚等の精神症状が問題となった例を DLB と診断し、いわゆる 1 年ルールには従わなかった。

C. 研究結果

本年度当施設全剖検例 28 例中開頭は 9 症例 (32%) であった。開頭剖検 9 例中 4 例が神経内科症例であり、うち 2 例が PD であった。蓄積 PD 19 例中 9 例が臨床的突然死であり、4 例が病理学的検討でも死因不明であった。認知症は PD 19 例中 15 例に認め、抗コリン薬を内服しているのは 7 例であった。認知症を認めない 3 例のうち、1 例は軽度認知障害に該当した。残りの認知症のない 2 例は Yahr3 で心疾患で死亡し、抗コリン薬を内服していた。1 名の認知症の有無は不明だった。安静時振戦のない PD は 15 例中 2 例であった。安静時振戦と筋強剛の左右はよく一致していた。認知症を認めた PD 15 例中、経過が判明している 13 例のパーキンソン症状の初発から認知症の発現までは平均 7.3

年であった。画像では PD で前頭側頭型、前頭側頭型脳萎縮、脳血流低下であった。本年度追加の 1 例は自律神経障害で発症し、臨床経過上主に画像所見より、PD に前頭側頭型認知症の合併が疑われた。病理学的にはび慢性レビー小体病のかたちをとり、特に新皮質の α シヌクレイノパチーが高度で、萎縮部位と一致した。Alzheimer 病変化は、老人斑ステージ C、神経原線維変化ステージ III であった。

D. 考察

本年新規追加例の一例は、いわゆる DLB common form に分類されるが、晩期に皮質萎縮が進行したのは、 α シヌクレイノパチーの進行の反映と判断した。

E. 結論

当院で病理学的に確定診断されたレビー小体病 21 例を報告した。本年 PDD 1 例、DLBD 1 例が追加された。一例は典型例だが、他一例は LBPAF で発症、DLB が続発、PD が最後に出現し、 α シヌクレイン沈着が、前頭側頭型の進行性皮質脳萎縮をきたした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・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

II. 分担研究報告書

嗅球リゾースの構築と、嗅球の Lewy 小体病理における意義

分担研究者：齊藤 祐子（東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク）

（東京都老人医療センター 剖検病理科）

協力研究者：○仙石 鍊平（東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク）

池村 雅子（同上）

初田 裕幸（同上）

崎山 快夫（同上）

望月 秀樹（順天堂大学 脳神経内科）

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）

研究要旨

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。さらにヒト老化における嗅球病理の位置づけについて、主に Lewy 小体病理に焦点をあて検討した。高齢者総合病院連続剖検 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）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ブロックとして資源構築を行った。パラフィン切片を用い、抗リン酸化 α シヌクレイン (psyn)、抗チロシン水酸化酵素 (TH) 抗体に加え、抗リン酸化タウ、抗 β アミロイド蛋白抗体免疫染色を行った。これら嗅球と他の中枢神経系部位と自律神経系の代表臓器である副腎とを対比した。対象 320 例中、中枢神経系に Lewy 小体病理を認めたのは 102 例 (31.9%) で、うち嗅球に Lewy 小体病理を認めた症例は 85 例 (26.6%、102 例中 83.3%) であった。Lewy 小体による神経変性を呈する 35 例全例において、嗅球に Lewy 小体病変を認めた。嗅球における Lewy 小体病理の分布を、二次嗅覚構造 (SOS) (房飾細胞・僧帽細胞・顆粒細胞・傍系球体細胞) と三次嗅覚構造である前嗅核 (AON) に分けて評価したところ、SOS のみ陽性 14 例、AON のみ陽性 2 例、両者陽性 69 例であった。Lewy 小体型認知症改訂版病理に準じ、SOS、AON の病変を半定量化したところ、AON 優位の症例は、アルツハイマー病 (AD) 病理の合併を高度に認めた。全身の中で、嗅球にのみ抗 psyn 抗体陽性細胞質内凝集体を認める例が 5 例 (1.6%) あり、3 例は AD 病理を合併、他の 2 例は純粋例であった。抗 TH 抗体細胞体陽性所見は主に傍系球体細胞に認め、 α シヌクレインとの共存は低頻度であった。本研究により、ヒト老化において、嗅球は最初に Lewy 小体が出現する部位の一つであること、嗅球における Lewy 小体病理は、二次嗅覚構造から三次嗅覚構造へ進展するが、合併する AD 病理の影響を受けること、TH 陽性細胞の変性の関与は少ないことが、明らかとなった。蓄積嗅球資源は、今後の神経科学の発展への貢献が期待される。

A. 研究目的

嗅覚は知覚の中でも生命活動と極めて密接に

関係していると考えられており、知覚受容体をコードする遺伝子は、マウスでは 1,000 以上[1, 2]、ヒトでも数百に及ぶことが判明している[3]。従って、嗅覚処理系である嗅球に関しても、古くから神経科学領域で注目されてきた。

精神科領域特に、統合失調症で嗅覚障害が指摘され長らく研究されてきた[4-7]。統合失調症においては、嗅球の Volume loss との関連が指摘されている[8]。神経内科領域でも、AD[9]、Lewy 小体病（以下 LBD、PD、認知症を伴う PD (PDD) / Lewy 小体型認知症 (DLB) の総称）において、病初期より嗅覚障害が生じる[9-12]ことが確認され、進行性核上性麻痺 (PSP) との鑑別[13]に嗅覚テストが有用との報告がある。

また、嗅球は神経再生の観点からも注目されている。Curtis ら[14]は、bromodeoxyurisin (BUDR) 死亡直前投与ヒト死後脳において、陽性細胞が subventricular zone から嗅球へ至り存在することから、rodent で示されていたことと同様のことがヒトでも起こっていることを明らかにした。また、Huisman ら[15]は、PD において、嗅球で TH 陽性細胞がむしろ増加していることを、神経再生との点で報告している。

嗅覚系の解剖[16-18]は、鼻腔上部かつ後部の小部分を占める黄褐色の特殊な上皮が嗅粘膜であり、この中に嗅覚受容器が存在する。嗅覚受容細胞は双極ニューロンで、特殊な樹状突起を粘膜表面に伸ばし、先端は嗅小胞という膨大部を形成し終わる。この嗅小胞から数本の毛状の運動毛が表面の粘膜内に伸び、この線毛の細胞膜ににおいの分子を感知する受容器がある。繊細な無髄の中枢性突起が嗅糸を形成し篩骨篩板の篩骨孔を通して鼻腔から嗅球腹側部へ至る。篩骨篩板上に載っている平たい楕円形の形態をもつものが嗅球であり、嗅神経の大部分の繊維は嗅球の前端部に入る。嗅球は、外側より嗅神経層 (olfactory nerve layer)、嗅神経が僧帽細胞や房飾細胞の先端樹状突起とシナプスを形成する嗅糸球体 (glomerular layer) が存在しその周

囲に傍糸球体細胞が存在する、その外層に房飾細胞や僧帽細胞の樹状突起が存在する外叢状層 (external plexiform layer)、僧帽細胞層 (mitral cell layer)、僧帽細胞の軸索を通る内叢状層 (internal plexiform layer)、さらに深層に顆粒細胞よりなる顆粒細胞層 (granule cell layer) がある (FIGURE 1)。これらは二次嗅覚構造と総称される。また、嗅球の尾方には比較的中型の細胞集団よりなる前嗅核 (anterior olfactory nucleus) が存在し、二次嗅覚内の調節に関与しており、三次嗅覚構造と呼ばれる。

近年の形態画像の進化に伴い、AD 患者では嗅球の萎縮を来すことが MRI で確認[19]されており、PD においても試み[20]がなされている。

Kosaka ついで Braak らは、延髄・青斑核・中脳を上行する Lewy 小体ステージ分類を提唱した[21, 22]。Braak らはさらに、嗅球から扁桃核に至る伸展を報告[23]したが、このふたつの伸展経路の相互関係についての詳しい言及はない。さらに Braak らは、この伸展分類に認知症例を除外しており、高齢者全体を代表とした対象ではない点に問題が残る。

我々は、Braak らが神経原線維変化のステージ分類[24]で行ったように、高齢者連続剖検例を対象に、嗅球を含めた中枢神経系並びに末梢自律神経系を網羅的に検索することで、ヒト変性型老化における嗅球の位置づけを、特に LBD との関連で明らかにすることを試みたので報告する。

B. 研究方法

1. 症例

東京都老人医療センターで 2003 年 3 月から 2006 年 12 月までに得られた高齢者連続開頭剖検 337 例中、嗅球が前嗅核を含め完全な状態で検索可能であった 320 例 (95.0%) を対象とした。当施設は、地域一般開業医と連携をとり、24 時間体制で医療サービスを行っている、地域密着型の高齢者専門総合救急病院である。

男性 180 例, 女性 140 例, 平均 81.5±8.5 歳 (年齢幅 52~104 歳). 死後時間は, 平均 12 時間 33 分 (52 分~70 時間 10 分) であった.

2. 検索部位

嗅球は剖検時両側採取し、凍結半脳側の嗅球を 4%パラフォルムアルデヒドで 48 時間固定後、正中矢状断で 2 分 (FIGURE 1) した. 一方をパラフィン包埋し、6µm 厚連続切片を作成し、本研究に用いた. 残った半分は、20%砂糖添加リン酸バッファーに入れ、4℃で保存、さらなる組織学的検索のため、保存した. 対側の嗅球は tissue compound 内に入れ迅速凍結し、凍結組織を用いた分子遺伝学的検索のため保存した.

嗅球の採取に引き続き、脳を矢状断で 2 分し、神経病理学的所見により乏しい半脳 (原則として右半球) を肉眼観察後 7mm でスライスし、前頭・側頭・後頭極、扁桃核後方・嗅内野・前方海馬、後方海馬、中脳尾側を 4%パラフォルムに採取、残りを生化学的・遺伝子学的検索のために迅速凍結した. 残りの半分を、20%中性緩衝ホルマリンで 7-13 日固定後、DLB コンセンサスガイドライン推奨部位[25], Braak らの Lewy 小体病期分類での推奨部位[22], CERAD (Consortium to establish registry for Alzheimer disease) 推奨部位[26], 進行性核上性麻痺診断推奨部位[27], Braak らの AD 病理ステージ分類必須部位[24, 28]を網羅するかたちで、既報告通り[29]パラフィン包埋し、6µm 厚連続切片を作成した.

また、Lewy 小体病変の検索において、末梢自律神経系を代表する副腎[30]を検索に加えた.

3. 神経病理

全部位について、ヘマトキシリン・エオジン染色 (H&E 染色), Klüver-Barrera 染色 (KB 染色) を通常染色とした. 改良型メセナミン鍍銀染色[31], Gallyas-Braak 鍍銀染色[32]を前方海馬・扁桃核に、コンゴレッド染色を後頭葉に、elastica Masson trichrome 染色を基底核に加えた.

免疫組織学的には、一次抗体として、抗リン

酸化 α シヌクレイン (psyn)[monoclonal, psyn#64[33] and polyclonal, Pser129[34]、抗リン酸化タウ (ptau) (AT8, monoclonal, Innogenetics, Temse, Belgium), 抗 β アミロイド蛋白 (Aβ) 11-28 (12B2, monoclonal, IBL, Maebashi, Japan), 抗ユビキチン (polyclonal, DAKO, Glostrup, Denmark), 抗 tyrosine hydroxylase (anti-TH, monoclonal, Calbiochem-Novabiochem Corporation, Darmstadt, Germany) (anti-TH, monoclonal, ImmunoStar, Wisconsin, USA) を採用し、Ventana 20 NX autostainer (Ventana, Tucson, AZ)[35]を用いた.

4. Lewy 小体病理の評価

4.1. 検索法

一次スクリーニングとして、嗅球に加え、両側副腎[30]、延髄、青斑核レベルでの橋上部、中脳、扁桃核を、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色で評価した. 上記検索部位のいずれかで陽性所見が得られた場合には、第 1 回 DLB コンセンサスガイドライン (CGDLB) による Lewy 小体スコア[25]決定の必須部位である、前帯状回、嗅内野皮質、第 2 前頭回、第 2 側頭回、頭頂間溝を含む頭頂葉を、抗ユビキチン、抗 psyn 抗体免疫染色で評価した. さらに第 3 回 CGDLB における Lewy 小体ステージ[36]のため、Meynert 基底核を評価した. さらに認知症との関係が注目されている海馬 CA2, 3[37]についても同様に評価した. 交感神経節前線維として、胸髄中間外側核[38]を検索に加えた. また、Braak の Lewy 小体ステージ分類[22]ステージ VI の評価のために必要な中心前回を含めた.

4.2. 嗅球以外の中枢神経系ステージ分類

Lewy 小体のステージ分類としては、高齢者ブレインバンク (BBAR) 中枢神経系 Lewy 小体ステージ分類[29, 33]を、一部改良し[30]用いた.

ステージ 0: 明らかな psyn 抗体免疫染色陰性; 0.5: 中枢神経系のいずれかの部位に psyn#64 免疫染色陽性 Lewy neurites 又は dots を認めるか、

細胞質内びまん性弱陽性所見を認めるが、細胞質内局所凝集の所見を認めない；ステージ I：Lewy 小体ないし psyn#64 陽性細胞内凝集所見をみるが、黒質・青斑核の脱色素を認めない（偶発性 Lewy 小体病）；ステージ II：Lewy 小体の出現と黒質・青斑核の脱色素を認める。黒質が他病変で侵されている場合、Lewy 小体のみが出現している部位（一般には迷走神経背側核）に、明らかな細胞脱落の所見を認めるが、Lewy 小体病理に起因したと考えられる、パーキンソン症状ないし認知症の症状記載を認めない（発症前 Lewy 小体病）；ステージ III：認知症を伴わない PD；ステージ IV：認知症を伴う PD (PDD) と DLB で、Lewy スコア・Lewy ステージが移行型（辺縁系）のもの；ステージ V：PDD と DLB で、Lewy スコア・Lewy ステージが新皮質型（びまん型）を満たすものとした。

PDD と DLB の区別は、いわゆる「1 年ルール」に基づいた[25]。

ステージ II, III の例は、Lewy 小体スコア、Lewy 小体ステージにより、脳幹型 (B)、移行型 (T)、新皮質型 (N) に分類した。ステージ 0.5 と I の早期例は、Lewy 小体病理の出現が軽度であるので、Lewy 小体スコアでの数による評価ではなく、Lewy 小体病変の拡がりにより、脳幹型 (B)、移行型 (T)、新皮質型 (N) に分類した。また、これらの進展パターンにあてはまらず、扁桃核に強調される陽性所見を認める型を、扁桃核亜型 (A) [39]と分類した。

後述の如く、高齢者ブレインバンクには、軽度認知障害 (MCI) 及び認知症合併例が対象症例数の 6 割に及ぶため、Braak らの Lewy 小体ステージ分類[22]は PD 例以外は適用外となるが、ステージ分類に含めた。

4.3. 嗅球のステージ分類

解剖学的部位として、房飾細胞・顆粒細胞・僧帽細胞及び傍糸球体神経細胞よりなる二次嗅覚構造と (secondary olfactory structure: SOS)、前嗅核 (anterior olfactory nucleus: AON) よりなる

三次嗅覚構造を区別して検索した。第 3 回 CGDLB の評価基準[36]に従い、以下のステージ分類を採用した。0: psyn#64 免疫染色陰性；1: psyn#64 抗体免疫染色陽性の dot, neurite を認めるが、明らかな Lewy 小体、神経細胞質内 α シヌクレイン凝集を認めないもの、2: 高倍率 (x20) で明らかな Lewy 小体、神経細胞質内 α シヌクレイン凝集を 1 個以上認めるもの；3: 低倍率 (x10) で神経細胞質内 α シヌクレイン凝集または明らかな Lewy 小体を 4 個以上認めるもの；4: 無数の dot, neurite を認め、多数の神経細胞質内 α シヌクレイン凝集や Lewy 小体により瀰漫性陽性所見を呈するもの。ステージ 4 は AON にしか認められなかったので、一部の統計的検討では AON は、3+4 を合わせるかたちとした。

4.4. Lewy 小体病理以外の他の老年性変化

ステージ分類として、神経原線維変化 (NFT) は Braak 分類を用い 7 段階に、老人斑 (SP) は Braak 分類で 4 段階に[24]、嗜銀顆粒は高齢者ブレインバンク (BBAR) 分類で[40] 4 段階で評価した。

AD の診断には、臨床的に認知症の記載と Braak NFT ステージ IV 以上と SP Stage C [41]、嗜銀性顆粒認知症、神経原線維変化優位型認知症の診断は Jellinger の定義[42, 43]に、脳血管性認知症の診断は、NINDS-AIREN criteria[44]に、進行性核上性麻痺の診断は、NINDS diagnostic criteria[45]にそれぞれ従った。

また、Braak NFT ステージ、Braak SP ステージを TABLE 1 のごとく、SP ステージ 0 または A、NFT ステージ III 未満を Mild Senile Change (MSC)、SP ステージ 0 または A、NFT ステージ III 以上を Neurofibrillary Tangle Change (NFTC)、SP ステージ B 以上、NFT ステージ III 未満を Predominant Senile plaque Change (PSC)、SP ステージ B 以上、NFT ステージ III 以上を Alzheimer's Disease Change (ADC) の 4 群に分けて[46]嗅球 Lewy 小体病理と比較した。

嗅球に関しては、SOS と AON に分け、NFT に関しては Tsuboi ら[47]の分類を、老人斑に関しては、0: 陰性、1: 極小陽性、2: びまん性老人斑を認めるという分類を採用した。

4.5. 二重染色による検討

抗 psyn ポリクローナル抗体 (Pser129) と抗 TH モノクローナル抗体を用い、二次抗体として Alexa488 (mouse)と Alexa546 (rabbit)を使用した蛍光抗体二重免疫染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡 (LSM5, PASCAL, Zeiss, Jena, Germany) で観察した。

また、psyn#64 と、抗リン酸化タウポリクローナル抗体(AP422, 井原康夫博士供与) [48]を用い、同様に共焦点レーザー顕微鏡で観察した。

5. 臨床情報の収集

病歴 (医師記録・看護記録) より、パーキンソン症状・認知症の有無を抽出した。認知機能の評価に関しては、Mini-Mental State Examination (MMSE)[49]、改訂長谷川式認知スケール[50]と、Instrumental Activities of Daily Living (IADL)[51]を参考にし、後方視的に Clinical Dementia Rating (CDR)[52]を、二人の神経内科専門医が独立に決定した。評価の異なる際は、主治医ないしは主たる介護者より情報を得ることで、評価を一致させた。パーキンソン症状に関しては、寡動、(安静時)振戦、筋固縮、姿勢反射障害の主要4徴のうち2つ以上を認めたものを「パーキンソン症状あり」として抽出した。また、ADの臨床診断は、National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke/ Alzheimer's Disease and Related Disorders Association [53]によった。これらの評価を、第三評価者として学位取得申請者が最終的に再評価を行い決定した。

6. 統計学的解析

同一症例での嗅球における陽性部位の比較に対して、Wilcoxonの順位和検定を使用した。また、対象症例全例における嗅球の陽性部位の比較については、Yatesの補正による χ^2 乗検定を

行い、さらに McNemar 検定を行った。平均死亡時年齢の比較には、Mann-Whitney 検定を行った。有意差は $p < 0.05$ で有意とした。統計処理には、統計ソフト“SPSS 15.0J”を用いた。

C. 研究結果

1. 臨床情報

320 連続剖検例において、臨床的にパーキンソン症状が捉えられていたのは47例であった。また、CDRを後方視的に評価可能だったのは、320 連続剖検例中、251 例であり、それぞれ、CDR 0 95 例、CDR 0.5 41 例、CDR 1 31 例、CDR 2 15 例、CDR 3 69 例であった。評価可能であった症例中 CDR 0.5 以上の占める割合は、62.2%にも及んだ。

2. 中枢神経系での Lewy 小体病理の評価

対象 320 例を BBAR Lewy 小体ステージ[29, 30, 33]を用いて嗅球を加えずに分類すると、ステージ 0 が 218 例、ステージ 0.5 が 30 例、ステージ I が 37 例、ステージ II は 8 例、ステージ III は 2 例、ステージ IV は 11 例、ステージ V は 14 例であった (TABLE 2)。亜型分類別では、0.5B 8 例、0.5T 8 例、0.5A 14 例、IB 16 例、IT 14 例、IA 7 例、IIB 3 例、IIT 4 例、IIA 1 例であった。ステージ IV のうちわけとして、PDD 移行型 (PDDT) が 4 例、DLB 移行型 (DLBT) が 7 例 (うち、5 例がパーキンソン症状を伴っており、2 例にはパーキンソン症状を認めなかった)、ステージ V のうちわけは、PDD 新皮質型 (PDDN) 2 例、DLB 新皮質型 (DLBN) が 12 例 (うち、3 例がパーキンソン症状を伴い、9 例は伴っていなかった) であった。

3. 嗅球の Lewy 小体病理の評価

3.1. 嗅球の Lewy 小体病理出現部位

嗅球に Lewy 小体病理を認めた症例は 320 例中、85 例 (26.6%) であった。SOS の各種細胞での抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色での陽性所見は (FIGURE 1) 頻度としては、僧帽細胞が最も高く、顆粒細胞、房飾細胞、傍糸球

体細胞の順の印象であった。嗅球における Lewy 小体は、既報の如く[11]、皮質型 Lewy 小体の形態をとることが多く、まれに halo を伴うような脳幹型の Lewy 小体も認めた。

Lewy 小体病理が陽性となる症例中、3 次嗅覚構造である AON に高度に陽性所見を呈する例 (FIGURE 2A) と、AON の Lewy 小体病理は極軽度で、むしろ 2 次嗅覚構造である房飾細胞、僧帽細胞、顆粒細胞層に強く陽性所見を認める症例 (FIGURE 2E) が存在することが明らかとなった。

嗅球の Lewy 小体病理出現症例数を SOS、AON 別に検討すると、SOS のみに陽性所見を認める症例が 14 例、AON に陽性所見を認める例は 2 例のみで、これらは AON 神経細胞質内に極軽度の顆粒状の陽性所見を認めるのみで、両例とも AD を合併していた。統計学的に SOS と AON とでは、有意差 (Yates の補正による χ^2 乗検定で 2 群間に有意差あり ($p < 0.001$), McNemar 検定: 有意差あり ($p = 0.004$)) を認めた (TABLE 3)。

3.2. 嗅球の Lewy 小体病理と中枢神経系 Lewy 小体ステージ (BBAR Lewy 小体ステージ) との比較

嗅球の Lewy 小体病理と嗅球を除いた BBAR Lewy 小体ステージとの比較を TABLE 2, FIGURE 3 に示す。亜型を含めた中枢神経 Lewy 小体各ステージにおける嗅球の Lewy 小体病理陽性率は、ステージ 0 では 0 例 (0%), ステージ 0.5 では 17 例 (56.7%) でその内訳は: 0.5B 3 例 (37.5%), 0.5T 5 例 (62.5%), 0.5A 9 例 (64.3%) であった。ステージ I では 33 例 (89.2%) でその内訳は: IB 13 例 (81.3%), IT 13 例 (92.9%), IA 7 例 (100%) であった。ステージ II 以上では全例に嗅球に Lewy 小体病理の出現を認めた (TABLE 2, FIGURE 3)。

BBAR Lewy 小体ステージ II 以上の症例 (35 例) の demography を TABLE 4 に示す。ステージ II 以上で嗅球に Lewy 小体病理を認めた症例

は 35 例存在し、うち副腎にも Lewy 小体病理を認めた症例は、31 例 (88.6%) であった。嗅球に Lewy 小体病理を認めたが、副腎には認めなかった 4 例は、副腎陽性例と比較して SOS への Lewy 小体病理の出現は有意差 ($p = 0.029$) を持って強く、AON への出現も強い傾向 ($p = 0.054$) を示し、4 例全例に AD 病理を合併していた。

BBAR Lewy 小体ステージ I 脳幹型 (B) では AON と SOS とで有意差を認め (Wilcoxon の順位和検定: $p = 0.004$) たが、移行型 (T) ($p = 0.480$), 扁桃核亜型 (A) ($p = 0.125$) では有意差は認めなかった (TABLE 2)。

ステージ III 以上 (PD/ PDD/ DLB) の全例で、AON に明らかな Lewy 小体型封入体を認めた。ステージ V ではステージ IV に比して AON への病変の出現率が高くなることが示された (Wilcoxon の順位和検定: $p = 0.00394$) (TABLE 2)。なお、ステージ IV では 11 例中 1 例に AD 病理を合併しているのに対し、ステージ V では、14 例中 5 例に AD 病理を合併していた (TABLE 4)。AD 病変合併例は全て AON ステージ 4 で、Lewy 小体病理単独の場合は AON ステージ 2、3 が存在していた。

3.3. 嗅球の Lewy 小体病理とアルツハイマー病との関係

前述の 4 分類の症例数は、TABLE 1 の如く、MSC が 171 例、NFTC が 34 例、PSC が 51 例、ADC が 64 例であった。嗅球の SOS、AON 各ステージと 4 群とで比較した結果を TABLE 5 に示す。SOS、AON とともに MSC、NFTC 間で有意差は認めなかったが、MSC と PSC、MSC と ADC 間では両者ともに有意差 (SOS: MSC・PSC 間 $p = 0.006$, MSC・ADC 間 $p < 0.001$, AON: MSC・PSC 間 $p = 0.004$, MSC・ADC 間 $p < 0.001$) を認めた。また、NFTC と ADC 間においては、AON では、有意差 ($p = 0.048$) を認めたが、SOS では有意差は得られなかった。

3.4. 嗅球の Lewy 小体病理と死亡時年齢との関係

死亡時年代別に中枢神経系での Lewy 小体病理陽性率と、嗅球単独での Lewy 小体病理陽性率との関係を FIGURE 4 に示す。嗅球の Lewy 小体病理出現率は、死亡時年齢が上昇するとともに上昇し、平均死亡時年齢も有意に高い ($p=0.014$)。中枢神経系 Lewy 小体病理例における嗅球の Lewy 小体病理陽性率も、70 歳代は 73% (22/30), 80 歳代は 87% (34/39), 90 歳代では 93% (25/27) と高齢になるほど陽性率が高くなる傾向を示した。

なお、性差においては、明らかな有意差は認めなかった。

3.5. 全身において嗅球にのみ細胞質内 α シヌクレイン凝集を認めた症例群

BBAR Lewy 小体ステージ (嗅球を除く) 0.5 の症例中、神経細胞質内に凝集する封入体を全身において嗅球にのみ認める例を、5 例 (1.6%) 認めた。これら 5 例の Demography を TABLE 6 に示す。Case 36 は、他の老年性変化を全く伴っていない純粋 LBD 症例であった。Figure 5 に示すように嗅球では、SOS に psyn#64 で陽性の構造物を多数認め (FIGURE 5-A)、明らかな LB を SOS に認める (FIGURE 5-a, b)。AON にはわずかに psyn#64 陽性の dot を認めるのみである。一方、嗅球を除いた他の部位においては、青斑核 (FIGURE 5-B)、黒質、扁桃核 (FIGURE 5-C)、海馬 CA2 (FIGURE 5-D) で極少量の psyn 陽性構造物を認めるのみであった。これら 5 例は、男性 3 例、女性 2 例であり、平均死亡年齢は、79 歳であった。5 例全例において、自律神経系を代表とする副腎には Lewy 小体病理を全く認めなかった。これら 5 例中、3 例には、明らかな AD 病変を伴っており、残りの 2 例は軽度の老年性変化 (Lewy 小体病理除く) しか合併しておらず、背景病理として他の有意な認知症関連病理を伴わない群 (Case 36, 37) と、背景病理として AD 病理 (全例 Braak SP ステージ C, Braak NFT ステージ IV 以上) を合併している群 (Case 38-40) に分類された。

後者の群において、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色、抗リン酸化タウ抗体免疫染色の 2 重染色、共焦点レーザー顕微鏡での観察 (FIGURE 6 A, B, C) で神経細胞内での両者の共存を 3 例全例で認めた。

3.6. 抗 Tyrosine hydroxylase 抗体陽性細胞と抗リン酸化 α シヌクレイン抗体陽性細胞の比較

抗 Tyrosine hydroxylase 抗体 (TH) 免疫染色での陽性細胞出現部位は、糸球体の周囲に存在する傍糸球体細胞がほとんどであり、極少数ながら、顆粒細胞や stratum album にも認められ、既報 [54] 通りであった。抗リン酸化 α シヌクレイン抗体 (psyn) 免疫染色での陽性細胞は、これら TH 陽性細胞よりも内側に存在する細胞であり、TH 陽性細胞と psyn 陽性細胞とでは、病期によらず出現部位が異なっていた (FIGURE 7)。しかし、ごく一部においては、傍糸球体細胞に両者の共存を認め、また、神経細胞の軸索に、両者の共存 (FIGURE 8A, B, C) を共焦点レーザー顕微鏡で確認した。

D. 考察

本研究において、以下の四点が明らかになった。1. 嗅球は全身の中で Lewy 小体病理が最初に出現する部位であり、嗅球にのみ Lewy 小体が存在する例が存在すること。2. Lewy 小体関連神経細胞脱落を認める例では、嗅球に必ず Lewy 小体病理を認めること。3. 嗅球内で、Lewy 小体病理は、二次嗅覚構造から三次嗅覚構造へ進展していく傾向を示すこと。4. AD 病理が存在すると三次嗅覚構造での Lewy 小体病理が強調されること。

Braak らは、Lewy 小体病理の進展として、脳幹の延髄迷走神経背側運動核、嗅球が最も早い初期沈着を示す部位として挙げ [22]、脳幹を上行する伸展仮説を提唱したが、最近嗅球・扁桃核伸展型が別に存在することを発表している [23]。我々の検討において、全身の中で Lewy 小体が嗅球に初めて出現する症例が 320 例中 5

例存在したことから、我々の以前の検討で、末梢自律神経系のみならず Lewy 小体が出現する例が存在したこと[30]を考慮すると、Lewy 小体の出現様式には、数通りが存在しうることをこれらは示している。嗅球は全身の中で Lewy 小体病理が最初に出現しうる部位であるという結果は、今後神経生理学的な嗅覚の研究上重要である。

前述の Braak らの認知症のない一般コホートと臨床的 PD 例の抗 α シヌクレイン抗体免疫組織化学的手法を用いた検討[22]では、初期段階で Lewy 小体病理を認める部位として、迷走神経背側運動核と嗅球を挙げているが、嗅球に所見を認める場合は、必ず迷走神経背側運動核にも陽性所見を認めると記載している[22]。Case 38, 40 において、Braak らの報告と異なり、迷走神経背側核に Lewy 小体病理を一切認めなかった理由として、AD 病理が併存していたこととの関与が考えられ、Braak らの対象例に、PD 例以外で認知症症例が含まれていないことに相応する所見と考えられる。また、本研究の検索部位が嗅球において細胞集簇を唯一呈する部位である前嗅核だけでなく、2 次嗅覚構造にまで及んでいるのに対し、Braak らが嗅球において検索した部位は前嗅核のみであったことが大きく関与していると考えられた。

前述の嗅球にのみ明らかな抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色陽性の細胞質内凝集体を認める症例群 (5 例) (TABLE 6) で AD 病理を併存した 3 症例全例において、神経細胞にタウと α シヌクレインとの共存を認めた。この共存は、Lewy 小体型認知症において、扁桃核や、嗅内野で記載されている[55, 56]が、嗅球においても、タウと α シヌクレインのリン酸化が同一細胞内で起きることを初めて示したものである。前嗅核は他の二部位と異なり、 β アミロイドの沈着が AD においても極めて軽度であるので、生化学的解析がより有利である可能性がある。今後凍結嗅球を用いた検討が期待される。

扁桃核に α シヌクレイン病理が強調される扁桃

核型は、AD ないし嗜銀顆粒性病変の出現を前提とすることを我々は以前示したが[30]、嗅球においても、伸展経路が AD 病変の影響を受けることを示した点は重要である。

臨床的には PD において、嗅覚に初期症状が認められるのは運動障害が出現する以前であることが報告[57]されている。また PD 発症前状態の一つとして REM 睡眠行動障害 (RBD) が知られており、最近 RBD の患者に嗅覚障害が認められ、早期発見のマーカーとして嗅覚障害を用いることは有用であると報告されている[58]。Lewy 小体を伴う変性が存在すれば、臨床症状発現前に嗅球に 100%病変が存在するという本研究の知見は、重要である。

本研究によって、Lewy 小体病理初期出現部位は 3 次嗅核構造である AON ではなく SOS であることが示唆された。前述のごとく、Braak ら[22]の嗅球での検討は、あくまでも AON に着眼したものである。LBD においては、SOS から Lewy 小体病理が始まるとする今回の結果は、PD の病因を考える上で非常に重要である。ラットにおいては、neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) を経鼻投与することで、PD 様の症状を呈することがすでに確認されている[59]。ヒトとヒト以外の哺乳類では、嗅覚の持つ存在意義に大きな差が生じているが、今回の結果は、嗅覚系より PD 原因物質が由来するとする Braak らの外因説[60]を支持する可能性がある。今後、嗅上皮の検索が重要であり、検討を続けていく予定である。

PD の嗅球において、tyrosine hydroxylase の発現量が健常者よりも増加していたとの報告があり[15]、dopaminergic な活動の増加が、匂いにおける伝達の最初のステップに相当する僧帽細胞との transmission が抑制されることで嗅覚障害が生じると説明しているが、我々の検討において、TH 陽性細胞と psyn 陽性の細胞の一致は極めて少なく、TH の関与については不明と判断する。SOS に Lewy 小体病理を認めず、AON に

陽性所見を認める例が 2 例存在しているが、2 例とも AON の所見は極軽度であり、両例とも AD 病理を合併している点が重要と考える。

今回、PD/PDD/DLB 例においては、AON に明らかな Lewy 小体型封入体を認め、新皮質型になると、AON 優位となることが判明した。DLBT/ DLBN 群では、AD 病変合併例は全例 AON ステージ 4 なのに対し、Lewy 小体病理単独例では、AON ステージ 2、3 が存在していた (TABLE 4)。Braak の NFT ステージ、SP ステージをそれぞれ、II と III の間、A と B の間で分け 4 群に分類し、比較すると AD 病変の合併により、嗅球全体に Lewy 小体病理の出現に影響を及ぼすことが判明したが、特に AON には SOS に比してより影響を及ぼすことが分かった。このことは、臨床的に PD 単独症例よりも AD 合併例において、嗅覚脱失を呈することが多いとする Olichney ら[61]の報告を裏付ける病理である可能性がある。

E. 結論

本研究は、嗅球は Lewy 小体病極早期より Lewy 小体病理が出現しうる部位であり、PD の発症前診断に嗅球が有用であることを病理学的に裏付けた。今後嗅球を検索することで、近年盛んに研究されている神経保護薬の投与を、PD 発症前者に投与する等の新たな治療戦略に役立つ可能性が考えられる。

[参考文献]

1. Serizawa, S., et al., *Mutually exclusive expression of odorant receptor transgenes*. Nat Neurosci, 2000. 3(7): p. 687-93.
2. Buck, L. and R. Axel, *A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition*. Cell, 1991. 65(1): p. 175-87.
3. Glusman, G., et al., *The complete human olfactory subgenome*. Genome Res, 2001. 11(5): p. 685-702.

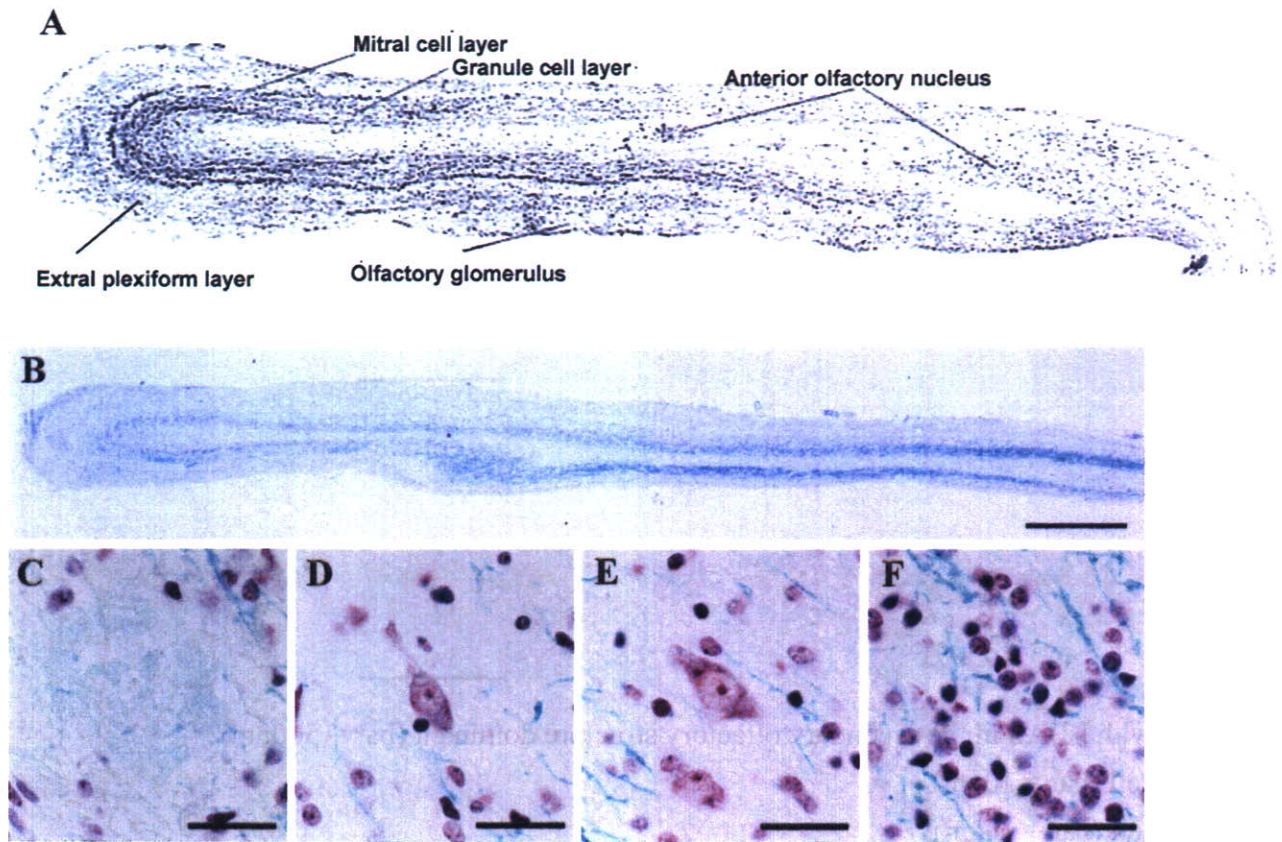
4. Harrison, P.J. and R.C. Pearson, *Olfaction and psychiatry*. Br J Psychiatry, 1989. 155: p. 822-8.
5. Hurwitz, T., et al., *Olfactory deficits in schizophrenia*. Biol Psychiatry, 1988. 23(2): p. 123-8.
6. Bradley, E.A., *Olfactory acuity to a pheromonal substance and psychotic illness*. Biol Psychiatry, 1984. 19(6): p. 899-905.
7. Moberg, P.J., et al., *Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review*. Neuropsychopharmacology, 1999. 21(3): p. 325-40.
8. Turetsky, B.I., et al., *Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia*. Am J Psychiatry, 2000. 157(5): p. 828-30.
9. Meshulam, R.I., et al., *Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases*. Arch Neurol, 1998. 55(1): p. 84-90.
10. Daniel, S.E. and C.H. Hawkes, *Preliminary diagnosis of Parkinson's disease by olfactory bulb pathology*. Lancet, 1992. 340(8812): p. 186.
11. Hawkes, C.H., B.C. Shephard, and S.E. Daniel, *Olfactory dysfunction in Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997. 62(5): p. 436-46.
12. Westervelt, H.J., R.A. Stern, and G. Tremont, *Odor identification deficits in diffuse lewy body disease*. Cogn Behav Neurol, 2003. 16(2): p. 93-9.
13. Doty, R.L., et al., *Olfactory testing differentiates between progressive supranuclear palsy and idiopathic Parkinson's disease*. Neurology, 1993. 43(5): p. 962-5.
14. Curtis, M.A., et al., *Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension*. Science, 2007. 315(5816): p. 1243-9.
15. Huisman, E., H.B. Uylings, and P.V. Hoogland,

- A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease.* *Mov Disord*, 2004. 19(6): p. 687-92.
16. Carpenter, M., *Olfactory pathways, hippocampal formation, and the amygdala*, in *Core Text of Neuroanatomy*. 1991, Williams & Wilkins: Baltimore. p. 381-408.
17. Price, J.L., *Olfactory system*, in *The Human Nervous System*, G. Paxinos, Editor. 1990, Academic Press: New York. p. 979-998.
18. Kovacs, T., *Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders.* *Ageing Res Rev*, 2004. 3(2): p. 215-32.
19. Thomann, P.A., et al., *Reduced olfactory bulb and tract volume in early Alzheimer's disease-A MRI study.* *Neurobiol Aging*, 2007.
20. Mueller, A., et al., *Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease a pilot study.* *J Neural Transm*, 2005. 112(10): p. 1363-70.
21. Kosaka, K., *Diffuse Lewy body disease in Japan.* *J Neurol*, 1990. 237(3): p. 197-204.
22. Braak, H., et al., *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.* *Neurobiol Aging*, 2003. 24(2): p. 197-211.
23. Braak, H., et al., *Pathology associated with sporadic Parkinson's disease--where does it end?* *J Neural Transm Suppl*, 2006(70): p. 89-97.
24. Braak, H. and E. Braak, *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes.* *Acta Neuropathol (Berl)*, 1991. 82(4): p. 239-59.
25. McKeith, I.G., et al., *Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop.* *Neurology*, 1996. 47(5): p. 1113-24.
26. Mirra, S.S., et al., *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease.* *Neurology*, 1991. 41(4): p. 479-86.
27. Litvan, I., et al., *Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop.* *Neurology*, 1996. 47(1): p. 1-9.
28. Braak, H., et al., *Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry.* *Acta Neuropathol (Berl)*, 2006. 112(4): p. 389-404.
29. Saito, Y., et al., *Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging.* *J Neuropathol Exp Neurol*, 2004. 63(7): p. 742-9.
30. Fumimura, Y., et al., *Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in lewy body disease.* *J Neuropathol Exp Neurol*, 2007. 66(5): p. 354-62.
31. Yamaguchi, H., et al., *Distinctive, rapid, and easy labeling of diffuse plaques in the Alzheimer brains by a new methenamine silver stain.* *Acta Neuropathol (Berl)*, 1990. 79(5): p. 569-72.
32. Gallyas, F., *Silver staining of Alzheimer's neurofibrillary changes by means of physical development.* *Acta Morphol Acad Sci Hung*, 1971. 19(1): p. 1-8.
33. Saito, Y., et al., *Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain.* *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003. 62(6): p. 644-54.
34. Fujiwara, H., et al., *alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions.* *Nat Cell Biol*, 2002. 4(2): p. 160-4.
35. Saito, Y., et al., *Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains.* *J Neuropathol Exp Neurol*, 2002. 61(9): p. 789-96.
36. McKeith, I.G., et al., *Diagnosis and*

- management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium.* Neurology, 2005. 65(12): p. 1863-72.
37. Dickson, D.W., et al., *Immunoreactivity profile of hippocampal CA2/3 neurites in diffuse Lewy body disease.* Acta Neuropathol (Berl), 1994. 87(3): p. 269-76.
38. Klos, K.J., et al., *Alpha-synuclein pathology in the spinal cords of neurologically asymptomatic aged individuals.* Neurology, 2006. 66(7): p. 1100-2.
39. Hamilton, R.L., *Lewy bodies in Alzheimer's disease: a neuropathological review of 145 cases using alpha-synuclein immunohistochemistry.* Brain Pathol, 2000. 10(3): p. 378-84.
40. Saito, Y., et al., *Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy.* J Neuropathol Exp Neurol, 2004. 63(9): p. 911-8.
41. Murayama, S. and Y. Saito, *Neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer's disease.* Neuropathology, 2004. 24(3): p. 254-60.
42. Jellinger, K.A., *Dementia with grains (argyrophilic grain disease).* Brain Pathol, 1998. 8(2): p. 377-86.
43. Jellinger, K.A. and C. Baner, *Senile dementia with tangles (tangle predominant form of senile dementia).* Brain Pathol, 1998. 8(2): p. 367-76.
44. Roman, G.C., et al., *Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop.* Neurology, 1993. 43(2): p. 250-60.
45. Hauw, J.J., et al., *Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy).* Neurology, 1994. 44(11): p. 2015-9.
46. Sakata, M., Y. Saito, and S. Murayama, *Significance of neurofibrillary tangle-predominant change in aging human brain.* NEUROPATHOLOGY, 2007. 27(2): p. 168.
47. Tsuboi, Y., et al., *Tau pathology in the olfactory bulb correlates with Braak stage, Lewy body pathology and apolipoprotein epsilon4.* Neuropathol Appl Neurobiol, 2003. 29(5): p. 503-10.
48. Hasegawa, M., et al., *Characterization of mAb AP422, a novel phosphorylation-dependent monoclonal antibody against tau protein.* FEBS Lett, 1996. 384(1): p. 25-30.
49. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.* J Psychiatr Res, 1975. 12(3): p. 189-98.
50. Hasegawa, K.I., K. Moriya K., *An investigation of dementia rating scale for the elderly.* Seishin Igaku, 1974. 16: p. 965-969.
51. Lawton, M.P. and E.M. Brody, *Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living.* Gerontologist, 1969. 9(3): p. 179-86.
52. Hughes, C.P., et al., *A new clinical scale for the staging of dementia.* Br J Psychiatry, 1982. 140: p. 566-72.
53. McKhann, G., et al., *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.* Neurology, 1984. 34(7): p. 939-44.
54. Hoogland, P.V. and E. Huisman, *Tyrosine hydroxylase immunoreactive structures in the aged human olfactory bulb and olfactory peduncle.* J Chem Neuroanat, 1999. 17(3): p. 153-61.
55. Marui, W., et al., *Pathological entity of dementia with Lewy bodies and its differentiation*

- from Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 2004. **108**(2): p. 121-8.
56. Iseki, E., et al., *Frequent coexistence of Lewy bodies and neurofibrillary tangles in the same neurons of patients with diffuse Lewy body disease*. *Neurosci Lett*, 1999. **265**(1): p. 9-12.
57. Doty, R.L., et al., *The olfactory and cognitive deficits of Parkinson's disease: evidence for independence*. *Ann Neurol*, 1989. **25**(2): p. 166-71.
58. Postuma, R.B., et al., *Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder*. *Neurology*, 2006. **66**(6): p. 845-51.
59. Prediger, R.D., et al., *The risk is in the air: Intranasal administration of MPTP to rats reproducing clinical features of Parkinson's disease*. *Exp Neurol*, 2006. **202**(2): p. 391-403.
60. Hawkes, C.H., K. Del Tredici, and H. Braak, *Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis*. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2007.
61. Olichney, J.M., et al., *Anosmia is very common in the Lewy body variant of Alzheimer's disease*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005. **76**(10): p. 1342-7.
- F.健康危険情報
なし
- G.研究発表
1.論文発表
なし
2.学会発表
1. 仙石 鍊平. Lewy 小体病 (LBD) 初期における嗅球病理の位置づけ. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋. 2007 年 5 月.
2. 仙石 鍊平. 嗅球の Lewy 小体病理. 第 48 回日本神経病理学会. 東京. 2007 年 5 月.
- H.知的財産権の出願・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

FIGURE 1. Schema and pathology of a sagittal section of the human olfactory bulb.



(A) schema of the sagittal section of the human olfactory bulb.

Used with permission from Copyright Elsevier (2008).

(B) pathology of the sagittal section of the human olfactory bulb (bar = 1 mm)

(C) olfactory glomerulus (bar = 25um)

(D) tufted cell (bar = 25um)

(E) mitral cell (bar = 25um)

(F) granule cell layer (bar = 25um)