

200730023 B

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17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 村山 繁雄

平成20(2008)年 3月

目 次

I. 総合研究報告		
パーキンソン病ブレインリゾースの構築に関する研究-----		1
村山繁雄		
(資料) 付図 15		
(資料) 付表 10		
(資料) 資料名		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	29
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	44

パーキンソン病ブレインリゾースの構築に関する研究

(主任) 研究者 村山 繁雄

東京都高齢者研究・福祉振興財団、東京都老人総合研究所、研究部長

研究趣旨

本研究は、神経病理学的後向き・前向き研究と、前向き臨床研究により、英国パーキンソン病 (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 例に達した (2007.3.15 現在)。DNA 保存例について、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色でレビスコアを算出、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、研究資源として整備した。特に現在神経再生の点で注目されている嗅球を研究資源として構築した。

動的神経病理として、剖検確認例では、生前撮像 MRI 矢状断像で、中脳被蓋を計測したところ、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が明らかとなった。しかし、進行性核上性麻痺 (PSP) と皮質基底核変性症 (CBD) 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、被蓋面積が小さいことも明らかとなり、今後の診断への道を開く結果であった。

パワー神経病理として、免疫染色を施していない過去例と、末梢自律神経系と嗅球に照準をしばった。臨床的パーキンソン病診断例中、レビー小体病の頻度はおよそ 60% であった。また交感神経節相同臓器である副腎を、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色で検索したところ、交感神経節とほぼ匹敵する陽性率を得た。副腎は全身剖検時通常採取される臓器であるので、今後末梢自律神経系の評価に、副腎を利用することで、末梢自律神経系のレビー小体病理が評価できることを明らかにした。また、連続開頭剖検例の皮膚の検討で、中枢神経系レビー小体病変に関する特異度は 100%、感度は 60% 程度であるという結論を得た。以上の事実を背景に、皮膚生検、及び胃癌での摘出胃の検索で、レビー小体病理を証明し、Lewy 小体型自律神経不全症を生前に診断できた (齊藤)。

さらに、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特異度・感度を検討した。MIBG 心筋シンチ取り込み低下例は、剖検診断では 100% レビー小体病理を心臓の左室前壁無線維軸索内に有していた。しかし、Dopamine PET で PD と診断した症例においては、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 60% 程度であ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。これに対し、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。MIBG 心筋シンチと髄液バイオマーカー (HVA、5HIAA) 間には相関がみられないが、両方ともに異常である場合、PD 以外はほぼない点で、診断上有用であ

ることが、フォローアップにより明らかとなった。

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・病理情報を共有する試みを開始した。これにより、SCA3でパーキンソン病発現型を有する二家系において、レビー小体病理を確認できた。また、副腎にレビー小体の多発を認めるが、中枢神経系ではレビー小体病理の広がり乏しい、レビー小体型自律神経不全症の剖検例を得た。さらに、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2007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。

本研究により、パーキンソン病のような頻度の高い病気の場合、剖検を極力得る努力を前提に、臨床症状の把握をできる限り統一する試みにより、多くの新しい知見を得ることができた。今後さらに、このネットワークを広げることで、神経疾患全般へのアプローチが可能となる結果と結論された。

分担研究者

金丸和富：

東京都老人医療センター神経内科・医長

石井賢二：

東京都老人総合研究所附属診療所長（ポジットロン研究施設）

徳丸阿耶：

東京都老人医療センター放射線科・医長

齊藤祐子：

東京都老人医療センター剖検病理科・医員
研究協力者

上坂義和・橋本明子・代田惣一郎：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・松本英之・関恒慶：

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・寺田達郎：静岡てんかん・神経医療センター神経内科医長、医員

福武敏夫：亀田メジカルクリニック神経内科部長

小宮正・広吉祐子・仁科裕史・椎名盟子・

砂川昌子・倉重毅志・江口桂：東京都老人

医療センター神経内科医長・医員、

仙石鍊平・足立正・崎山快夫・山寺みさ

き・池村雅子・山崎峰夫：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

A. 研究目的

パーキンソン病（PD）は、神経疾患の中で最も頻度の高いもののひとつだが、英国神経研究所 PD ブレインバンクに匹敵するような、多数剖検例に基づく、臨床・画像・病理所見の集積資源で、パーキンソン病研究者にオープンとなっている資源は、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 資源を構築し、病態機序の解明に貢献することである。

PDの確定診断は剖検診断であるが、運動・自律神経障害・認知障害がほぼ必発で、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、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いる結果、全ての段階のパーキンソン病の臨床評価が可能であり、かつ剖検までフォローできる点が特徴である。

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、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、資源としては質が高く、かつ新しい方法論での再検討が可能である。

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事情が存在する。

その意味で、本研究班の活動は、時代の要請である。

2. パワー神経病理

PD 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全体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 1)。

本研究では、パーキンソン病と臨床診断された症例を免疫組織学的に再検討すること、中枢のみならず、末梢自律神経病理を網羅的に検索すること、さらに系統的検索がほとんどない、嗅球の病理的位置づけを明らかにし、神経科学研究資源として構築することを、中心課題とした。

これらを背景に、末梢自律神経系の検索で、生前病理診断を行える可能性について検討を加えた。

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・ブロックが全て保存、データベース化されている。これを元に、MRI T1 強調画像矢状断による、中脳被蓋面積計測の有用性を検討した。さらに、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/ 認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) / レビー小体型認知症 (DLB) の診断に多用されている、MIBG 心筋シンチグラフィの、特異度・感度の検定を行った。また、MIBG 心筋シンチと髄液バイオマーカーの相関、並びに両方を利用する意義付けを検討した。

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・病情報をも、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。

本研究では、常染色体優性遺伝をとる PD 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

全世界的に剖検数は低落傾向にあるが、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で、世界的に問題となっている。主任研究者が剖検神経病理に最終責任を持っている、東京大学医学部附属病院を初めとする施設について、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し、ついで病理検索を標準化し、蓄積・共有する努力を開始した。さらに、クリニカルパスにより、臨床情報蒐集の必須部分を共有する努力を行うことを試みた (表 2、3)。

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こととした。

1. 神経病理学的研究

1.1. 後方視的再検討による資源の整備（後方視的病理研究）：

高齢者ブレインバンク内の1972年から1995年の6,648連続剖検例中、パーキンソン症状が記載されている344例（5.3%）の、臨床・画像・病理所見を再検討し、パーキンソン病（PD）例を抽出することを行った。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、再評価した。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。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を前提とした。

さらに、主任研究者が神経病理学的診断の責任を持つ、東京大学医学部附属病院、独立行政法人国立病院機構東京病院・静岡てんかん神経医療センター・下志津病院、横浜労災病院、亀田総合病院（ネットワーク施設）についても、同様の方法で再検討した。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、東京都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リソースは、各施設神経病理責任者を協力研究員とし、本人を同定できるのは同一施設内だけとするかたちで、ネットワーク共有資源とすることを試みた。

1.2. 前方視的蓄積（前方視的病理研究）

当施設剖検例全例について、半脳凍結を継続、剖検時採取交感神経節・皮膚・嗅球・黒質・扁桃核・側頭極・海馬を4%パラフォ

ルムアルデヒド48時間固定後パラフィン包埋し、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色を施し、レヴィー小体関連パーキンソン病変の進展様式を検討した。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（図1）、 α シヌクレイン沈着を認めた症例には、迷走神経背側核、青斑核、マイネルト基底核に加え、レヴィー小体スコア算出と確認のため、前帯状回、嗅内野、第二前頭回、第二側頭回、縁上回を、抗ユビキチン、リン酸化 α シヌクレイン抗体の免疫染色を追加した。さらに臨床病歴を詳細に検討し、睡眠障害、運動障害、認知障害の有無を明らかにした（図2）。

この手法を、ネットワーク施設についても適応を試みた。この場合、脳ブロックの数を必要最小限にするため、必須版を構築し、東京大学附属病院、国立国際医療センターでは採用した（図3）。

2. 臨床資源の確保（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、Frontal Assessment Battery（FAB）で前頭葉機能を評価した。うつに関しては、若年者はSelf Assessment of Depression Scale（SDS）で、高齢者はGeriatric Depression Scale（GDS）での評価を行った。脳血流SPECT（含統計画像）、MRI（含むvoxel based morphometry）は通常検査とした。髄液一般検査はルーティーンとし、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Tiltテスト、CV-RR、MIBG心筋シンチグラフィにより、自律神経機能を評価した。また、認知機能障害が疑われる症例には、上記検査が全て行われていることを前提に、FDG（ 18 F-deoxy glucose）/ PIB（Pittsburgh Compound B）PETを行った。さらに鑑別診断が問題となる症例には、ドーパミン合成・結合能の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。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は図った。

3. 動的神経病理

病理と臨床との対応について、剖検確定診断例での髄液バイオマーカーの感度・特

異度を検討した。また、Dopamine PET との対応について検討した。

さらに、MRI T1 強調画像における、中脳被蓋面積の有用性を検討した (図 4)。

レビー小体病は、全身疾患であり、どの部位の症状が前景にたつかで、臨床診断が左右される (図 5)。臨床的に、末梢自律神経系を代表する MIBG 心筋シンチ (図 6) の、感度・特異度を、黒質線条体病変を直接測定する Dopamine PET (図 7) と比較することで、検討した。

倫理面への配慮

本研究の遂行について、apoE ε4 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の承認を得た。さらに検査毎に文書同意を本人より得た。パーキンソン病リゾースとしては、施設内でのみ本人を個別同定できるかたちで共有し、リゾースとしての共同利用は、主任研究者の要請に基づき、神経病理責任者 (協力研究員) の同意のもとに行った。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かたちで、主任研究者所属倫理委員会の承認を得た。また、臨床的前向き研究については、東京都老人医療センターパス委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 神経病理学的研究

1.1. 後方視的病理研究

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

男性 25 例、女性 15 例、61~92 歳で平均死亡年齢 76.1 歳であった。臨床病歴、肉眼写真、通常染色に、新たに鍍銀染色 (Gallyas-Braak, 改良メセナミン銀、Bielshowsky 染色)、免疫組織化学 (抗リン酸化 α-synuclein : psyn#27, ubiquitin, リン酸化 tau : AT8, Aβ抗体) を加えた。延髄の psyn#27 免疫染色と、中脳黒質の細胞脱落と AT8 による免疫染色で一次スクリーニングを行い、いずれかに陽性所見が得られた場合、標本を新たに作り直すかたちで系統的に検索した。その結果、上記 40 例中、Lewy 小体 (LB) を伴う Parkinson 病 (PD) は 25 例、進行性核上性麻痺 (PSP) 2 例、大脳皮質基底核変性症 (CBD) 1 例、LB や tau 沈着なく黒質に限局した変性を認めた例が 3 例で、うち 1 例は黒質変性の著明な

左右差を認めた。LB を伴う PD 中、PSP 病変の合併を 2 例に、CBD 病変の合併を 1 例に認めた。

1.2. 前方視的病理研究

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

1.3. パーキンソン病ブレインリゾースの構築

高齢者ブレインバンクの、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されていた。レビー小体病理は 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%)、レビー小体の出現をみるものは 191 例 (31.1%) であった (表 3)。

本研究班により、ネットワーク施設でも 2006 年よりパーキンソン病関連症例の蓄積を開始した。症例数は多くないが、ネットワーク化による症例の所見の共有が可能となった点は大きい (表 4)。特に、SCA2 例のパーキンソン表現型をとる症例に、レビー小体病理が確認できたのは世界初であった (図 6)。

2. 臨床研究 (前方視的研究)

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

ス委員会の承認を得ることができた。File Maker ベースの入力システムの元 (表 5), 臨床検査項目をもれなく施行可能となった。

ネット施設では、国立国際医療センターが同様の検査入院パス施行体制を構築した。

3. 動的神経病理

3.1. 髄液 5HIAA/ HVA は診断的意義を有する

髄液採取例で剖検を得た症例の髄液 HVA/ 5HIAA の有用性を検討した。両測定値ともレビー小体病では著しく低値であり、診断的意義があると判断された (表 6)。

3.2. 中脳被蓋面積計測は必須である。

中脳被蓋面積計測では、PD は PSP/ CBD 群と正常の中間にくる結果となった (図 4)。PSP/ CBD はこの方法では鑑別できないが、白質の左右差のある病変が CBD に診断的意義があると判断された。

3.3. MIBG 心筋シンチは特異度は高いが、感度は病期の影響を受ける

MIBG 心筋シンチと Dopamine PET との検討で、Dopamine PET で PD/ non PD と診断された例を用い、特異度・感度の検討を行った。特異度は 90% と高いが、感度は最大でも 77.3% という結果であった (図 8a)。Yahr I から II 度の早期例に限ると、感度は 69.2% に低下した。

4. パワー神経病理

4.1. 副腎の検索で、末梢自律神経系レビー小体病理評価が可能である

本研究で副腎のレビー小体病を網羅的に検索し、交感神経節にほぼ匹敵する結果を得た (別刷り参照)。

4.2. 皮膚生検で、レビー小体病の診断が可能である。

1) 前方視的検索

前方視的に 279 連続剖検例の皮膚を検索した。それらの中樞神経系レヴィー小体ステージは以下のとおりであった。ステージ 0 : 194 例、ステージ 0.5 : 25 例、ステージ I : 27 例、ステージ II : 9 例、ステージ III :

2 例、ステージ IV : 11 例、ステージ V : 11 例。

上腕皮膚と腹部皮膚のいずれかあるいは双方に陽性所見を認めた症例数、陽性率は以下の通りである。ステージ 0 : 0 例、ステージ 0.5 : 1/25 (4.0%)、ステージ I : 1/27 (3.7%)、ステージ II : 3/9 (33.3%)、ステージ III : 2/2 (100%)、ステージ IV : 6/11 (54.5%)、ステージ V : 7/11 (63.6%)。

2) 後方視的検索

後方視的にはレビー小体ステージ II 以上の症例を検索した。142 例が該当し、中樞神経系レヴィー小体ステージは以下の通りであった：ステージ II : 56 例、ステージ III : 14 例、ステージ IV : 38 例、ステージ V : 34 例。各ステージの陽性数、陽性率はステージ II : 13/56 (23.2%)、ステージ III : 10/14 (71.4%)、ステージ IV : 17/38 (44.7%)、ステージ V : 18/34 (52.9%) であった。ステージ IV 及び V を一年ルールにより PDD と DLB とに分類すると、ステージ IV では PDDT : 8/13 (61.5%) に対し、DLBT : 9/25 (36%) であり、ステージ V においても PDDN : 6/7 (85.7%) に対し DLBN : 12/17 (44.4%) と、PDD の方が高い陽性率を示した。

重要な点は、皮膚陽性例は全て、中樞神経系に陽性所見を示す点であった

3) 生検診断への有用性

上記の結果を元に、皮膚末梢自律神経系に明らかな障害がある場合、その領域の皮膚生検を行うことで、診断を行うことを試みた。侵襲の問題から、皮膚生検鉗子を用い、5mm 程度のサンプルで行うことにした。

腓腹神経生検採取部位と共通させるため、外踝部の皮膚を採取することとした。また、同部に発汗試験での低下、microneurogram による皮膚・血管交感神経の活動低下のいずれかあるいは両方が認められることを適応基準とした。剖検結果での検討を説明の

上、患者からは文書による同意を得た。

本年度ネット施設より臨床的に純粹自律神経不全症と診断され、MIBG 心筋シンチが低下していた二症例の生検検体を受け、一例で陽性所見を確認した (図 9.a.)。

4.3. レビー小体病は、外科材料で診断可能である

予備的検討で、胃神経叢・前立腺に、PD では全例に陽性所見を認めることは確認した。以上を前提に、純粹自律神経不全症で、MIBG 心筋シンチ低下を認めた症例の、胃癌亜全摘標本の、断端非癌部の検索で、レビー小体病理を確認することができた (図 9.b.)

4.4. 嗅球資源の構築

嗅球は片側をティッシュコンパウンド内で統括、片側を 4%パラフォルムで 48 時間固定後矢状断で半切し、半分を azide 入り phosphate buffer 内に保存、残り半分を組織学的検討を行った。対象は 320 連続開頭剖検例 (図 10.a.)。高齢者ブレインバンクプロトコルを適用した。嗅球のシヌクレイン病理は、我々のステージ II より全例陽性となり、発症前診断に使えることが明らかとなった (図 10.b.)

D. 考察

1. 神経病理学的研究

1.1. 後方視的研究

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

とも、想定範囲内である。PD と CBD の合併例の存在は興味深い。

1.2. 前方視的病理研究

レビー小体病の中で DLB の割合が多く、パーキンソン症状が確認されない症例が相当数存在することには留意が必要である。

2. 臨床研究

コンスタントに週一例レベルでパス入院が行われ、総数として 100 を超えた。今のところ、剖検に至った症例は経験されていないが、この研究にとっては、最も重要な意味を有することは明らかである。

3. 動的神経病理

3.1. 副腎

副腎は、剖検時必須検索臓器であり、交感神経節は専門的採取を必要とするので、本研究により、通常採取臓器の検索で、レビー小体病の末梢自律神経病理が評価可能であることが示された点は大きい。

3.2. 皮膚

皮膚生検でレビー小体病の診断がつけば、本人への侵襲は軽く、その意義は大きい。レビー小体病は、分布がランダムであることがわかっており、生検部位に明らかな自律神経症状があることが前提で、発汗試験が最も簡便かつ有用と考える。

3.3. 手術材料

レビー小体病が検出しやすい臓器として、副腎以外では、前立腺と胃があげられている。腸管神経叢は候補となるが、剖検例では死後時間が問題で、自己融解の点からは勧められない。本年度はレビー小体型自律神経不全症と診断した症例で、たまたま胃癌が見つかり、摘出胃断端を用い、レビー小体病の診断をつけることができた。

3.4. 嗅球資源の構築

嗅球は、嗅覚受容体の多さ、神経再生の可能性、パーキンソン病で早期侵されることの三点で、現在注目されているが、採取時丁寧にしないととれない。嗅球資源とし

て、320例を整備した。組織学的にはレビ一小体病変は、主に二次嗅覚構造よりなる辺縁部から、三次嗅覚構造に分類される前嗅核に進展する経路が示唆される結果を得た(図10)

E. 結論

パーキンソン病リゾース部位レインリゾースを、東京都老人研究所・老人医療センターで構築し、それを賛同施設に広げる試みは、一定の成果を得ることができた。特に、神経内科研修の観点からの教育的意義は大きかった。今後さらに蓄積を継続していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

英文原著のみ(2005-) 他は業績刊行参照

1. Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura Y, Noguchi M, Furukawa Y, Ishida C, Kuji I, Mitani K, Murayama S, Kohriyama T, Katayama S, Yamashita M, Yamamoto T, Udaka F, Kawakami A, Ihara Y, Nishinaka T, Kuroda S, Suzuki N, Shiga Y, Arai H, Maruyama M, Yamada M: Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*; 2005; 64: 643-648

2. Katsuno T, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Yamanouchi H, Ishiura S, Murayama S, Ihara Y: Independent accumulations of tau and amyloid β -protein in the human entorhinal cortex. *Neurology*, 2005; 64: 687-692

3. Ishikawa K, Toru S, Tsunemi T, Li M, Kobayashi K, Yokota T, Amino T, Owada K, Fujigasaki H, Sakamoto M, Tomimitsu H, Takashima M, Kumagai J, Noguchi Y, Kawashima Y, Ohkoshi N,

Ishida G, Gomyoda M, Yoshida M, Hashizume Y, Saito Y, Murayama S, Yamanouchi H, Mizutani T, Kondo I, Toda T, Mizusawa H: An autosomal dominant cerebellar ataxia linked to chromosome 16q22.1 is associated with a single-nucleotide substitution in the 5' untranslated region of the gene encoding a protein with spectrin repeat and Rho guanine-nucleotide exchange-factor domains. *Am J Hum Genet* 2005; 77, 280-96.

4. Sawabe M, Arai T, Kasahara I, Esaki Y, Nakahara K, Hosoi T, Orimo H, Takubo K, Murayama S, Tanaka N: Aortic pulse wave velocity and the degree of atherosclerosis in the elderly: a pathological study based on 304 autopsy cases. *Atherosclerosis* 2005; 179: 345-351

5. Ishigami A, Ohsawa T, Hiratsuka M, Taguchi H, Kobayashi S, Saito Y, Murayama S, Asaga H, Toda T, Kimura N, Maruyama N: Abnormal accumulation of citrullinated proteins catalyzed by peptidylarginine deiminase in hippocampal extracts from patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Res* 2005; 80: 120-128

6. Tsuchiya K, Murayama S, Mitani M, Oda T, Arima K, Mimura M, Nagura H, Haga C, Akiyama H, Yamanouchi H, Mizusawa H: Constant and severe involvement of Betz cells in corticobasal degeneration is not consistent with pyramidal signs: a clinicopathological study of ten autopsy cases. *Acta Neuropathol* 2005; 109: 353-366

7. Miyasaka T, Watanabe A, Saito Y, Murayama S, Mann DM, Yamazaki M, Ravid R, Morishima-Kawashima M, Nagashima K, Ihara Y: Visualization of newly deposited tau in neurofibrillary tangles and neuropil threads. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 665-74

8. Yamazaki M, Hasegawa, M, Mori O, Murayama S, Tsuchiya K, Ikeda K, Chen KM, Katayama Y, Oyanagi K: Tau-positive fine granules in the cerebral white matter: a novel finding among the tauopathies exclusive to parkinsonism-dementia complex of Guam. *J Neuropath Exp Neurol* 2005; 64: 839-846
9. Kobayashi S, Hasegawa S, Maki T, Murayama S: Retrograde Degeneration of the Corticospinal Tract Associated with Pontine Infarction. *J Neurol Sci* 2005; 236: 91-93
10. Yoshimi K, Ren Yong-Ri, Seki T, Yamada M, Ooizumi H, Onodera M, Saito Y, Murayama S, Okano H, Mizuno Y, Mochizuki H: Possibility for neurogenesis in the substantia nigra of Parkinsonian brain. *Ann Neurol* 2005; 58: 31-40
11. Kobayashi S, Taniguchi H, Murayama S, Sakurai M, Kanazawa I: Man-in-the-barrel syndrome caused by bilateral intratumoral hemorrhage. *Eur Neurol* 2005; 54: 164-166
12. Saito Y, Motoyoshi Y, Kashima T, Izumiya-Shimomura N, Toda T, Nakano I, Hasegawa M, Murayama S: Unique tauopathy in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *J Neuropath Exp Neurol* 2005; 64: 1118-1126
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. Umemura K, Yamashita N, Yu X, Arima K, Asada T, Makifuchi T, Murayama S, Saito Y, Kanemaru 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
18. Silva R, Lashely T, Strand C, Shiarli AM, Shi J, Tian J, Bailery, KL, Davies P, Higio EH, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretschmar H, Neumann M, Lippa C, Halliday G, Mackenzie J, Ravid R, Dicskon D, Wszolek Z, Iwatsubo T, Pickering-Brosn 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
19. Sawabe M, Arai T, Kasahara I, Hamamatsu A, Esaki Y, Nakahara KI, Harada K, Chida K, Yamanouchi H, Ozawa T, Takubo K, Murayama S, 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
20. 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, Kretschmar 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
21. 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.
22. Kobayashi S, Sakurai M, Murayama S, Kanazaaw I: A Japanese family with early-onset ataxia with motor and sensory neuropathy. *J Neurol Sci* 2007; 254: 44- 48
23. 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
107. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. Saito Y, Murayama S: Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology* 2007; 27: 578- 584
29. 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 2007;
104: 1387- 1393

30. 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)

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

BBAR パーキンソン(レビー小体)病リゾース

Stage	SN		LB			Dement	PA	HB	DNA
	Loss of pigment	ANS (preG)	SN/ Stri	Limb./ NeoCx.	LB Score				
0	-	-	-	-	0			414	1285
0.5	-	+/-	+/-	+/-	0			45	86
I	-	+/-	+/-	+/-	0-10			73	177
II	+	+/-	+	+/-	0-10	-	-	68	60
III	+	+	+	+	0-2(10)	-	+	2	14
IV	+	+	+	+	3-6	+	+/-	23	43
V	+	+	+	+	7-10	+	+/-	23	40
Saito Y et al: J Neuropath Exp Neurol (2003, 2004)								600	1723

表 3. パーキンソン病リゾース

SN : 黒質、Loss of pigment : 脱色素、ANS : 自律神経系、preG : 節前ニューロン、LB : レビー小体、Limb : 辺縁系、Neo Cx : 新皮質、LB score : 第一回レビー小体型認知症コンセンサスガイドラインで決定されたレビースコア、Dement : 認知症、PA : パーキンソン症状、H.B. : 半脳、DNA : DNA 保存例

レビー小体ステージとしては、広がりや黒質の脱色素の有無に、レビー小体に起因すると考えられる、認知症ないしパーキンソン症状が存在するかどうかで分類した。

0 : 抗リン酸化 α シヌクレイン抗体陽性所見なし、0.5 : 突起が陽性か、細胞体がびまん性に淡くないし、顆粒状に陽性だが、局所凝集を示さない、I : 細胞内に局所凝集の所見を認め、H.E.でも pale body ないし、Lewy 小体を認めるが、数が少ない。広がりや、レビースコアより、数を見せず、部位の広がりやで評価する。偶発的レビー小体病がこれにあたる。II : 臨床的にレビー小体に基づくパーキンソン症状、認知症の記載のない群。黒質の脱色素を明らかに認める。症状がなかったか、見逃されていたかは不明だが、発症前レビー小体病と呼ぶ。III : 認知症を伴わないパーキンソン病 (PD)。剖検例としては極めて少ない。IV : 認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) ないしレビー小体型認知症 (DLB) で、レビースコアからは移行型 (辺縁型) に分類される群。V : PDD/DLB でレビースコアから新皮質型に分類される群。

レビー小体ステージの全てを網羅しており、蛋白科学的、分子遺伝学的研究に有用な資源を構築できたと考えている。

PDBRN, 2006

	全解剖 開頭		PDBRN				
			PD (LBD)	PSP	CBD	MSA	SCA2
○東京都老人医療センター	121	86	6	4	2	1	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+	1	0	0	1	0
NHO東京病院*	25	8	0	0	0	0	1
NHO静岡*	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
計		151	10	5	2	3	1

下線:BBARプロトコル、*部分凍結、○:全例半脳凍結保存、+部分検索

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

表 4.パーキンソン病ブレインリゾースネットワークの構築

2005年は準備と倫理委員会の承認で蓄積を開始できず、2006年からの開始となった。パーキンソン病関連の剖検例は少ないが、共同で取り組む利点は大きい。

神経内科入院経過概要
(Parkinson病検査入院 4泊5日)

患者氏名		殿 男・女 年齢 歳				
入院月日		20 年 月 日 ~ 月 日				
主治医		外来主治医	病棟名		階(東・西)	
入院前		自宅・他施設()	退院先	自宅・他施設()		
副病名	<input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 高血圧 <input type="checkbox"/> 脳梗塞 <input type="checkbox"/> 心疾患 (その他:)					
ADL	<input type="checkbox"/> 独歩 <input type="checkbox"/> 杖・つかまり <input type="checkbox"/> 車椅子 <input type="checkbox"/> 全介助 <input type="checkbox"/> 難聴(右・左) 補助具() <input type="checkbox"/> 視力障害(右・左・両目) 補助具()					
家族歴・ 家族構成	患者プロフィール (病前性格・職業歴等)					
キーパーソン	最終学歴					
診断名		ICDコード	年 月 日	転 帰 別		
			20 年 月 日	全治・軽快・不変・悪化		
			20 年 月 日	全治・軽快・不変・悪化		
指 示 事 項	月日指示者	指示受者実施サイン				
		入院時 (1) 食事: 常食・特別食() (/) (2) 血圧: () 検/日 (3) □身長 () cm, 体重 () kg (4) 検査: □頭部MRI(外来予約)PM()時 (5) □リハビリ科予約(加藤Dr) (6) □胸部・腹部Xp (7) □心電図 (8) 内服薬一覧:				
		2日目 (1) 検査: □ルンパール(時 分) □検査後1時間 安静臥床保持 (/) □1%塩酸プロカイン2ml □イソジン()ml □ハイポエタノール()ml (2) 検査: □ SPECT				
		3日目 (1) □リハビリ科受診: PM (/) (2) 服薬調整:				
		4日目 (1) 検査: □ CVRR (2) 検査: □ Tilt検査 (/) (3) 検査: □ 神経心理検査				
		5日目 (1) 回診: 入院総評価 (/) (2) 退院日: 月 日 時 (3) □退院処方: 有・無 (4) □次回予約: 有・無				
	追加指示					
	臨 床	UPDRS				
		神経学的所見のまとめ				
	診 療 記 録	髄液				
MMSE				HDS-R		
RBMD						
FAB				SDS	その他	
MRI				SPECT	その他	
サイン					内容確認印 月 日	

表 5a. パーキンソン病クリニカルパスチャート (一枚目)

Parkinson病クリニカルパス実施記録(4泊5日) その2

患者名 _____ 様 緊急連絡先 ①氏名 _____ 電話 _____ 続柄 _____
 ②氏名 _____ 電話 _____ 続柄 _____

年月日	(/)			退院(/) 時 分		
	深	日	準	深	日	準
体温						
脈拍						
血圧						
食事						
排泄	オムツ交換					
	トイレ誘導					
観察	頭痛					
	疼痛					
	嘔気					
	部屋間違					
	徘徊					
	帰宅欲求					
	妄想					
	不穏					
	夜間せん妄					
	幻覚					
検査	<input type="checkbox"/> Tilt検査 <input type="checkbox"/> CVRR <input type="checkbox"/> 神経心理検査 検査一式			<input type="checkbox"/> 回診・入院総評価		
臨床評価						
説明教育				<input type="checkbox"/> 退院時説明		
経過記録			サイン			サイン
アウトカム	検査への不安が軽減できる 検査が支障なく終了する 検査後1時間安静が保持できる 安全な入院生活を送れる			検査への不安が軽減できる 検査が支障なく終了する 検査がすべて終了し退院できる		
バリエーション	有 ・ 無			有 ・ 無		
看護師サイン						
看護サマリー	<div style="text-align: right;"> 看護師サイン _____ 看護長サイン _____ </div>					

表 5.b. パーキンソン病クリニカルパスチャート (二枚目)

PDBRN, 2006

	全解剖 開頭		PDBRN				
			PD (LBD)	PSP	CBD	MSA	SCA2
○東京都老人医療センター	121	86	6	4	2	1	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+	1	0	0	1	0
NHO東京病院*	25	8	0	0	0	0	1
NHO静岡*	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
計		151	10	5	2	3	1

下線: BBARプロトコール、*部分凍結、○: 全例半脳凍結保存、+部分検索

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

表 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

2005 年は準備と倫理委員会の承認で蓄積を開始できず、2006 年からの開始となった。パーキンソン病関連の剖検例は少ないが、共同で取り組む利点は大きい。

剖検確認例におけるCSF HVA, 5HIAA (ng/ml)

	n	HVA	5HIAA
AD	4	19.6±6.4	14.1±5.7
PD	1	6.3	2.9
PDD/DLB	6	11.2±4.8	7.3±4.2
PSP	3	20.5±11.8	19.2±5.5
CBD	1	29.0	15.9
DG	2	27.2±18.2	22.6±18.2
MND	4	30.6±14.5	30.7±16.0
SCD	1	24.7	14.9
Pick	1	43.5	17.1
Others	2	21.0±2.3	21.0±4.8

表 6. 髄液 HVA/ 5HIAA の、パーキンソン病診断における有用性。剖検確定診断例。PD/PDD/ DLB は、他疾患に比べ著しく低値であり、診断的有用性が確認された。