

D. 考察

今回我々は、PSP の臨床病型の多様性を示した。本邦 PSP の 1/3 が PSP-P 病型に分類された。PSP-P 症例において、PSP 全体における割合、性差がないこと、罹病期間が長いことは英国人コフォートの既報と同様であった。また、同コフォートでは病理学的に、PSP-P の方が tau 病理は、RS より軽度であることも報告されている (Williams DR et al., 2007)。この結果も同様であった。以上より、人種差を越えて、PSP-P が本邦例でも存在していることが明らかとなった。

22 例中 3 名で発症早期から小脳失調症状を呈していた。中核症状として小脳症状を有することは NINDS-SPSP 診断基準 (Litvan I, et al., 1996) の除外項目の一つであり、臨床的には脊髄小脳変性症と診断されていた。しかしながら、Steele らによる PSP 臨床病理の最初の報告 (Steele JC, et al., 1964) でも、9 例中 4 例で体幹・四肢失調を呈し、内一例は小脳失調が初発・中核症状であった。小脳失調症状は PSP のまれな症候であるが、PSP でも小脳失調を呈した例が存在する。今回、小脳失調症状を呈した PSP は、歯状核の高度の神経細胞脱落と coiled body を認めた。さらに、プルキンエ細胞に tau 陽性の構造物を認めた。これまで、プルキンエ細胞はアルツハイマー病も含めて tau の蓄積は明らかとなっていないが、tau 陽性の構造物にて、プルキンエ細胞の機能的な異常があるのかもしれないと考えた。発症早期、中核症状として小脳失調症状を有することは NINDS-SPSP 診断基準の除外項目の一つであるが、PSP でも小脳障害を呈することが明らかになった。

E. 結論

本邦においても PSP は、臨床病理学的に多様であり、発症早期から小脳失調症状を呈する症例が存在する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishihira Y, Tan C-F, Hoshi Y, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis of long duration is associated with relatively mild TDP-43 pathology. *Acta Neuropathol* 117: 45-53, 2009
2. Kanazawa M, Shimohata T, Toyoshima Y, et al. Cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy: A clinicopathological study. *Mov Disord* 24: 1312-1318, 2009
3. Shibata N, Kakita A, Takahashi H, et al. Activation of signal transducer and activator of transcription-3 in the spinal cord of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurodegener Dis* 6: 118-126, 2009
4. Tan C-F, Yamada M, Toyoshima Y, et al. Selective occurrence of TDP-43-immunoreactive inclusions in the lower motor neurons in Machado-Joseph disease. *Acta Neuropathol* 118: 553-560, 2009
5. Nishihira Y, Tan C-F, Toyoshima Y, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis: widespread multisystem degeneration with TDP-43 pathology in a patient after long-term survival on a respirator. *Neuropathology* 29: 689-696, 2009
6. Shibata N, Kakita A, Takahashi H, et al. Persistent cleavage and nuclear translocation of apoptosis-inducing factor in motor neurons in the spinal cord of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Acta Neuropathol* 118: 755-762, 2009
7. Ito Y, Yamada M, Tanaka H, et al. Involvement of CHOP, an ER-stress apoptotic mediator, in both human sporadic ALS and ALS model mice. *Neurobiol Dis* 36:

2. 学会発表

(以下のすべてについて, その発表は第 50 回日本神経学会, 高松, 2009, 6, 4-6)

1. 高橋 均. シンポジウム: 孤発性 ALS をめぐる最新の知見—病理学から見た ALS—.
2. 柴田亮行, 柿田明美, 高橋 均, ほか. 家族性筋萎縮性側索硬化症における apoptosis-inducing factor の関与.
3. 小柳清光, 山崎峰雄, 橋本智代, ほか. TDP-43 と神経細胞脱落: グアム島パーキンソン認知症における観察.
4. 橋本智代, 長谷川成人, 山崎峰雄, ほか. リン酸化 TDP-43 と神経原線維変化からみるグアム島の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の本体について.
5. 岡崎健一, 西平 靖, 譚 春鳳, ほか. 大脳皮質基底核変性症と診断されたアルツハイマー病の 3 剖検例.
6. 付 永娟, 譚 春鳳, 樋口真也, ほか. 前頭側頭葉変性を伴う上位運動神経優位型の筋萎縮性側索硬化症の 1 剖検例.
7. 西平 靖, 付 永娟, 譚 春鳳, ほか. 運動ニューロン障害パーキンソニズム認知症を呈した孤発性 4-repeat tauopathy の 1 剖検例.

H. 知的所有権の取得状況 (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

アルツハイマー病(AD)：

大脳皮質基底核変性症(CBD)と臨床診断された2剖検例

研究分担者 高橋 均¹⁾

研究協力者 岡崎健一¹⁾，付 永娟¹⁾，西平 靖¹⁾，遠藤 稔²⁾，福島隆男³⁾，
池内 健⁴⁾，岡本浩一郎⁵⁾，小野寺 理⁴⁾，西澤正豊⁴⁾

1) 新潟大学脳研究所病理学分野，2) 新潟こぼり病院神経内科，3) 国立病院機構西新潟中央病院神経内科，4) 新潟大学脳研究所神経内科学分野，5) 同 脳神経外科学分野

研究要旨

CBDと臨床診断されたが、病理組織学的にはADと確定診断された2剖検例の臨床病理学的相関を検討した。2例の剖検所見は、海馬を含む側頭葉内側部の神経細胞脱落は軽度から中度であり、症例1では上頭頂回、症例2では中心前・後回および上頭頂回で最も高度の神経細胞脱落が認められた。上記の神経細胞脱落の高度な部位では、多数のタウ陽性pretangles/tanglesとneuropil threads、およびβ-ペプチド陽性の老人斑が認められた。ADでは、タウやAβの沈着を伴う神経細胞脱落が側頭葉内側部と同時期か、より早い時期から前頭・頭頂葉に始まり、基底核や黒質の神経細胞脱落を伴わずに、病初期から主徴候としてCBDにみられる錐体外路徴候が出現するとみなせる病型が存在することが示された。したがって、まれとは思われるが、ADはCBDの重要な鑑別すべき疾患と考えられた。

A. 研究目的

高齢者認知症の原因疾患として最も頻度が高いアルツハイマー病(AD)は、臨床的には、初発症状として典型的には近時記憶が障害され、進行するに従い、視空間認知や言語機能などが障害される。病理学的には、大脳皮質の広範囲に神経原性変化(NFTs)や老人斑(SPs)が認められ、それぞれは主に3・4リピートのリン酸化タウとβ-peptideからなる。一方、大脳皮質基底核変性症(CBD)は稀な神経変性疾患である。臨床的には、錐体外路徴候と局所的な大脳皮質徴候が中核症状である。病理学的には、大脳皮質に加えて淡蒼球や黒質に、嗜銀性の構造物が神経細胞だけでなくグリア細胞にも出現する。これら病変部の灰白質では、疾患特異的とされるastrocytic plaquesが認められる。これらは、免疫

組織学的には4リピートタウに陽性で、3リピートタウに陰性である。以上のように両疾患は、ともにタウオパチーに分類される疾患であるが、臨床病理学的、さらに生化学的にも区別されうる。臨床診断はCBDであったが、病理組織的にADと診断確定された2剖検例を抽出し、臨床病理学的に検討した。

B. 症例

[症例1] 死亡時60歳の女性。52歳時に、書字や更衣などの障害が出現し、数ヵ月後に健忘症が出現。53歳時、確定診断を目的に入院。神経学的所見として、振戦、右上肢優位の失行と固縮を認め、前頭葉徴候や深部腱反射亢進を認めた。HDS-Rは24、頭部MRIでは、左右差はなかったが前頭・側頭葉に軽度の萎縮があり、IMP-SPECTでは左の頭頂・側頭葉、

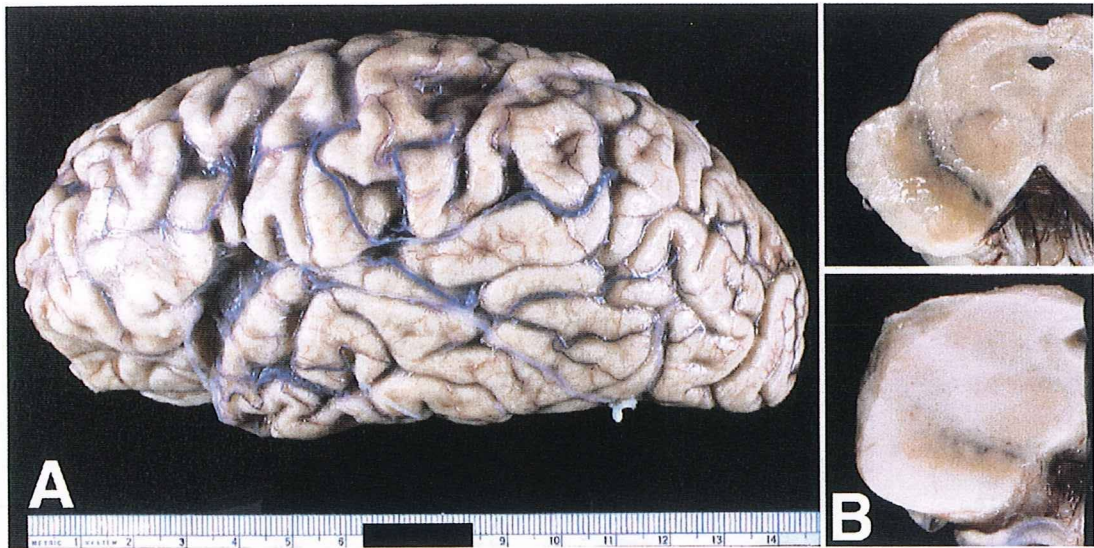


Fig. 1 (A) 前頭葉と頭頂葉の萎縮、シルビウス裂の拡大 (症例 1). (B) 黒質の色調は保たれている (上段、症例 1; 下段、症例 2).

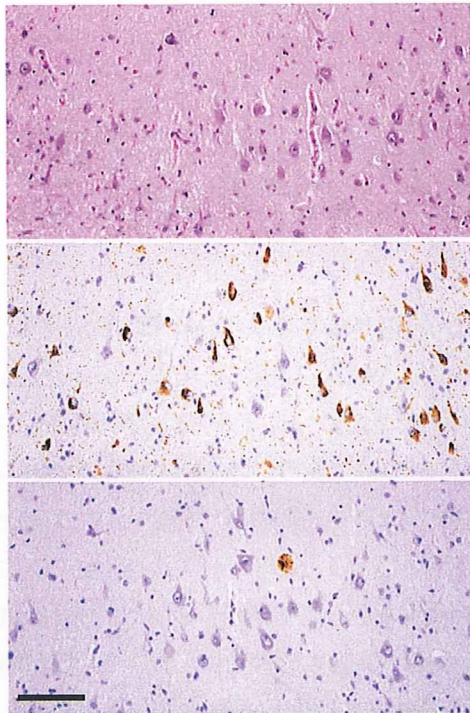


Fig. 2 海馬 CA1 における Alzheimer pathology (症例 1). 神経細胞脱落を認める (上段). AT8 陽性 pretangles/tangles と threads (中段). 老人斑を認めない (下段). HE (上段); AT8 免疫染色 (中段); Aβ 免疫染色 (下段). Bar=100 μm.

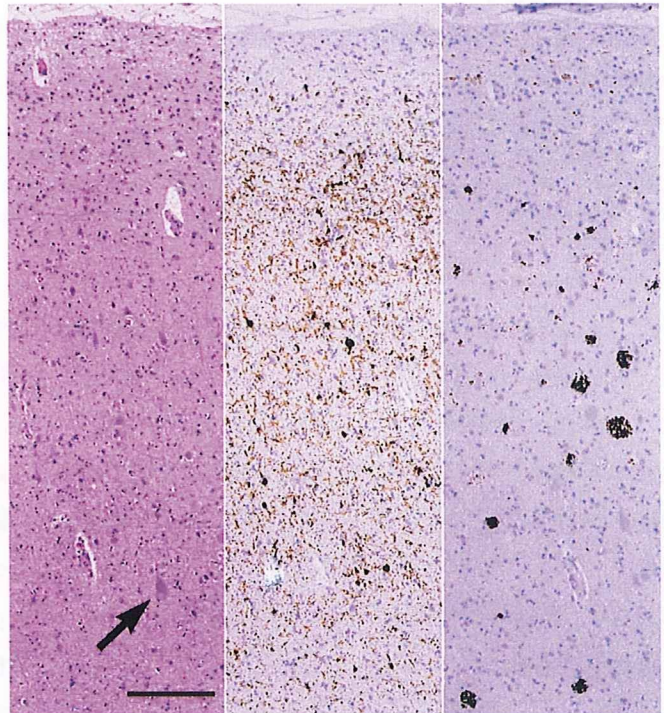


Fig. 3 中心前回大脳皮質における Alzheimer pathology (症例 2). NFT と SPs を伴った重度の神経細胞脱落を認める. 矢印、Betz cell. HE (左); AT8 免疫染色 (中央); Aβ 免疫染色 (右). Bar=200 μm.

前頭葉後部、中心溝周囲に血流低下を認めた。以上より CBD と診断。55 歳時の HDS-R は 4。その後、嚥下が困難になり経管栄養。60 歳時、頭部 MRI では大脳萎縮が進行。肺炎で死亡。全経過約 9 年。

[症例 2] 死亡時 81 歳の女性。67 歳時、構音障害、振戦、肢節運動失行が出現。68 歳時、歩行障害が出現し、健忘症に気づかれた。70 歳時、確定診断を目的に入院。神経学的所見として、構音障害、小刻み

表1 CBDと臨床診断されたAD 2症例の神経病理学的所見

	Case 1			Case 2		
	NL	NFTs	SPs	NL	NFTs	SPs
Hippocampus (CA1)	++	+++	-	++	+++	+
Entorhinal cortex	++	++	+	++	+++	+
Transentorhinal cortex	+	+++	++	++	+++	++
Amygdaloid nuclei	++	+++	+	++	+++	++
Superior temporal cortex	+	+++	+++	+	+++	+++
Superior frontal cortex	++	+++	+++	+	+++	+++
Precentral cortex	++	+++	+++	+++	+++	++
Postcentral cortex	++	+++	+++	+++	+++	+++
Superior parietal cortex	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Calcarine cortex	-	++	++	+	++	++
Putamen	-	+	-	+	++	-
Globus pallidus	-	-	-	-	-	-
Nucleus basalis of Meynert	++	++	+	+++	+	+
Substantia nigra	-	++	+	-	+	-
Cerebellar dentate nucleus	-	-	-	-	-	-

AD, Alzheimer's disease; CBD, corticobasal degeneration. NL, neuronal loss; NFTs, neurofibrillary tangles (pretangles/tangles and threads); SPs, senile plaques. NL: -, not noted; +, mild; ++, moderate; +++, severe. NFTs and SPs: -, absent or nearly absent; +, sparse; ++, moderate; +++, numerous.

歩行、左上肢優位の振戦と肢節運動失行、前頭葉徴候や深部腱反射亢進を認めた。HDS-Rは14、頭部MRIでは、前頭・側頭葉に強い萎縮を認め、右中心前・後回の萎縮も明らかであった。IMP-SPECTでは、右前頭・側頭葉の血流低下を認めた。以上よりCBDと診断。その後、独歩不可、経管栄養。79歳時の頭部MRIでは、大脳の萎縮が進行。81歳時、肺炎で死亡。全経過約15年。

C. 剖検所見

症例1、2の脳重はそれぞれ990g、900gであり、いずれにも両側の前頭・側頭・頭頂葉の萎縮を認め、黒質に色調低下を認めなかった (Fig1A, B)。組織学的には、海馬を含む側頭葉内側部の神経細胞脱落は軽度から中度であり (Fig2)、症例1では、上頭頂回、症例2では、中心前・後回および上頭頂回で最も高度の神経細胞脱落が認められた (Fig3)。両例において、淡蒼球、視床下核、黒質の神経細胞はよく保た

れていた。脳幹では青斑核の神経細胞脱落の他には所見を認めず、小脳、脊髄に著変はなかった。AT8・A β 免疫染色によるADの病理は両例ともVI/C (Braak and Braak)であり、上記の神経細胞脱落の高度な部位では、多数のリン酸化タウ陽性のpretangles/tanglesとneuropil threads、および β -peptide陽性の老人斑が認められた。NFTsはRD3、RD4両者の免疫染色に陽性であった。いずれの例においても、CBDや進行性核上性麻痺、 α -シヌクレイノパチーを示唆する所見を認めず、最終的に、両例を病理組織学的にADと診断した。

D. 考察

両例において、中心溝周囲皮質や上頭頂回の神経細胞脱落は、中度から高度であり、側頭葉内側部と比較して同程度か、より高度であった。このような病変の分布が、初発症状や臨床経過に影響していると考えられ、両例が最終的に病理組織学的にはAD

と診断されたが、臨床的には CBD と診断されていた大きな要因と考えられた。AD の中には、リン酸化タウや A β の沈着を伴う神経細胞脱落が、側頭葉内側部と同時期か、より早期に前頭葉や頭頂葉に始まり、大脳基底核や黒質の神経細胞脱落を伴わずに錐体外路徴候および大脳皮質徴候が出現するとみなせる病型が存在することが示され、AD は CBD の重要な鑑別すべき疾患と考えられた。

E. 結論

AD には、まれとは思われるが、CBD と臨床診断される (CBD と鑑別困難な) atypical あるいは大脳新皮質優位型ともとれる AD が存在する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishihira Y, Tan C-F, Hoshi Y, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis of long duration is associated with relatively mild TDP-43 pathology. *Acta Neuropathol* 117: 45-53, 2009
2. Kanazawa M, Shimohata T, Toyoshima Y, et al. Cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy: A clinicopathological study. *Mov Disord* 24: 1312-1318, 2009
3. Tan C-F, Yamada M, Toyoshima Y, et al. Selective occurrence of TDP-43-immunoreactive inclusions in the lower motor neurons in Machado-Joseph disease. *Acta Neuropathol* 118: 553-560, 2009
4. Nishihira Y, Tan C-F, Toyoshima Y, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis: widespread multisystem degeneration with TDP-43 pathology in a patient after long-term survival on a respirator. *Neuropathology* 29: 689-696, 2009
5. Shibata N, Kakita A, Takahashi H, et al. Persistent cleavage and nuclear translocation of apoptosis-inducing factor in motor neurons in the spinal cord of sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Acta Neuropathol* 118: 755-762,
6. Ito Y, Yamada M, Tanaka H, et al. Involvement of CHOP, an ER-stress apoptotic mediator, in both human sporadic ALS and ALS model mice. *Neurobiol Dis* 36: 470-476, 2009

2. 学会発表

(以下のすべてについて、その発表は第 50 回日本神経学会, 高松, 2009, 6, 4-6)

1. 高橋 均. シンポジウム: 孤発性 ALS をめぐる最新の知見—病理学から見た ALS—.
2. 柴田亮行, 柿田明美, 高橋 均, ほか. 家族性筋萎縮性側索硬化症における apoptosis-inducing factor の関与.
3. 小柳清光, 山崎峰雄, 橋本智代, ほか. TDP-43 と神経細胞脱落: グアム島パーキンソン認知症における観察.
4. 岡崎健一, 西平 靖, 譚 春鳳, ほか. 大脳皮質基底核変性症と診断されたアルツハイマー病の 3 剖検例.
5. 付 永娟, 譚 春鳳, 樋口真也, ほか. 前頭側頭葉変性を伴う上位運動神経優位型の筋萎縮性側索硬化症の 1 剖検例.
6. 西平 靖, 付 永娟, 譚 春鳳, ほか. 運動ニューロン障害パーキンソニズム認知症を呈した孤発性 4-repeat tauopathy の 1 剖検例.

H. 知的所有権の取得状況 (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

エリスロポエチンのドパミンニューロンに及ぼす影響について（1）

研究分担者 近藤智善¹⁾
研究協力者 檜皮谷泰寛¹⁾、阪田麻友美¹⁾、村田顕也¹⁾
1) 和歌山県立医科大学神経内科

研究要旨

【目的】パーキンソン病（PD）患者において貧血を契機にジスキネジアの増悪を認めた症例を経験したことより、エリスロポエチン（EPO）が中枢ドパミン神経系になんらかの影響を及ぼしている可能性を考え、同様の症例を蓄積し検討を行った。【方法】当科外来通院中のPD患者において著明な貧血をきたし入院した5症例について、貧血の原因、ジスキネジアの悪化の有無、輸血治療後のジスキネジアの変化、血清EPO濃度について後ろ向きの検討を行った。【結果】PD患者で貧血を認めた5症例のうち、今回の事象以前からwearing off現象ないしジスキネジアをみとめていた4症例においてwearing off現象の軽減とジスキネジアの出現・増悪を認めた。4症例とも貧血の治療によりジスキネジアの消失ないし軽減を認めた。入院直後に血清EPOを測定しえた4症例では、EPOの高値を認めた。【結論】高度の貧血によって末梢血中で上昇したEPOが中枢において作用し、ドパミン作動性神経伝達機能の亢進を生じた可能性が示唆された。今後さらにEPOによるパーキンソン病治療の可能性について検討したい。

A.研究目的

近年、エリスロポエチン（EPO）の中枢神経系での作用に関する知見が蓄積されつつある。特に脳虚血における神経保護作用に関する研究報告が多くあるが、最近ではパーキンソン病（PD）モデルの動物実験においてもドーパミン（DA）ニューロンに対する保護作用についての報告が増え、治療薬としての可能性が示唆されている。今回我々は、亜急性に貧血をきたした複数のPD患者においてwearing off現象のoff期の症状改善とジスキネジアの増悪を認めた症例を複数経験し、それらの患者においてEPOの高値が認められた。このことよりEPOが脳のDAニューロン系に作用している可能性を考え、検討した。

B.研究方法

当科外来通院中のPD患者において著明な貧血をきたし入院した5症例について、貧血の原因、ジスキネジアの悪化の有無、輸血治療後のジスキ

ネジアの変化、血清EPO濃度について後ろ向きの検討を行った。

C.研究結果

症例1は68歳、女性。経過16年のPD患者（Hoehn & Yahr分類IV）であり、日中ジスキネジアが継続して出現するようになったため、薬剤調節目的にて入院。L-DOPA/DCI 650mg/day、エンタカポン400mg/day内服中であった。入院時ヘモグロビン（Hb）5.8g/dl、血清鉄（Fe）37μg/dlと小球性低色素性貧血を認めた。血清EPO 781.4mIU/mlと高値を認めた。貧血の原因は痔核からの慢性的な出血であり、輸血および鉄剤投与、痔核の保存的治療後、内服薬の大きな変更なしにジスキネジアはほとんど出現しなくなった。

症例2は82歳、女性。経過5年のPD患者（Hoehn & Yahr分類IV）であり、ジスキネジアの出現と摂食不良のため入院。L-DOPA/DCI 500mg/day、エンタカポン500mg/day、ペルゴリド750mg/day

内服中であった。入院時 Hb 6.9 g/dl、血清 Fe 15 μ g/dl と小球性低色素性貧血を認めた。血清 EPO は 64.2 mIU/ml と高値を認めた。貧血の原因は胃癌からの出血であり、輸血および鉄剤投与、食事摂取量の改善に伴い、ジスキネジアは消失した。

症例 3 は 69 歳、女性。経過 14 年の PD 患者 (Hoehn & Yahr 分類 III) であり、貧血のため入院。入院時ジスキネジアを軽度認め、off 期の短縮を認めていた。L-DOPA/DCI 350 mg/day、エンタカポン 600mg/day、ゾニサミド 25mg/day、アマンタジン 300mg/day 内服中であった。入院時 Hb 3.4 g/dl、血清 Fe 6 μ g/dl と著明な小球性低色素性貧血を認めた。この症例では血清 EPO は測定していなかった。貧血の原因は胃潰瘍からの慢性的な出血であり、輸血および鉄剤投与、胃潰瘍の保存的治療にてジスキネジアの改善を認めた。

症例 4 は 72 歳、男性。経過 8 年の PD 患者 (Hoehn & Yahr 分類 III) であり、貧血のため入院。入院時、軽度のジスキネジアと on 時間の延長を認めていた。L-DOPA/DCI 500 mg/day、エンタカポン 500mg/day、アマンタジン 150 mg/day、セレギリン 5 mg/day 内服中であった。入院時 Hb 4.1 g/dl、血清 Fe 6 μ g/dl と著明な小球性低色素性貧血を認めた。血清 EPO は 1321.5 mIU/ml と著明高値を認めた。貧血の原因は胃潰瘍からの慢性的な出血で、輸血および鉄剤投与、胃潰瘍の保存的治療にてジスキネジアは消失した。

症例 5 は 57 歳、女性。経過 2 年の PD 患者 (Hoehn & Yahr 分類 II) であり、貧血のため入院。入院時ジスキネジアは認めなかった。L-DOPA/DCI 300 mg/day、セレギリン 2.5 mg/day 内服中であった。入院時 Hb 4.1 g/dl、血清 Fe 7 μ g/dl と小球性低色素性貧血を認めた。血清 EPO は 1704.2 mIU/ml と高値を認めた。貧血の原因は胃潰瘍からの慢性的な出血であり輸血および鉄剤投与、胃潰瘍の保存的治療にて貧血は改善したが、PD に関する症状については貧血治療前後で変化は認めなかった。

症例	PDの経過	貧血発現前のwearing off	貧血時のジスキネジア	Hb (g/dl)	EPO (mIU/ml) (基準:0-29)	貧血の原因	貧血治療後のジスキネジア
1	16年	+	+++	5.8	781.4	痔核	±
2	5年	+	++	6.9	64.2	胃癌	—
3	14年	+	+	3.4	—	胃潰瘍	±
4	8年	+	+	4.1	1321.5	胃潰瘍	—
5	2年	—	—	4.1	1704.2	胃潰瘍	—

D. 考察

EPO は低酸素応答性に、腎臓を主とする特定臓器で発現されるという特徴を持つが、長い間赤血球造血にのみ作用すると信じられていた。しかし近年、造血作用とは全く異なる臓器保護作用が注目を集めており、中枢神経系で EPO が機能を持つことを示唆する報告が蓄積されてきている。特に神経保護作用については脳虚血の動物モデルにて脳内で産生された EPO が神経保護作用のあることが証明されている。(Sakanaka et al: Proc Natl Acad Sci USA 1998, Sadamoto et al: Biochem Biophys Res Commun 1998)

DA ニューロンと EPO についてもいくつか報告があり、Koshimura らは PC12 細胞を EPO にて刺激するとチロシン水酸化酵素が活性化され、DA 放出が促進されると報告しており (Koshimura et al: J Neurochem 1999)、Yamamoto らはラット線条体部の脳スライスで EPO を刺激すると、DA の放出が用量依存性に増加すると報告している (Yamamoto et al: Neurosci Lett 2000)。また、Markianos らは ALS 患者において EPO 静注を行ったところ、血清 prolactin 値の低下を認め、末梢投与された EPO によって脳内で DA 遊離が促進される可能性を示唆している (Markianos et al: Neuro Endocrinology 2006)。

また、末梢投与された EPO は分解を受けることなく完全なかたちで脳血液関門 (BBB) を通過することが確認されており (Ehrenreich et al: Mol Psychiatry 2004)、血清中の約 1% に相当する濃度であることが報告されている (Xenocostas et al: Eur J Clin Pharmacol 2005)。

一般に、ジスキネジアが発現するためには、DA シナプス間隙への過剰な DA の供給が必要であるが、それ以前の準備状態として DA ニューロン終末の L-DOPA 取り込み能（干渉能）ないし DA 保持能の低下（wearing off 現象発現の要因）や、それに伴って生じる DA 受容体の間歇的な刺激によって、線条体の DA 受容細胞以後に生じるジスキネジアの発現しやすい環境が出来上がっている必要がある。

今回われわれが報告した5症例のなかで、ジスキネジアが発現しなかった1症例は、罹病期間2年でこれまでの治療歴で wearing off 現象もジスキネジアも未発現の安定した L-DOPA 反応状況の症例であったが、他の4症例は、いずれも罹病期間が5年以上と長く、すでに wearing off 現象が発現していたり、ジスキネジアをみとめていた症例で、上記のようなジスキネジア発現のための準備状態がすでに出来ていた症例と考えられた。

このような準備状態にある線条体に、何らかの原因によって過剰な DA が供給され、ジスキネジアが生じたと考えられるが、DA 供給過剰の一般的原因としては L-DOPA 用量の過多や何らかの理由による L-DOPA の生物学的利用率の上昇があげられる。

症例2のように摂食量が低下している症例の場合には、L-DOPA の吸収や消化管や血液・脳関門での L-DOPA 移送に変化が生じた可能性を考える必要があるが、症例1のように、痔核からの失血性貧血で摂食量に変化のない症例では、L-DOPA の生物学的利用率の変化よりは末梢血における EPO の上昇の方がジスキネジア発現因子と考えやすいように思われる。

このように、われわれが経験した症例のジスキネジア発現には複数の要因が関与している可能性を考える必要があるが、経験症例における貧血に伴った末梢血 EPO 濃度の著しい上昇、EPO の脳内移行や DA ニューロンに対する作用に関する近年の知見を合わせ考えると、末梢で上昇した EPO が中枢の DA ニューロンに作用した結果である可

能性は十分に考えられる。ジスキネジアの発現は一般的には治療合併症と位置づけられることが多いが、DA 神経伝達の促進の表現ととらえることも可能で、EPO による PD 治療の可能性を示唆していると考えられる。

E. 結論

今回の症例において、ジスキネジア誘発の要因について十分な検討が必要であるが、貧血時に認めたジスキネジアの原因の一つとして、鉄欠乏性貧血時に上昇した EPO が BBB を通過し、脳の DA 系に作用したため、ジスキネジアを誘発した可能性が考えられた。

EPO による PD 治療の可能性が考えられ、今後、PD モデル動物において脳 DA ニューロンに対する EPO の作用について検討が必要である。

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

第3回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

なし

日中眠気を伴うパーキンソン病患者の臨床神経放射線学的特徴

研究分担者 祖父江 元¹⁾

研究協力者 加藤重典¹⁾, 千田 謙¹⁾, 加賀友継¹⁾, 伊藤瑞規¹⁾,
熱田直樹¹⁾, 渡辺宏久¹⁾, 平山正昭¹⁾, 長縄慎二²⁾

1) 名古屋大学医学部神経内科, 2) 名古屋大学医学部放射線科

研究要旨

パーキンソン病(PD)の日中眠気と各種臨床項目の関連を検討し、MRI voxel based morphometry (VBM) を用いて日中眠気のある PD 群の脳容積を日中眠気なし PD 群および正常対照群と比較検討した。日中眠気あり PD 患者では多彩な非運動機能障害を認め、特に幻覚との関連が強かった。日中眠気とアゴニスト内服用量は麦角系、非麦角系ともに関連を認めなかった。Epworth Sleepiness Scale (ESS)で 10 点以上の PD 群は ESS 3 点以下の PD 群やコントロール群に比べて前頭葉下面や側頭葉、後頭葉を中心に有意な萎縮を認めた。PD 患者での日中眠気はドパミンアゴニストの影響による眠気よりも PD の病期進行が危険因子である可能性がある。

A.研究目的

日中眠気のある PD 患者では日中眠気のない PD 患者より広範な大脳病変を認め、眠気の原因として、薬剤よりも PD 自体の病気の進行が関与している可能性がある。日中の眠気がある PD 群での薬剤の影響と臨床特徴を確認し、さらには日中の眠気がある PD 群の頭部 MRI での萎縮の有無を Voxel Based Morphometry で検討することにより PD での日中の眠気に関わる病態を明らかにする。

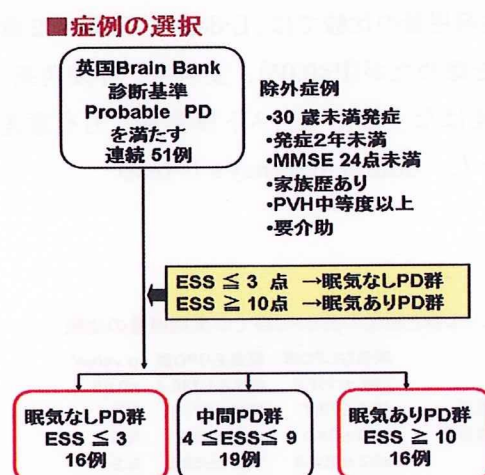
B.研究方法

Table.1 に症例の選択方法を示す。英国 Brain bank の診断基準による probable PD 連続 51 例を対象とし、30 歳未満発症、発症後 2 年未満、MMSE24 点未満、家族歴がある、PVH 中等度以上、要介助例を除外した。さらに Epworth Sleepiness Scale (ESS)を用いて ESS 3 点以下を眠気なし PD 群、4 点から 9 点を中間 PD 群、ESS 10 点以上を眠気あり PD 群とした。画像解析は、眠気のある PD 群と正常対照群、眠気のない PD 群と正常対照群、眠気のある PD 群と眠気のない PD 群の間で SPM5/VBM5 を用いた解析を行った。灰白質と白質の萎縮の比較には t 検定を用い、年齢、性別、脳容積量を共変量とした。

対象 PD 群とコントロール群の比較には FDR<0.05 を、眠気あり PD 群と眠気なし PD 群の比較には uncorrected p<0.005 を統計学的に有意とした。(倫理面への配慮)

「特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱」に基づいて実施し、疫学研究的倫理指針を遵守した。臨床データはすべて研究利用への同意を得たうえでの提供を受けた。

Table.1



C. 研究結果

Table.2 に示すように ESS3 点以下の眠気なし PD 群 16 例と、ESS10 点以上の眠気あり PD 群 16 例では性別、年齢、MMSE、発症年齢、罹病期間には有意差を認めなかった。(Mann-Whitney's U test)

Table. 2

■ 眠気なしPD群と眠気ありPD群の背景

	眠気なしPD群 ESS ≤ 3*	眠気ありPD群 ESS ≥ 10*	p value*
性別 (M:F)	6:10	7:9	N.S
検査時年齢	64.3 ± 10.8	65.6 ± 8.9	N.S
MMSE	29.1 ± 1.4	27.3 ± 3.7	N.S
教育歴	12.1 ± 2.7	12.0 ± 2.6	N.S
発症年齢	54.6 ± 11.1	55.7 ± 10.5	N.S
罹病期間	9.7 ± 3.9	10.0 ± 2.6	N.S

*Mann-Whitney's U test

Table.3 に示すように対象 PD 51 例全体での ESS と薬剤用量の相関は、L-dopa 内服量に弱い相関(p<0.05)を認めたが、麦角系アゴニスト、非麦角系アゴニスト、総アゴニスト換算量には相関を認めなかった。(Spearman's rank correlation coefficient)

Table.3

■ PD51例全体での ESSと薬剤用量の相関

	r	p-value**
L-dopa	0.292	<0.05
麦角系アゴニスト換算量	0.152	N.S
非麦角系アゴニスト換算量	0.044	N.S
総アゴニスト換算量	0.161	N.S

**Spearman's rank correlation coefficient

Table.4 に示すように眠気のない PD 群と眠気のある PD 群での薬剤用量の比較では、L-dopa 内服量に 2 群間で有意差を認めたが(P<0.05)、麦角系、非麦角系、ともに有意差はなく総アゴニスト換算量にも有意差を認めなかった。(Mann-Whitney's U test)

■ 眠気のないPD群と眠気のあるPD群での薬剤用量の比較

	眠気なしPD群	眠気ありPD群	p value*
L-dopa	256 ± 137.8	409.4 ± 186.4	<0.05
麦角系アゴニスト換算量	49.1 ± 73.7	59.0 ± 67.1	N.S
非麦角系アゴニスト換算量	40.0 ± 64.0	41.2 ± 40.5	N.S
総アゴニスト換算量	89.2 ± 106.8	100.1 ± 59.5	N.S

*Mann-Whitney's U test

眠気あり PD 群の臨床特徴は眠気なし PD 群に比べて

多彩な非運動症状を認め特に幻覚において強い有意差を認めた。(P<0.01; Mann-Whitney's U test) Table.5 VBM による解析では、眠気あり PD 群 16 例と control 28 例と比較すると前頭葉下面や側頭葉、帯状回、辺縁系に統計学的に有意な萎縮を認めた。(FDR<0.05)

Figure.1

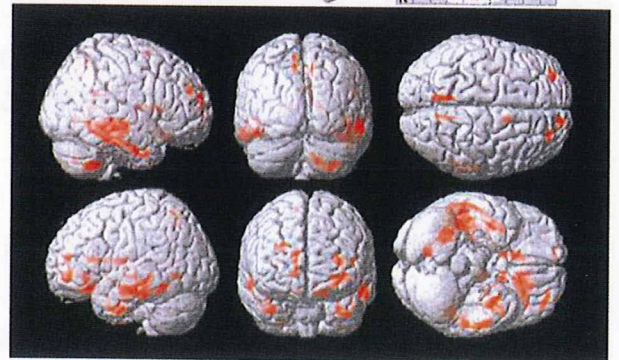
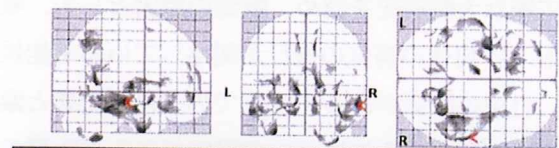
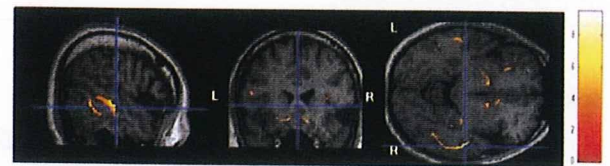
Table.5

■ 眠気ありPD群の臨床特徴

	眠気なしPD群 16例	眠気ありPD群 16例	p-value*
Hoehn & Yahr	2.4 ± 0.9	3.1 ± 1.1	<0.05
幻覚(UPDRS I 改変)	0.39 ± 1.0	2.7 ± 2.6	<0.01
UPDRS I (精神症状)	2.2 ± 1.9	5.5 ± 3.5	<0.01
BDI (鬱)	11.0 ± 3.4	19.0 ± 9.0	<0.01
OABSS (過活動性膀胱)	3.7 ± 2.8	7.1 ± 4.0	<0.05
IPSS (前立腺スコア)	6.4 ± 6.1	12.5 ± 8.5	<0.05
NMSQ (非運動機能障害)	9.6 ± 5.8	15.4 ± 7.0	<0.05
PDSS (睡眠障害)	114.6 ± 31.6	93.6 ± 35.5	<0.05

*Mann-Whitney's U test

Fig.1



一方、眠気なし PD 群 16 例と Control 28 例と比較したところ統計学的に有意な萎縮部位は検出されなかった。(FDR<0.05) Figure.2

さらに眠気あり PD 群 16 例 と眠気なし PD 群 16 例で直接比較すると前頭葉下面、側頭葉、島皮質、後頭葉で統計学的に有意な萎縮を認めた。(Uncorrected p<0.005) Figure.3

Fig.2

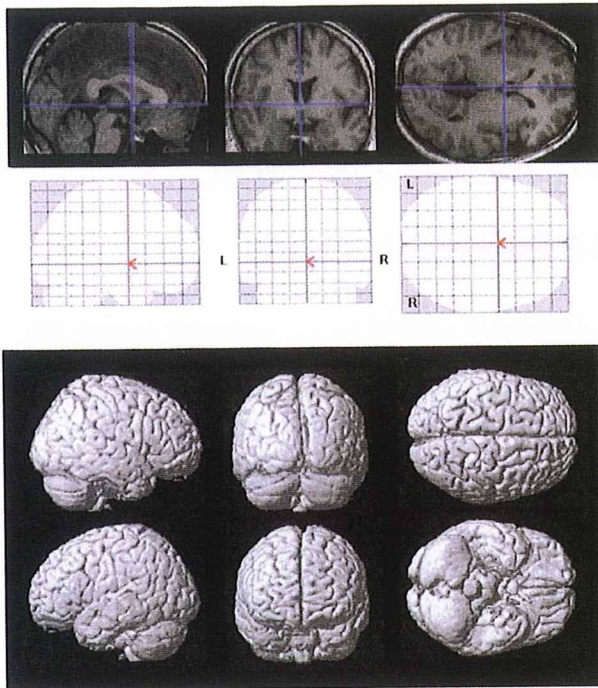
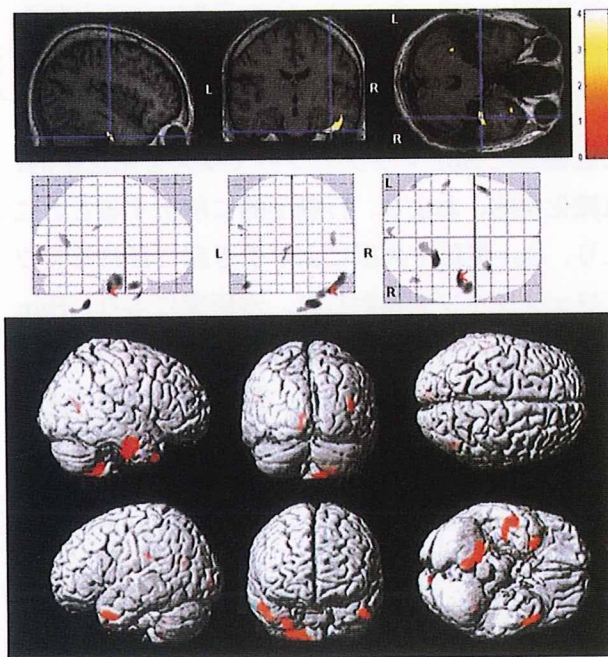


Fig.3



D. 考察

PD の日中の眠気は薬剤が原因であるのか、疾患の進行が原因であるのかはこれまでいくつかの議論がなされているが、大脳病変の関与につき、VBM で解析した報告は認めない。本検討では、レボドパのみ ESS 低値群と ESS 高値群で有意な差を認めたが、ESS 高値群での平均内服量は $400 \pm 186.4\text{mg}$ と、決して高用量とは言えない内服量であった。一方で、ESS 高値群は低値群よりも多彩な非運動機能異常を認めた。薬剤も含めた多変量解析の結果では ESS スコアと幻覚

スコアのみ有意に相関していた。さらに、VBM による検討では、ESS 高値群は、低値群やコントロールに比べて前頭葉下面、側頭葉から頭頂葉にかけて有意な萎縮を認めた。以上から、眠気の原因として薬剤よりも大脳病変の進行が考えられた。眠気に最も係わる解剖学的部位や神経伝達物質の探索が今後の検討課題である。

E. 結論

日中の眠気を伴う PD 患者では多彩な非運動機能障害を認め、特に幻覚との関連が強かった。日中の眠気とアゴニスト内服用量とは麦角系、非麦角系ともに関連性を認めなかった。ESS で 10 点以上の PD 群は ESS 3 点以下の PD 群やコントロール群に比べて有意な大脳萎縮を前頭葉下面や側頭葉、後頭葉を中心に認めた。PD 患者での日中の眠気はドパミンアゴニストの影響による眠気よりも PD 自体の病期進行が危険因子である可能性がある

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Senda J, et al. Correlation between pyramidal tract degeneration and widespread white matter involvement in amyotrophic lateral sclerosis: A study with tractography and diffusion-tensor imaging. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10: 288.
- 2) Kawai Y, et al. Cognitive impairment in spinocerebellar degeneration. *Eur Neurol* 2009; 61: 257.
- 3) Watanabe H, et al. B-type natriuretic peptide and cardiovalvulopathy in Parkinson disease with dopamine agonist. *Neurology* 2009; 72: 621.

2. 学会発表

- 1) 第 50 回日本神経学会総会
パーキンソン病の非運動機能異常からみた臨床病型
加藤重典、千田譲、加賀友継、熱田直樹、伊藤瑞規、渡辺宏久、祖父江元、名古屋大神経内科
- 2) 2009 Movement Disorder Society Japan
日中傾眠を伴うパーキンソン病患者の臨床背景と神経放射線学的特徴-Voxel Based Analysis
加藤重典、千田譲、加賀友継、熱田直樹、伊藤瑞規、渡辺宏久、祖父江元、名古屋大神経内科

PARK3 原因遺伝子候補であるセピアプテリン還元酵素 ノックアウトマウスにおける振戦様運動について

研究分担者 長谷川一子¹⁾
研究協力者 一瀬 宏²⁾, 本間大悟²⁾

1) 国立病院機構相模原病院, 2) 東京工業大学大学院生命理工学研究科

研究要旨

遺伝性パーキンソン病 PARK3 の原因遺伝子はまだ明らかになっていないが、セピアプテリン還元酵素 (SPR) 遺伝子は原因遺伝子領域の中心に位置している。本研究では、Spr 遺伝子とパーキンソン病発症との関連を調べるために、Spr ノックアウトマウスにおける生化学的変化、組織化学的変化、および、行動学的変化を解析した。Spr ノックアウトマウスは、脳内ドーパミンおよび TH タンパク質の顕著な低下、および、寡動・振戦などの行動異常を示し、パーキンソン病モデルマウスとなると考えられた。また、SPR 遺伝子が PARK3 の原因遺伝子である可能性を示唆した。

A. 研究目的

遺伝性パーキンソン病の一つである PARK3 は、1998 年に Gasser らにより第 2 染色体 2p13 にマップされた(Gasser et al. Nature Genet, 18, 262-265, 1998)。PARK3 の原因遺伝子はその後の精力的な探索にもかかわらず、未だに同定されていない。セピアプテリン還元酵素 (SPR) は、ドーパミンの生合成に必須なテトラヒドロピオプテリン(BH4)の生合成酵素の一つである。我々は、1998 年に SPR 遺伝子の染色体位置が 2p13 であることを報告した(Ohye et al. Biochem Biophys Res Commun, 251, 597-602, 1998)。これまでに SPR 遺伝子のタンパク質コーディング領域の変異は見つかっていないが、PARK3 と SPR 遺伝子との強い相関は報告されている(Sharma et al. J Med Genet, 43, 557-562, 2006)。SPR の発現量に影響を及ぼすようなプロモータ領域およびイントロンや、5'および3'非翻訳領域の変異により PARK3 が発症する可能性がある。

本研究においては、マウス Spr 遺伝子を人為的

に破壊した Spr ノックアウトマウスを生化学的、組織化学的、および、行動学的に解析することにより、Spr 遺伝子欠損により引き起こされるマウスフェノタイプを検討した。本研究により、Spr 変異によるパーキンソン病様症状の発現との関連を明らかにするとともに、新しいパーキンソン病モデル動物としての Spr ノックアウトマウスの有用性について検討した。

B. 研究方法

SPR ノックアウトマウスは、前明海大学歯学部生化学教室教授加藤節子博士がレキシコン社に委託し作製したものを供与された。

脳内モノアミン含量は、高速液体クロマトグラフィ-電気化学検出法により定量した。ピオプテリン量は高速液体クロマトグラフィ-蛍光検出法により定量した。免疫組織化学は 4%パラホルムアルデヒド溶液で灌流固定後に、マウス脳凍結切片を用いて発色法により観察した。Self-clasping test においては、マウスの尻尾を持って 30 秒間

吊り下げてビデオ撮影し、両方の前肢、後肢をあわせる姿勢をとる時間を測定した。

(倫理面への配慮)

マウスの解析は、東京工業大学動物実験倫理指針に則って行われた。

C. 研究結果

SPR ヘテロ欠損マウスは外見上異常がなく、正常に発育した。ホモ欠損マウスはメンデル則をやや下回る数の個体が生まれ、多くのマウスは生後2-3週齢までに死亡したが、まれに生後10週齢を越えて生存するホモ欠損マウスもいた。

17日齢(P17)のマウスにおいて脳内ビオプテリン量、および、モノアミン量を測定した。脳内ビオプテリン量はSprノックアウトマウスにおいて野生型の約30%に低下していた。また、脳内モノアミン含量も、Sprノックアウトマウスではドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンといった全てのモノアミン量が著明に減少していた(図1)。

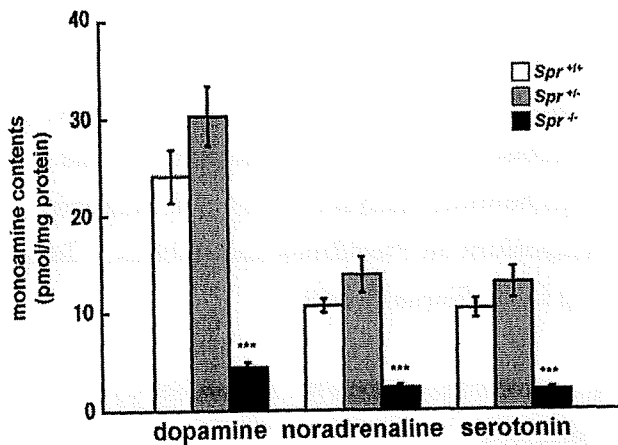


図1、野生型およびSprノックアウトマウスにおける脳内モノアミン含量

モノアミン量の発達に伴う変化を調べるために、生後0日(P0)、7日齢(P7)、14日齢(P14)において、野生型およびSprノックアウトマウスについて脳内ビオプテリン量とモノアミン量を測定した。P0において、ノックアウトマウス脳内ビオプテリン量は野生型のおよそ4分の1であったが、脳内ドーパミン量は野生型の半分近く存

在していた。さらに、野生型ではP0からP7、P14と発達につれて脳内ドーパミン量が2~3倍に増加していくが、ノックアウトマウスでは増加せず野生型との差が広がることが明らかとなった。発達に伴ってモノアミンの欠乏が顕著になることが、Sprノックアウトマウスが長期間生存できない理由となっていると考えられた。

野生型とSprノックアウトマウスの脳と副腎で、ドーパミン・ノルアドレナリンの生合成律速段階を司るチロシン水酸化酵素(TH)のタンパク質量を、ウエスタンブロッティングにより比較検討した。その結果、野生型とホモ欠損マウスにおいて、副腎ではTHタンパク質量に差が認められなかったが、脳ではSprノックアウトマウスにおいてTHタンパク質量が野生型の10%程度に顕著に低下していることが判明した。THと同じくBH4を補酵素とし、肝臓におけるフェニルアラニン代謝を司るフェニルアラニン水酸化酵素(PAH)、および、神経型一酸化窒素合成酵素(nNOS)のタンパク質量は変化していなかった(図2)。

さらに、抗TH抗体を用いてマウス脳の免疫組織化学的解析を行ったところ、Sprノックアウトマウスの線条体でTH免疫反応性が顕著に減少していることが判明した。ドーパミンニューロンの細胞体が存在する黒質でのTH免疫反応性はそれほど変化していなかった。

次に、尻尾を持って吊り下げたときに、前肢同士、後肢同士をすり合わせて縮める特徴的な肢位を取るかというself-clasping testを行ったところ、野生型ではこのような肢位を取るマウスはほとんど観察されなかったが、Sprノックアウトマウスの多くはSelf-clasping肢位を取ることが判明した。しかし、他のビオプテリン生合成酵素欠損マウスと比べると、肢位の持続時間は短かった。

Sprノックアウトマウスの運動量は明らかに野生型と比べて少なく無動に近かった。6週齢以上生存したSPRホモ欠損マウスでは高率で前肢の震えを観察することができた。

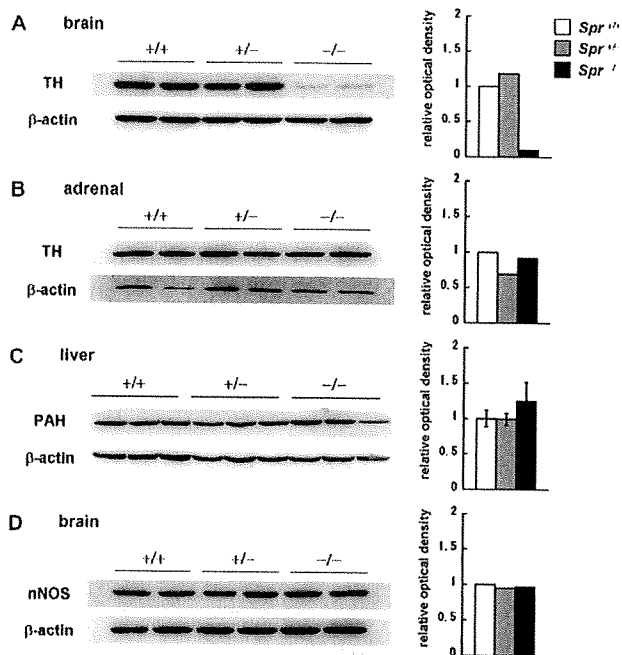


図2. TH, PAH, nNOS タンパク質量のウエスタンブロッティングによる解析

すべてのホモ欠損マウスは野生型と比べて明らかに寡動であった。さらに、長期生存マウスでは前肢が震える振戦様症状が観察された。

D. 考察

本研究においてはマウス Spr ノックアウトの生化学的変化と行動学的変化を解析した。ヒトにおいては、稀な遺伝性疾患として SPR 欠損症の存在が 2001 年に報告された (Bonafe et al. *Am J Hum Genet*, 69, 269-277, 2001)。本患者ではジストニアなどの運動障害を伴う発達障害と認知機能障害が認められており、ドーパの投与が運動障害に著効を呈する。さらに、ヒトでは末梢でのフェニルアラニン代謝障害による高フェニルアラニン血症を示さないことがわかっている。Spr ノックアウトマウスでは明らかな高フェニルアラニン血症を示したのに対して、なぜ、ヒトで BH4 低下に基づく高フェニルアラニン血症を示さないかはよく分かっていない。ヒトとマウスでは、BH4 の代謝に違いがあるのかもしれない。

E. 結論

SPR ノックアウトマウスは、脳内モノアミンの低下とともに寡動・前肢の震えなどパーキンソン病類似の行動変化を示し、PARK3 パーキンソン病のモデル動物となり得ることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

Takazawa C, Fujimoto K, Homma D, Sumi-Ichinose C, Nomura T, Ichinose H, Katoh S. A brain-specific decrease of the tyrosine hydroxylase protein in sepiapterin reductase-null mice—As a mouse model for Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 367, 787-792, 2008.

2. 学会発表

Homma D, Katoh S, Ichinose H. Sepiapterin reductase knockout mice: Biochemical and histochemical analyses. 14th International Symposium on Pteridines and Folates. June 7-12 (Jeju, Korea), 2009.

H. 知的所有権の取得状況 (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

パーキンソン病における胸髄前根 B-fiber の検討

研究分担者 村山繁雄

研究協力者 初田裕幸，足立正，舟辺さやか，杉山美紀子

東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

研究要旨

パーキンソン病(PD)の自律神経障害は節前・節後ニューロンの両方の障害により生じるとされるが、節前線維の障害の程度について明確にされていない。そこで我々は、レビー小体病5例(うちPD 4例、レビー小体型自律神経不全症[LB-PAF]1例；平均年齢 81.0 ± 2.4 歳；男:女=3:2)及び正常コントロール(NC)4例(平均年齢 76.8 ± 7.5 歳；男:女=3:1)の第12胸髄前根のエポソ包埋semithin切片トルイジンブルー染色標本を作製し、有髄線維の径及びその数、神経束の面積を計測し、有髄線維密度を算出、ヒストグラムを作成した。NCの1mm²あたりの平均有髄線維密度は12405本(うち小径8530本)、PDの平均は10409本(うち小径5157本)で、有意に小径有髄線維が減少し、特にLB-PAFでは7330本(うち小径4091本)と特に小径線維の数が少なかった。また小径/大径比は、NCの平均が 2.60 ± 1.78 であるのに対し、PDでは 0.99 ± 0.11 とさらに強調される結果を得た。さらにヒストグラムでもNCでは3-4 μ mの大きな明らかなピークと10 μ mに小さなピークを持つが、PDではそのピークの差が小さく、PAFでは4-8 μ mを頂とするなだらかな山型を呈した。LB-PAFとPDでは、節後線維における病理学的差異は明らかではなかった。レビー小体型自律神経不全症の主な責任病巣として、節前ニューロンに注目する必要がある。

A.研究目的

パーキンソン病(PD)の自律神経障害は節前・節後ニューロンの両方の障害により生じるとされるが、節前線維の障害の程度について明確にされていない。そこで我々は、下肢を支配する線維が最も多いとされる第12胸髄前根の神経束の有髄線維密度およびヒストグラムを計測し、レビー小体病(LBD)と正常コントロール(NC)で比較することで検討する。

B.研究方法

2006年4月以降の当施設全連続剖検259例(男:女=129:130；平均年齢： 82.4 ± 8.8 歳；年齢幅：56-104歳)を対象とした。高齢者ブレインバンク(<http://www.mci.gr.jp/BrainBank/>)プロトコールに準拠し施行した。要約すると、7-13日間のホルマリン固定の後、国際標準基準に基づいた解剖学

的検索部位のパラフィン包埋、6 μ m厚の切片を作成、ヘマトキシリン・エオジン、クリュヴァーバレーラ、ガリアス・ブランク鍍銀染色を通常染色とし、免疫組織化学として、Ventana 20NX Autostainer (Ventana, Tucson, AZ)を使用し、抗リン酸化 α シヌクレイン(p-syn, monoclonal)、リン酸化タウ抗体(AT8, monoclonal, Innogenetics)、アミロイド β 11-28(12B2, monoclonal, IBL)、リン酸化TDP-43(Pser409/410, monoclonal)、ユビキチン(polyclonal, DAKO)抗体によるスクリーニングを行った。老年性変化のステージングや神経病理診断については国際標準基準に準拠した。

以上より、PDと診断しえた全4例及びレビー小体型自律神経不全症(LB-PAF)1例のLBD計5例(平均年齢 81.0 ± 2.4 歳；男:女=3:2)に、最近連続剖検NC4例(平均年齢 76.8 ± 7.5 歳；男:女=3:1；定義：レビー小体関連病理なし、脊椎・脊髄疾患な

し、老年性変化軽度[Braak 神経原線維変化ステージ \leq II, Braak アミロイドステージ \leq A, BBAR 嗜銀顆粒ステージ \leq I, 粗大な脳血管障害なし])を加えた症例を抽出した。それら症例の第 12 胸髄前根をエポン包埋し、クロス方向に semithin 切片を作成、トルイジンブルーで染色した。さらに計測ソフト(Image-Pro Plus ver. 5.1)により、有髄線維の径及びその数、神経束の面積を計測し、有髄線維密度を算出し、ヒストグラムを作成した。(倫理面への配慮)

死体解剖保存法(昭和 24 年法律 204 号)の規定に基づいて病理解剖し、別途倫理委員会の審査済である。

C. 研究結果

NC の平均有髄線維密度は 12405 本/mm²(うち小径 8530 本/mm²)であるのに対し、PD の平均は 10409 本/mm²(うち小径 5157 本/mm²)と小径有髄線維は有意に減少していた($p=0.029$)。特に LB-PAF では 7330 本/mm²(うち小径 4091 本/mm²)と特に小径有髄線維の数が少なかった。また小径/大径比は、NC の平均が 2.60 ± 1.78 であるのに対し、PD では 0.99 ± 0.11 とさらに強調される結果を得た。さらにヒストグラム(図)でも NC では $3\mu\text{m}$ の大きな明らかなピークと $10\mu\text{m}$ に小さなピークを持つが、PD ではそのピークの差が小さく、PAF では $4\text{--}8\mu\text{m}$ を頂とするなだらかな山型を呈した。PD と LB-PAF におけるレビー小体関連病理の分布や自律神経症状は、表に示したとおりである(褥瘡のあるレベルの症例では、臨床的に発汗障害の重要性は高くないと判断し十分に評価していない)。

D. 考察

LB-PAF では下位胸髄前根小径有髄線維の著明な減少を認めた。PD でも程度は軽度だが、同様の所見をコントロールと有意差をもって認めた。PD と LB-PAF では、交感神経節、副腎、食道、皮膚といった節後ニューロンを評価する上で代表的な部位において病理学的差異は明らかでなかつ

た。

E. 結論

レビー小体型自律神経不全症の主な責任病巣は、節前ニューロンである可能性を考え、臨床病理学的にアプローチする必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Murayama S. Lewy body pathology involves cutaneous nerves. J Neuropathol Exp Neurol 2008; 67(10): 945-953.

2) Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Hatsuta H, Sakiyama Y, Kanemaru K, Arai T, Sawabe M, Tanaka N, Mochizuki H, Inoue K, Murayama S. Incidence and extent of Lewy-related alpha-synucleinopathy in aging human olfactory bulb. J Neuropathol Exp Neurol 2008; 67(11): 1072-1083.

2. 学会発表

1) 椎名盟子, 砂川昌子, 徳丸阿耶, 初田裕幸, 村山繁雄. 当初 Shy-Drager 症候群と考えられた Lewy 小体病の 84 歳男性剖検例. 第 188 回日本神経学会関東地方会 2009. 3. 7, 東京.

2) 初田裕幸, 齊藤祐子, 足立正, 舟辺さやか, 椎名盟子, 徳丸阿耶, 新井富生, 村山繁雄. 高度の老人斑と石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病類似の病理所見を呈した 82 歳女性剖検例. 第 92 回関東臨床神経病理懇話会 2009. 3. 14, 東京.

3) 舟辺さやか, 齊藤祐子, 足立正, 初田裕幸, 服部信孝, 村山繁雄. 腸管神経叢のリン酸化 α -synuclein の沈着の検討. 第 50 回日本神経学会総会 2009 5 20, 仙台.

4) 齊藤祐子, 宮下哲典, 足立正, 初田裕幸, 舟辺さやか, 桑野良三, 村山繁雄. 高齢者ブレインバンク年次報告-Annual report of the Brain Bank for Aging Research-. 第 50 回日本神経病理学会総会 2009 6 6, 高松.

5) 足立正, 初田裕幸, 仁科裕史, 杉山美紀子, 舟辺さやか, 徳丸阿耶, 金丸和富, 沢辺元司, 村山繁雄. うつ病で発症し、頭蓋内石灰化を認めたレビー小体病の 1 剖検例. 第 37 回臨床神経病

理懇話会 2009. 11. 8, 姫路.

6) 寺田真, 小宮正, 徳丸阿耶, 初田裕幸, 村山繁雄. 84 歳男性剖検例. 第 188 回日本神経学会関東地方会 2009. 11. 28, 東京.

H. 知的所有権の取得状況 (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

図: NC(平均; )、PD(平均; )、LB-PAF()の有髄線維密度のヒストグラム

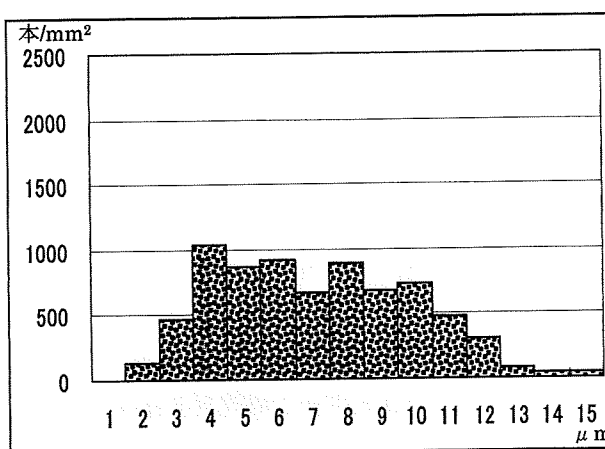
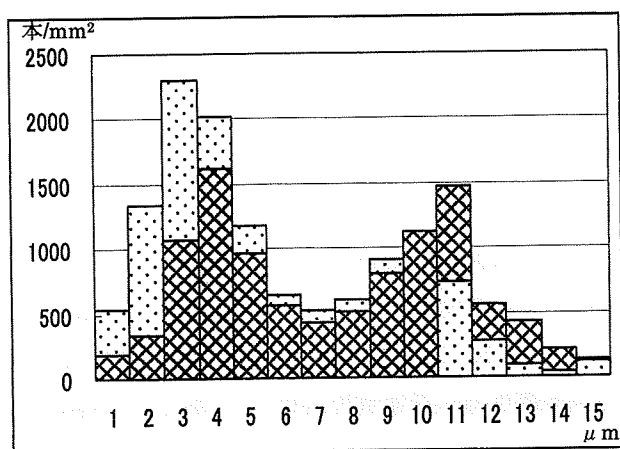


表: PD および LB-PAF のレビー小体関連病理

	性/ 年齢	自律神経症状					レビー小体関連病理																			
		起立性低血圧	排尿障害	便秘	発汗障害	褥瘡	皮膚	食道	心臓	副腎	交感神経節	中間質外側核	DMXN	青斑核	黒質	マイネルト	嗅球	扁桃核	移行嗅内野	前帯状回	島回	第2側頭葉	第2前頭回	縁上回	中心前回	
PD	79/M	-	*	+	+	-	1	2	1	1	3	2	3	3	3	2	2	3	2	2	2	2	1	1	1	1
	79/F	+	+	+	ND	+	0	1	1	2	3	1	3	3	4	3	4	4	3	4	3	2	1	1	1	
	80/F	-	-	+	ND	+	1	2	1	2	3	1	3	3	3	3	2	4	3	2	3	0	1	0	0	
	83/M	-	+	+	ND	-	0	2	1	1	3	2	3	3	2	2	2	3	3	3	3	3	2	1	1	1
PAF	84/M	+	+	+	+	+	0	1	1	2	3	3	3	3	3	3	3	4	3	3	3	3	1	2	2	

0-4: DLB 3rd コンセンサスガイドラインステージ(2005), *: 前立腺肥大症が主原因, DMNX: 迷走神経背側運動核, ND: 臨床病歴に記載なし

TDP-43 proteinopathy に関連するパーキンソン症候群

研究分担者 吉田眞理¹⁾

研究協力者 渡邊はづき²⁾, 櫻井信夫²⁾, 三室マヤ¹⁾, 橋詰良夫¹⁾, 長谷川成人³⁾, 坪井義夫⁴⁾

1) 愛知医大加齢医科学研究所, 2) 一宮市民病院神経内科,

3) 東京都精神医学総合研究所, 4) 福岡大学神経内科

研究要旨

Perry 症候群はパーキンソニズム, うつ, 体重減少, 中枢性低換気を呈する常染色体優性遺伝性疾患である。今回われわれは Perry 症候群の剖検例を検討した。症例は死亡時 52 歳男性, うつで発症し著明な中枢性低換気を反復し全経過 3 年 6 ヶ月で死亡した。病理学的には黒質、青斑核の高度な変性と、基底核、脳幹被蓋などに TDP-43 陽性神経細胞内封入体、変性神経突起、核内封入体を認めた。TDP-43 proteinopathy が dynactin (*DCTN1*) の変異例に出現することを示し、TDP-43 変性機序の多様性が示唆された。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) の下位運動ニューロン胞体内にみられるユビキチン陽性 skein-like inclusion や round inclusion、およびユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration with ubiquitinated inclusions, FTLD-U) の主要構成成分が核蛋白である transactive-response DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) であることが 2006 年に報告された^{1,2)}。その後 TDP-43 の点変異を示す家族性 ALS が報告され、TDP-43 はより疾患特異的な蛋白であると考えられている。一方 TDP-43 陽性封入体は孤発性 ALS や FTLD-U のみならず progranulin や valosin-containing protein の遺伝子異常を伴う家族性 FTLD-U にも出現する。当初は TDP-43 proteinopathy は ALS や FTLD-U に特異的なものであると考えられたが、その後アルツハイマー病を含む様々なタウオパチーやレヴィー小体型認知症にも出現することがわかり、脳内に封入体を形成する様々な神経変性疾患に二次的に出現する可能性も示唆されている。TDP-43 の役割や核内と細胞体の移行のメカニズムなど未解決な問題を残しているが、TDP-43 は様々な蛋白凝集体が形成される過程に広く関与していると推測される。

今回われわれは新しく TDP-43 proteinopathy に関連するパーキンソン症候群として注目されている

Perry 症候群の剖検例を検討したので報告する。

Perry 症候群はパーキンソニズム, うつ, 体重減少を示し、末期には中枢性低換気を呈する致死的な常染色体優性遺伝の家族性疾患³⁾であり、本邦では坪井らにより本疾患が報告されている⁴⁾。

B. 研究方法

症例は死亡時 52 歳男性で、坪井らの報告家系に属する症例である⁴⁾。病理学的、遺伝子学的な検索に関して家族の同意を得ている。病理学的には通常の検索に加えて、免疫染色では TDP-43 (polyclonal, Protein Tec Group, Chicago, 1:3000) とリン酸化 TDP-43 (polyclonal, pS409/410, 1:3000) で検討した⁵⁾。

C. 研究結果

〔家族歴〕父方の家系に常染色体性優性遺伝性家族歴を認め、父はうつを発症後パーキンソニズムを呈し 42 歳死亡、弟は 38 歳妄想を発症しパーキンソニズムを呈し 42 歳死亡、父方いとは 43 歳動作緩慢とうつを発症し 46 歳死亡した。〔臨床経過〕症例は 49 歳時うつを発症し、同時期よりやせと体重減少があった。50 歳より自然回復する数分

の意識レベル低下と上肢振戦が出現, 52歳時著明な中枢性低換気と意識障害を呈し, 増悪と緩解を繰り返した. 神経学的にパーキンソニズム, 起立性低血圧, 全身の筋萎縮を認め, 家族歴より Perry 症候群と診断された. 筋電図では脱神経所見はなく, 頭部 MRI は右前頭葉陳旧性脳挫傷を認め, 経過観察では側脳室の軽度拡大, 両側側脳室周囲 T2 FLAIR high intensity area を認めた. IMP-SPECT 統計画像では両側前頭葉脳血流低下. MIBG 心筋シンチグラフィでは H/M 比 early1.67, delay1.29 と低下を認めた. 脳波は 4-6Hz の全般性徐波が主体で α 活動はわずかであった. 全経過 3 年 6 ヶ月, 敗血症で死亡した. 本家系では dynactin (*DCTN1*) G71A の変異が確認された⁶⁾.

[病理所見] 死後 5 時間 17 分で解剖. 脳重 1340g, 外表からは著変なく, 断面では黒質, 青斑核の著明な褪色以外は著変なかった (図 1). 組織学的には黒質, 青斑核の高度細胞脱落とグリオシス, 脳幹部被蓋, 視床の軽度細胞脱落とグリオシスを認めた (図 2). 黒質や青斑核では通常のパーキンソン病やレヴィー小体型認知症と比較すると高度な細胞脱落に比してグリオシスが比較的軽い傾向を認めた. 大脳皮質, 淡蒼球, 視床下核, 迷走神経背側核, 脊髄中間質外側核, 交感神経節, 脊髄前角には強い細胞脱落はみられなかったが, 末期の CO₂ ナルコーシスによる呼吸不全の影響と考えられる神経細胞の濃染萎縮が目立ち軽度のグリア細胞の増加を認めた. リン酸化非依存性 TDP-43 免疫染色では黒質, 青斑核, 橋被蓋縫線核, 延髄網様体, 淡蒼球, 視床下核, 視床などに神経細胞内封入体 (NCI), 変性神経突起 (DN), 神経細胞核内封入体 (NNI), グリア細胞質内封入体 (GCI) を認め, NCI や DN が形成されている神経細胞の核の染色性は消失していた. 封入体形成のみられない神経細胞の核の染色性はよく保たれていた. リン酸化 TDP-43 免疫染色では黒質, 青斑核, 橋被蓋縫線核, 延髄網様体, 淡蒼球, 視床下核, 視床などに NCI, DN, NNI, GCI を認

めた (図 3, 4). 海馬歯状回顆粒細胞や扁桃核には TDP-43 陽性 NCI は陰性で, 脊髄前角細胞は残存しているが少数のリン酸化 TDP-43 陽性 DN を認めた. HE 染色では Lewy 小体を確認できず, リン酸化シヌクレイン免疫染色では迷走神経背側核にのみ少数の DN を認めたが, 嗅球, 黒質, 青斑核, 脊髄中間質外側核, 仙髄, 交感神経節などにはシヌクレイン陽性所見はみられなかった. アルツハイマー神経原線維変化は Braak stage I, 老人斑は認められず, 他のタウオパチーやシヌクレイノパチーの合併はみられなかった.

心臓交感神経の検索では, リン酸化ニューロフィラメントや tyrosin hydroxylase の免疫染色での軸索の染色性はよく保たれ, リン酸化シヌクレインや TDP-43 の免疫染色の陽性所見を認めなかった. また腸管神経叢のリン酸化シヌクレイン免疫染色でも陽性所見はみられなかった.

凍結脳の抗リン酸化 S409/410 を用いたイムノブロット解析では淡蒼球, 黒質, 視床などに 45kDa のバンドと 18~26kDa の C 末端断片のバンドが検出されたが, 海馬や海馬傍回, 被蓋では確認できなかった. この所見は免疫組織化学で検討したリン酸化 TDP-43 封入体の分布とよく合致していた (図 5).

D. 考察

Perry 症候群はパーキンソニズム, うつ, 体重減少, 中枢性低換気を呈する家族性疾患で 1975 年 Perry ら⁷⁾により初めて報告された. その後欧米だけでなくトルコ, 日本など全世界で 7 家系以上の報告があり, 本邦では 2002 年坪井ら⁸⁾により一家系が報告された. 孤発例の報告はみられない. 臨床的には, 常染色体優性遺伝形式の家族歴を有し, うつ, パーキンソニズムで発症, 初期には抗パーキンソン病薬の反応もみられパーキンソン病臨床像に重なるが, 全身性筋萎縮, 体重減少も進行, 末期には中枢性低換気, 呼吸不全を呈し全経過約 5 年で死の転帰をとる致死的な家族性神経変性疾患である. これまでの本症候群の病理報告