



特集 前頭側頭葉変性症

FTLD-U の病理

Neuropathology of Frontotemporal Lobar Degeneration with Ubiquitinated Inclusions

吉田 真理*

Mari Yoshida*

Abstract

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) has two pathological types: tau-positive and tau-negative. The most common tau-negative type is FTLD with ubiquitinated inclusions, which are composed of TAR DNA-binding protein-43 (TDP-43) (FTLD-TDP). FTLD-TDP can be subdivided into at least three main types based on the histological patterns of TDP-43-positive neuronal cytoplasmic inclusions (NCI), dystrophic neurites (DN), and neuronal intranuclear inclusions (NII). Type 1 is characterized by the predominance of long, thick DN in the cortices with numerous NCI in the hippocampus, amygdala, and basal ganglia, accompanied by the degeneration of the pyramidal tract in the spinal cord. Type 2 is characterized by numerous NCI in the cortices, associated with the involvement of lower motor neurons. TDP-43-positive skein-like inclusions and round inclusions identical to those observed in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients are also seen in the lower motor neurons in type 2. Type 3 is characterized by both NCI and DN with variable NII. Lower motor neuron involvement is usually less prominent in types 1 and 3 than in type 2. These findings suggest that FTLD-TDP and ALS are at two ends of the same disease spectrum, i. e., TDP-43 proteinopathy.

Key words : frontotemporal lobar degeneration (FTLD), TAR DNA binding protein of 43 kDa (TDP-43), neuronal cytoplasmic inclusions (NCI), dystrophic neurites (DN), neuronal intranuclear inclusions (NII)

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) の舌下神経核や脊髄前角運動ニューロンにみられるユビキチン免疫染色に陽性を示す線維状封入体 skein-like inclusions (SLI) あるいは球状の round inclusions (RI)^{1,2)}、そして認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 (ALS with dementia : ALS-D)^{3,4)} や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)⁵⁾ の海馬歯状回顆粒細胞や前頭側頭葉皮質の神経細胞に出現するタウやシヌクレインに陰性でユビキチンにのみ陽性を示

す封入体 (ubiquitinated inclusions : UI)⁶⁻⁸⁾ は ALS, ALS-D, FTLD-U の病理診断の指標となっていたが, UI の本体は長い間不明であった。2006 年に Neumann らとわが国の Arai らによって UI の構成蛋白が TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) であることが同定された⁹⁻¹¹⁾。ALS や FTLD-U の病理所見で観察される UI が免疫組織学的に TDP-43 に陽性を示すことが確認され, 疾患解明の大きな突破口となっている (Fig. 1)。本稿では ALS から FTLD-U の病理像を TDP-43 陽性封入体と後述するサブタイプの所見とともに解説し代表的な症例を紹介する。

* 愛知医科大学加齢医科学研究所 (〒480-1195 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又 21) Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, 21 Karimata, Yazako, Nagakute-cho, Aichi-gun, Aichi 480-1195, Japan

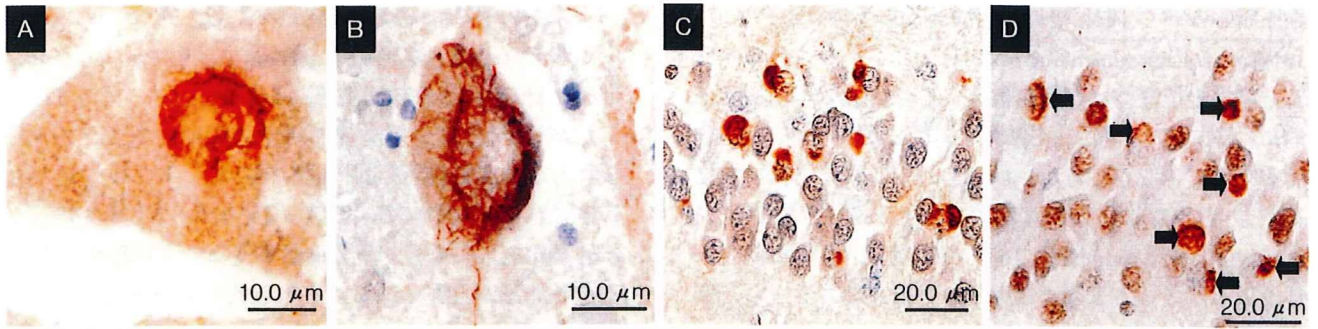
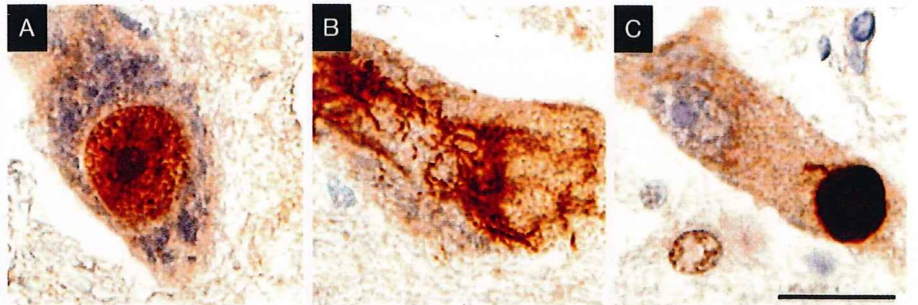


Fig. 1 ユビキチン陽性封入体

脊髄前角細胞のユビキチン陽性 skein-like inclusions (A), TDP-43 陽性 skein-like inclusions (B), 海馬歯状回顆粒細胞のユビキチン陽性神経細胞内封入体 (C), TDP-43 陽性神経細胞内封入体 (D, 矢印)。正常な細胞の核は TDP-43 陽性を示し、封入体を形成する細胞の核の染色性は消失している。A, C: 抗ユビキチン抗体免疫染色, B, D: 抗 TDP-43 抗体免疫染色。

Fig. 2 脊髄前角細胞の抗 TDP-43 抗体免疫染色

A: 正常な細胞の核は TDP-43 陽性を示す。B: TDP-43 陽性 skein-like inclusions。C: 胞体内の球状封入体, 核の染色性が消失している。スケール 20 μ m。



I. 運動ニューロンのユビキチン/TDP-43 陽性封入体

孤発性 ALS (sporadic ALS: SALS) の神経病理学的診断では、下位運動ニューロンの細胞脱落とグリオーシス、残存する細胞内に Bunina 小体の出現とユビキチン免疫染色に陽性を示す線維状 SLI あるいは球状の RI と呼ばれる構造物がみられる¹²⁾。ALS-D の下位運動ニューロンでは SALS に観察される Bunina 小体, SLI あるいは RI が全例に観察され^{13,14)}、これらの SLI や RI は TDP-43 に陽性を示す (Fig. 2)。ALS や ALS-D の上位運動ニューロンでは中心前回の Betz 巨細胞の脱落と錐体路障害を認めるが、TDP-43 免疫染色では Betz 巨細胞のみならず中型、小型の錐体細胞にも陽性所見を認める。さらに脊髄前角や中心前回のオリゴデンドログリアには TDP-43 陽性の coiled body がみられ、神経細胞のみならずグリア細胞にも封入体が形成される¹⁵⁾。ALS-D の脊髄前角細胞の脱落や錐体路変性の程度は SALS に比して比較的軽い場合が多いが、TDP-43 陽性封入体の形成という点からは ALS-D と SALS は同質の運動ニューロン障害を起こしていると考えられる。

核蛋白である TDP-43 の抗体にはリン酸化非依存性とリン酸化依存性抗体の両者があり、リン酸化非依存性抗体は正常な TDP-43 と異常な TDP-43 の両者を区別しないので、正常な細胞の核は TDP-43 に陽性を示す。リン酸化非依存性の抗体では病的な状態に陥った前角細胞は正常な核の TDP-43 免疫染色性が消失して細胞内に微細顆粒状から線維状、球状までのさまざまな染色性を示す核蛋白の局在変化を認め (Fig. 2)、ゴルジ装置の断片化を伴っている¹⁶⁾。一方リン酸化依存性抗体ではリン酸化された異常な TDP-43 封入体のみを染色する。TDP-43 の免疫染色性は前角細胞障害過程をより明確に可視化している。

II. 大脳皮質のユビキチン/TDP-43 陽性封入体

1991 年に Okamoto らによって SALS や ALS-D の海馬歯状回顆粒細胞や側頭前頭葉の小型神経細胞にユビキチン陽性神経細胞内封入体 (cytoplasmic inclusions: NCI) が出現することが報告され、NCI は ALS-D の病理学的指標となっていた^{6-8,14)}。

一方精神科領域では Pick 病の臨床像と大脳の葉性萎

縮を示しながら Pick 嗜銀球を伴わない“非定型 Pick 病 (atypical Pick disease : A-PiD)”とされる症例が存在し、疾患の位置づけが問題になっていた。A-PiD は臨床的には認知症が高度で経過が長く下位運動ニューロン障害が明確ではなかったが、病理学的には海馬歯状回顆粒細胞の NCI や前頭側頭葉のユビキチン陽性変性神経突起 (dystrophic neurites : DN) が出現し、錐体路障害を伴うことが多くさまざまな程度の下位運動ニューロン障害がみられることが確認され、ALS-D と連続したスペクトラムであることが示唆された¹⁷⁻¹⁹⁾。ALS-D や A-PiD の NCI, DN は TDP-43 に陽性を示し、同一蛋白を基盤とする封入体であることが明らかとなった^{10,11)}。

III. ユビキチン/TDP-43 陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症

欧米では古典的な Pick 病を含めた非 Alzheimer 型認知症の 1 群の存在が認識され、前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTL) ⁹⁾ という概念が提唱された (詳細は別稿で解説される)。FTLD は臨床症候学的概念で、前頭側頭葉認知症 (frontotemporal dementia : FTD), 進行性非流暢性失語症 (progressive nonfluent aphasia : PNFA), 意味性認知症 (semantic dementia : SD) という 3 つのサブグループから構成されている。さらに FTD の下位分類として前頭側頭葉変性症型, Pick 病型, 運動ニューロン病型に分類された。

FTLD は病理診断を基盤としない臨床症候学的分類であり病理学的には複数の疾患単位から構成されるが、障害される大脳皮質領域の巣症状に関連し、FTD では前頭側頭葉前部, PNFA は左シルヴィウス裂周囲, SD は側頭葉前部に強い萎縮変性がみられる。Pick 病型には Pick 嗜銀球を持つ Pick 病と A-PiD が含まれ、運動ニューロン病型はわが国の ALS-D と同様の臨床病理像と UI を伴っていた。一方臨床的に運動ニューロン障害がみられない FTD の症例に、病理学的に ALS-D と同様の NCI が前頭側頭葉皮質や海馬歯状回顆粒細胞に出現する症例が motor neuron disease-inclusion dementia (MNDID) として報告されたが、その後下位運動ニューロンを検索すると一部の症例に UI の出現が確認され、病理学的には ALS-D ないし A-PiD と同じスペクトラムに入る例があると考えられた^{20,21)}。またかつて dementia lacking distinctive histopathologic features (DLDH) と称された症例も、ユビキチン免疫染色を再検討すると大部分が FTL-U に属すると報告された^{22,23)}。

欧米では FTLD の 30~50% に家族歴がみられ、その中からタウ遺伝子変異を伴う frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17) が分離された。これは病理学的には大脳皮質や基底核などの神経細胞やグリア細胞に多数のタウ陽性封入体がみられるタウオパチーに属する。ところが 17 番染色体に連鎖がみられてもタウの遺伝子変異やタウ陽性封入体を欠く家系が存在し、これらの症例にはタウ陰性の UI が観察され核内封入体 (neuronal intranuclear inclusions : NII) を示すことが特徴であった。FTLD-U はこれらのタウ陰性の UI を病理学的最大公約数として家族性 FTLD, 孤発性 FTLD, ALS-D などを含めた疾患概念として確立された。

2006 年に家族性 FTLD-U の遺伝子変異として染色体 17 q 21 にあるプログラヌリン (*progranulin* : *PGRN*) が同定された^{24,25)}。これらの常染色体優性遺伝形式で浸透率の高い FTLD-U の症例では *PGRN* 蛋白の封入体は形成されず神経細胞の核内にユビキチン陽性, TDP-43 陽性のレンズ状の NII が出現した。臨床的には行動異常としばしば進行性失語症の像をとる言語障害がみられ、軽度の Parkinson 症候群がみられることが多く、運動ニューロン障害は稀であった。遺伝子変異が異なる家系間だけでなく同一家系内での臨床経過や症状にも変化が多かった²⁶⁾。

疫学的には FTD の 5~11% に *PGRN* の変異が同定され、11~26% に家族歴が確認され、検討した集団内ではタウと同等の出現率であった。*PGRN* の変異のある家系はすべてレンズ状の NII の病理像を示すことが特徴で、NII は *PGRN* の変異例に極めて特異性の高い病理所見だが、*valosin-containing protein* (*VCP*) 変異を認める Paget 病の症例や孤発性の FTLD-U, あるいは *PGRN* の変異のない症例にも少数確認されている²⁶⁾。

IV. FTLD-U のサブタイプ

われわれは 2004 年に ALS, ALS-D, 上位運動ニューロン障害の強い ALS, 原発性側索硬化症 (primary lateral sclerosis : PLS), A-PiD, 人工呼吸器を長期間装着して運動ニューロン系を越えた障害を示すいわゆる広汎型 ALS を含む 28 例を検討して全例の下位運動ニューロンと大脳皮質に UI を認めた。UI には大別して NCI と DN の 2 つの形態がみられ ALS, ALS-D は 1 例を除いて NCI を示し、A-PiD では DN が目立つこと、その両者を含む例や NII を示す例があり、臨床病理像と UI の表現型との関連性が示唆された。そして ALS を含むこ

られの疾患が UI として認識されるある共通した蛋白を持つ疾患のスペクトラムである可能性を考察した¹⁴⁾。

病理診断を基盤としない FTLD の概念は統一性を欠いてさまざまな疾患を包含する結果となっていたが、2007 年に FTLD の病理診断基準が発表され、2009 年には FTLD-U をさらに TDP-43 封入体の有無で分けた新しい名称が提唱された (Table)^{27,28)}。病理学的に FTLD はタウ陽性封入体を伴うタウオパチー群 (tau-positive FTLD) と非タウオパチー群 (tau-negative FTLD) に大別される。tau-positive FTLD 群は FTLD-tau と呼称され、Pick 病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、嗜銀顆粒性認知症、認知症を伴う多系統タウオパチー、分類不能例が含まれる。

tau-negative FTLD 群には FTLD-U、神経細胞性中間径フィラメント封入体病 (neuronal intermediate filament inclusion disease: NIFID)^{29,30)}、DLDH²²⁾、そのほかの群が含まれる。従来の FTLD-U を、TDP-43 陽性封入体を伴うものを FTLD-TDP とし、封入体の形態から 4 つのサブタイプと分類不能群に亜型分類している。一方、ユビキチンには陽性だが TDP-43 には陰性の封入体を伴う例は FTLD-UPS (FTLD-ubiquitin proteasome system) と総称して非典型的 FTLD-U (atypical FTLD-U, aFTLD-U) と第 3 染色体に連鎖する FTD (FTD-3) に分け、これらの群では TDP-43 とは異なる凝集蛋白の存在が示唆されている³¹⁾。

FTLD-TDP は封入体の形態と分布を基にタイプ 1 からタイプ 4 に分類される²⁷⁾。封入体の形態分類は Sampathu ら³²⁾ と Mackenzie ら³³⁾ によって提唱されている。Sampathu らのタイプ 1, 2, 3 は Mackenzie らのタイプ 2, 3, 1 に対応している (本稿では Sampathu らの分類に従う)。それぞれのタイプの特徴に関しては表現に少しずつ違いがみられるが、これは検索した症例の違いに起因していると考えられる。タイプ 1 では前頭側頭葉皮質表層の DN を主体として NCI や NII はほとんどみられず、基底核や扁桃核、海馬歯状回顆粒細胞には NCI がみられる (Fig. 3 A, 4)。タイプ 2 では皮質や海馬歯状回顆粒細胞には NCI が主体にみられ、DN は少なく、NII はないかあっても稀である (Fig. 3 B)。タイプ 3 では皮質表層に多数の NCI と DN を認め NII がさまざまな程度にみられる (Fig. 3 C)。PGRN 変異を伴う家族性 FTLD-U ではタイプ 3 の病理像を示す。タイプ 4 は新皮質に多数の NII が出現することが特徴で NCI と DN は稀で、海馬は比較的良好に保たれ、VCP 変異を伴う FTLD-U に合致する所見である。

愛知医科大学加齢医科学研究所に蓄積された剖検例

Table 前頭側頭葉変性症の分類 (文献 28 から引用改変)

current terminology	recommended new terminology	major pathological subtypes*1
tau-positive FTLD	FTLD-tau	PiD CBD PSP AGD MSTD unclassifiable
tau-negative FTLD		
FTLD-U		
TDP-43-positive	FTLD-TDP	type 1-4*2 unclassifiable
TDP-43-negative	FTLD-UPS	aFTLD-U FTD-3
NIFID	FTLD-IF	
DLDH	FTLD-ni	
Other		
BIBD	BIBD	

(略語) aFTLD-U: ユビキチン封入体を伴う非定型の前頭側頭葉変性症, AGD: 嗜銀顆粒性認知症, BIBD: 好塩基性封入体病, CBD: 大脳皮質基底核変性症, DLDH: 特異的病理像を欠く前頭側頭型認知症, FTD-3: 第 3 染色体に連鎖する前頭側頭型認知症, FTLD: 前頭側頭葉変性症, FTLD-U: ユビキチン封入体を伴う前頭側頭葉変性症, IF: 中間径フィラメント, MSTD: 認知症を伴う多系統タウオパチー, ni: 封入体陰性, NIFID: 神経細胞性中間径フィラメント封入体病, PiD: Pick 病, PSP: 進行性核上性麻痺, TDP: TDP-43, UPS: ユビキチンプロテオソーム系

*1 特徴的な病理像のタイプを示すが、基本的には臨床症候学的分類。FTDP-17 は病理亜型として列挙していない。

MART 遺伝子変異はさまざまな病理像を呈し一貫したパターンがないからである。これらの症例は FTLD-tau としておくがさらに亜型分類される可能性がある。

*2 用いる分類法 (Sampathu らの分類, Mackenzie らの分類) を明記する必要がある。

3,722 例 (1974~2008 年 8 月) の中から後方視的に FTLD-TDP を抽出すると、39 例が FTLD-TDP であった。39 例中 2 例に家族歴が確認された。運動ニューロン障害が明瞭な ALS-D が 32 例、上位運動ニューロン障害の強い ALS が 1 例と PLS が 2 例、FTD が主体の FTLD-TDP が 4 例であった。ALS-D 32 例中 31 例はタイプ 1 を示し、1 例はタイプ 3 を示した。PLS 2 例は NCI の形成が主体でタイプ 2 との近縁性を示した。

下位運動ニューロン障害がみられなかった FTD 4 例中 2 例はタイプ 1 の病理像を示し他の 2 例はタイプ 3 を示した。4 例はすべて脊髄錐体路変性を示し、脊髄前角細胞はかなり残存していたがグリオーシスが軽度のみられ全例で少数の TDP-43 陽性 SLI と DN を確認した。1

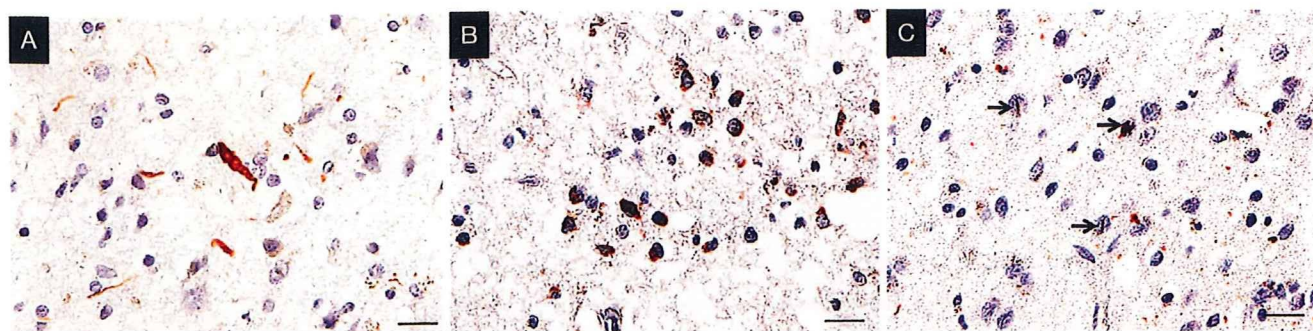


Fig. 3 抗リン酸化 TDP-43 抗体免疫染色による FTLD-TDP のサブタイプ

A: 皮質 II 層の変性神経突起, B: 皮質 II 層の神経細胞内封入体, C: 皮質 II 層の神経細胞核内封入体(矢印)。スケール 20 μ m。

例で多数の NII の出現を認めたが *PGRN* 変異はみられなかった。いずれのタイプにもタウオパチーと同様にグリア細胞内封入体が出現する³⁴⁾。TDP-43 陽性封入体は変性の強い部位では少なく、軽い領域に多数みられる傾向を示すことから、封入体は細胞が脱落する前から存在して細胞脱落と共に処理されて消失すると考えられる。

FTLD-U の中で病理学的にどのサブタイプが多いかに関しては、母集団の特性に左右され、われわれの施設の症例は主として神経内科領域の症例を基盤としているので当然 ALS-D が高率となっている。Yokota ら³⁵⁾ によるわが国の FTLD-TDP 20 例の解析ではタイプ 1 は 11 例 (55%)、タイプ 2 は 5 例 (25%)、タイプ 3 は 4 例 (20%) となり、FTLD-MND 9 例は全例タイプ 2 を示した。Josephs ら³⁶⁾ の FTLD-TDP 39 例の解析ではタイプ 1 は 9 例、タイプ 2 は 6 例、タイプ 3 は 24 例であった。臨床像との対比では PA はタイプ 3 に、SD はタイプ 1 に関連し、FTD はタイプ 1 から 3 までみられ、タイプ 2 は舌下神経核に NCI をより多く認めた。

以上の報告からタイプ 2 は ALS/MND との関連性が高い。サブタイプが明瞭に区別可能であるかという点に関しては、典型例では比較的容易であるが、分類に苦慮する例があると筆者は感じている。TDP の断片化のパターンがサブタイプに関連しているとすれば、おそらく個々の症例ごとにそのパターンには差異があり、画一的ではない可能性も考えられる。

欧米では家族性 FTLD-U が蓄積されて *PGRN* 変異を示すタイプ 3 が多数解析されているが、わが国では *PGRN* 変異が同定された家系の病理像は筆者の知る限り報告がなく、人種による差異も考慮する必要があるのかもしれない。

TDP-43 陽性封入体は当初 FTLD-U と ALS に特異的と考えられていたが、その後の検討で Alzheimer 病や Lewy 小体病、タウオパチーなど他の神経変性疾患にも

出現することが報告された³⁷⁻³⁹⁾。TDP-43 陽性封入体の合併は通常内側側頭葉の辺縁系領域に局限しているが、新皮質領域にも出現して FTLD-U と類似する例も存在する。このような場合には辺縁系、あるいはび漫性に TDP-43 病理を伴う Alzheimer 病といった記載が推奨される²⁸⁾。

V. 代表的な症例

1. FTLD-TDP タイプ 1

〈症例 1〉 70 歳女性

臨床経過 家族歴、既往歴に特記すべきことはない。

59 歳頃から徐々に会話が通じなくなり、62 歳頃から記憶障害、商品を黙って持ってくるなど異常行動、理解障害が進行し、64 歳時には長谷川式認知症スケール (Hasegawa dementia scale: HDS) は 0 点で、無言傾向であったが、テレビの天気予報は必ずみていた。感情失禁を伴い、CT で両側の側頭葉に強い萎縮を認めた。67 歳頃には歩行困難となり、68 歳時に肺炎を契機に寝たきりとなり、覚醒して注視はするが会話は不可能で、四肢屈曲拘縮の状態となった。70 歳で肺炎で逝去した。全経過 11 年であった。

神経病理所見 脳重 790 g、中心前回を含む前頭側頭葉の吻側に強い萎縮を左優位に認めた (Fig. 4 A)。固有海馬の神経細胞はよく残存していたが、海馬支脚と海馬傍回の変性を認め、側頭葉皮質は層構造が消失して強い細胞脱落とグリオシスを認め、前頭葉底面、被殻、尾状核の変性、黒質外側の変性を認めた (Fig. 4 B)。

運動ニューロン系では中心前回の変性と皮質脊髄路の変性を大脳脚、延髄錐体、脊髓錐体路に認めた (Fig. 5 A)。脊髓前角は頸髄から腰髄まで比較的残存していたがグリア細胞が増加して、マクロファージの集簇像が散見された。Bunina 小体は認めなかった。舌下神経核、顔面神経

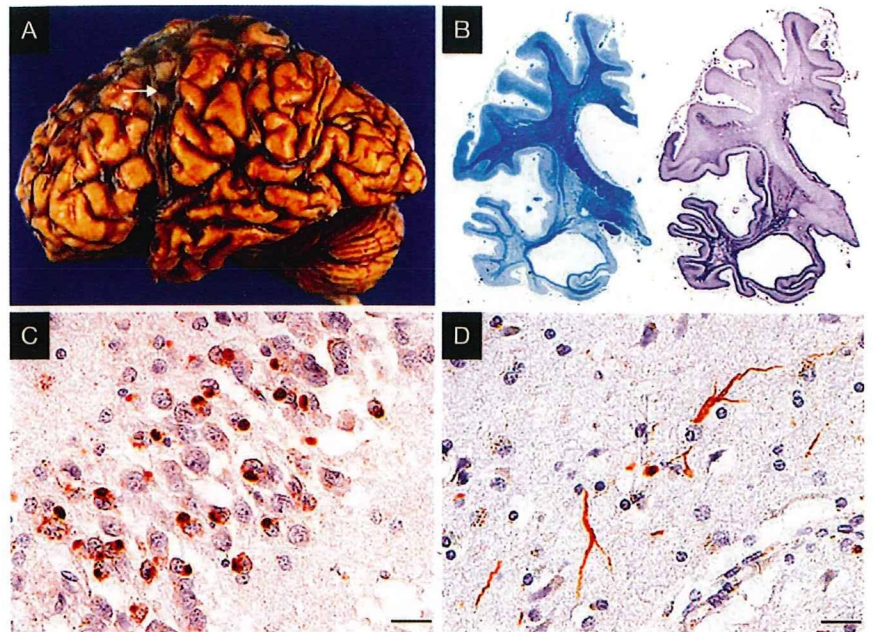


Fig. 4 FTLD-TDP タイプ1の病理像
A：中心前回(矢印)を含む前頭側頭葉の萎縮，B：前頭側頭葉の萎縮，側脳室の拡大と尾状核の扁平化を認め，白質は萎縮して線維性グリオシスを示す(左：Klüver-Barrera 染色，右：Holzer 染色)，C：海馬歯状回顆粒細胞の神経細胞内封入体，D：側頭葉皮質II層の変性神経突起。C, D：抗リン酸化 TDP-43 抗体免疫染色。スケール 20 μm 。

核の神経細胞もよく残存していたが軽度のグリア細胞の増加を認めた。以上の所見は前頭側頭葉の変性，強い上位運動ニューロンの変性と極めて軽微な下位運動ニューロン障害を示している。

TDP-43 免疫染色では，海馬歯状回顆粒細胞層には球状の NCI (Fig. 4 C) を認め，前頭側頭葉，島葉，中心前回などの大脳皮質には DN (Fig. 4 D, 5 B) が出現し，扁桃核，被殻・尾状核には NCI と DN を認めた，NNI はみられなかった。細胞脱落の強い吻側側頭葉では DN の出現は少数であった。脊髄前角には極めて少数の TDP-43 陽性 SLI, RI を認め，ニューロピルには 2~10 μm の球状，杆状の DN が散見された (Fig. 5 C, D)。本例では海馬歯状回顆粒細胞には NCI が出現するが，前頭側頭葉皮質では NCI は乏しく DN が主体であり FTLD-TDP タイプ1の病理像を示した。

2. FTLD-TDP タイプ2

〈症例2〉 46歳男性

臨床経過 44歳時「自分より若い親会社からの出向者が上司になった」ことに不満を持ち25年間勤務していた会社を突然退職した。元来無口であったのがよくしゃべるようになり，骨折してギプスを巻いている人を見てゲラゲラ笑うなどの，性格変化，行動異常が出現し，質問をしても適切な答えが返ってこないなど理解力の低下も疑われた。1年後に某大学病院精神科を受診し Pick 病と診断される。HDS 12.5 点，お金を持たず遠方までドライブに出かける，妻にお金をせびり渡さないと暴力を振

るう，近所の家に入り込もうとするなど脱抑制的行動異常が顕著となった。発語量の減少，保続，反響言語，hypermetamorphosis がみられ，混合型超皮質性感覚性失語症が疑われた。

46歳頃から嚥下障害，体重減少が出現し，会話は「関係ない」を繰り返すのみとなった。嚥下性肺炎を起こし入院した時点では，歩行は可能だが会話はまったく不可能で，3カ月後には寝たきりとなり，夜間の無呼吸が出現し，神経学的に全身の筋萎縮と線維束性収縮が観察され ALS の合併が疑われた。呼吸不全で死亡，全経過2年7カ月であった。臨床的には Pick 病的な性格異常，行動異常が短期間に進行して高度な緘黙状態に至り，末期に ALS の臨床像が出現した。

神経病理学的所見 脳重 1,190 g，前方優位の前頭側頭葉の萎縮，黒質の褪色と尾状核の軽度扁平化を認めた (Fig. 6 A, B)。前頭側頭葉皮質には II~III 層の細胞脱落とグリオシス，海馬支脚の変性，前頭側頭葉白質の線維性グリオシスを認めた。黒質は強い細胞脱落を示し，尾状核や扁桃核は軽度の細胞脱落とグリオシスを認めた。運動ニューロン系は，脊髄前側索は軽度に淡明化して (Fig. 5 C)，脊髄前角と舌下神経核の細胞脱落とグリオシス，Bunina 小体の出現を認めた。中心前回の Betz 巨細胞は比較的よく残存しているがマクロファージの集簇像を認め脊髄錐体路には軽度の変性を認めた。本例では前頭側頭葉の変性に加えて，ALS と同質の下位運動ニューロン系の変性がみられ，上位運動ニューロン系の変性は軽度であった。

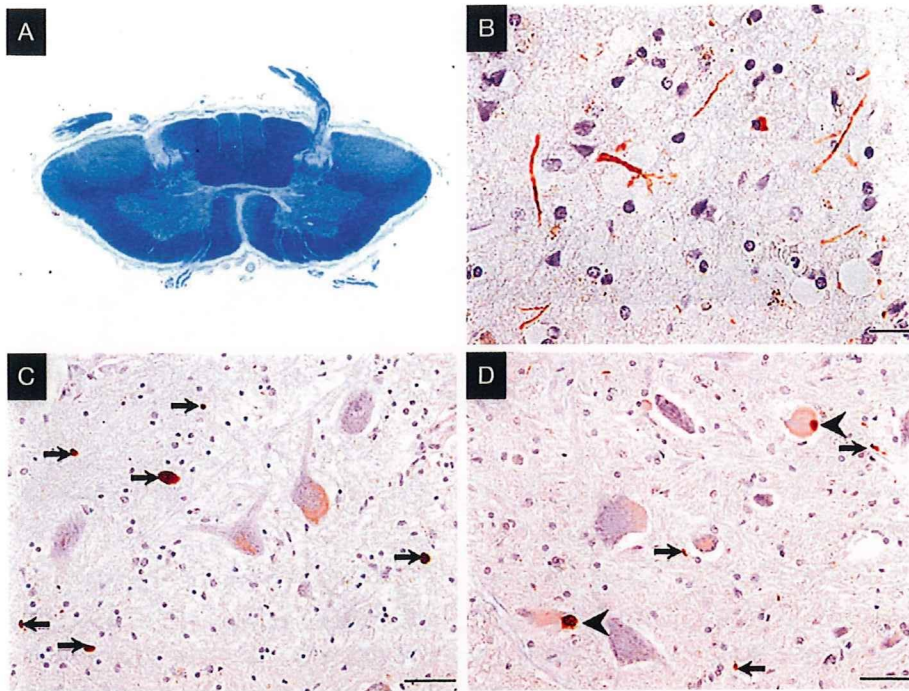


Fig. 5 FTLN-TDP タイプ1の運動ニューロン系

A: 頸髄横断面の錐体路変性を示し、前角は比較的保たれている (Klüver-Barrera 染色), B: 中心前回II層の変性神経突起, C: 脊髄前角内の変性神経突起 (矢印), D: 脊髄前角内の skein-like inclusion (矢頭) と変性神経突起 (矢印)。B~D: 抗リン酸化 TDP-43 抗体免疫染色。スケール 20 μ m。

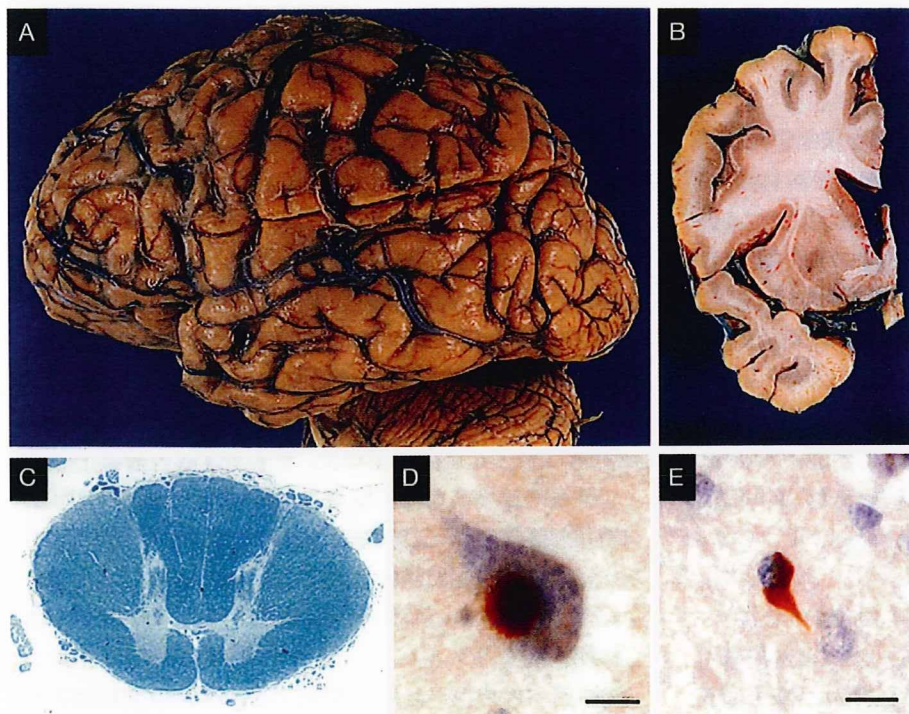


Fig. 6 FTLN-TDP タイプ2の病理像

A: 前頭側頭葉の萎縮, B: 断面では前頭側頭葉前方の皮質の萎縮を認める, C: 胸髄横断面では前側索の軽度の淡明化を認め、錐体路の淡明化は軽い (Klüver-Barrera 染色), D: 脊髄前角神経細胞の球状封入体, E: 脊髄前角内のグリア細胞封入体。D, E: リン酸化 TDP-43 免疫染色。スケール 20 μ m。

TDP-43 陽性封入体は海馬歯状回顆粒細胞層, 前頭側頭葉皮質, 島葉, 前障, 尾状核, 扁桃核, 側坐核, 視床下部外側隆起核などの小型神経細胞に NCI を多数認め、神経細胞の近位部突起に少数の DN がみられた (Fig. 7 A, B)。被殻, 尾状核にも NCI を多数認め (Fig. 7 C), 内包前脚, 淡蒼球には GCI を多数認めた (Fig. 7 D)。前

角細胞には TDP-43 陽性 RI, GCI を認め (Fig. 6 D, E), 中心前回 Betz 巨細胞の胞体にもび慢性陽性所見を少数認めた。NNI はみられなかった。本例では海馬歯状回顆粒細胞, 前頭側頭葉皮質表層には微細顆粒状の NCI が主としてみられ、脊髄前角には RI が出現して FTLN-TDP タイプ2の病理像を示した。

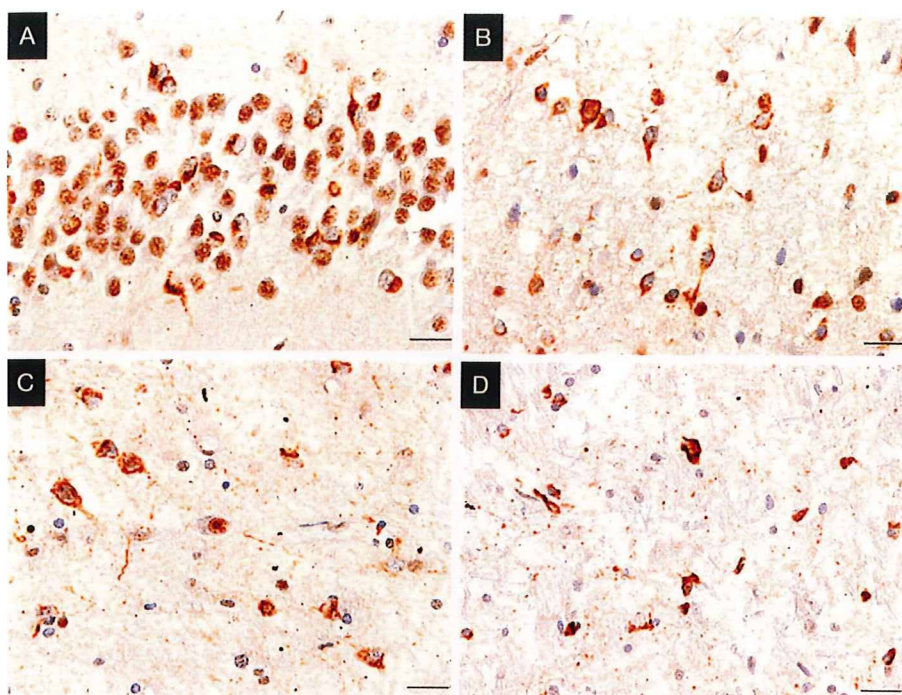


Fig.7 FTLD-TDP タイプ2の大脳病変

A：海馬歯状回顆粒細胞，B：側頭葉皮質II層，C：尾状核には多数の神経細胞内封入体を認める，D：内包前脚の多数のグリア細胞封入体。A～D：抗 TDP-43 抗体免疫染色。スケール 20 μ m。

3. FTLD-TDP タイプ3

〈症例3〉 74歳女性

臨床経過 62歳頃から会話が不得手となり，人に対する好き嫌いが強くなるなどの性格変化で発症した。その後記憶力低下が出現し，精神科に入院時には，両手指の振戦，発話減少，尿失禁が出現した。1年8カ月後には口唇傾向，口舌ジスキネジア，両手指の振戦，歩行・嚥下障害が出現し，歩行困難となり，パーキンソニズムと認知症が明らかとなった。発症2年後にH病院神経内科に転院となった。入院時の神経学的所見では，発語は消失，話しかけても無表情，言語命令には応じず，言語による意思疎通は困難だった。眼球運動は制限なく，固縮は頸部+3，上下肢+2/+3 (Gegenhalten+) にみられ，両手・左下肢の振戦（静止時と歩行時），口舌ジスキネジアがみられ，肢位は頸部後屈，体幹は前傾前屈，左上肢を屈曲してやや右に傾く姿勢で，手引き歩行は可能で，すくみ足，突進現象を認めた。腱反射は正常で両側 Babinski 徴候，Myerson 徴候，口尖らし反射，吸引反射が陽性であった。感覚系，小脳系は著変なかった。食事は右手でスプーンを持ち次々と口の中に入れる行為がみられ，尿便失禁状態だった。発症3年後には嚥下障害のため経管栄養，臥床状態となり，全経過12年3カ月で死亡した。臨床的には性格変化が早期から強く Pick 病が疑われたが，発症2年後にはパーキンソニズムなどの錐体外路症状，錐体路徴候を認め，歩行障害が出現して臥

床状態となっている点で Pick 嗜銀球を伴う Pick 病 (FTLD-tau) との相違がみられた。

神経病理学的所見 脳重は625g，大脳，脳幹を含めて全体的に高度の萎縮を示した。大脳皮質は前頭葉から頭頂後頭葉まで皮質表層の細胞脱落とグリオシス，背景組織の粗鬆化が強く，大脳白質と線条体の萎縮とグリオシスも強かった (Fig. 8 A, B)。本例の特徴は固有海馬や扁桃核の萎縮変性が，前頭葉や側頭葉外側面に比して相対的に軽い点である。脳幹部では黒質の細胞脱落と青斑核の細胞脱落を示した。運動系は延髄錐体の淡明化と脊髓錐体路の変性を認めた (Fig. 8 D)。

下位運動ニューロンである顔面神経核，舌下神経核の神経細胞は比較的よく残存し軽度のグリオシスを認めた。脊髓前角には軽度の細胞脱落とグリオシス，マクロファージの集簇像が少数観察されたが，Bunina 小体は確認できなかった。ユビキチン免疫染色では多数の NII を認め，TDP-43 免疫染色では海馬歯状回顆粒細胞には少数の核内封入体がみられ，大脳皮質，被殻，尾状核，扁桃核，側坐核などの残存する神経細胞内には NII が散見され，脊髓前角内にも少数の封入体を認めた (Fig. 8 C, E)。本例では NII が主体で NCI と DN は少数であり，本例は多数の NII を認め FTLD-TDP タイプ3に相当する症例である。家族歴は確認されず，PGRN の遺伝子変異はみられなかった。

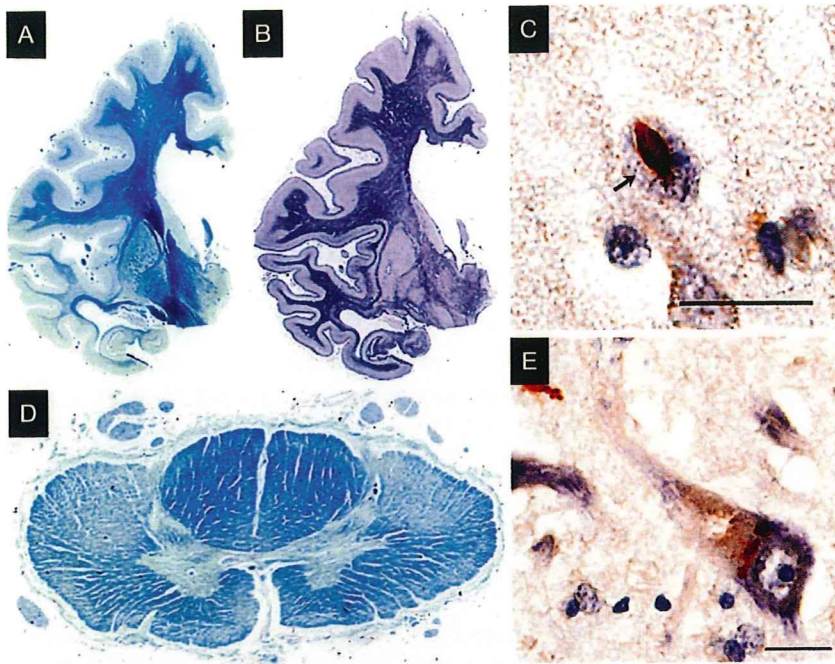


Fig. 8 FTLD-TDP タイプ3の病理像
 A：前頭側頭葉の高度萎縮，側脳室前角の拡大，B：白質のび慢性の線維性グリオシスを示す，C：側頭葉皮質のレンズ状の核内封入体(矢印)，D：胸髄横断面，錐体路変性を認める，E：前角細胞のリン酸化 TDP-43 陽性封入体。A, D：Klüver-Barrera 染色，B: Holzer 染色，C, E：抗リン酸化 TDP-43 抗体免疫染色。スケール 20 μm。

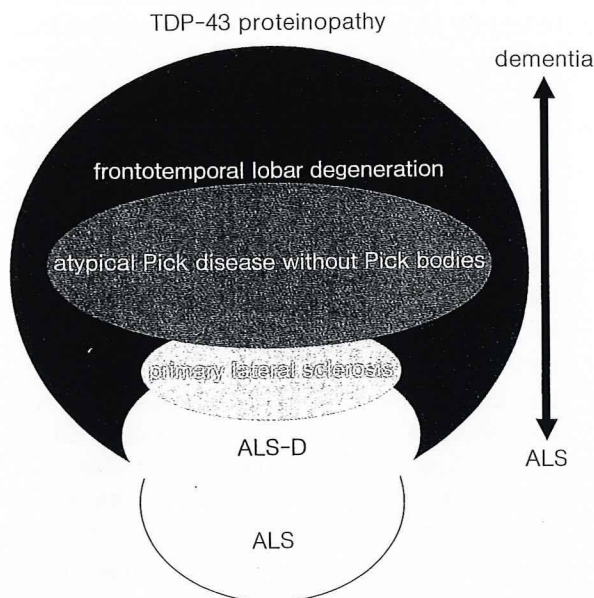


Fig. 9 TDP-43 プロテノパチー (文献 14 図 9 を改変)
 ALS, ALS-D, 非定型 Pick 病, 原発性側索硬化症, 前頭側頭葉変性症 (FTLD-TDP) は TDP-43 蛋白の変性と封入体形成を共通項とする広い疾患のスペクトラムとしてとらえることが可能である。[略語]ALS：筋萎縮性側索硬化症，ALS-D：認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症

や精神科の臨床，神経病理，分子生物学などの研究が大きな貢献をしている。特に ALS-D, FTLD-U の研究が重視してきた ALS との密接な関連性が TDP-43 蛋白の同定によって証明され，FTLD-U は ALS から TDP-43 プロテノパチーという疾患概念に集約されてきた (Fig. 9)。TDP-43 プロテノパチーが包含する ALS から FTLD-U までの極めて多様な臨床病理像を生み出す病態機序の解明が重要である。なおわが国では家族性 FTLD-U はまだ十分に検索されていない。欧米にみられる家族性 FTLD-U がわが国に存在するのか，遺伝子変異との関連はどうかなどの課題は多い。TDP-43 蛋白の発見以来，加速度的にさまざまなことが解明されつつあり，これが最も難解な神経疾患の 1 つである SALS の治療の開発に福音をもたらすことを期待したい。

謝辞

PRGN の遺伝子検索をしていただきました新潟大学脳研究所附属生命科学リソース研究センター桑野良三先生，また症例の検索にご協力いただいている関連病院の神経内科および病理の先生方に深謝いたします。

文献

- 1) Leigh PN, Anderton BH, Dodson A, Gallo JM, Swash M, et al: Ubiquitin deposits in anterior horn cells in motor neurone disease. *Neurosci Lett* 93: 197-203, 1988
- 2) Lowe J, Lennox G, Jefferson D, Morrell K, McQuire D,

おわりに

ALS-D, FTLD-U 疾患概念の成立，ユビキチン陽性封入体の発見，TDP-43 蛋白の同定にはわが国の神経内科

- et al: A filamentous inclusion body within anterior horn neurones in motor neurone disease defined by immunocytochemical localisation of ubiquitin. *Neurosci Lett* **94**: 203-210, 1988
- 3) 湯浅亮一: 痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症. *臨床神経* **10**: 569-577, 1970
 - 4) Mitsuyama Y, Takamiya S: Presenile dementia with motor neuron disease in Japan. A new entity? *Arch Neurol* **36**: 592-593, 1979
 - 5) Snowden JS, Neary D, Mann DM: Fronto-temporal lobar degeneration; fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. New York, Churchill Livingstone, 1996
 - 6) Okamoto K, Hirai S, Yamazaki T, Sun X, Nakazato Y: New ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* **129**: 233-236, 1991
 - 7) Wightman G, Anderson VE, Martin J, Swash M, Anderton BH, et al: Hippocampal and neocortical ubiquitin-immunoreactive inclusions in amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Neurosci Lett* **139**: 269-274, 1992
 - 8) Okamoto K, Murakami N, Kusaka H, Yoshida M, Hashizume Y, et al: Ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extramotor cortices of presenile dementia patients with motor neuron disease. *J Neurol* **239**: 426-430, 1992
 - 9) Ou SH, Wu F, Harrich D, Garcia-Martinez LF, Gaynor RB, et al: Cloning and characterization of a novel cellular protein, TDP-43, that binds to human immunodeficiency virus type 1 TAR DNA sequence motifs. *J Virol* **69**: 3584-96, 1995
 - 10) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, et al: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* **314**: 130-133, 2006
 - 11) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, et al: TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* **351**: 602-611, 2006
 - 12) Piao YS, Wakabayashi K, Kakita A, Yamada M, Hayashi S, et al: Neuropathology with clinical correlations of sporadic amyotrophic lateral sclerosis: 102 autopsy cases examined between 1962 and 2000. *Brain Pathol* **13**: 10-22, 2003
 - 13) 吉田眞理, 村上信之, 橋詰良夫, 高橋 昭: 痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症 13 例の臨床病理学的検討. *臨床神経* **32**: 1193-1202, 1992
 - 14) Yoshida M: Amyotrophic lateral sclerosis with dementia: the clinicopathological spectrum. *Neuropathology* **24**: 87-102, 2004
 - 15) Tan CF, Eguchi H, Tagawa A, Onodera O, Iwasaki T, et al: TDP-43 immunoreactivity in neuronal inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis with or without SOD1 gene mutation. *Acta Neuropathol* **113**: 535-542, 2007
 - 16) Fujita Y, Mizuno Y, Takatama M, Okamoto K: Anterior horn cells with abnormal TDP-43 immunoreactivities show fragmentation of the Golgi apparatus in ALS. *J Neurol Sci* **269**: 30-34, 2008
 - 17) Tolnay M, Probst A: Frontal lobe degeneration: novel ubiquitin-immunoreactive neurites within frontotemporal cortex. *Neuropathol Appl Neurobiol* **21**: 492-497, 1995
 - 18) Iseki E, Li F, Odawara T, Hino H, Suzuki K, et al: Ubiquitin-immunohistochemical investigation of atypical Pick's disease without Pick bodies. *J Neurol Sci* **159**: 194-201, 1998
 - 19) Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Ueno H, Tsuchiya K, et al: Morphometrical reappraisal of motor neuron system of Pick's disease and amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Acta Neuropathol* **104**: 21-28, 2002
 - 20) Jackson M, Lennox G, Lowe J: Motor neurone disease-inclusion dementia. *Neurodegeneration* **5**: 339-350, 1996
 - 21) Holton JL, Révész T, Crooks R, Scaravilli F: Evidence for pathological involvement of the spinal cord in motor neuron disease-inclusion dementia. *Acta Neuropathol* **103**: 221-227, 2002
 - 22) Knopman DS, Mastri AR, Frey WH 2nd, Sung JH, Rustan T: Dementia lacking distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology* **40**: 251-256, 1990
 - 23) Mackenzie IR, Shi J, Shaw CL, Duplessis D, Neary D, et al: Dementia lacking distinctive histology (DLDH) revisited. *Acta Neuropathol* **112**: 551-559, 2006
 - 24) Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, et al: Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* **442**: 916-919, 2006
 - 25) Cruts M, Gijssels I, van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, et al: Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* **442**: 920-924, 2006
 - 26) Mackenzie IR: The neuropathology and clinical phenotype of FTD with progranulin mutations. *Acta Neuropathol* **114**: 49-54, 2007
 - 27) Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, Neumann M, Lee VM, et al: Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* **114**: 5-22, 2007
 - 28) Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ,

- Alafuzoff I, et al: Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol* **117**: 15-18, 2009
- 29) Yokoo H, Oyama T, Hirato J, Sasaki A, Nakazato Y: A case of Pick's disease with unusual neuronal inclusions. *Acta Neuropathol* **88**: 267-272, 1994
- 30) Cairns NJ, Grossman M, Arnold SE, Burn DJ, Jaros E, et al: Clinical and neuropathologic variation in neuronal intermediate filament inclusion disease. *Neurology* **63**: 1376-1384, 2004
- 31) Josephs KA, Lin WL, Ahmed Z, Stroh DA, Graff-Radford NR, et al: Frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, but TDP-43-negative inclusions. *Acta Neuropathol* **116**: 159-167, 2008
- 32) Sampathu DM, Neumann M, Kwong LK, Chou TT, Micsenyi M, et al: Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. *Am J Pathol* **169**: 1343-1352, 2006
- 33) Mackenzie IR, Baborie A, Pickering-Brown S, Du Plessis D, Jaros E, et al: Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration: classification and relation to clinical phenotype. *Acta Neuropathol* **112**: 539-549, 2006
- 34) Zhang H, Tan CF, Mori F, Tanji K, Kakita A, et al: TDP-43-immunoreactive neuronal and glial inclusions in the neostriatum in amyotrophic lateral sclerosis with and without dementia. *Acta Neuropathol* **115**: 115-122, 2008
- 35) Yokota O, Tsuchiya K, Arai T, Yagishita S, Matsubara O, et al: Clinicopathological characterization of Pick's disease versus frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin/TDP-43-positive inclusions. *Acta Neuropathol* **117**: 429-444, 2009
- 36) Josephs KA, Stroh A, Dugger B, Dickson DW: Evaluation of subcortical pathology and clinical correlations in FTL-DU subtypes. *Acta Neuropathol* **118**: 349-358, 2009
- 37) Amador-Ortiz C, Lin WL, Ahmed Z, Personett D, Davies P, et al: TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **61**: 435-445, 2006
- 38) Nakashima-Yasuda H, Uryu K, Robinson J, Xie SX, Hurtig H, et al: Co-morbidity of TDP-43 proteinopathy in Lewy body related diseases. *Acta Neuropathol* **114**: 221-229, 2007
- 39) Uryu K, Nakashima-Yasuda H, Forman MS, Kwong LK, Clark CM, et al: Concomitant TAR-DNA-binding protein 43 pathology is present in Alzheimer disease and corticobasal degeneration but not in other tauopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* **67**: 555-564, 2008

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

神経疾患の遺伝子診断ガイドライン2009

監修 日本神経学会
編集 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会

●B5 頁184 2009年
定価5,250円(本体5,000円+税5%)
[ISBN978-4-260-00945-4]

遺伝性神経疾患の多くで病因遺伝子が発見されつつあるなか、神経内科診療における遺伝子診断の役割が大きくなってきている。日本神経学会監修による本ガイドラインは、遺伝学や遺伝カウンセリングについて神経内科医が把握しておくべき点をまとめた総論と、代表的な遺伝性神経疾患を典型的に整理・解説した各論からなる。巻末には用語集や疾患遺伝子一覧等が付き、内容の理解を助ける。

多系統萎縮症の神経細胞変性はいかに起こるか？

吉田 眞理¹⁾ 曾根 美恵²⁾

Mechanism of Neuronal Degeneration of Multiple System Atrophy

Mari Yoshida¹⁾, Mie Sone²⁾

Abstract

Multiple system atrophy (MSA) is a sporadic neurodegenerative disorder that encompasses olivopontocerebellar atrophy (OPCA), striatonigral degeneration (SND) and Shy-Drager syndrome (SDS). The histopathological hallmarks are α -synuclein (AS) positive glial cytoplasmic inclusions (GCIs) in oligodendroglia. AS aggregation is also found in glial nuclear inclusions (GNIs), neuronal cytoplasmic inclusions (NCIs), neuronal nuclear inclusions (NNIs) and dystrophic neurites. Reviewing the pathological features in 102 MSA cases revealed that the, OPCA-type was relatively more frequent and SND-type was less frequent in Japanese MSA cases. The frequency of the SND-type is relatively high in Western countries. This different in the dominant type suggests that the phenotypic patterns of MSA may vary with the race. In early stages of MSA, in addition to GCIs, NNIs, NCIs, and diffuse homogenous stain of AS in neuronal nuclei and cytoplasm were observed in various vulnerable lesions including the pontine nuclei, putamen, substantia nigra, locus ceruleus, inferior olivary nucleus, intermediolateral column of the thoracic cord, lower motor neurons, and cortical pyramidal neurons. These findings indicated that the primary nonfibrillar and fibrillar AS aggregation also occurred in neurons. Therefore, both the direct involvement of neurons themselves and the oligodendroglia-myelin-axon mechanism may synergistically accelerate the degenerative process of MSA.

Key words : α -synuclein, glial cytoplasmic inclusion, neuronal nuclear inclusion, neuronal cytoplasmic inclusion, multiple system atrophy

はじめに

多系統萎縮症 (multiple system atrophy : MSA) はオリブ橋小脳萎縮症 (olivopontocerebellar atrophy : OPCA), 線条体黒質変性症 (striatonigral degeneration : SND), シャイ・ドレーガー症候群 (Shy-Drager syndrome : SDS) を含む成人発症の孤発性神経変性疾患である。

当初 OPCA, SND, SDS は独立した疾患として記載さ

れたが, 臨床像や病理学的な病変分布には共通点があることから¹⁻⁵⁾, 1969年にGrahamとOppenheimerらはこれらの病態を包括してMSAと総称することを提唱した⁶⁻⁹⁾。わが国のTakahashiら¹⁰⁾もほぼ同時期にSDSとOPCAが共通した概念のもとに包括され得る疾患であることを考察している。1989~1990年にPappら¹¹⁾, Nakazatoら¹²⁾はMSAのオリゴデンドログリアの胞体内に嗜銀性封入体を同定し, OPCA, SND, SDSのサブタイプすべてに共通してglial cytoplasmic inclusion (GCI)が出現することを記載した。さらにその後家族性

1) 愛知医科大学加齢医学研究所(〒480-1195 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21) Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, 21 Karimata, Yazako, Nagakute-cho, Aichi-gun, Aichi 480-1195

2) 名古屋掖済会病院神経内科 Department of Neurology, Nagoya Ekisaikai Hospital

パーキンソン病 (Parkinson disease: PD) の遺伝子異常として α -synuclein (α SN) が同定され¹³⁾, Lewy 小体が α SN を構成蛋白とすることに加えて, MSA の GCI の主要な構成蛋白が α SN であることが確認された¹⁴⁻¹⁸⁾。MSA は現在 PD, レヴィー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) と共に synucleinopathy の代表的な疾患であり, α SN 陽性の GCI は MSA の病理診断的指標となっている。

オリゴデンドログリアの胞体内に形成される GCI は神経細胞の変性を中心課題としてきたそれまでの考え方に大きな転換を与えた。MSA の病態を考えるうえで GCI 形成の機序解明は極めて重要な鍵であり, MSA の神経細胞変性は GCI の形成によって神経細胞が 2 次的に障害された結果であるという “primary oligodendroglipathy” という作業仮説は極めて魅力的で説得力に富む¹⁹⁾。

一方, “primary oligodendroglipathy” であるとする MSA の神経細胞は単純に萎縮消失していくと考えられるかもしれない。しかし, 神経細胞の胞体内や核内にも封入体が出現していることは Kato ら²⁰⁾, Papp ら²¹⁾ によって早くから指摘されていた。本稿では MSA の病態をこれまでの GCI 中心の視点とともに, 神経細胞自体の変化に注目した観点から再考してみたい。

I. MSA の臨床病理像

Gilman ら^{22,23)} による MSA の診断基準では, MSA は自律神経症状を伴うことを基盤とし, 小脳症状が優位となるタイプを MSA-C, (MSA with predominant cerebellar ataxia), パーキンソニズムが主徴をなすタイプを MSA-P (MSA with predominant parkinsonian features) と亜型分類し, SDS という症候群名は誤用されているとのことで亜型分類から排除している。自律神経障害, 小脳症状, パーキンソニズムに関して診断基準を定め, possible MSA, probable MSA に分類し, definite MSA は線条体・黒質 (striatonigral: SN) 系, オリブ・橋・小脳 (olivopontocerebellar: OPC) 系に神経変性を伴う α SN 陽性 GCI を認めるものと規定している。

MSA では病理学的に OPC 系と SN 系, 自律神経系に高度な変性がみられる。OPC 系ではオリブ核, 橋核, 小脳 Purkinje 細胞の脱落と横橋線維, 中小脳脚, 小脳白質の有髄線維の脱落が生じる。SN 系では被殻, 尾状核, 黒質の神経細胞脱落, 基底核の有髄線維の脱落が生じ, 被殻と尾状核では被殻の変性がより優位であり, 被殻と尾状核の変性は背外側部位に優位で, 黒質の神経細胞脱

落とグリオシスも外側優位を示す。黒質の神経細胞脱落は SN 系のみならず OPC 系の変化にも出現する。自律神経系では脊髄中間質外側核, 第 2 仙髄 Onuf, 迷走神経背側核などの中枢自律神経系に強い変性を認める。最終的には 3 系統すべてに変性が及ぶが, 3 系統の障害順序や程度には症例ごとに差異がある。

また, MSA の病変は中心前回を含む運動野や脊髄前角にも広がりを示し, 錐体路や脊髄前根の有髄線維の計測では小径線維優位の脱落を示す特徴がある²⁴⁻²⁸⁾。これは小径有髄線維のオリゴデンドログリアの障害がより優位である結果なのか, あるいは小型神経細胞の軸索がより障害されやすいことの結果なのか, いずれにせよ MSA の病態を反映している可能性がある。

II. MSA にみられる α SN 陽性構造物

GCI はオリゴデンドログリアの胞体内にみられる嗜銀性封入体で, 免疫染色では α SN, ユビキチン, トランスフェリン, リユウ 7 などに対してさまざまな程度に陽性を示す¹⁹⁾。超微形態的には径 15~30 nm の granule-coated fibril から構成され, 免疫電顕ではこのフィラメントに α SN の免疫原性が認められる。GCI は神経細胞脱落の強い領域に多数分布する。橋核, 被殻背外側, 被殻より程度は軽いが尾状核背外側, 淡蒼球, 内包前脚・後脚, 橋横走線維, 中小脳脚, 小脳白質, 大脳では 1 次運動野, 補足運動野の皮質深層から皮髄境界にかけて多数出現する。しかし, 脳内をくまなく観察すると GCI は神経細胞脱落のみられない領域にも広い範囲に少数出現している。つまり GCI の形成自体は脳全体に及び, 脊髄にもみられる。逆に後索には GCI の形成が極めて少ない。GCI は神経細胞脱落のまだ乏しい初期から出現し, 細胞脱落が高度となった状態でも多数残存して観察され, 最終的にはなんらかの処理過程を経て消失する。

MSA では GCI に加えて, α SN 陽性の神経細胞胞体内封入体 (neuronal cytoplasmic inclusion: NCI), 神経細胞核内封入体 (neuronal nuclear inclusion: NNI), オリゴデンドログリアの核内封入体 (glial nuclear inclusion: GNI), さらに変性神経突起 (dystrophic neurite: DN) がみられる (Fig. 1)。

III. MSA 剖検例 102 例の解析

愛知医科大学加齢医科学研究所の剖検例 3,163 例 (1976~2006 年) の中で, 病理学的に確定診断された MSA 102 例を病理学的に解析した²⁹⁾。死亡時平均年齢

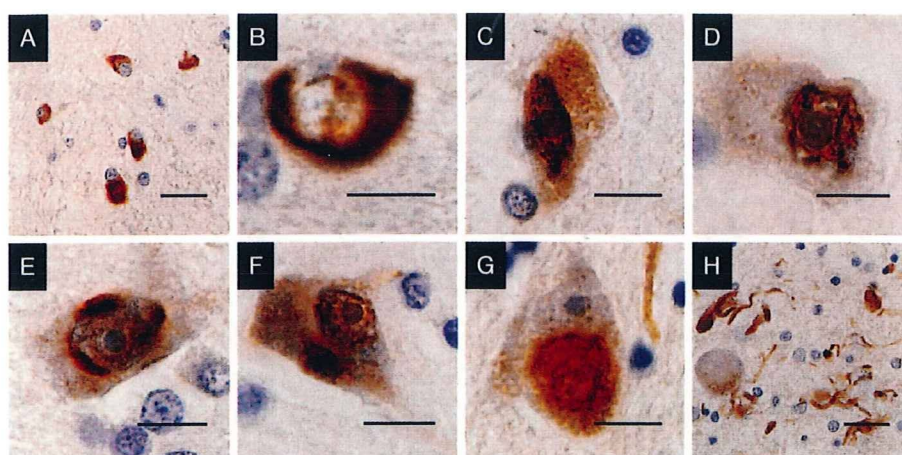
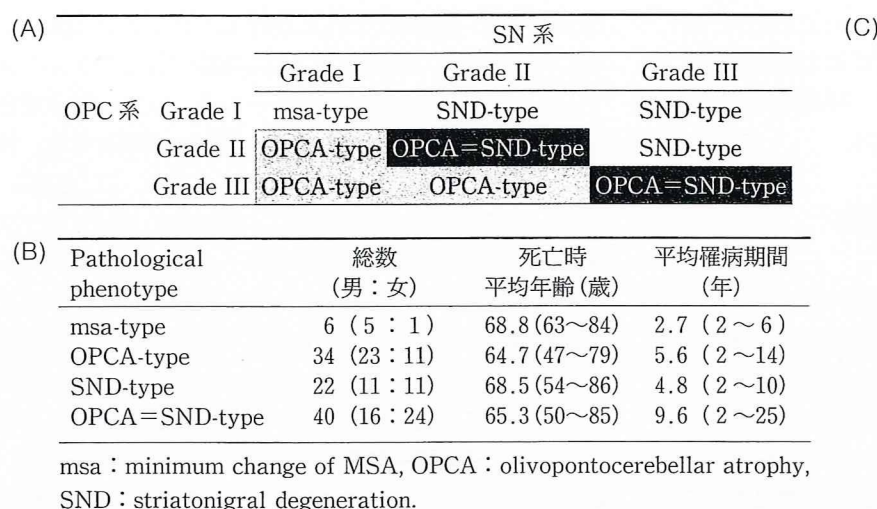


Fig. 1 MSA に出現する α -synuclein 陽性封入体

A : オリゴデンドログリア胞体内封入体 (glial cytoplasmic inclusion : GCI)。B : オリゴデンドログリア核内封入体 (glial nuclear inclusion : GNI)。C : 神経細胞の胞体と核のび慢性陽性所見。D : 神経細胞核内封入体 (neuronal nuclear inclusion : NNI)。E : 核膜に密着した NNI。F : 神経細胞核のび慢性陽性所見と胞体内封入体 (neuronal cytoplasmic inclusion : NCI)。G : NCI。H : 腫大神経突起。A~H : リン酸化 α -synuclein 免疫染色。A : 小脳白質, B~H : 橋核。bar 10 μ m (Neuropathology 27; 484-493, 2007 より許可を得て転載)



msa : minimum change of MSA, OPCA : olivopontocerebellar atrophy, SND : striatonigral degeneration.

Fig. 2 MSA 102 剖検例の病理学的サブタイプ

A : 病理学的サブタイプの分類。OPCA-type : OPCA の病理像が優位, SND-type : SND の病理像が優位, OPCA=SND-type : OPCA と SND の同程度の変性, msa-type : OPCA と SND の両者の変化が極めて軽い。B : 各サブタイプの出現頻度。OPCA=SND-type が最も頻度が高く, 次に OPCA-type が多い。C : 各サブタイプのグラフ (Neuropathology 27; 484-493, 2007 より許可を得て転載)

65.5 \pm 7.4 歳(47~85 歳), 男女比 54 : 48, 平均罹病期間 6.9 \pm 4.0 年 (1~25 年)。MSA の病理学的 staging は OPC 系, SN 系の各領域の萎縮, 神経細胞脱落とグリオオーシス, GCI の出現量によって分類している Jellinger ら³⁰⁾ の staging を用いた。

102 例中 OPC 系病変の強い OPCA-type が 33%, SN 系病変の強い SND-type が 22%, OPC 系と SN 系に同

等の変性がみられる OPCA=SND-type が 39%であり, OPC 系と SN 系両者の変化が極めて軽度な msa-type が 6%存在した (Fig. 2)。msa-type は臨床的には自律神経障害が前景で小脳失調やパーキンソニズムが目立たず罹病期間も比較的短いいわゆる SDS に相当する例が含まれた。

OPC 系と SN 系の障害程度の組み合わせには広いス

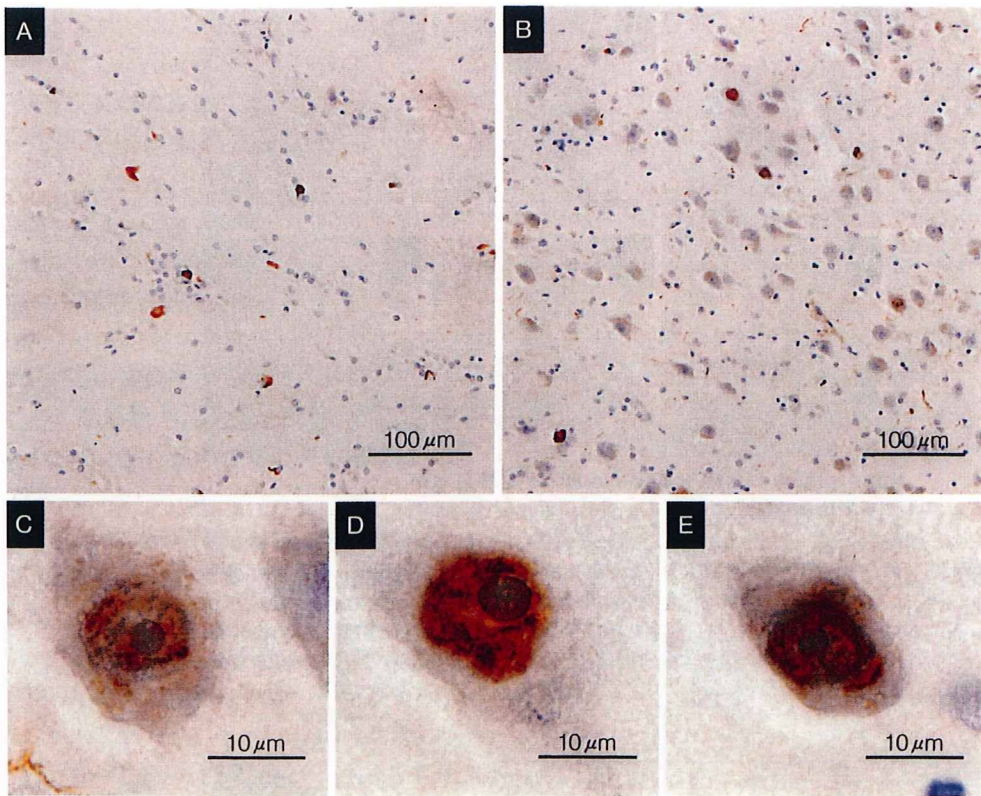


Fig. 3 超早期例の橋核にみられる α -synuclein 陽性封入体

A: 横橋線維の glial cytoplasmic inclusion. B: 神経細胞はよく保たれているが多数の α -synuclein 陽性核内封入体を認める。C: 神経細胞核内の線維性封入体。D: 神経細胞核のび漫性陽性所見と線維性封入体。E: 神経細胞核内封入体と胞体内線維性封入体。リン酸化 α -synuclein 免疫染色。

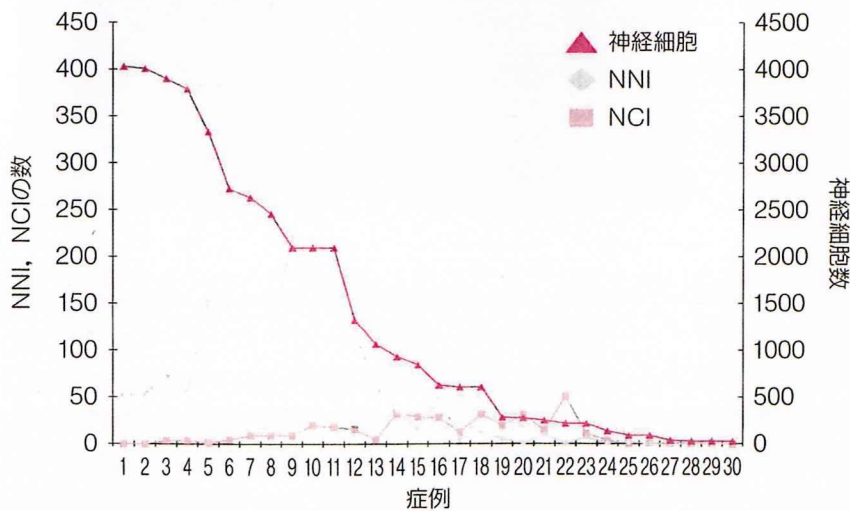


Fig. 4 MSA 30 例における橋核の神経細胞数と NNI, NCI の定量的検討

橋の 8 ミクロン切片の半側の神経細胞数を赤三角で示す (スケールは右側)。横軸は MSA 30 症例を神経細胞の残存する順番に並べたもので、症例 1~5 が超早期例に相当する。Gallyas-Braak 染色で確認できる神経細胞核内封入体 (NNI, 灰色のひし形)、神経細胞胞体内封入体 (NCI, ピンクの四角)、スケールを左側に示す。NNI は神経細胞脱落が目立たない早期から出現して、神経細胞脱落が強くなるまでみられ、NCI は初期には目立たず、中期から晩期にやや増加する。

ペクトラムが存在していたが、わが国の剖検例では OPCA-type がより多数みられたのに対して Ozawa ら³¹⁾ の欧米の剖検例 100 例の検討では SND-type 34%, OPCA-type 17%, OPC=SND-type 49% であり SND-type が OPCA-type より優位であった。Watanabe ら³²⁾ のわが国の MSA 230 例の臨床解析でも MSA-C 155 例に対して、MSA-P は 75 例であり小脳症状優位例が多かった。以上の結果から、MSA の phenotype には臨床的にも病理学的にも人種差が存在す

ることが示唆される。

IV. 神経細胞の α SN 蓄積

橋核や被殻の萎縮や神経細胞脱落が目立たない MSA の超早期例を Gallyas-Braak 染色や α SN の免疫染色で観察すると、神経細胞の核内や胞体内に嗜銀性構造物や α SN 陽性構造物が多数みられる^{33,34)} (Fig. 3)。GCI は超早期例にも出現しているが、橋底部の萎縮や横橋線維

Fig. 5 神経細胞の胞体と核のび漫性および線維性 α -synuclein 陽性所見

A: 黒質, B: 青斑核, C: 脊髄中間質外側核。リン酸化 α -synuclein 免疫染色。bar 10 μ m。(Neuropathology 27; 484-493, 2007 より許可を得て転載)

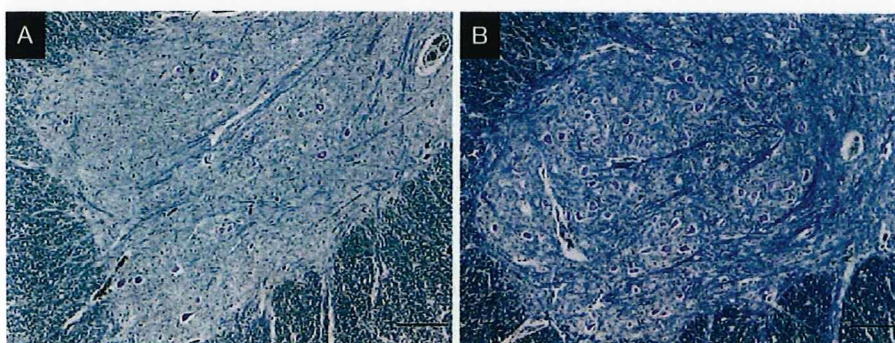
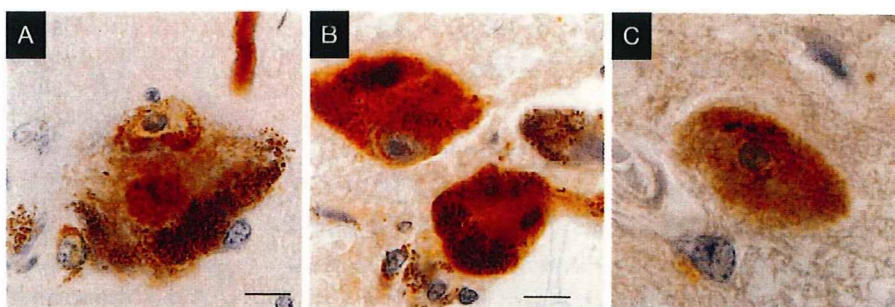
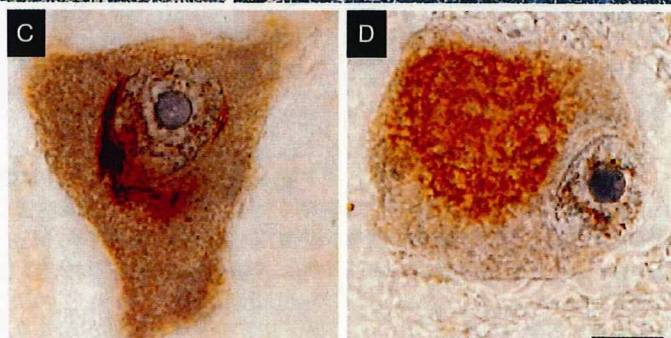


Fig. 6 MSA の脊髄前角病変

A: 脊髄前角の大型運動ニューロンの脱落。B: コントロール。C: 腰髄運動ニューロンの核のび漫性陽性像と胞体内封入体。D: 舌下神経核の核と胞体内封入体。A, B: Klüver-Barrera 染色, C, D: リン酸化 α -synuclein 免疫染色。A, B: bar 200 μ m, C, D: bar 10 μ m。(Neuropathology 27; 484-493, 2007 より許可を得て転載)



の脱落はみられない。われわれは神経細胞の変化を確認する目的で MSA の細胞脱落の軽い超早期例から高度に進行した例の橋核の神経細胞, NNI, NCI の数を定量的に検討した³⁵⁾(Fig. 4)。橋核神経細胞に最も早期に観察されるのは NNI であり, その後 NCI が出現する傾向を認めた。経時的には神経細胞数の減少とともに NNI, NCI も減少を示した。また α SN の線維性封入体とともに核や細胞体には α SN のび漫性染色性が観察され, 凝集体形成前の病態を反映している可能性が考えられた。橋核神経細胞の核と胞体には α SN 陽性の変化が早期から出現しており, 必ずしも多数の GCI の出現が先行していない状態でも神経細胞自体に α SN 凝集の変化が早期から出現している可能性が示唆された。

MSA の神経細胞を嗜銀染色や α SN の免疫染色で観察すると線維性の NNI, NCI は被殻, 黒質や青斑核, 脊髄中間質外側核, 大脳皮質の錐体細胞, 脊髄前角にも観察された(Fig. 5, 6)。つまり神経細胞脱落がみられる領

域では α SN の蓄積は GCI のみならず, 神経細胞自身にも出現している (Fig. 7)。オリゴデンドログリアは GCI を形成しつつもしばらく残存している可能性があるのに対して, 神経細胞は α SN の蓄積が出現する時期にはすぐに機能障害に陥りまもなく脱落していくのかもしれない。Nishie ら³⁶⁾ は橋核と下オリブ核を検討し, NNI が NCI より神経細胞の早期病変であること報告している。

V. MSA の病態

α SN はヒト成人では生理的に中枢神経前シナプスに豊富に存在しているが, 発達期には細胞体に存在しており, α SN の細胞内局在の変化は神経系の分化と成熟に関与している³⁷⁾。 α SN は前シナプスと核膜に存在する蛋白として命名されたが³⁸⁾, その後脳内の α SN の大部分は前シナプスにあるとされ核内の存在に関しては否定する報告が相次いだ。

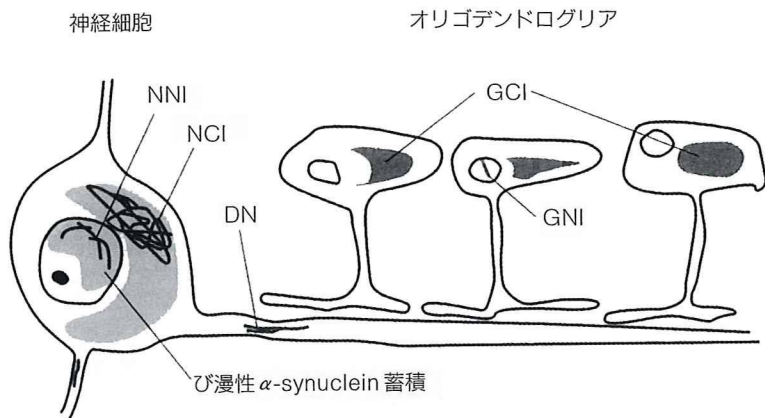


Fig. 7 MSAの α -synuclein凝集の模式図

MSAの早期例ではオリゴデンドログリアの核内封入体 (glial cytoplasmic inclusions: GCI) と glial nuclear inclusion (GNI) に加えて、神経細胞の核と胞体のびまん性 α -synuclein陽性像と神経細胞核内封入体 (neuronal nuclear inclusion: NNI), 神経細胞胞体内封入体 (neuronal cytoplasmic inclusion: NCI), 変性神経突起を認める。なんらかのストレス下において神経細胞とオリゴデンドログリアの α -synuclein蓄積は同時期に誘導されている可能性がある。神経細胞自身の直接的な障害とオリゴデンドログリア-髄鞘-軸索という2次的な神経障害が共同して相乗的にMSAの変性を加速していることが推測される。

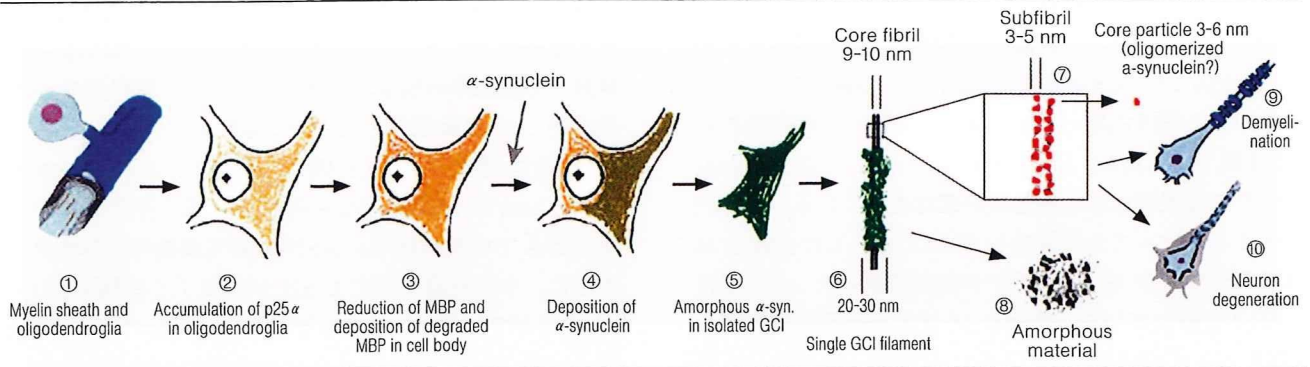


Fig. 8 MSAのオリゴデンドログリアの障害の作業仮説

①正常なオリゴデンドログリアと髄鞘：p25 α とミエリン塩基性蛋白 (myelin basic protein: MBP) の初期の機能障害。②p25 α のオリゴデンドログリア内の蓄積。③MBPの減少と変性したMBPの胞体内蓄積。④オリゴデンドログリア内へ無定型ないし線維性 α -synucleinが沈着してオリゴデンドログリア胞体内封入体 (glial cytoplasmic inclusion: GCI) を形成する。⑤GCI内の無定型な α -synuclein。⑥、⑦2本のsubfibrilと3~6nmのcore particleの連結線維からなるcore fibrilの模式図。⑧neuropil内に沈着する無構造物質。⑨その結果グリアの変性と脱髄が起こる。⑩その結果神経細胞変性が起こる。(文献 Wenning et al. Ann Neurol 64: 239-246, 2008 より改変)

しかし最近、正常ラットの脳の神経細胞核内の α SNの存在を示す報告やヒト胎児由来幹細胞での α SNの発現実験で核内に α SNが発現する報告がみられ^{39,40)}、モノユビキチン化や酸化的ストレスなどのストレス下で核内への α SNの移行が誘導される⁴¹⁻⁴³⁾。 α SNは神経細胞の核内でヒストンのアセチル化を阻害して細胞毒性を発揮する⁴⁴⁾。

これに対してオリゴデンドログリアは胎生期以外には α SNを含有せず、MSAで α SNがオリゴデンドログリアに蓄積する機序に関して、変性ニューロンから能動的に取り込まれる可能性、オリゴデンドログリアに過剰発現する可能性が示唆されていた⁴⁵⁾。

MSAでは早期からミエリンの変化が出現している^{11,46)}。オリゴデンドログリアの髄鞘蛋白の構成成分でありミエリン塩基性蛋白 (myelin basic protein: MBP) と強く結合しているp25 α /TPPP (tubulin polymeriza-

tion promoting protein)はヒトの正常脳では髄鞘に共存しているが、MSA脳ではp25 α とMBPの局在に変化が起きている⁴⁷⁻⁴⁹⁾。MSAのオリゴデンドログリア内ではp25 α の局在が髄鞘から細胞体内へ移行し細胞体が腫大する。ここに α SNの凝集が起こり封入体GCIsを形成し、同時に髄鞘のMBPが変性して神経細胞変性を起こす。p25 α の局在の変化はMSAのオリゴデンドログリアの早期変化を示している (Fig. 8)。

さらにp25 α はNCIやNNIの内部にも確認されている⁵⁰⁾。ラットのオリゴデンドログリアの培養細胞にp25 α と α SNを発現させると細胞突起から核周囲に微小管が牽引されてアポトーシスを起こすが、この現象は α SNのSer129のリン酸化に依存し、Ser129のリン酸化がリン酸化オリゴマーの形成に関連している⁵¹⁾。興味あることにPDやDLBのLewy小体にもp25 α が確認され、p25 α は α SN凝集を起こす病態の共通した引き金とな

る役割を持つことが推測されている^{52,53}。

Yazawa ら⁵⁴のMSAのマウスモデルではオリゴデンドログリアの α SN封入体が神経細胞の α SN蓄積を誘導して、神経細胞変性を起こす。微小管の β -III チュブリンに結合した α SNが不溶性複合体を形成して、神経細胞変性が進行し、この不溶性 α SNは微小管脱重合因子によって抑制されるとしている。これらの動物モデルはMSAの病態解明と治療の開発に寄与することが期待される。

VI. 家族性MSA

MSAは基本的に孤発性疾患であるが、家族内発症するMSA症例が報告され遺伝的素因の関与が疑われている。わが国ではSoma ら⁵⁵、Hara ら⁵⁶の報告があり、近親婚のある網膜色素変性症を伴う1家系では病理学的に α SN陽性のGCIが確認された。ドイツのWüllner ら^{57,58}の母娘例は最近病理像が確認されている。68歳時パーキンソンニズムで発症し82歳で死亡した全経過14年の症例で、SN系、OPC系の神経細胞脱落と α SN陽性のGCIを認めている。本例は14年という長期経過例でMSAとしては緩徐な進行を示しており、病理学的に通常のMSAのスペクトラムと異なる所見がみられるかどうか興味を持たれる。本家系ではsynuclein遺伝子変異はみられず、遺伝子の発現量にも異常は認められていない。

VII. 偶発的GCI

Lewy小体やLewy neuriteが高齢者に偶発的に出現する確率は神経学的疾患のない母集団で10~12%とされるが、GCIにも偶発的にみられたという報告がある。Parkkinen ら⁵⁹は1,800例の剖検脳に α SN免疫染色を施行して、1例に偶発的にMSAの所見を認めた。Fujishiro ら⁶⁰は非神経疾患241例(平均79歳、60~103歳)と病院の剖検例125例中(平均59歳、18~60歳)に α SN免疫染色を施行して2例にGCIが確認された。この2例は96歳女性例と82歳男性例でSN系の軽度と中枢神経系に広範にGCIの出現と少数のNCIを認めた。MSAの罹患率は10万人あたり約4人と推定され(0.004%)、病理学的に算定された罹患率(0.4~0.8%)に比してはるかに少ない。正常高齢者に出現するGCIが発症前状態であるのか、加齢に伴う非進行性synucleinopathyであるのかの検討が必要である。

VIII. MSAとパーキンソン病

同じsynucleinopathyであるPD・DLBとMSAはどのような関係にあるのだろうか。Campbell ら⁶¹はMSA、PD、PLBの剖検凍結脳の解析からSDS不溶性 α SNがDLBやPDではみられるのに対してMSAではみられず、MSAの病態にはSDS不溶性 α SNは関与していない可能性を推測した。免疫染色上は同じ α SN陽性構造体として認識される封入体の生化学的性状の詳細は異なっている可能性が示唆される。MSAではオリゴデンドログリアのGCIの形成が主体であり α SNの凝集は中枢神経系内に限局するのに対して、PD・DLBでは中枢神経系のみならず全身の交感神経節、消化管の神経叢や心臓自律神経系、皮膚などに α SN陽性構造が出現することが確認されている。MSAの交感神経節に α SN陽性構造を見出す例がある^{62,63}。Lewy小体やLewy neuriteの偶発的な合併の可能性は否定できないが、MSAで中枢神経系に α SN凝集亢進機序が存在する場合に、中枢神経系外にもSNが凝集する病態がPD・DLBほどではないにしてもわずかに存在して、交感神経節に α SN陽性構造が形成される可能性も推測された。わが国では母親がPDで、娘がMSA-Pであった剖検報告例があり、このような症例でLewy小体やGCIの凝集形態に通常のPDやMSAと異なる病理像、分子生物学的相違点が存在するかどうかは興味を持たれる^{64,65}。PD・DLBとMSAはまったく異なる疾患であるように見えるが α SN凝集体を形成する機序の中に共通した背景要素があるのかもしれない。

おわりに

α SN陽性オリゴデンドログリアの封入体GCIはMSAの診断、病態解明の鍵となる構造物である。さらに初期例に確認される神経細胞の核内と胞体内の α SN陽性構造物は、MSAの病態に神経細胞自体にも1次的変化が出現していることを推測させる。最近の培養細胞やトランスジェニックマウスの知見の蓄積からはさまざまなストレス下で神経細胞核内にも α SNが誘導されることが示されており、MSA早期例の病理像からはグリア細胞と神経細胞の両者に同期して α SNの出現を伴う変化が出現し、神経系の障害を相乗的に加速している可能性が示唆される(Fig. 7)。筆者らの意見は“primary oligodendroglialopathy”(Fig. 8)という現在の潮流からは離れるが、オリゴデンドログリアと神経細胞両者をとも

に障害して α SN の凝集を起こす共通したメカニズムの解明が今後の課題である。

文 献

- 1) Dejerine J, Thomas A: L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. *Nouvelle Iconographie Salpêtrière* 13: 330-370, 1900
- 2) Shy GM, Drager GA: A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathologic study. *Arch Neurol* 2: 511-527, 1960
- 3) ADAMS RD, VAN BOGAERT L, VANDER EECKEN H: STRIATO-NIGRAL DEGENERATION. *J Neuropathol Exp Neurol* 23: 584-608, 1964
- 4) van der Eecken H, Adams RD and van Bogaert L: Striopallidal-nigral degeneration. An hitherto undescribed lesion in paralysis agitans. *J Neuropathol Exp Neurol* 19: 159-161, 1960
- 5) Johnson RH, Lee Gde J, Oppenheimer DR, Spalding JM: Autonomic failure with orthostatic hypotension due to intermediolateral column degeneration. A report of two cases with autopsies. *Q J Med* 35: 276-292, 1966
- 6) Graham JG, Oppenheimer DR: Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 32: 28-34, 1969
- 7) Bannister R, Oppenheimer DR: Degenerative diseases of the nervous system associated with autonomic failure. *Brain* 95: 457-474, 1972
- 8) Spokes EG, Bannister R, Oppenheimer DR: Multiple system atrophy with autonomic failure: clinical, histological and neurochemical observations on four cases. *J Neurol Sci* 43: 59-82, 1979
- 9) Oppenheimer DR: Lateral horn cells in progressive autonomic failure. *J Neurol Sci* 46: 393-404, 1980
- 10) 高橋昭, 高城晋, 山本耕平, 山田徹, 安藤一也: Shy-Drager 症候群—オリーブ橋小脳萎縮症との関連—。 *臨床神経* 9: 121-129, 1969
- 11) Papp MI, Kahn JE, Lantos PL: Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 94: 79-100, 1989
- 12) Nakazato Y, Yamazaki H, Hirato J, Ishida Y, Yamaguchi H: Oligodendroglial microtubular tangles in olivopontocerebellar atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 49: 521-530, 1990
- 13) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, et al: Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276: 2045-2047, 1997
- 14) Arima K, Ueda K, Sunohara N, Arakawa K, Hirai S, et al: NACP/alpha-synuclein immunoreactivity in fibrillary components of neuronal and oligodendroglial cytoplasmic inclusions in the pontine nuclei in multiple system atrophy. *Acta Neuropathol* 96: 439-444, 1998
- 15) Tu PH, Galvin JE, Baba M, Giasson B, Tomita T, et al: Glial cytoplasmic inclusions in white matter oligodendrocytes of multiple system atrophy brains contain insoluble alpha-synuclein. *Ann Neurol* 44: 415-422, 1998
- 16) Wakabayashi K, Hayashi S, Kakita A, Yamada M, Toyoshima Y, et al: Accumulation of alpha-synuclein/NACP is a cytopathological feature common to Lewy body disease and multiple system atrophy. *Acta Neuropathol* 96: 445-452, 1998
- 17) Gai WP, Power JH, Blumbergs PC, Blessing WW: Multiple-system atrophy: a new alpha-synuclein disease? *Lancet* 352: 547-548, 1998
- 18) Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Cairns NJ, Lantos PL, et al: Filamentous alpha-synuclein inclusions link multiple system atrophy with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett* 251: 205-208, 1998
- 19) Wenning GK, Stefanova N, Jellinger KA, Poewe W, Schlossmacher MG: Multiple system atrophy: a primary oligodendroglialopathy. *Ann Neurol* 64: 239-246, 2008
- 20) Kato S, Nakamura H: Cytoplasmic argyrophilic inclusions in neurons of pontine nuclei in patients with olivopontocerebellar atrophy: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Acta Neuropathol* 79: 584-594, 1990
- 21) Papp MI, Lantos PL: Accumulation of tubular structures in oligodendroglial and neuronal cells as the basic alteration in multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 107: 172-182, 1992
- 22) Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, et al: Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst* 74: 189-192, 1998
- 23) Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, et al: Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 71: 670-676, 2008
- 24) 陸 重雄, 橋詰良夫: Multiple system atrophy の臨床病理学的研究 線条体・黒質病変の特徴と錐体路・前角障害の分析. *臨床神経* 24: 552-561, 1984
- 25) Sobue G, Hashizume Y, Mitsuma T, Takahashi A: Size-dependent myelinated fiber loss in the corticospinal tract in Shy-Drager syndrome and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 37: 529-532, 1987

- 26) Sobue G, Terao S, Kachi T, et al: Somatic motor efferents in multiple system atrophy with autonomic failure: a clinico-pathological study. *J Neurol Sci* **112**: 113-125, 1992
- 27) Wakabayashi K, Ikeuchi T, Ishikawa A, Takahashi H: Multiple system atrophy with severe involvement of the motor cortical areas and cerebral white matter. *J Neurol Sci* **156**: 114-117, 1998
- 28) Terao S, Sobue G, Hashizume Y, Mitsuma T, Takahashi A: Disease-specific patterns of neuronal loss in the spinal ventral horn in amyotrophic lateral sclerosis, multiple system atrophy and X-linked recessive bulbospinal neuronopathy, with special reference to the loss of small neurons in the intermediate zone. *J Neurol* **241**: 196-203, 1994
- 29) Yoshida M: Multiple system atrophy: α -synuclein and neuronal degeneration. *Neuropathology* **27**: 484-493, 2007
- 30) Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK: Grading of neuropathology in multiple system atrophy: proposal for a novel scale. *Mov Disord* **20** (Suppl 12): S29-36, 2005
- 31) Ozawa T, Paviour D, Quinn NP, Josephs KA, Sangha H, et al: The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain* **127**(Pt 12): 2657-2671, 2004
- 32) Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, et al: Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* **125**: 1070-1083, 2002
- 33) Wenning GK, Quinn N, Magalhães M, Mathias C, Daniel SE: "Minimal change" multiple system atrophy. *Mov Disord* **9**: 161-166, 1994
- 34) Wakabayashi K, Mori F, Nishie M, Oyama Y, Kurihara A, et al: An autopsy case of early ("minimal change") olivopontocerebellar atrophy (multiple system atrophy-cerebellar). *Acta Neuropathol* **110**: 185-190, 2005
- 35) Sone M, Yoshida M, Hashizume Y, Sobue G: Neuropathological features and a quantitative analysis of neuronal cytoplasmic and neuronal nuclear inclusions in the pontine nucleus of multiple system atrophy. *Neuropathology* **25**: A37, 2005
- 36) Nishie M, Mori F, Yoshimoto M, Takahashi H, Wakabayashi K: A quantitative investigation of neuronal cytoplasmic and intranuclear inclusions in the pontine and inferior olivary nuclei in multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* **30**: 546-554, 2004
- 37) Galvin JE, Schuck TM, Lee VM, Trojanowski JQ: Differential expression and distribution of alpha-, beta-, and gamma-synuclein in the developing human substantia nigra. *Exp Neurol* **168**: 347-355, 2001
- 38) Maroteaux L, Campanelli JT, Scheller RH: Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J Neurosci* **8**: 2804-2815, 1988
- 39) Yu S, Li X, Liu G, Han J, Zhang C, et al: Extensive nuclear localization of alpha-synuclein in normal rat brain neurons revealed by a novel monoclonal antibody. *Neuroscience* **145**: 539-555, 2007
- 40) Schneider BL, Seehus CR, Capowski EE, Aebischer P, Zhang SC, et al: Over-expression of alpha-synuclein in human neural progenitors leads to specific changes in fate and differentiation. *Hum Mol Genet* **16**: 651-666, 2007
- 41) Monti B, Polazzi E, Batti L, Crochemore C, Virgili M, et al: Alpha-synuclein protects cerebellar granule neurons against 6-hydroxydopamine-induced death. *J Neurochem* **103**: 518-530, 2007
- 42) Sangchot P, Sharma S, Chetsawang B, Porter J, Govitrapong P, et al: Deferoxamine attenuates iron-induced oxidative stress and prevents mitochondrial aggregation and alpha-synuclein translocation in SK-N-SH cells in culture. *Dev Neurosci* **24**: 143-153, 2002
- 43) Xu S, Zhou M, Yu S, Cai Y, Zhang A, et al: Oxidative stress induces nuclear translocation of C-terminus of alpha-synuclein in dopaminergic cells. *Biochem Biophys Res Commun* **342**: 330-335, 2006
- 44) Kontopoulos E, Parvin JD, Feany MB: Alpha-synuclein acts in the nucleus to inhibit histone acetylation and promote neurotoxicity. *Hum Mol Genet* **15**: 3012-3023, 2006
- 45) Richter-Landsberg C, Gorath M, Trojanowski JQ, Lee VM: alpha-synuclein is developmentally expressed in cultured rat brain oligodendrocytes. *J Neurosci Res* **62**: 9-14, 2000
- 46) Matsuo A, Akiguchi I, Lee GC, McGeer EG, McGeer PL, et al: Myelin degeneration in multiple system atrophy detected by unique antibodies. *Am J Pathol* **153**: 735-744, 1998
- 47) Takahashi M, Tomizawa K, Ishiguro K, Sato K, Omori A, et al: A novel brain-specific 25 kDa protein (p25) is phosphorylated by a Ser/Thr-Pro kinase (TPK II) from tau protein kinase fractions. *FEBS Lett* **289**: 37-43, 1991
- 48) Takahashi M, Tomizawa K, Fujita SC, Sato K, Uchida T, et al: A brain-specific protein p25 is localized and associated with oligodendrocytes, neuropil, and fiber-like structures of the CA3 hippocampal region in the rat brain. *J Neurochem* **60**: 228-235, 1993
- 49) Song YJ, Lundvig DM, Huang Y, Gai WP, Blumbergs PC, et al: p25alpha relocates in oligodendroglia from myelin to cytoplasmic inclusions in multiple system