

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

研究要旨

パーキンソン病の病態解明のために家族性パーキンソン病の遺伝学的あるいは生化学的解析を推進した。これまでに病態としてミトコンドリア異常が指摘されてきたが、家族性パーキンソン病の原因遺伝子産物 PINK1 と parkin がそのような異常ミトコンドリアのクリアランスに関与することを明らかにした。このようなミトコンドリア品質管理の解明は今後の神経変性の治療戦略に重要である。

研究分担者：服部 信孝

所属機関名：順天堂大学 脳神経内科

A. 研究目的

パーキンソン病はアルツハイマー病について頻度の高い神経変性疾患で黒質ドーパミン神経細胞が変性することにより動作が遅くなる、手足がふるえる等の運動障害が主な症状である。一方で、うつ症状、認知機能障害、自律神経障害等多岐にわたる障害が高頻度に合併することにより患者のADLを著しく阻害する。今後予想される高齢化社会に向け患者が増加することが確実視されているがその根本的治療法は未だ開発されていない。その多くは孤発性であるが約10パーセントに家族性のパーキンソン病が知られている。10年前より原因遺伝子が単離されはじめ、その病態の解明が急速に進むとともに、家族性パーキンソン病の原因遺伝子も次々に明らかになりつつある。特に家族性パーキンソン病の中でも常染色体劣性の遺伝形式を呈する若年性パーキンソンニスムの原因遺伝子である parkin (PARK2) と PINK1 (PARK6) の遺伝子変異の頻度は高い。これらの疾患群は若年発症であることやL-ドーパが有効であることなどの理由から非常に類似した疾患である。さらには、ショウジョウバエを用いた遺伝学的な研究から両分子は同じカスケード上で働いていることが判明した。このような臨床ならびに基礎研究からの知見により、両タンパク質の作用機序は近いものであることが推測されていた。家族性パーキンソン病の遺伝子産物 (PINK1 と

parkin) の共通の作用としてミトコンドリアの品質管理が注目されている。すなわち異常ミトコンドリアを選択的にクリアランスすることにより細胞内環境を維持するメカニズム(ミトファジー)に関与するとの知見が明らかになりつつある。パーキンソン病の病態についてはミトコンドリアの異常が古くから指摘されているが、ミトコンドリアクリアランスの破綻による異常ミトコンドリアの蓄積の結果として神経細胞死が引き起こされる。このような異常ミトコンドリアの品質管理システムの理解はひいては神経細胞死の予防にもつながると推測される。そこで我々はその分子機構を詳細に検討した。

B. 研究方法

培養細胞に脱共役剤 (CCCP) 処理することにより膜電位の低下した異常ミトコンドリアを作製する。そのような細胞に PINK1, Parkin を過剰発現しミトコンドリアの変化ならびにクリアランスの様子を免疫染色ならびに生化学的手法により観察する。また PINK1 ノックアウト MEF 細胞、Atg7 ノックアウト MEF 細胞、parkin ノックアウト MEF 細胞を各マウスより採取し同様な実験を行う。

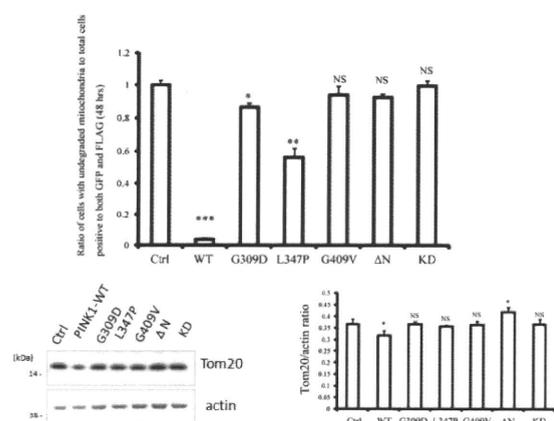
(倫理面への配慮)

ノックアウトマウスは承認された動物実験計画に沿って行う。

C. 研究結果 (図表を1~2点添付)

ミトコンドリア脱共役剤 (CCCP) はミトコンドリア膜を高度に障害し、その結果イオン勾配を消失

させ、膜電位を保てなくする作用を持つことが知られている。培養細胞ならびに MEF を CCCP で処理し、Parkin と PINK1 の動態を生化学的に解析したところ Parkin は CCCP 処理により膜電位を消失した異常なミトコンドリアを認識して移行する。この反応は Parkin 特異的な反応であるが、ミトコンドリアへの移行には PINK1 が必須であることを見出した。さらに Parkin が移行したミトコンドリアは次第に消化されていくことを観察した。一方で PINK1 の変異体の場合は parkin のミトコンドリアへの移行が障害されるとともにミトコンドリアの消化も抑制された(図 1)。



(図 1) ミトコンドリアのクリアランス

Parkin と PINK1 を細胞に共発現させた際、変異 PINK1 はミトコンドリアの消化が抑制される。

## D. 考察

Parkin は障害されたミトコンドリアのクリアランスに重要な要素であり、ミトコンドリアの品質管理に重要な役割を担っていることが推測された。クリアランスのメカニズムとしてはオートファジーを阻害するとクリアランスが抑制されることからミトファジーが有力である。

## E. 結論

家族性パーキンソン病のみならず孤発性パーキンソン病の病態としてもミトコンドリアの異常が指摘されており、異常ミトコンドリアの品質管理のシステムの理解を深めることは有益である。

これまでの基礎および臨床研究からの知見からも本研究はパーキンソン病の病態の中核をなすものと推測される。ミトファジーの分子機序の発端が明らかになりつつある今日、ミトコンドリアダイナミクスの制御の解明はパーキンソン病の今後の治療戦略を考える上で大きなヒントを与えてくれるものと確信する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Kawajiri S, Machida Y, Saiki S, Sato S, Hattori N. Zonisamide reduces cell death in SH-SY5Y cells via an anti-apoptotic effect and by upregulating MnSOD. *Neurosci Lett.* 481:88-91:2010

2) Shiba K, Arai T, Sato S, Kubo SI, Ohba Y, Mizuno Y, Hattori N. Parkin stabilizes PINK1 through direct interaction. *BBRC.* 383:331-5:2009

### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

佐藤栄人. Parkin の機能の新たな知見 障害ミトコンドリアを認識し品質管理に関与する (2010 日本神経学会総会, 東京)

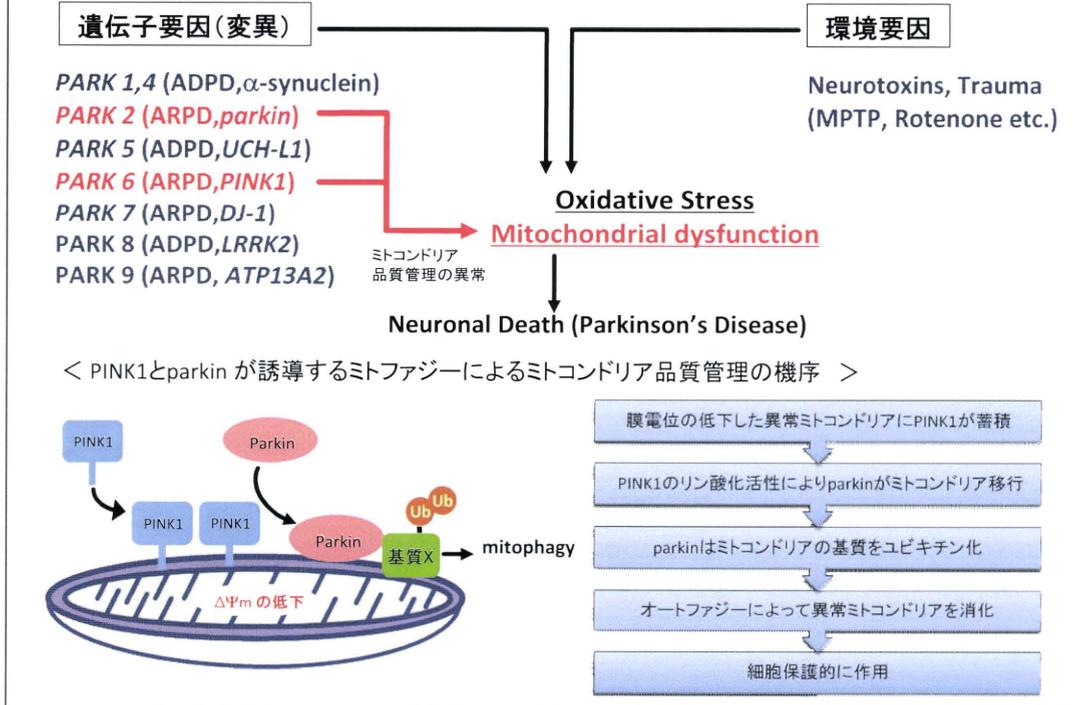
河尻 澄宏ら 家族性パーキンソン病原因遺伝子 PINK1 の mitophagy 調節機構について (2010 MDSJ, 東京)

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得該当なし
2. 実用新案登録該当なし
3. その他該当なし

パーキンソン病の発症機序の解明と新規治療法の確立を目指して

神経変性疾患に関する調査研究班 順天堂大学 脳神経内科 服部信孝



パーキンソン病の病態として環境要因と遺伝的要因によるミトコンドリアの異常が指摘されてきたが、常染色体劣性パーキンソン病の原因遺伝子産物PINK1とparkinが共同してミトファジーを誘導し異常ミトコンドリアを選択的にクリアランスするシステムが明らかになった。このようなシステムの破綻による異常ミトコンドリアの蓄積が神経細胞死の一因である。

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

研究要旨

Parkinson 病（PD）における姿勢異常の実態は良くわかっていない．そこで姿勢異常を簡便かつ客観的に評価する方法を開発し、その実態を調査した．姿勢異常の原因は多岐にわたるが、全国疫学調査の結果、PD 治療薬（特にドパミンアゴニスト）に起因する症例があることが明らかになった．さらに、傍脊柱筋の筋力トレーニングによって PD の姿勢異常は回復することを確認した．

研究分担者：藤本 健一

所属機関名：自治医科大学内科学講座  
神経内科学部門

A. 研究目的

Parkinson 病（PD）患者はしばしば前傾や側屈などの姿勢異常を呈する．姿勢異常は腰痛や背部痛の原因となるほか、バランス障害を悪化させ、腹圧上昇による逆流性食道炎や頻尿、静脈環流障害による下腿浮腫や下肢静脈瘤など、様々な合併症を誘発する．①その実態を把握するために、姿勢異常を簡便かつ客観的に評価する方法を開発し、PD における姿勢異常の実態を把握する．姿勢異常の原因は多岐にわたるが、近年 PD 治療薬に起因する症例報告がある．②全国疫学調査を実施し、PD 治療薬に起因する姿勢異常の実態を把握する．③姿勢異常の治療法として、傍脊柱筋の筋力トレーニングの効果を確認する．

B. 研究方法

◇姿勢異常の評価法

PD 患者の背面像と側面像をデジタルカメラで撮影し、同時に撮影した背景の垂線との関係を計測した．外耳孔と肩峰を結ぶ線と肩峰と大転子を結ぶ線のなす角を首下りの角度、肩峰と大転子を結ぶ線と垂線のなす角を腰曲りの角度、左右の肩峰を結んだ線に 90 度に交わる線と垂線のなす角度を側屈の角度とした（図 1）．合計 131 例について、腰曲りの角度と首下

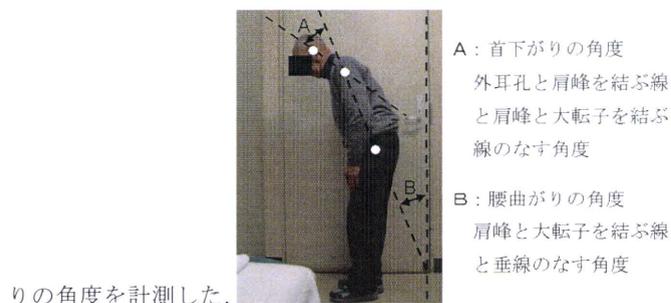


図 1 首下り、腰曲り角度の計測法

◇PD 治療薬に起因する姿勢異常の全国疫学調査

1 次調査：全病院の中から神経内科・脳外科を標榜する医療機関を選び、病院規模別に層化無作為抽出して調査医療機関を

決定し、1267 施設に調査票を郵送した．過去 5 年間に診療した PD の患者数、そのうち PD 治療薬に起因する姿勢異常と考えられた患者数を調査した．

2 次調査：1 次調査で PD 治療薬に起因する姿勢異常ありと回答した施設に個人調査票を郵送した．調査内容は性別、年齢、診断、罹病期間、Hoehn & Yahr の重症度（ON と OFF）、姿勢異常の発現時期、姿勢異常の種類、体型、被疑薬、被疑薬の服薬開始・中止と姿勢異常発現・回復の時間関係とした．

◇姿勢異常に対する傍脊柱筋トレーニング

姿勢異常を呈する PD 患者 50 名に傍脊柱筋の筋力トレーニングを指導した．①仰向けに寝てお尻を挙げる運動、②仰向けに寝て空中自転車漕ぎ、③仰向けに寝て膝を揃えて左右に倒して腰の筋肉のストレッチ、④腹臥位に寝て背筋の筋力トレーニング、⑤壁に向かって両手を伸ばして立ちお腹を壁につけて戻す運動のうち①～④は 1 クール 3 分以内で 1 日 3 回、⑤はトイレから出たら必ず 3 回実施することとした．実施状況はワークブックに記録させた．

（倫理面への配慮）

研究は自治医科大学臨床研究および疫学研究倫理委員会の承認を得た上で実施した．研究参加にあたり、研究内容を患者に説明し、文章による同意を得た．各施設からのデータの提出にあたっては、特定の個人を識別できる情報を削除した形とし、データと被疑者との対応表は各施設で保管した（連結可能匿名化）．

C. 研究結果

◇PD における姿勢異常の実態

合計 131 例について、腰曲りの角度と首下りの角度を計測した．図 2 に腰曲り、図 3 に首下りの角度の分布を示す．腰曲り、首下りとも 20～25 度をピークとする正規分布に近い広がりを示した．首下りでは 35 度を超える症例は少なく、50 度を超える症例は 1 例のみであったのに対して、首下りでは 20～25 度をピークとする分布のほかに、50 度を越えたところに小さなピークを認めた．

◇PD 治療薬に起因する姿勢異常の全国疫学調査

1 次調査： 1249 施設のうち 285 施設より回答があった（回答率 22.8%）。285 施設のうち PD 患者の診療をしている施設は 151 で、このうち 60 施設が PD 治療薬に起因する姿勢異常ありと回答した。

2 次調査： 60 施設のうち 41 施設より回答があった（回収率 68.3%）。なお、16 施設は症例を詳細に検討した結果、PD 治療薬に起因する姿勢異常なしに変更された。PD 治療薬に起因する姿勢異常と考えられた症例は 135 例で、全施設で診療した PD 患者 13280 例の 1.02%、PD 治療薬に起因する姿勢異常を認めた施設で診療した PD 患者の 2.10% に当たる。姿勢異常を呈した患者の年齢は  $66.9 \pm 7.6$  歳、：男性 46 例：女性 89 例、罹病期間  $6.3 \pm 4.2$  年（最短 1 年～最長 26 年）、wearing-off 現象あり：49 例、なし 68 例、不明：18 例であった。

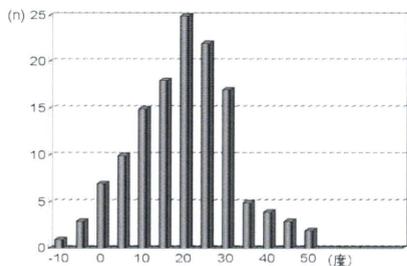


図 2 腰曲がりの角度の分布  
角度を 0～4, 5～9 のように 5 度ごとに表示

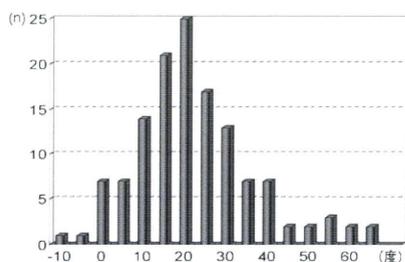


図 3 首下がりの角度の分布  
50 度を越えたところに小さなピークを認めた

Modified Hoehn & Yahr 重症度は ON で 2～3 度、OFF で 2～4 度が多かった。姿勢異常の内訳は首下がり 19 例、猫背 13 例、腰曲がり 80 例、側屈 44 例、背屈 1 例であった。被疑薬は図 4 に示すように、ほとんどがドパミンアゴニストであった。

◇姿勢異常に対する傍脊柱筋トレーニング

トレーニングを 6 ヶ月以上にわたり規定の 75% 以上実施できた 13 例（男性 7 例、女性 6 例）のうち 8 例で姿勢異常の改善を認めた。具体例を図 5 に示す。④の運動を十分に実施した症例で改善効果が顕著だった。姿勢異常の改善に先行して腰痛や背部痛の改善を認めた。また便秘の改善を認めた。

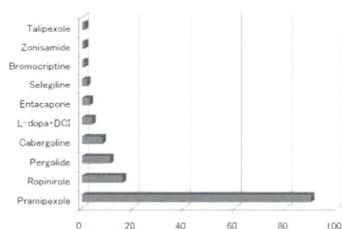


図 4 姿勢異常の被疑薬  
被疑薬を 1 剤に絞れない症例では、複数の薬剤を被疑薬として集計した。



図 5 傍脊柱筋トレーニング開始前（左）と開始 16 ヶ月後（右）

D. 考察

今回開発した写真撮影による姿勢異常の計測は、簡便に繰り返し実施することができるため、姿勢異常の客観的な評価法として優れた方法で、今後の姿勢異常研究に役立つものと思われる。

PD 治療薬に起因する姿勢異常の全国疫学調査では PD 患者の少なくとも 1%、その存在に気づいていない施設を勘案すれば 2% で、PD 治療薬に起因する姿勢異常が認められることが明らかになった。被疑薬のほとんどはドパミンアゴニストであり、今後その副作用として注目すべきと考えられた。

PD の姿勢異常の原因は多岐にわたる。傍脊柱筋トレーニングは後頸筋群の筋力低下による症例には有効だが、前頸筋の筋トーン亢進に起因する症例には無効であろうと推察していたが、現実には後者でも有効であった。原因を問わず姿勢異常を呈する全ての PD 症例で試みる価値があると考えられた。問題は実施率が低いことであり、今後実施率を高くするための努力が必要である。

E. 結論

これまで不明な点が多かった、PD の姿勢異常の実態が明らかとなった。全 PD 患者の 1～2% に薬剤性の姿勢異常が生じている可能性がある。ドパミンアゴニストが原因薬のことが多いので、注意が必要である。傍脊柱筋トレーニングは、PD の姿勢異常に対する有効な治療手段である。患者に対する運動指導の中に、積極的に導入することが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

藤本健一：治療上の問題点と対策「姿勢異常」. 日本臨床増刊号 67, 475-478, 2009.

2. 学会発表

藤本健一、川上忠孝、池口邦彦、安藤喜仁、中野今治：パーキンソン病の姿勢異常に対する傍脊柱筋トレーニングの効果. MDSJ 2010 京都

# パーキンソン病治療薬による姿勢異常の全国疫学調査

難治性疾患克服研究事業 神経変性疾患に関する調査研究班  
氏名 藤本 健一 所属 自治医科大学 神経内科学

1次郵送調査 2010年4月: 1249施設中285施設(22.8%)より回答

過去5年間に診察したPD患者数と、治療薬による姿勢異常症例数

2次症例調査 2010年6月: PD診療あり, 対象患者なし 104施設 6,866症例  
PD診療あり, 対象患者あり 25施設 6,414症例



PD治療薬による姿勢異常の報告が散見されるため, その実態を把握するために全国疫学調査を実施した.

一次調査では過去5年間に診察したPD患者数と治療薬による姿勢異常症例数を調査した. 回答率22.8%

二次調査では個々の症例調査を実施した. PD患者の1~2%に治療薬に起因する姿勢異常が認められた. 腰曲がり, 側屈, 首下がりの順が多かった.

患者背景には一定の傾向を認めなかった. 被疑薬の殆どはドパミンアゴニストで, わが国で最も高頻度に使用されているpramipexoleが目立った.

## パーキンソン病の姿勢異常に対する 傍脊柱筋トレーニングの効果



① 仰向けに寝て  
お尻を挙げる運動

② 仰向けに寝て  
空中自転車こぎ

③ 仰向けで膝を揃えて  
左右に倒す腰のストレッチ

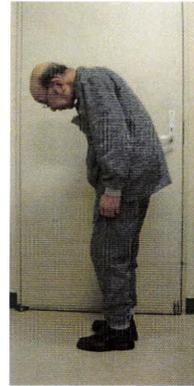
④ うつ伏せで上半身を反らす  
背筋の筋力トレーニング

①～④の運動を毎日3クール、1回あたり合計3分以内

難治性疾患克服研究事業  
神経変性疾患に関する調査研究班  
氏名 藤本 健一  
所属 自治医科大学 神経内科学

開始前

16ヶ月後



しばしばPDに伴う前傾や側屈などの姿勢異常は、腰痛の原因となるほか、バランス障害を悪化させ、腹圧上昇による逆流性食道炎や頻尿、静脈環流障害による下腿浮腫や下肢静脈瘤など、様々な合併症を誘発する。姿勢異常の治療を目指して、簡単な傍脊柱筋トレーニングを開発した。具体的には図の①～④の運動を毎日3クール、1回あたり3分以内で実施する。PD患者50名に指導したが、6ヶ月以上にわたり75%以上実施できたのは13例だった。そのうち8例で姿勢異常の明らかな改善を認めた。写真はチャンピオンケースである。全経過16ヶ月を要したが、著明な改善を認めた。このトレーニングを広く普及させれば、患者の生活の質の向上に役立つばかりか、国民医療費の大幅な削減が可能になると思われる。

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

研究要旨

臨床的アプローチにより、パーキンソン病及び関連疾患のADL, QOLの向上に資する方法の開発を目指し、①薬物動態解析を行い、L-dopa 吸収の多様性を明らかにし、患者個人個人に至適投与量を決定することの重要性を示した。②進行性核上性麻痺（PSP）患者の臨床像と嚥下造影検査（VF）による嚥下動態評価を行い、PSPの臨床的嚥下病期分類を提案した。③経皮的嚥下運動モニタリング装置（嚥下モニタリング装置）を日立製作所基礎研究所と共同開発し、VFと対比し、この装置により簡便、かつ非侵襲的にPD患者の嚥下評価を行えることを示した。

研究分担者：村田 美穂

研究協力者：山本 敏之

所属機関名：国立精神・神経医療研究センター  
神経内科診療部

研究目的

パーキンソン病(PD)では薬物治療の進歩により、ADLは飛躍的に改善したが、一方で根治治療の開発はいまだ困難である。我々は臨床的アプローチにより、より良い薬物効果を得る方法の開発及び、より良いADL, QOLを得るための方法の開発を研究の目的とした。

1) L-dopa 動態解析による L-dopa 至適投与量の決定 (平成 20 年度) PD患者127例でのL-dopa動態解析を行い、薬物動態の多様性を明らかにする。さらにそれを用いて、適切なL-dopa投与量決定法を示す。

2) 進行性核上性麻痺 (PSP) の嚥下機能 (平成 21 年度) PSP患者の臨床像と嚥下造影検査(VF)における嚥下動態を評価し、臨床的嚥下病期分類を作成する。

3) 経皮的嚥下運動モニタリング装置(嚥下モニタリング装置)によるPD患者の嚥下評価(平成 22 年度) 日立製作所基礎研究所と共同開発した嚥下モニタリング装置を使用し、PD患者の嚥下障害を評価し、VFとその評価内容について比較し、本機器の有用性をあきらかにする。

B. 研究方法

1) 2006年10月から2008年10月までにパーキンソン病の薬物コントロール目的で行ったL-dopa動態検査(L-dopa test;早朝空腹時L-dopa 100mg服用後4時間後までの採血と臨床評価)のうち、L-dopa服用5年以上の患者40名の結果について、薬物動態と臨床症状の変化について検討した。

2) 2004年2月から2009年5月までに国立精神・神経医療研究センター病院に入院したPSP患者35人のVF47件(68.3±5.5歳, 男34件, 女14件)から、液体バリウム(液体)10mlを嚥下した時のVF所見と検査時の臨床像を多重応答分析によって比較した。

3) 文書同意を得たPD患者8人を対象に、嚥下モニタリング装置における喉頭の運動の経時変化(距離波形)と嚥下音の経時変化(音波形)を記録した。VFとの同時記録によって、嚥下モニタリング装置の波形を検討した。

(倫理面への配慮)

国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) 対症は平均年齢53歳, 平均罹患期間11年平均ヤール分類3度であった。AUCは平均11.0nmol/ml・hr, 4.24-22.8と極めて個体差が大きかった。AUCにより平均±標準偏差を標準群、

それ未満を低 AUC 群, より高いものを高 AUC 群と分類したところ, 高 AUC 群の平均 AUC は低 AUC 群の約 2.5 倍, Cmax は約 5 倍であった。

低 AUC 群では 1 回服用量を通常の 2 倍の 200mg にすることで初めて効果が得られた。

2) PSP 患者の摂食状況から, S1 期:正常(22 件), S2 期:むせあり(17 件), S3 期:摂食量低下(8 件)に分類した。嚥下反射の惹起(嚥下反射開始位置)は S1 期から S3 期に進むほど悪化した。誤嚥の頻度, 咽頭残留の頻度は S3 期, S2 期で多く, S1 期で少なかった。

臨床的には VF 前後 3 ヶ月の肺炎発症は, S1 期 0%, S2 期 17.6%, S3 期 50.0%で, S1 期と S3 期は有意差があった ( $p < 0.01$ )。VF 後 6 カ月以内の経管栄養の導入は, S1 期 0%, S2 期 5.9%, S3 期 62.5%で, S1 期と S2 期, S1 期と S3 期は有意差があった ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ )。

3) PD 患者では, VF で異常がないとき, 嚥下モニタリング装置の距離波形は二峰性, 音波形は単峰性, もしくは多峰性になった。

嚥下障害があった PD 患者の波形分析から, 分割嚥下, 嚥下運動開始の障害, 嚥下運動中の運動停止を評価することが可能であった。

#### A. 考察

1) L-dopa は PD 治療の中心となる薬剤であり, L-dopa の効果を認めることが PD の診断の根拠になるほどであるが, L-dopa 吸収の個体差は極めて大きく, 低 AUC 群では 1 回投与量の増量で始めて明らかな症状改善効果を認めた。これらの結果は PD 治療においては, L-dopa の効果を評価するためには, L-dopa 濃度をモニターして適切な L-dopa 投与量を決定することが極めて重要であることを示した。

2) PSP の嚥下動態が臨床像によって異なることを示した。むせがなく, 摂食量が低下していない S1 期の PSP 患者は嚥下障害, 肺炎発症ともにリスクが低く, むせがある S2 期は誤嚥を認めるが, 肺炎発症のリスクが低く, 摂取量が低下する S3 期は経管栄養の導入を考慮すべき時期であった。

PSP の治療方針の決定に有用な分類であると考えた。

3) VF はバリウム陰影を記録しているため, 誤嚥や咽頭残留の評価に適している。嚥下モニタリング装置は, 食物の追跡は距離波形と音波形から推定しなければならないが, PD 患者の嚥下運動の評価に優れた装置であった。また, 患者負担が少なく, 簡便に, 嚥下運動における錐体外路症状を評価できることが示唆された。今後, 本装置で得られた異常波形をパターン別に分類し, 信頼性を検討する予定である。

#### E. 結論

1) PD 治療では, L-dopa 濃度をモニターして適切な L-dopa 投与量を決定することが極めて重要であることを示した。

2) PSP の臨床的嚥下病期分類を提案した。PSP では嚥下病期によって嚥下動態が異なることを示した。

3) 我々が開発した嚥下モニタリング装置は非侵襲的かつ, 簡便に, PD 患者の嚥下運動を評価できた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

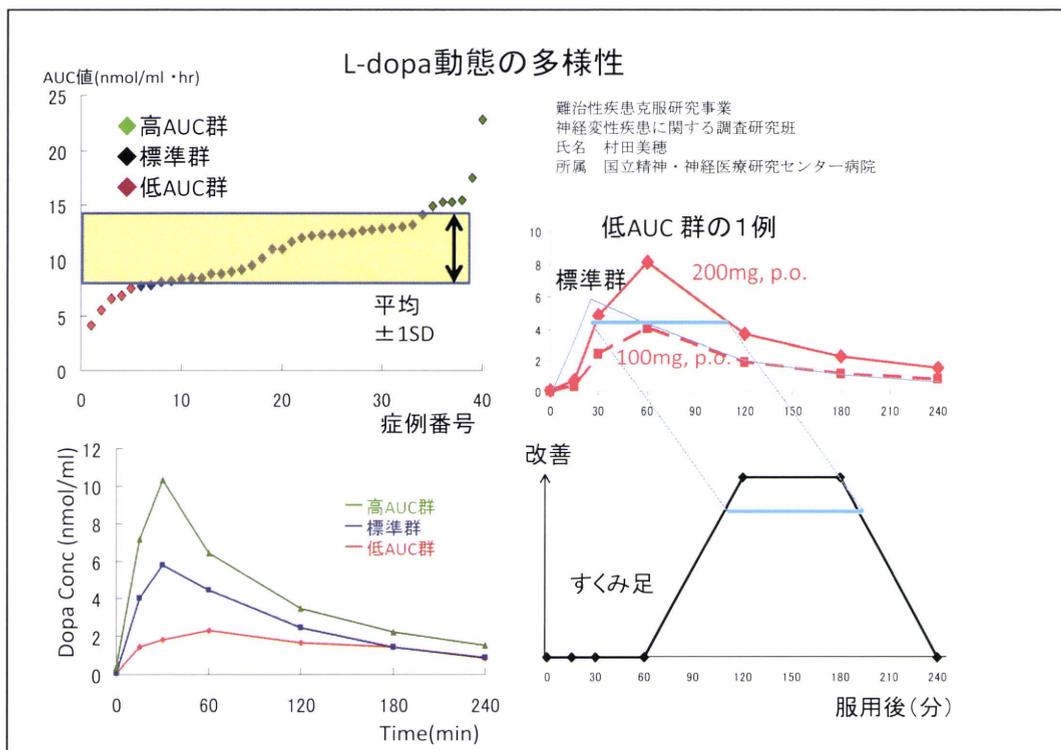
1. Yamamoto T, Kobayashi Y, and Murata M. Risk of pneumonia onset and discontinuation of oral intake following videofluorography in patients with Lewy body disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16: 503-506.

##### 2. 学会発表

1. 千原典夫, 古澤嘉彦, 岡本智子, 塚本忠, 村田美穂. 血中動態の多様性からみた L-dopa 至適切投与量. 第 50 回日本神経学会総会 仙台 2009. 5. 20-22

2. 山本敏之, 古澤嘉彦, 塚本 忠, 林 幼偉, 小林庸子, 村田美穂. 進行性核上性麻痺の嚥下病期分類の検討 第 51 回日本神経学会総会 東京 2010. 5. 20-22

#### G. 知的所有権の取得状況 なし



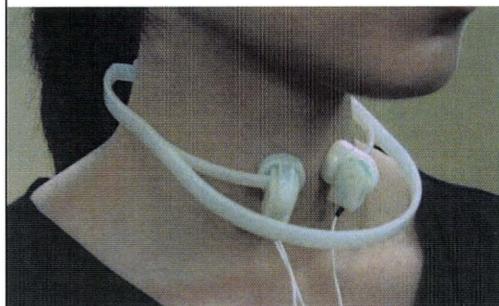
(解説)

L-dopa 合剤 5年以上服用しているパーキンソン病患者40名のL-dopa 100mg服用時のL-dopa血中動態の解析。

L-dopa 血中動態は個人差が極めて大きい。吸収量(濃度曲線下面積:AUC)により、高AUC群、標準群、低AUC群に分類すると、最高濃度は高AUC群は低AUC群の5倍以上、AUCは約3倍と、大きく異なる。(左図)

低AUC群では1回L-dopa合剤服用量を200mgにして初めて症状改善を得られた。(右図)

# われわれが開発した経皮的嚥下運動モニタリング装置によるパーキンソン病患者の嚥下動態の定量的解析



難治性疾患克服研究事業

神経変性疾患に関する調査研究班

氏名 村田美穂

所属 国立精神・神経医療研究センター病院

嚥下運動中の甲状軟骨の動きと喉頭音を測定する経皮的嚥下運動モニタリング装置で、非侵襲的にパーキンソン病患者の嚥下障害を評価した。

	従来の嚥下造影検査	嚥下モニタリング装置
誤嚥，食物残留評価	◎	△音情報から評価
嚥下運動評価	○陰影のみ	◎経時グラフで評価可能
患者負担	△放射線被曝	◎連続記録も可能
検査の簡便さ	×透視室でのみ検査可能	◎ベッドサイドで評価可能
医療コスト	△	○
信頼性	◎	△

## (解説)

日立制作基礎研究所と共同開発した，甲状軟骨の動きと喉頭音から嚥下運動を評価する経皮的嚥下運動モニタリング装置を用いて、パーキンソン病患者の嚥下障害を非侵襲的に評価した。

経皮的嚥下運動モニタリング装置は嚥下造影検査に比べ，患者負担が少なく，簡便，かつ低コストで嚥下運動を評価できるメリットがあった。今後，この装置の信頼性を検討する予定である。

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

研究要旨

レビー小体病理の出現を高齢者連続剖検例で、全身病理学的に網羅的検討を行った。Braak の脳幹上行説を支持する症例以外に、嗅球・扁桃核に強く発現している症例、末梢交感神経系病変がより高度な症例群があり、後二者は独立しているが、Braak 脳幹上行仮説に従う例は、末梢交感神経優位例の中に含まれた。本研究は Braak らの dual hit hypothesis の基本的承認と修正を示唆する。

研究分担者：村山 繁雄

所属機関名：東京都健康長寿医療センター

高齢者ブレインバンク

A.研究目的

特発性パーキンソン病（PD）の責任病理であるレビー小体病理を、高齢者連続剖検例で網羅的にスクリーニングすることで、進展経路を推察し、発症機構の検討、進展予防による治療法の開発を目指す。

B.研究方法

高齢者ブレインバンク連続剖検例について、皮膚、副腎、左室前壁、胸部交感神経節、胃・食道移行部、仙髄交感神経節、第二仙髄、胸髄、延髄、橋、中脳、嗅粘膜・嗅球、扁桃核、海馬・嗅内野・側頭葉、梨状葉、前帯状回、第二前頭回、第二側頭回、縁上回を、抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン単クローン抗体（psyn64）でスクリーニングし、多クローン抗体（PSER129）で確認を行った。

（倫理面への配慮）

当施設倫理委員会の承認済みである。

C.研究結果（図表を1～2点添付）

Braak 上行仮説のように、パーキンソン病（PD）の病因が外因とすると、皮膚の自律神経線維にも病理所見が認められると考え、皮膚を検討した。Lewy 小体病理は皮膚無髄神経に認められ、中枢神経系 Lewy 障害病理連続剖検例の特異度の検定では 100%、パーキンソン病での感度の検討では 70%で、生検診断に利用可能の結論が得られた。

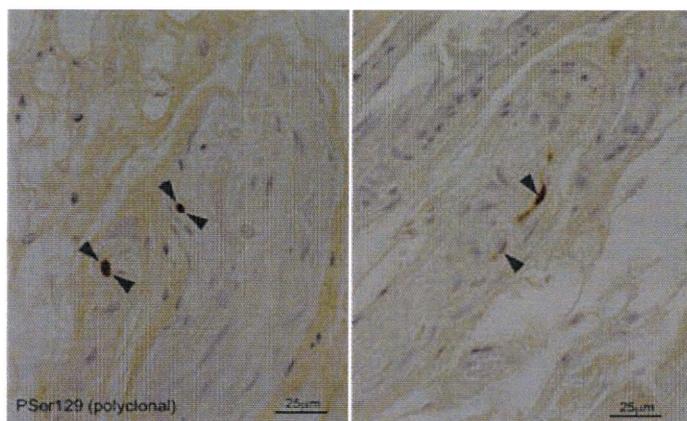


図 1. 皮膚のレビー小体病理（抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体免疫染色）

嗅球・扁桃核の 320 連続開頭剖検例の解析からは、迷走神経背側核に対し、嗅球は他の部位に時のみ陽性のレベルで 57%に陽性であり、嗅球のみレビー小体を認める症例が 5 例存在した。また、単一解剖部位としては扁桃核が最も頻度が高い結果が得られた。この研究結果より、嗅球扁桃核系は、Braak 上行進展仮説からは独立していると結論した。

我々の発表後、Braak 学派は dual hit 説、すなわち外因（おそらくウイルス）が消化管から迷走・舌咽神経を逆行するか、嗅粘膜を経て中枢神経系に至り、神経回路網を通じて伝搬するという仮説を提出した。この検証のため、消化管と嗅上皮病理の検索を行った。

嗅粘膜に関して、師板を頭蓋内より取り出し、半側をホルマリン固定、対側は最初 56 例は脱灰標本作製、その後の蓄積例は凍結、うち 2 例は川本法で骨凍結切片を作製した。

現在までの 101 例の検討では、嗅上皮陽性例はなく、師板内陽性例 1 例、嗅粘膜陽性例は 5 例で、レビー小体型認知症 (DLB) 4 例中 3 例、PD/ 認知症を伴う PD (PDD) 3 例中 2 例に陽性であり、嗅粘膜は生検診断部位として有用である可能性が示された。

消化管に関しては、レビー小体病と診断し、消化管外科病理材料が得られた 7 例を検討した。7 年以内及び、バイオマーカー陽性 (MIBG 心筋シンチ取り込み低下、髄液 HVA, 5HIAA 低値、11C-CFT PET=DAT scan 異常) の 5 例は全例陽性で、発症後 7 年前より陽性例が存在した。また、剖検例については、食道・胃移行部を 101 連続開頭剖検例で検討し、PD/ PDD/ DLB では全例に陽性所見を得た。

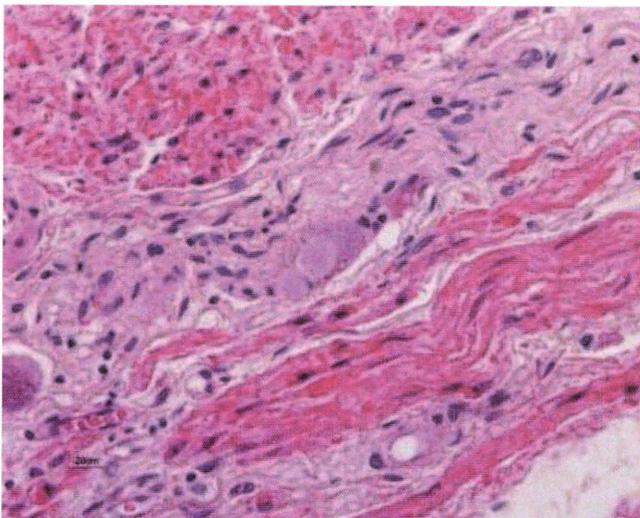


図 2. Auerbach 神経叢内野レビー小体 (H.E. 染色)

101 例の網羅的解析結果からは、末梢自律神経系にレビー小体病理を欠く症例は全て、嗅球・扁桃核優位であること。嗅球・扁桃核にレビー小体病理を欠く症例は、全て末梢優位の分布をとることが明かとなった。また、交感神経節が末梢自律神経系では最も頻度が高く、脊髄レビー小体病理陽性例は交感神経節病理が全て陽性であること、迷走神経背側核陽性例も、全例交感神経節陽性例であることが示された。

#### D. 考察

本研究により、Braak らの唱えている dual hit

仮説、すなわちパーキンソン病の病因は、末梢から延髄、あるいは嗅粘膜から嗅球の二カ所より入るといふ説は大まかには正しいが、むしろ末梢自律交感神経系、嗅球そのものに、最初のレビー小体病理が形成されることを示唆する結果が得られた。初期に形成されたレビー小体病理は、神経回路網を伝わり、交感神経節から脊髄あるいは脳幹に至り、嗅球からは扁桃核に至り、上行・下行する進展経路が推測される結果と考えられる。

いわゆる seed, aggregation, spread 説は、tau、TDP43 でも提出されているが、今後この仮説の検証を行うため、現在交感神経節、食道・胃移行部の凍結材料を蓄積している。不溶性を獲得した  $\alpha$  シヌクレインの truncation, phosphorylation, ubiquitination が、中枢と末梢で同じであるかの検証が、次の課題である。

#### E. 結論

パーキンソン病の病理はごく初期には末梢自律神経系か嗅球に独立して形成されること、そこから神経回路網に従い中枢神経系に到達し、伝搬することを支持する結果を得た。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

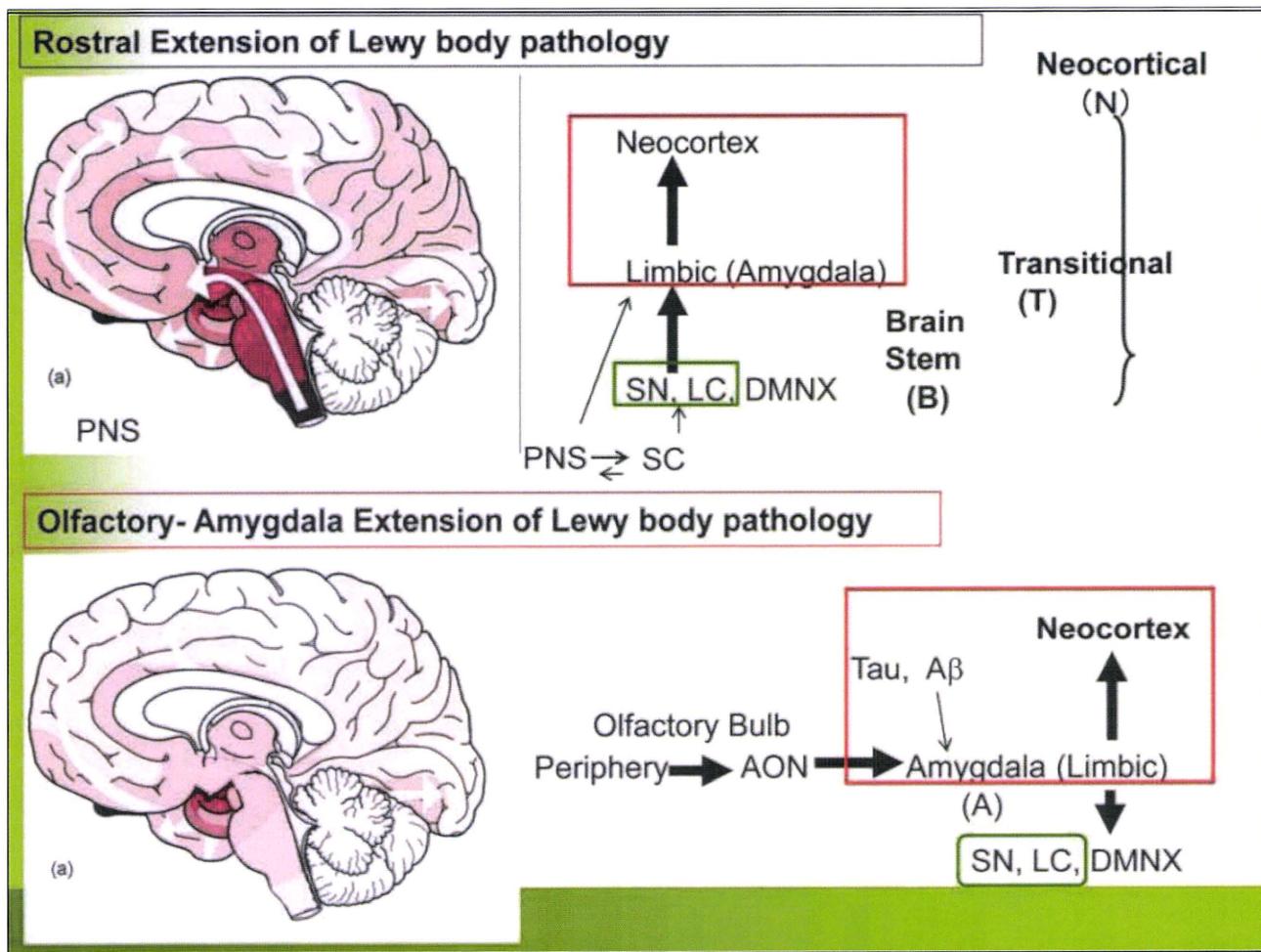
- Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Murayama S: Lewy body pathology involves cutaneous nerves. *J Neuropath Exp Neurol* 2008; 67: 945-953
- Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Inoue K, Murayama S: The incidence and extent of Lewy-body related alpha-synucleinopathy in human aging olfactory bulb. *J Neuropath Exp Neurol* 2008; 67: 1072-1083

##### 2. 学会発表

- Funabe S, Saito Y, Hatsuta Y, Adachi T, Sugiyama M, Murayama S: Lewy body pathology in human olfactory epithelium. *J Neuroath Exp Neurol* 2010; 69: 200

#### G. 知的所有権の取得状況

- 特許取得 なし
- 実用新案登録 なし
- その他 なし



東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク 村山繁雄

(解説)

レビー小体病理の進展については、ブランクらの上行仮説が有名である。我々はそれに加え、嗅球・扁桃核進展経路が独立して存在していること、彼らが強調している、腸管から迷走神経を逆行する経路以外に、交感神経を通じて伝搬する経路の存在を示唆する結果を得た。これらは、レビー小体病理ネットワーク仮説を改変する知見と考えられる。

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

**研究要旨**

パーキンソン病の非運動症状は患者家族の QOL を低下させることが認識された。3 年間で、幻覚妄想の頻度(実態)、ドパミンアゴニストによる心臓弁膜症の実態、口腔内疼痛の実態を調査し、疼痛に関してはドパの治療を行った。ドパ有効例があり治療の工夫が必要である。心臓弁膜症に関してはカベルゴリンの規制用量は不適切で過量であると結論した

研究分担者：山本 光利

所属機関名：香川県立中央病院 神経内科

**A.研究目的**

パーキンソン病(PD)の非運動症状の実態調査

**B.研究方法**

外来通院患者への非運動症状(幻覚妄想、口腔内疼痛)の聞き取り調査と、心エコー検査の実施(心弁膜症)

**(倫理面への配慮)**

IRB の承認済み

**C.研究結果(図表を1~2点添付)**

1. 幻覚妄想の頻度に関する研究

幻視が最も高頻度であり高齢者により高頻度に出現した。

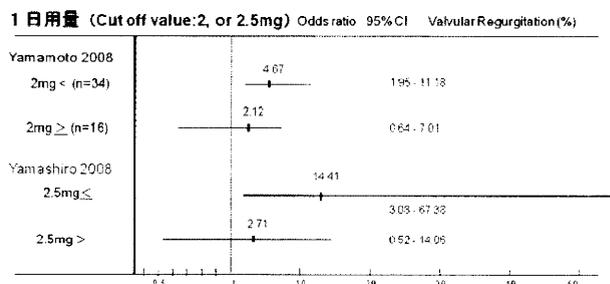
**日本での幻覚妄想の頻度比較**

	山本	和田
幻覚の頻度	23%	34.1%
幻視	100%	92.9%
幻聴	1.6%	2.4%
体感幻覚	-	4.9%
嫉妬妄想	3.3%	-

**アゴニストと心臓弁膜症**

結果: 麦角系アゴニストのうちカベルゴリンは弁逆流の頻度が高く現行の規制による最高使用量で弁逆流の頻度が有意に高く用量が高いほど頻度は高かった。

**Odds ratios and (95% CIs) for Daily Dose of Cabergoline**



Yamamoto 2008 投稿準備中

**D.考察**

PD の非運動症状は多彩であり、気づかれにくい。幻視は高頻度であり症状の定期的な聴取は必要である。心弁膜症はドパミンアゴニストの副作用として注意が必要である。口腔内疼痛も注目されていないが注意を払うべきである。

早期発見早期治療で患者の QOL を改善に寄与できると考えられた。

**E.結論**

幻覚:幻視が高頻度であり、注意が必要である。  
心弁膜症:カベルゴリンの現在の規制用量は安全  
でないと警告できる。  
口腔内疼痛:頻度は希であるが初発症状として出  
現しうることを認識すべきである。

月 12 日

#### G.知的所有権の取得状況

- 1.特許取得:なし
- 2.実用新案登録:なし
- 3.その他:なし

#### F.研究発表

- 1.論文発表 なし
- 2.学会発表

Yamamoto M. Identification and treatment of  
anhedonia in Parkinson's disease  
第7回MDPD2010学会,バルセロナ、2010年12

パーキンソン病における非運動症状の頻度と治療調査研究  
 難治性疾患克服研究事業  
 神経変性疾患に関する調査研究班  
 氏名 山本光利  
 所属 香川県立中央病院神経内科

目的：パーキンソン病における非運動症状の治療調査研究として以下の3項目に関して研究調査を行った結果を以下の図表に示す

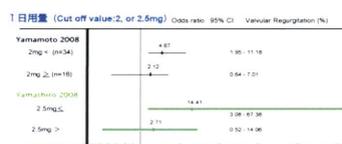
1. 幻覚妄想の頻度に関する研究

2. アゴニストと心臓弁膜症

日本での幻覚妄想の頻度比較

	山本(2008)	和田(2006)
幻覚の頻度	23%	34.1%
幻視	100%	92.9%
幻聴	1.6%	2.4%
体感 幻覚	-	4.9%
嫉妬妄想	3.3%	-

Odds ratios and (95% CIs)  
for Daily Dose of Cabergoline



3. パーキンソン病における口腔内疼痛

口腔内疼痛に限れば100人中4人であり内1人は初発時に症状があった。半分はドパ治療で改善したが半分は改善しなかった。

結論：各種の非運動症状は患者のみならず介護者の負担となるので症状の発見と適切な治療が必要である。

1. 幻覚妄想の頻度に関する研究

幻視が最も高頻度であり高齢者により高頻度に出現した。

2. アゴニストと心臓弁膜症

結果：麦角系アゴニストのうちカベルゴリンは弁逆流の頻度が高く現行の規制による最高使用量で弁逆流の頻度が有意に高く用量が高いほど頻度は高かった。

カベルゴリンの現在の規制用量は安全でないと警告できる。

3. パーキンソン病における口腔内疼痛

口腔内疼痛に限れば100人中4人であり内1人は初発時に症状があった。半分はドパ治療で改善したが半分は改善しなかった。

結論：各種の非運動症状は患者のみならず介護者の負担となるので症状の発見と適切な治療が必要である。

神経変性疾患に関する調査研究

研究代表者 中野 今治 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の脊髄前角運動ニューロン内のユビキチン化封入体の構成蛋白として TAR DNA-binding protein 43kDa（TDP-43）が同定された。われわれは TDP-43 点変異（G298S）を示す家族性 ALS, dynactin (*DCTN1*) を伴う Perry 症候群、孤発性パーキンソン症候群の症例の神経病理像を研究し、神経細胞内 TDP-43 凝集蓄積形成が細胞死と密接に関連した現象であることを示した。

研究分担者：吉田 眞理

所属機関名：愛知医科大学加齢医科学研究所

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の下位運動ニューロン内のユビキチン陽性封入体の主要構成成分として TDP-43 が同定され、孤発性 ALS の大部分が TDP-43 凝集を示す病理像であることが明らかとなった。難治性疾患である ALS の病態解明と治療法開発に TDP-43 凝集の機序を研究することはきわめて重要である。われわれは TDP-43 遺伝子変異を示す家族性 ALS 例、dynactin (*DCTN1*) の変異例をしめす Perry 症候群の剖検例、孤発性パーキンソン症候群剖検例の TDP-43 proteinopathy の神経病理学的特徴を検討した。

B.研究方法

家族性 ALS、Perry 症候群、孤発性パーキンソン症候群剖検例の TDP-43 proteinopathy を神経病理学的に検討した。通常の病理検索に加え、TDP-43 (polyclonal, Protein Tec Group, Chicago, 1:3000) とリン酸化 TDP-43 (polyclonal, pS409/410, 1:3000) の免疫染色を用いた。病理学的、遺伝子学的な検索に関しては家族の同意を得ている。

C.研究結果（図表を 1～2 点添付）

1) 家族性 ALS

症例は軽度の認知症を示した ALS の 54 歳女性で、

兄が ALS である。病理学的には FTLD-U type 2 を示し、凍結脳の遺伝子検索から TDP-43 点変異 (G298S) を認め、脊髄前角には微細顆粒状の TDP-43 凝集像を多数認めた。

2) Perry 症候群

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。これらの封入体は変性領域に出現しているが出現量は比較的少数であった。TDP-43 proteinopathy が dynactin (*DCTN1*) の変異例に出現することを示した。

3) パーキンソン症候群

症例は 74 歳女性。66 歳頃から言葉数が減少、歩行や動作の緩慢化、前傾姿勢、振戦、筋固縮、動作緩慢、姿勢反射障害、便秘、軽度の認知症など L-DOPA 不応性の緩徐進行性パーキンソン症候群が出現した。全経過 8 年。典型的な synuclein 陽性 Lewy 小体の病理像を欠き TDP-43、リン酸化 TDP-43 陽性封入体を黒質、赤核、上丘、橋被蓋、延髄、尾状核、淡蒼球、視床下核、被殻、視床、内包、前頭葉皮質、脊髄などに認めた。N 尾状核、被殻に核内封入体を認め、海馬歯状回顆粒細胞には NCI (-)。TDP-43 とダイナクチン遺伝子の変異は陰性であった。凍結組織のウェスタンブロットは FTLD type3 のバンドが示唆された。

## D. 考察

病理学的に TDPG298S 点変異例は脊髄前角に微細顆粒状の TDP-43 凝集像が多数出現し、大脳辺縁系にも NCI が出現して、下位運動ニューロンと側頭前頭葉皮質の神経細胞に TDP-43 の凝集充進を早期からおこす可能性が示唆された。個々の封入体の形態自体は孤発性 ALS の skein-like inclusion、round inclusion と区別は困難であるので、TDP-43 封入体の形態自体から孤発性と遺伝子異常の症例を区別することは困難であると推測される。

*DCTN1* 点変異は微小管結合能を減少させることから、軸索輸送を障害することが示唆されている。*DCTN1* 点変異は運動ニューロン疾患においても確認されている。Perry 症候群にみられる TDP-43 の変性機序には運動ニューロン疾患と共通する基盤が推測される。

孤発性パーキンソン症候群の症例は黒質、青斑核の変性像から Perry 症候群との共通点も示唆されたが、TDP-43 とダイナクチン遺伝子の変異は陰性であり、凍結組織のウェスタンブロットは FTLD type3 のバンドが示唆された。黒質は ALS-D においても変性が強く、TDP-43 proteinopathy では黒質の脆弱性が高いと考えられる

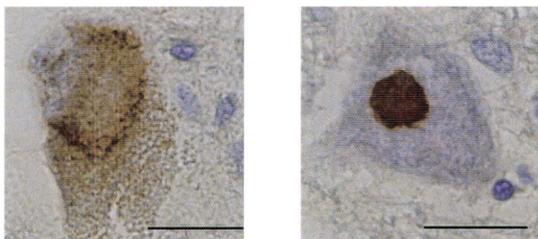


図 2 腰髄前角核周囲の微細顆粒状陽性像（左）と round inclusion（右）pTDP-43 免疫染色

## E. 結論

TDP-43 遺伝子変異を伴う FALS、*DCTN* 変異を伴う Perry 症候群、孤発性パーキンソン症候群にみられる TDP-43 の細胞内動態には核の染色性消失と胞体や突起内の封入体形成という共通した病態が確認され、TDP-43 の核移行メカニズムの解明が重要なポイントであると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Inukai Y, Nonaka T, Arai T, et al. Abnormal phosphorylation of Ser409/410 of TDP-43 in FTLD-U and ALS. FEBS Lett. 2008;582:2899-904.
2. Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, et al. Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol. 2008;64:60-70.
3. 吉田眞理. ALS/FTLD の TDP-43 による再評価. 神経内科 2008 68; 548-557
4. 吉田眞理 FTLD-U の病理. Brain and Nerve 61:1308-18,2009
5. Arai T. Hasegawa M. Nonaka T. et al. Phosphorylated and cleaved TDP-43 in ALS, FTLD and other neurodegenerative disorders and in cellular models of TDP-43 proteinopathy. Neuropathology, 2010; 30: 170-181
6. Kobayashi Z. Tsuchiya K. Arai T. et al. Clinicopathological characteristics of FTLD-TDP showing corticospinal tract degeneration but lacking lower motor neuron loss. J Neurol Sci 2010; 298: 70-77

### 2. 学会発表

1. 吉田眞理 他. ALS と FTLD-U における TDP-43 の免疫組織学的検討. 第 49 回日本神経学会総会学術研究会 2008 年 5 月 15-17 日 横浜
2. 吉田眞理 他. 孤発性 ALS における TDP-43 陽性封入体の出現. 第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会 2008 年 5 月 20-22 日 東京
3. 渡邊はづき 他. 自律神経障害と著明な中枢性低換気を認めた Perry 症候群の一剖検例. 第 50 回日本神経病理学会総会学術研究会 2009 年 6 月 高松市
4. 横井風児 他. TDP-43 proteinopathy と関連するパーキンソン症候群の 1 剖検例. 第 51 回日本神経病理学会総会学術研究会 2010 年 4 月 23-25 日 東京

## < TDP-43 proteinopathy の神経病理学的研究 >

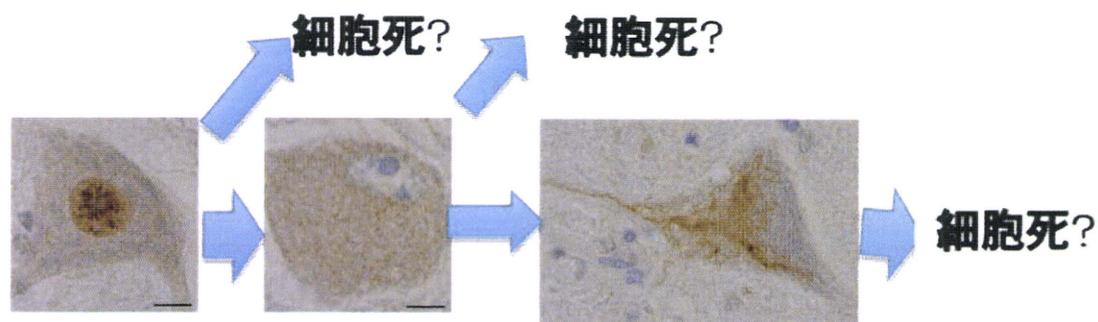
難治性疾患克服研究事業

神経変性疾患に関する調査研究班

氏名 吉田 眞理

所属 愛知医科大学加齢医科学研究所

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の下位運動ニューロン内のユビキチン陽性封入体の主要構成成分として TDP-43 が同定され、孤発性 ALS の大部分が TDP-43 凝集を示す病理像であることが明らかとなった。TDP-43 遺伝子変異を示す家族性、dynactin (*DCTN1*) の変異例を示す Perry 症候群、一部の孤発性パーキンソニズムでは共通した核移行の障害が存在していることを示した。



正常

核の染色性が消失して胞体に凝集蓄積する

(解説)

TDP-43 変異を伴う家族性 ALS、dynactin (*DCTN1*) を伴う Perry 症候群、TDP-43 蛋白異常を伴う孤発性パーキンソニズムの症例の神経病理像を研究し、これらの病態では正常な核内の生理的 TDP-43 が消失し、胞体内にびまん性陽性像を示したり、凝集蓄積する共通した病理像を認め、ALS の下位運動ニューロンの細胞死と密接に関連した現象が観察された。核移行障害には疾患に広く共通した機序の存在が推測され、ALS 治療法開発の鍵である。