

とめられ、それらは一時的に改善した。本症状は端座位で増強されたことから、IVLによる神経根症とその自然経過をみていた可能性はあるが、断定することは困難であった。

生前診断可能であった症例報告では、皮膚生検、筋生検、骨髄生検、鼻ポリープから組織診断されている。剖検診断の報告も多く、適当な生検部位がなく診断確定困難な例や、原病の進行にともない全身状態が不良となり、侵襲性の高い生検が困難となる例も存在する¹⁶⁾。自験例では、骨髄、皮膚、筋肉、直腸、脾臓、腎臓、脊髄から生検をおこなったが、最終的に腎臓からのみIVLの組織診断をえることができた。IVLで糸球体の異常がみとめられる症例もあるが¹⁷⁾、本例の生検切片の糸球体には異常はみとめられなかった。本症例では、MRI異常信号部位の筋組織からも、腫大した脾臓組織からも異型細胞は検出されなかった。これらの変化は腫瘍細胞をふくまない、鬱血による浮腫性変化によるものと推察された。本症例では脊髄以外の浸潤の程度が軽度であるために皮膚などの多数箇所生検でも病変が捕えられなかった反面、症状出現から診断まで1年が経過しても救命可能であった可能性もある。IVL診断における、¹⁸F-FDG PET検査については、有用であるとする報告もあるが¹⁸⁾、PET検査での陽性率は必ずしも高くはないとする報告もある¹⁹⁾。本症例においては、脊髄病変へのFDG集積は軽度であり、腎臓もふくめたその他の全身組織に集積をみとめず、¹⁸F-FDG PET検査は診断に有用ではなかった。

本症例の脊髄病変については、病理学的に脱髄病変をふくんでいることは電顕観察より明かだが、虚血による二次性の所見の可能性もあり、今後の更なる症例蓄積が必要である。IVLの病変の一部には脱髄性要素をふくむことは、これまで指摘されているが(長嶋和郎博士、私信、2011.01.22)、脊髄病変で超微形態的に脱髄所見が確認できたのは、検索した範囲で文献的に見当たらず、本症例が最初の報告である。中枢神経における急性期脱髄病巣の近傍では軸索も損傷され、spheroidsも生じてneurofilamentの密度は高まることもあるが、本例で電顕でみとめられた髄鞘をとめない軸索は、髄鞘のある軸索よりもneurofilamentと思われる構造が粗に見える。末梢神経の脱髄性変化では、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)やGuillain-Barré症候群のばあい、軸索内の神経線維密度は時期によりことなり、一般に急性期には疎になることもありえる。中枢神経系においても急性期の変化では同様であろうと考えられ、本例もそのような時期の病変であると判断した。マクロファージ内のミエリン様構造物については、オリゴデンドログリア胞体内に、Schwann細胞のように、ミエリンをみとめることは構造的にないので、マクロファージの貪食像と判定できる。以上の電顕所見も、光顕所見と同じく、IVLにおいても脱髄が在ることを示しており、先の私信を確認するものである。

IVLにともなう脳病変ではステロイドが一時的に奏功することがある¹⁹⁾。一方、IVLにともなう脊髄症へのステロイド治療効果については、髄液所見は改善したが症状の改善にはいたらなかった症例報告や²⁾、膀胱直腸障害は改善した報告¹⁰⁾が

みとめられるのみで、まだ十分に検討されてはいない。自験例ではステロイドは奏功しなかった。

また、われわれの症例では長大な灰白質中心の脊髄病変をとまっていた。近年、NMO spectrum disorders (以下NMOSDs)が提唱され、3椎体以上の脊髄病変は、NMOSDsが鑑別の対象となる²⁰⁾。IVLではNMOではみられない神経根の腫大や造影効果があるばあいがあるが²¹⁾、本症例では神経根に異常所見をみとめなかったため、本症例は画像所見のみではNMOの脊髄病変との鑑別は困難であった。ただし、NMOでは初診時から長大病変を呈するのに対し、脊髄IVL病変では本症例のように初診時には軽微な変化であったものが進行にともなって、長大病変にいたったという臨床経過であることが、鑑別診断上重要な点である可能性がある。NMOの治療としてステロイド投与が第一選択として、またステロイド無効例ではすみやかな血漿交換療法が推奨されており²²⁾、本症例でも両者とも施行されたが無効であった。ステロイド反応性が乏しい症例では、IVLにともなう脊髄症も考慮する必要があることを指摘したい。

謝辞：本論文の要旨は第88回日本神経学会北海道地方会で発表した。抗アクアポリン4抗体を測定いただいた東北大学神経内科 高橋利幸先生、CTガイド下腎生検を施行いただいた北海道大学病院放射線科 阿保大介先生、脾摘を施行していただいた北海道大学病院第2外科 田本英司先生、血液内科転科後ご加療いただいた 井端淳先生、脊髄生検結果をふくめた臨床経過についてご教示いただきました札幌麻生脳神経外科病院神経内科 上杉春雄先生、MRI画像や臨床経過についてご教示いただきました旭川赤十字病院神経内科 吉田一人先生、本症例の診断に際して貴重なご意見をいただいた北海道大学神経内科 秋本幸子先生、脊髄病理所見についてご教示いただきました北海道大学名誉教授 長嶋和郎先生、東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク 鈴木木子先生(ノースカロライナ大学名誉教授)に深謝致します。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Nakamura S, Ponzoni M, Campo E. Intravascular large B-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008. p. 252-253.
- 2) Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, et al. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2009;10:895-902.
- 3) Asada N, Odawara J, Kimura S, et al. Use of random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1525-1527.
- 4) Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, et al. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol* 2008;26:3189-

- 3195.
- 5) 斎藤 佐, 中原登志樹, 阿部仁紀ら. 進行性脊髄円錐・馬尾症候群を呈した63歳男性. 脳神経 1998;50:1133-1141.
 - 6) Nakahara T, Saito T, Muroi A, et al. Intravascular lymphomatosis presenting as an ascending cauda equina: conus medullaris syndrome: remission after biweekly CIOP therapy. *J Neurol Neurosurg Ps* 1999;67:403-406.
 - 7) Schwarz S, Zoubaa S, Knauth M, et al. Intravascular lymphomatosis presenting with a conus medullaris syndrome mimicking disseminated encephalomyelitis. *Neuro Oncol* 2002;4:187-191.
 - 8) Hoshino A, Kawada E, Ukita T, et al. Usefulness of FDG-PET to diagnose intravascular lymphomatosis presenting as fever of unknown origin. *Am J Hematol* 2004;76:236-239.
 - 9) Baehring JM, Henchcliffe C, Ledezma CJ, et al. Intravascular lymphoma: magnetic resonance imaging correlates of disease dynamics within the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:540-544.
 - 10) 安部貴人, 野川 茂, 永田栄一郎ら. 脊髄病変, 血小板減少を認め, 血管内悪性リンパ腫症が疑われたびまん性B細胞リンパ腫の1例. 運動障害 2006;16:37-42.
 - 11) Takizawa S, Shirasugi Y, Nakamura N, et al. An atypical form of Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma presenting with myelopathy alone for 4 months prior to pancytopenia. *Intern Med* 2007;46:1879-1880.
 - 12) Yang T, Tian L, Li Q, et al. A case of intravascular B-cell lymphoma presenting as myelopathy and diagnosed post mortem. *J Neurol Sci* 2008;272:196-198.
 - 13) Savard M, Verreault S, Gould PV, et al. Intravascular lymphoma with conus medullaris syndrome followed by encephalopathy. *Can J Neurol Sci* 2008;35:366-371.
 - 14) 津川 潤, 坪井義夫, 非上展聡ら. 円錐上部症候群で発症し骨髄生検により診断した血管内リンパ腫の1例. *Brain Nerve : 神経研究の進歩* 2010;62:269-272.
 - 15) Kumar N, Keegan BM, Rodriguez FJ, et al. Intravascular lymphoma presenting as a longitudinally-extensive myelitis: Diagnostic challenges and etiologic clues. *J Neurol Sci* 2011;303:146-149.
 - 16) Murase T. Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma: still a diagnostic enigma? *Intern Med* 2002;41:1099-1100.
 - 17) Kameoka Y, Takahashi N, Komatsuda A, et al. Kidney-limited intravascular large B cell lymphoma: a distinct variant of IVLBCL? *Int J Hematol* 2009;89:533-537.
 - 18) Shimada K, Kosugi H, Shimada S, et al. Evaluation of organ involvement in intravascular large B-cell lymphoma by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Int J Hematol* 2008;88:149-153.
 - 19) Domizio P, Hall PA, Cotter F, et al. Angiotropic large cell lymphoma (ALCL): morphological, immunohistochemical and genotypic studies with analysis of previous reports. *Hematol Oncol* 1989;7:195-206.
 - 20) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805-815.
 - 21) Baehring JM, Damek D, Martin EC, et al. Neurolymphomatosis. *Neuro Oncol* 2003;5:104-115.
 - 22) Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010;17:1019-1032.

Abstract

A case of intravascular lymphoma with a longitudinal spinal lesion diagnosed by multiple biopsies

Shinichi Shirai, M.D.¹⁾, Ikuko Takahashi, M.D.^{1*)}, Takahiro Kanoh, M.D.¹⁾, Kazunori Sato, M.D.^{1)†},
Kanao C. Kubota, M.D.²⁾, Ichiro Yabe, M.D.¹⁾, Shigeo Murayama, M.D.³⁾ and Hidenao Sasaki, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Surgical Pathology, Hokkaido University Hospital

³⁾Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

[†]Current Address; Department of Neurology, Obihiro Kosei General Hospital

A 45-year-old man was admitted to our hospital with flaccid paraplegia. Neurological examination at a local hospital, 2 months before admission to our hospital, showed sensory impairment of the right posterior surface of the thigh and a decreased Achilles tendon reflex. Spinal magnetic resonance imaging (MRI) showed a T₂ weighted high-intensity area at the Th10-11 level that was more pronounced in the gray matter. The patient developed flaccid paraparesis and urinary retention. No improvement was observed after 2 rounds of methylprednisolone (mPSL) pulse therapy. Spinal cord biopsy showed demyelinated axons and myelinophagia without any tumorous lesion. Myelopathy exacerbated, and hence, plasma exchange was performed. However, this was ineffective. We suspected that myelopathy was caused by intravascular lymphoma (IVL) because of the presence of a low-grade fever, weight loss, and elevated serum soluble IL-2 receptor titers. Random biopsies, including skin, rectal, bone marrow, muscle, and renal biopsies, and splenectomy were performed to make a definite diagnosis of IVL myelopathy. Among these biopsies, the diagnosis of IVL myelopathy was confirmed from the renal specimen. The patient underwent chemotherapy at our hospital, and the IVL remitted. The results of this study confirm that sufficient systemic investigation by using tissue biopsy specimens should be performed in order to confirm the diagnosis of IVL myelopathy.

(Clin Neurol 2012;52:336-343)

Key words: intravascular lymphoma, myelopathy, steroid, spinal biopsy, renal biopsy

Frontiers in Parkinson Disease

第5卷第1号 (2012年2月号) 別刷

 **メディカルレビュー社**

大阪本社：〒541-0045 大阪市中央区道修町1-5-18 朝日生命道修町ビル TEL 06-6223-1468
東京本社：〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル TEL 03-3835-3041

パーキンソン病はプリオン病か？ —シヌクレイノパチーの細胞間移行—

パーキンソン病患者の剖検脳の主な病理所見は、黒質ドパミン作動性神経細胞の脱落に加えてレビー小体という封入体が認められることである。レビー小体の主要構成成分はリン酸化、ユビキチン化により不溶化した α -シヌクレインであり、レビー小体型認知症を含め、 α -シヌクレインが異常蓄積する神経変性疾患はシヌクレイノパチーと呼ばれる。本座談会では、シヌクレイノパチーは細胞間を伝播するという画期的な仮説を提唱されているSeung-Jae Lee先生を韓国からお招きし、ディスカッションを行った。



●ご司会

村山 繁雄 先生

Shigeo Murayama
東京都健康長寿医療センター
高齢者ブレインバンク
研究部長

鈴木 則宏 先生

Norihiro Suzuki
慶應義塾大学医学部
神経内科 教授

Dr. Seung-Jae Lee

Professor,
Department of Biomedical
Science and Technology,
Konkuk University, Korea

武田 篤 先生

Atsushi Takeda
東北大学大学院
医学系研究科神経・感覚器
病態学講座神経内科学分野
准教授



鈴木 則宏 先生

細胞間移行のエビデンス

α -シヌクレインの放出と取り込み

鈴木 近年、パーキンソン病 (PD) などの神経変性疾患は、異常な蛋白質の蓄積が細胞間を移行することによって発症・進行するという仮説が注目されています。今号では、このような仮説を提唱されている Dr. Seung-Jae Lee をお招きし、先生のレクチャーをもとにディスカッションを行いたいと思います。

Lee 先生、レクチャーをよろしく願いいたします。

Lee 本日の私のお話は、「細胞外 α -シヌクレインは PD 進行のキープレーヤーか」、「細胞外 α -シヌクレインを治療標的とすることができるか」という問いを念頭に置いて進めたいと思います。この問いに答えるのは早計ですが、答えを見つけるために私たちは研究を行っているのです。

α -シヌクレイン研究が進展するきっかけとなったのは Braak らの報告でした¹⁾。彼らは孤発性 PD 患者の剖検脳の検討から、レビー小体、つまり α -シヌクレイン凝集体の形成は脳幹下部から始まり、中脳、大脳新皮質に進展する可能性を示しました。私たちはこの進行メカニズムに興味を持ち、細胞膜に損傷のない神経細胞から α -シヌクレインが放出されるのを観察したことをきっかけに、 α -シヌクレインもプリオンのように細胞間を伝播するという仮説を立てました。その後、いくつかのグループが同様に α -シヌクレイン放出を報告しました。また、ヒト血漿および脳脊髄液から α -シヌクレインを検出したという

報告もありますので、 α -シヌクレインは神経細胞から放出されるということは証明されていると思います。次に、放出された細胞外の α -シヌクレインが細胞内に取り込まれるということも、私たちを含む多くのグループから報告されました。

これらの研究から、私たちはより直接的に α -シヌクレインが細胞間を移行することを証明しようと考え、共培養実験によってこれを証明しました²⁾。

さらに、ヒト型 α -シヌクレインを過剰発現させた遺伝子改変マウスの脳に神経幹細胞を移植した実験によって、ホスト組織から移植細胞への α -シヌクレインの移行を証明しました (図 1)²⁾。他のグループによる研究^{3) 4)} からも、 α -シヌクレインは組織培養系だけでなく動物モデルでも細胞間を移行することが確認されました。

ヒト胎児中脳移植症例でも、患者の死後剖検脳の移植組織にレビー小体が認められ、おそらくホスト脳から移植組織への α -シヌクレインの直接的な移行の結果であると報告されています⁵⁾。

私たちの研究から、神経細胞だけではなく、アストロサイトとミクログリアも細胞外 α -シヌクレインを取り込むことが *in vitro* で示されています⁶⁾。アストロサイトに神経細胞由来の α -シヌクレインが蓄積すると、アストロサイトの炎症性反応が促進されます⁷⁾。また、ミクログリアを神経細胞由来の α -シヌクレインで処理すると、形態変化や、一酸化窒素、細胞内活性酸素種および炎症性サイトカインの産生増加といった炎症反応が活性化することが認められました。

私たちが今後解明しなければならないのは、① α -シヌクレインの細胞間移行はシナプスを介しても起こるのか、② 放出される α -シヌクレインの分子構造はどのようなものか、③ この現象はタウや SOD-1 といった他の蛋白にもあてはまるのか、④ 細胞質蛋白を放出することにどのような生理的意義があるのか、⑤ α -シヌクレインの蓄積によってもたらされる炎症反応はどのような状態か、といった疑問です。

鈴木 Lee 先生に α -シヌクレインの細胞間移行のエビデンスについてお話ししていただきました。先生方、ご質

間はございますか。

武田 そもそも α -シヌクレインの細胞間移行が生理的現象なのか、病的現象なのかという疑問があります。生理的現象であれば、それらは神経機能の維持に何らかの役割を果たしている可能性があります。病的現象であれば神経変性をもたらすだけということになります。

Lee 非常に難しい質問です。

私たちが α -シヌクレインの細胞間移行を証明するために行っている実験系は過剰発現系であるため、正常な脳とは異なる反応が起きている可能性は否定できません。正常状態でも細胞間移行が起こると思いますが、移行した蛋白質は細胞内ですぐに分解されるので影響はほとんどないと思います。移行が過剰にならない限り、レシピエント細胞内で蛋白質の蓄積を認めることはないでしょう。つまり、リソソーム機能の障害や酸化ストレスの増大によって α -シヌクレインの放出が増大すると細胞内で変化が認められるようになるのだと思います。

「なぜ細胞が細胞質蛋白質を放出するのか」という疑問については、細胞質蛋白質の放出はミスフォールド蛋白など不要な蛋白質を除去するために神経細胞が発達させ



Dr. Seung-Jae Lee

たある種の品質管理メカニズムだと考えられます。神経細胞が損傷を受けて細胞質蛋白質を放出すると、隣接する細胞はその蛋白質を認識して、損傷を受けた神経細胞を保護するように反応するのではないのでしょうか。つまり、細胞質蛋白質の放出は「私は病気です」と神経細胞が発信するシグナルなのかもしれません。

鈴木 Braak 仮説との関係で、先生は α -シヌクレインの蓄積はどこから始まるとお考えでしょうか。

Lee Braak によれば腸神経叢や嗅球から変性が始まるとのことですが、多くのグループが現在これを検証しようとしているところだと思います。今のところ私たちは

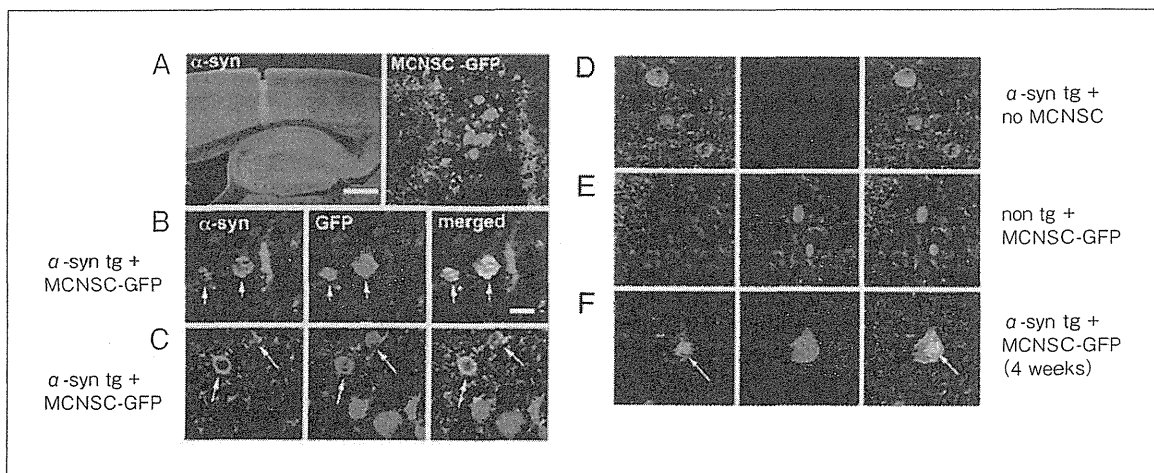


図1 遺伝子改変マウスにおける宿主細胞から移植組織への α -シヌクレインの移行

A: Thy-1 α -シヌクレイン遺伝子改変 (tg) マウスの海馬に、GFPを発現するマウス皮質神経幹細胞 (MCNSC) を移植。 α -シヌクレインは tyramide red で免疫標識した。 B, C: MCNSC と α -シヌクレインの共局在 (矢印)。 D, E: 対照実験。 F: 移植4週後細胞質内に α -シヌクレイン封入体を認める (矢印)。

(文献2より引用)



武田 篤 先生

結果を得られていません。

村山 プリオン蛋白は切断されず全長の配列が確認されますが、 α -シヌクレインでは切断、リン酸化、ユビキチン化が認められます。このような分子がどのようにシナプスを介して伝達されるかが明らかにされるべきだと思います。

Lee ユビキチン化は封入体形成後に起こると思います。リン酸化がいつ起こるかは明らかではありません。神経細胞内の α -シヌクレインオリゴマーはリン酸化されていませんが、封入体（レビー小体）では大部分の α -シヌクレインがリン酸化されています。また、分泌された α -シヌクレインはほとんどリン酸化されていません。このような修飾と細胞間移行の関係について十分に明らかにされていないのが現状です。

村山 私たちの検討では、進行したPDでは線条体の有棘細胞に α -シヌクレイン病理が観察されるなど、細胞間移行が起こり得るという印象を持っています。ただ、それはPDの進行と同じように長期にわたる緩徐な過程だと考えられます。

細胞間移行が起こるとして、どのように α -シヌクレインが軸索輸送を介してシナプス終末に移行し、そこから放出され、他の細胞に取り込まれるかという過程を説明するのが最も難しい点だろうと思います。

Lee α -シヌクレインがどのようにシナプスを介して伝播するかは私たちが解明しなければならない疑問の1つです。少なくとも組織培養系では α -シヌクレインはシナプスを介して放出され、取り込まれることが示されています⁸⁾。また、 α -シヌクレインはシナプス前終末に多く

存在することが知られており、例えばレビー小体型認知症（DLB）症例では α -シヌクレインのオリゴマーがシナプス終末に存在していることが示されています⁹⁾。

細胞間移行と神経変性のメカニズム

播種性凝集が神経細胞死をもたらす

鈴木 では、細胞間移行のメカニズムはどこまでわかっているのでしょうか。Lee先生にご解説いただきます。

Lee 細胞間移行のメカニズムは、2つの過程に分けて考える必要があります。1つは、 α -シヌクレイン放出のメカニズムです。もう1つは、 α -シヌクレインが細胞に取り込まれ、その凝集が誘導され、増強されるメカニズムです。

放出のメカニズムの詳細は未解明ですが、私たちはエキソサイトーシスによって起こると考えています。その根拠は、放出が温度依存性であること、小胞内に少量の α -シヌクレインが発見されたことです。また、プレフェルジンAに非依存的であることから、小胞体/ゴルジ体経路を介した典型的なエキソサイトーシスではないことがわかります¹⁰⁾。

α -シヌクレインの放出は、ミスフォールド蛋白が原因のストレスにより増大します。例えば、プロテアソーム、リソソーム、ミトコンドリアの機能を阻害すると、 α -シヌクレインの小胞局在と放出が増大します。また、アミノ酸置換により α -シヌクレインをミスフォールドさせると、 α -シヌクレインの放出が増加します。放出された α -シヌクレインと細胞質 α -シヌクレインを質量分析計で比べると、放出された α -シヌクレインでは酸化修飾が増加しているのがわかります¹¹⁾。熱ショックや血清枯渇も同様に α -シヌクレインの放出を増大させます¹²⁾。

さらに、私たちは最近、脂質過酸化産物のHNEによって α -シヌクレインを修飾すると、オリゴマー化と小胞への移動と放出が促進され、細胞間移行が増加することを示しました。

これらの結果はすべて、蛋白質の修飾やミスフォール

ディングによって、 α -シヌクレインの小胞性エキソサイトーシスが増加することを示しています。

現在の私たちのモデル^{10) 11)}では、細胞は、損傷を受けるかミスフォールドした α -シヌクレインを検出/認識して、小胞に移動させるメカニズムを有していると考えられます。次に、小胞内に蓄積すると凝集体が形成されます。小胞にある α -シヌクレインの方が、細胞質内の α -シヌクレインより凝集しやすいことがわかっています。小胞内で凝集した α -シヌクレインは、小胞膜と細胞膜との融合を経て細胞から放出されます。

また、2つのグループが α -シヌクレインはエキソソームを介して放出されると報告しています^{12) 13)}が、彼らの実験では様々な小胞構造や α -シヌクレイン凝集体を含むと考えられる未精製のエキソソームが使用されているため、確実ではないと思います。 α -シヌクレインはオートファゴソームを介して放出されるとする説を検証しているグループもあります。その他、プリオンの細胞間移行にかかわると報告されているトンネル・ナノチューブや、



村山 繁雄 先生

細胞傷害による α -シヌクレイン放出の可能性を考慮に入れるべきでしょう(図2)¹⁴⁾。

次に、放出された α -シヌクレインがどのように細胞内に取り込まれ、凝集を促進するかという点ですが、現在まで多くの支持を得ている仮説は、プリオン伝播に類似する播種性凝集です。実際に、リポソームによるトランスフェクションで外因性の線維型 α -シヌクレインを細胞内に導入した実験で、播種による α -シヌクレイン凝集の増加が確認されています^{15) 16)}。しかし、これらの実験で

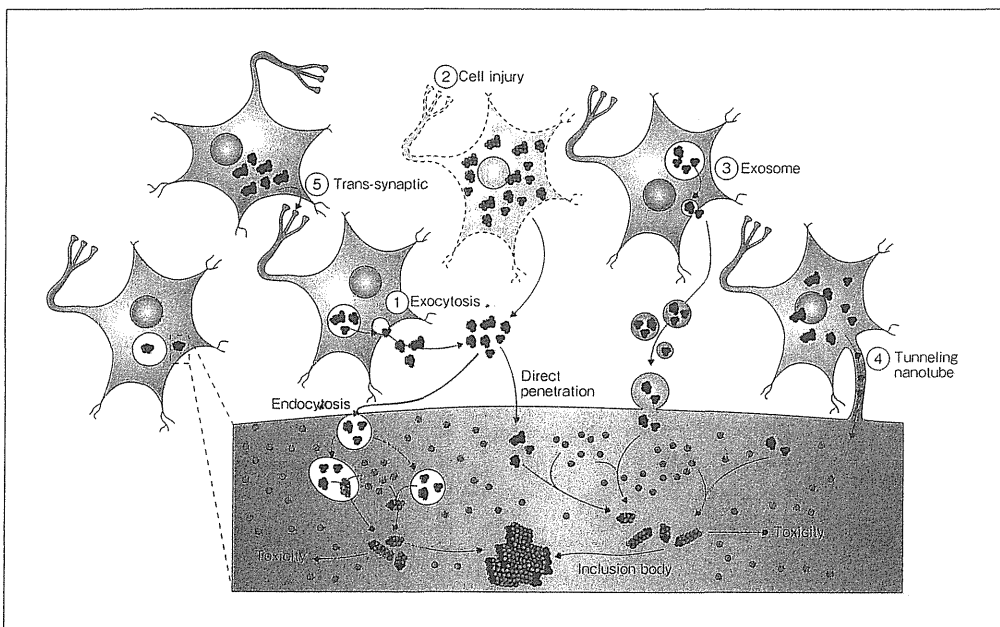


図2 蛋白質凝集体の細胞間移行のメカニズム

(文献 14 より引用)

パーキンソン病はプリオン病か？ —シヌクレイノパチーの細胞間移行—

は非生理的な条件下で大量の α -シヌクレイン線維が用いられているので、細胞機能障害を介する間接的な効果が起こる可能性を除外できないと思います(図3)¹⁷⁾。

さらに、 α -シヌクレインの細胞間移行は神経変性と関連しているというエビデンスを紹介したいと思います。神経細胞を α -シヌクレイン存在下で初代培養を行ったところ、神経細胞由来の α -シヌクレインに曝露させた条件でのみ、アポトーシス細胞死が認められました²¹⁾。また、 α -シヌクレインを過剰発現する遺伝子改変マウスに移植した神経幹細胞はカスパーゼ再活性化を指標とするアポトーシス細胞死に至ったのに対して、対照マウス(非遺伝子改変マウス)に移植された神経幹細胞はカスパーゼ再活性化を示しませんでした。他のグループからも蛋白質の細胞間移行が神経変性に関与していることが報告されています^{8) 12) 15) 18)}。

最後に今後解明すべき課題をまとめます。①細胞間移行メカニズムの詳細(エキソサイトーシスとエンドサイトーシスによるものか、エキソソームが関与するのか、シナプス活性によって制御されるのか、どのような小胞、分子、蛋白質がかかわるのか)、②移行後の細胞での凝集を促進、増強するメカニズム(播種性のポリマー化、蛋白

質品質管理システム(proteostasis)の異常、外因性蛋白と内因性蛋白はどのように出会うのか)、③凝集体の細胞間移行は実際に神経障害や神経変性の伝播をもたらすのか、といった点です。

鈴木 さて、 α -シヌクレイン凝集体の細胞間移行のメカニズムについてご解説いただきました。先生方、コメントはございますか。

武田 私たちのグループではPD患者の脳脊髄液からエキソソーム画分を調製し α -シヌクレイン検出を試みましたが、検出できませんでした¹⁹⁾。したがって、エキソソームを介した α -シヌクレインの放出が起こるかは疑わしいと考えています。

Lee プリオンの細胞間移行にはエキソソームが関与することが報告されていますので、私たちも培養液から得たエキソソーム画分を対象に α -シヌクレイン検出を試みましたが、うまくいきませんでした。高純度に精製したエキソソームを使えば、結果が異なる可能性はあると思います。また、エキソソーム経路に障害を与える遺伝子改変モデルも使うことによっても、エキソソームの関与が検証できると思います。

村山 病理学的に、 α -シヌクレインやTDP-43、タウは

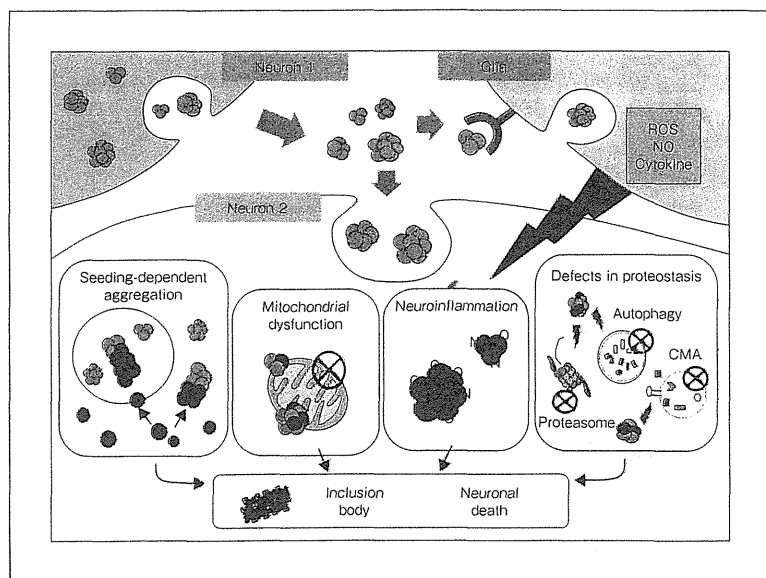


図3 細胞間移行による凝集体形成促進のメカニズム
(文献17より引用)

細胞内に、 β アミロイドやプリオンは細胞外に蓄積します。私はシヌクレイノパチーの最初の障害ポイントは細胞質というより神経突起や軸索終末で、神経細胞死に先立ってシナプス伝達障害が起こるといった印象を持っています。DLBでは神経症候のわりに萎縮がほとんど見られないのはそのためだと考えられます。このような違いはなぜ生じるのかという点も興味深いです。また、シヌクレイノパチーをプリオン病と同一視することには慎重であるべきですね。

Lee そうですね。「プリオン様 (prion-like) 伝播」という言葉は感染症であるかのような印象を与えるおそれがあるので注意が必要だと思います。

細胞間移行を標的とする治療の可能性

免疫療法によるミクログリアの活性化

鈴木 次に、このような仮説に基づいてどのようなPD治療が考えられるのか、展望をお話いただきたいと思います。

Lee 治療についてお話するのは早計ですが、この機会に可能性としてご紹介しましょう。

細胞外 α -シヌクレインは神経変性をもたらす、グリア細胞に対しては炎症反応を誘発すると考えられます。正常の細胞には細胞外 α -シヌクレインを適切に除去する機能があります。神経細胞、アストロサイトおよびミクログリアは細胞外 α -シヌクレインを取り込んで除去することができます。このように、細胞が本来有する除去機能を改善する方法はあるでしょうか。

Masliyahらは、 α -シヌクレインで免疫化した遺伝子改変マウスではシヌクレイン病理とシナプス喪失が抑制されることを示しました²⁰⁾。当時はどうしてこのようなことが起こるのか誰にもわからなかったのですが、シヌクレイノパチーの細胞間移行が明らかになるにつれ、免疫療法の効果が説明できるようになってきたのです。

私たちは、 α -シヌクレインに対する抗体によって、ミクログリアによる細胞外 α -シヌクレイン除去を促進し、神

経変性を抑制することができるという仮説を立てました。ミクログリアはもっとも効率的に α -シヌクレインを除去できる細胞だと考えられるからです。

そこで、ヒト α -シヌクレインに対するモノクローナル抗体を開発し、その作用を検証しました。その結果、抗体存在下ではミクログリアによる細胞外 α -シヌクレイン(線維、オリゴマー)の取り込みが増加し、 α -シヌクレインの分解率も上昇しました。一方、アストロサイトや神経細胞では変化は認められませんでした。抗体はミクログリア特異的に影響を及ぼし、細胞外 α -シヌクレインの取り込みや除去を促すことが示されました。

また、Fc γ 受容体を阻害すると抗体の作用がなくなったことから、この作用がFc γ 受容体を介していることがわかりました。また、抗体があると α -シヌクレイン取り込みのリソソームへの輸送が増加したことから、取り込み経路が変化することが示唆されました。

次に、私たちは細胞外 α -シヌクレインの病原性作用に対する抗体の影響を検討するため、ヒト α -シヌクレインを過剰発現している遺伝子改変マウスの海馬に抗シヌクレイン抗体または対照抗体を注入しました。このマウスでは α -シヌクレインが神経細胞のみに発現しており、細胞間移行により α -シヌクレインはグリア細胞に移行しますが、抗シヌクレイン抗体を注入したマウスでは注入部位でのグリア細胞のシヌクレイン沈着は消失しました。抗体注入後にミクログリア内の α -シヌクレインが増加することから、ミクログリアの除去作用の促進によって、 α -シヌクレインの神経細胞からアストログリアへの移行が抑制されたことが示唆されました。

さらに、同様のマウスに4週間にわたってこの抗体を毎週腹腔内投与し、抗体の受動免疫作用を検討しました。この受動免疫により行動表現型に改善が認められ、グリア細胞や神経細胞の α -シヌクレイン沈着が減少し、このマウスで通常認められる神経細胞死も軽減しました。

鈴木 α -シヌクレインに対する免疫療法という非常に魅力的なテーマをご紹介いただきました。アルツハイマー病の β アミロイドに対する免疫療法が想起されます。先生方よりコメントはございますか。

武田 細胞外 α -シヌクレインは神経細胞の構造を維持するという生理的役割があるのではないかと考えられます。そのため、脳からすべての α -シヌクレインを除去したら、神経機能に何らかの混乱が生じる可能性があります。したがって、免疫療法では病原性のある異常な分子種に焦点を絞る必要があるでしょう。

Lee β アミロイドに対する免疫療法を行う場合も、すべての β アミロイド蛋白を標的としているわけではありません。先述した通り、私も放出された α -シヌクレインには何らかの役割があると考えており、それは神経細胞が隣接する細胞に送る「私は病気で」 という SOS 信号だと推測しています。抗原抗体反応は必ずしも100%ではないことから、免疫療法によってすべての α -シヌクレインが除去される可能性は低いと考えています。

鈴木 α -シヌクレイン凝集はPDの原因ではなく、結果であるという説もあります。そうすると α -シヌクレイン除去の意義は疑わしくなります。

Lee 私たちの免疫療法では、細胞外の α -シヌクレインに焦点を絞っており、この分子は細胞外にあるので、細胞質の α -シヌクレインと比較して治療標的にしやすいと考えます。細胞内での α -シヌクレインの機能は妨害していないと思います。

村山 PDでもグリア細胞に α -シヌクレインが蓄積することがあり、グリア細胞と神経細胞では α -シヌクレインの配列が異なります。多系統萎縮症 (MSA) では、オリゴデンドログリア細胞に α -シヌクレインが蓄積し、TDP-43は主にグリア細胞に蓄積します。このような多様性にも目を向けて、PDにおける α -シヌクレインの細胞間移行のメカニズムをより明らかにできれば、より特異的な治療標的を見つけられると思います。

β アミロイドに対してはそのオリゴマーに対する特異的な抗体が注目されています。 α -シヌクレインについて、そのような特異的な抗体のアイデアはございますか。

Lee β シート構造に富んだ α -シヌクレインの線維体やオリゴマーに特異的な抗体を知っていますが、まず、どのような構造が細胞傷害性を有するかをより明確にする必要があると思います。

鈴木 本日は、Lee先生の明快なレクチャーを受けて、非常に刺激的なディスカッションとなりました。今後も先生方のご活躍によってこの分野の研究がより活発化することが期待されます。先生方、どうもありがとうございました。

REFERENCES

- 1) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24: 197-211, 2003
- 2) Desplats P, Lee HJ, Bae EJ, et al: Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 13010-13015, 2009
- 3) Hansen C, Angot E, Bergstrom AL, et al: α -Synuclein propagates from mouse brain to grafted dopaminergic neurons and seeds aggregation in cultured human cells. *J Clin Invest* 121: 715-725, 2011
- 4) Kordower JH, Dodiya HB, Kordower AM, et al: Transfer of host-derived alpha synuclein to grafted dopaminergic neurons in rat. *Neurobiol Dis* 43: 552-557, 2011
- 5) Li JY, Englund E, Holton JL, et al: Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nat Med* 14: 501-503, 2008
- 6) Lee HJ, Suk JE, Bae EJ, et al: Clearance and deposition of extracellular alpha-synuclein aggregates in microglia. *Biochem Biophys Res Commun* 372: 423-428, 2008
- 7) Lee HJ, Suk JE, Patrick C, et al: Direct transfer of alpha-synuclein from neuron to astroglia causes inflammatory responses in synucleinopathies. *J Biol Chem* 285: 9262-9272, 2010
- 8) Danzer KM, Ruf WP, Putcha P, et al: Heat-shock protein 70 modulates toxic extracellular α -synuclein oligomers and rescues trans-synaptic toxicity. *FASEB J* 25: 326-336, 2011
- 9) Kramer ML, Schulz-Schaeffer WJ: Presynaptic alpha-synuclein aggregates, not Lewy bodies, cause neurodegeneration in dementia with Lewy bodies. *J Neurosci* 27: 1405-1410, 2007
- 10) Lee HJ, Patel S, Lee SJ: Intravesicular localization and exocytosis of alpha-synuclein and its aggregates. *J Neurosci* 25: 6016-6024, 2005
- 11) Jang A, Lee HJ, Suk JE, et al: Non-classical exocytosis of alpha-synuclein is sensitive to folding states and promoted under stress conditions. *J Neurochem* 113: 1263-1274, 2010
- 12) Emmanouilidou E, Melachroinou K, Roumeliotis T, et al: Cell-produced alpha-synuclein is secreted in a calcium-dependent manner by exosomes and impacts neuronal survival. *J Neurosci* 30: 6838-6851, 2010
- 13) Alvarez-Erviti L, Seo Y, Schapira AH, et al: Lysosomal dysfunction increases exosome-mediated alpha-synuclein release and transmission. *Neurobiol Dis* 42: 360-367, 2011

- 14) Lee SJ, Desplats P, Sigurdson C, et al: Cell-to-cell transmission of non-prion protein aggregates. *Nat Rev Neurol* 6: 702-706, 2010
- 15) Nonaka T, Watanabe ST, Iwatsubo T, et al: Seeded aggregation and toxicity of α -synuclein and tau: cellular models of neurodegenerative diseases. *J Biol Chem* 285: 34885-34898, 2010
- 16) Luk KC, Song C, O'Brien P, et al: Exogenous alpha-synuclein fibrils seed the formation of Lewy body-like intracellular inclusions in cultured cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 20051-20056, 2009
- 17) Lee SJ, Lim HS, Masliah E, et al: Protein aggregates spreading in neurodegenerative diseases: Problems and perspectives. *Neurosci Res* 70: 339-348, 2011
- 18) Danzer KM, Haasen D, Karow AR, et al: Different species of alpha-synuclein oligomers induce calcium influx and seeding. *J Neurosci* 27: 9220-9232, 2007
- 19) Hasegawa T, Konno M, Baba T, et al: The AAA-ATPase VPS4 regulates extracellular secretion and lysosomal targeting of α -synuclein. *PLoS One* (in press) 2011
- 20) Masliah E, Rockenstein E, Adame A, et al: Effects of alpha-synuclein immunization in a mouse model of Parkinson's disease. *Neuron* 46: 857-868, 2005

カレントセラピー

別刷

月刊カレントセラピー [別刷] 2012 Vol.30 No.4 **4**月号

アルツハイマー病と 脳老化の病理学

村山繁雄*¹・齊藤祐子*²

abstract

脳老化は、構成細胞の老化が問題となる全身臓器と共通の部分をも有し、細胞外のアミロイドβタンパク (amyloid β protein: Aβ) 蓄積は、これに属する。一方、神経細胞が分裂後細胞であることに起因する異常タンパク蓄積は、神経系の特質である情報伝達を障害し、進行すると構成因子の脱落をきたす。タウ、αシヌクレイン、TDP43が、細胞内異常蓄積の代表であるが、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の場合、この変化は神経細胞に限局している。また、病変の首座は大脳皮質である。この老化性変化は連続的であり、認知症の定義、神経病理学的診断の閾値により影響を受ける。平均寿命の延長と少子化は、就業年齢の上昇をもたらす。認知症が社会負担の最大との観点から、現在認知症発症予防が大きな課題となっている。発症後のAD治療で、根治療法の見込みが立たないことより、前倒しのAD診断基準が現在提唱されており、サロゲートバイオマーカーの確立が急務となっている。

I はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は、今世紀の初頭、Alois Alzheimerにより、高齢に認められる特異な認知症疾患として、梅毒性の進行麻痺より分離された。最初の報告例は50代後半であったが当時では高齢であり、神経病理学的に神経原線維変化 (Alzheimer's neurofibrillary tangle: ADNFT) と老人斑 (図1) が記載され、異常構造物の出現が、診断に必須の事項とされるに至った。

ADNFTと老人斑という、若年者には認められない変化を疾患の基本とのパラダイムシフトを提供したのはAlzheimerの偉大な功績だが、同年齢の正常コントロールに関する検討を欠いている点は、それ以後の精神科領域の病理に一貫して存在する、問題

点の端緒ともなった。

実際ADNFTと老人斑は、著者らの検討を含め、鍍銀染色では40代より認められる¹⁾。また異論もあるが、最近のBraakらの報告では、リン酸化タウ免疫染色での陽性所見 (pretangle) は、青斑核では10代から出現するとされる²⁾。抗アミロイドβタンパク (amyloid β protein: Aβ) 免疫染色で、われわれが再検しても、鍍銀染色の結果とは変わらず、老人斑の出現は40代であった。65歳以上の症例に限れば、ADNFTはほぼ必発である。

異常とされた構造が、知的機能正常とされる剖検例にも認められるという点についての解決法をもたらしたのがBraakらである。本稿では、Braakが提唱した進展分類を、高齢者ブレインバンク連続登録例に適用した結果について述べる。

*1 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部長

*2 国立精神・神経医療研究センター臨床検査部室長

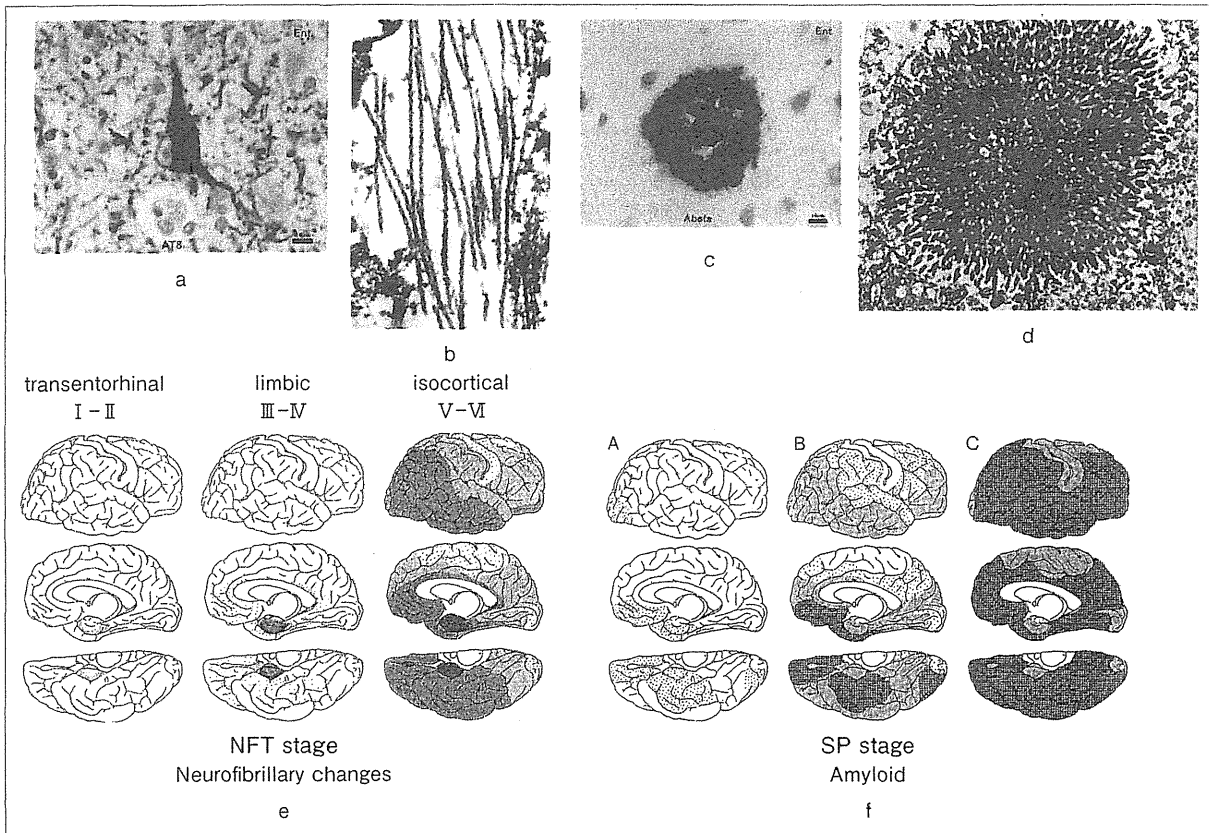


図1 Braak夫妻によるアルツハイマー病理変化の進展ステージ分類

Braak夫妻は、老化神経病理では全く使われていなかった、Gallyas-Braak, Campbell-Sweete鍍銀染色を用いて、フランクフルト市の連続剖検例を検討し、ADNFTと、老人斑の進展ステージ分類を提唱した。ADNFTは、現在抗リン酸化タウ抗体免疫染色 (a) で神経細胞内線維状構造として認識するのが最も簡便であり、超微形態上は80nmの間隔でターンするpaired helical filament (b) より構成される。一方老人斑は、アミロイドβタンパク (Aβ) 免疫染色が最も簡便な検出法である。内部にコアを有し、周囲に冠状の突起を有するものを古典的的老人斑とよぶ (c)。超微形態では、径8nm程度のアミロイド線維の集簇よりなる (d)。ADNFTは、移行嗅内野 (I)、嗅内野 (II)、固有海馬 (III)、辺縁系 (IV)、連合野新皮質 (V)、運動領 (VI) という進展ステージに分類され (e)、辺縁系ステージが軽度認知障害と、新皮質ステージが認知症と関係するとした。この原則は正しく、現在の米NIHのAD診断基準に取り入れられている。一方老人斑は、新皮質連合野 (A)、海馬 (B)、運動領 (C) の順に進展するが、老人斑単独では認知症に関係しない。

[高齢者ブレインバンクホームページ (<http://www.mci.gr.jp/BrainBank/>) より引用改変]

II 連続変化としてのアルツハイマー病老年性変化

1 ADNFTと老人斑の細胞病理からみた成熟度 (図1)

アルツハイマー型老年性変化の拡がりに関する議論の前に、これらの変化の、細胞病理学的成熟について述べる。

ADNFTは、リン酸化されたタウを構成成分にする。タンパク化学的不溶画分に分画され、超微形態的にはpaired helical filament (PHF) より構成される。抗リン酸化タウ抗体として、ADNFTを認識する最も感度のよい抗体がAT8であるが、実際タ

ウは生理的状态でもリン酸化されており、AT8は外科材料では正常の神経細胞も陽性に染色するので、注意が必要である。主に動物実験の結果から、AT8免疫染色陽性で、Gallyas-Braak鍍銀染色陰性の細胞質内封入体をpretangle、両方ともに陽性のものをADNFTと区別する。さらに、時間が経過したADNFTは、神経細胞死の後も星状膠細胞に取り囲まれるかたちで残り、ghost tangle (GT) とよばれる。ただし、pretangle、ADNFT、GTが、連続的な過程であるかどうかは、動物実験の結果では、ADNFT、GTを形成することに成功していないため不明である。

Braak		0	I	II	III	IV	V	VI	計	
M S C	NFT/SP	34	314	102	46	12	1	0	509	NFTC
	0	66.3	75.8	81.8	85.6	85.4	81.0	—	77.5	
	A	16	350	149	74	23	1	0	613	
P S C	B	8	169	91	70	23	2	1	364	ADC
		76.1	79.9	82.8	85.6	91.2	82.0	94.0	82.4	
	C	3	50	51	80	80	100	40	404	
計		61	883	393	270	138	104	41	1,890	
		70.5	77.7	82.9	85.4	87.6	86.4	84.1	80.9	

Alzheimer's disease : 220/1,890=11.6%

NFT II/III SP (A/B) をカットオフとし, AD変化は4群に分類している

図2
高齢者ブレインバンクDNA
リソース

BraakのADNFTと老人斑のステージ分類を全例に施しており, これら連続性変化を研究対象にすることが可能である。上が症例数で, 下がその平均年齢である。老人斑のBraakステージがCにならないと, ADNFTのステージ新皮質に広がらないことがわかる。旧診断でAD, 新診断でアルツハイマー型認知症と定義された症状に対応するのは, Braak ADNFTステージIV以上, 老人斑ステージCであり, 全剖検例に占める割合は, 11.6%である。

MSC : minimal senile change, NFTC : NFT dominant change, PSC : plaque-dominant change, ADC : Alzheimer disease change, PSC : Subclinical AD, ADC : Prodromal AD

(高齢者ブレインバンクホームページ (<http://www.mci.gr.jp/Braak/>) より引用改変)

同様のことは, 老人斑についてもいえる。びまん性老人斑 (diffuse plaque : DP) は, 抗Aβ抗体免疫染色, 山口晴保博士の開発された改良メセナミン銀染色³⁾で陽性に染色されるが, コンゴレッドやチオフラビンなどのアミロイド染色では検出できない。Alzheimerが記載したのは, Bielschowsky鍍銀染色で描出される, 回りに異常神経突起を伴い, 中央にコアをもった古典的的老人斑 (classic plaque : CP) とよばれるもので, アミロイド染色陽性である。さらに神経変性が進むと突起がなくなり, 中央にあるアミロイドコアだけが残るかたちとなり, 燃え尽き老人斑 (burnt out plaque : BP) とよばれる。しかし, 動物実験ではDPしか観察されないので, DP, CP, BPが連続的過程であるかも不明である。

2 AD病理の進展ステージ分類と老化

ADの神経病理診断基準として, 最初に提出されたKhachaturian基準⁴⁾は, 老人斑が新皮質に一定の数あり, 認知症が認められればADと診断するものであり, Alzheimer's disease Neuroimage Initiative (US-ADNI) で採用されている。一方, The Consortium for Establishment of Registry of Alzheimer's

Disease (CERAD) 基準⁵⁾は, Bielschowskyあるいはthioflavin S染色において, 新皮質での古典的的老人斑の数が一定以上あり, 認知症が認められればADとするもので, 米国においては, 米国国立衛生研究所 (NIH) の研究費申請, 臨床雑誌での投稿を支配することで一種の世界標準を形成している。しかし, この基準はAβの蓄積をみているわけではなく, エビデンスに基づく根拠はない。

Braak夫妻は, 対象バイアスのかからない連続剖検例を検討し, かつ被検者バイアスのかかりにくい病変進展分類を採用することで, ステージ分類を提唱した⁶⁾。これは, 老化性変化の病理学的解釈として, 一定の閾値を超えたとき, 次のステージに突入するという概念を, 客観的に示した点が, パラダイムシフトであった (図2)。さらに, ADNFTと老人斑を厳密に分離した結果, これは現在汎用されているAT8, 抗Aβ抗体免疫染色と高い相関性をもつ再現性が認められる。例えばCERAD分類は, 厳密にはDPとCPの区別ではなく, 神経突起を伴う老人斑 (neuritic plaque : NP) というBielschowsky染色で描出される構造を基に診断がなされている。その結

III アルツハイマー病治療と、 新アルツハイマー病診断基準

果、免疫染色との対応が困難で、抗A β 抗体免疫染色により描出されるCPで代用することが、米国では行われている。しかし厳密にはNPとCPは異なる。

東京都健康長寿医療センターは、1972年より、神経疾患・非神経疾患にかかわらず、開頭剖検をできる限りとることを試みており、現在蓄積開頭剖検例は7,000例を超える。剖検率、開頭率は、1972年に現在の形態での、国際標準の神経病理学的検索が開始された時点ではほぼ100%であったが、現在はそれぞれ30%、80%程度に激減している。しかし、欧米のコホート研究における剖検率に匹敵するレベルはまだ維持している。1985年からの、DNAが保存された検体に、Braak進展ステージ分類を適用した結果を示す。

Braak進展ステージ分類がいずれも低い群は年齢が若く、いずれも高い群は年齢が高い。また、同じADNFTでの老人斑のステージの上昇は、年齢の上昇を伴わないが、同じ老人斑ステージにおけるADNFTステージの増加は、年齢の上昇を明らかに伴う。また、ADNFTが新皮質ステージになるのは、極少数の例外を除いて、老人斑ステージが最終段階のCに至っていることがわかる。これまで、老人斑がADNFTを誘導するという、いわゆるアミロイド仮説が大きな影響をもってきた。これは、新皮質においては、ある程度あてはまると考えられるが、辺縁系では必ずしもあてはまらないことがわかる。われわれは、アミロイドステージC以上、ADNFTステージIV以上が、特異度・感度ともに最も高くなるので、これをAD診断基準に採用している⁷⁾。

Braakらは、正常と軽度認知障害のカットオフをNFT Stage IIとIIIにおいている。また、最近AD早期診断に有用であると、国際的開発競争の中心となっているアミロイドPET検査において、陽性を呈するのはBraak Stage Bからであるという自験結果、Colin L Masters率いるメルボルン大学アルツハイマーバンクでは、Braak Stage BをADのカットオフに使っている点の二点より、われわれはアミロイドステージのカットオフをBとCにおいている。

この二つのカットオフ値により、高齢者脳のAD病変は4群に分けられる。

これまで、アミロイド仮説に基づいて、動物実験で有効とされたさまざまな抗アミロイド療法の臨床治験が行われてきたが、ことごとく失敗であった。特にアミロイド能動ワクチン療法は、致死性脳炎を惹起しただけでなく⁸⁾、それを免れた患者は、脳のアミロイドは明らかに減少しているのに、臨床経過に変化はなかったことが示され⁹⁾、アミロイド仮説は修正を要することが明らかとなった。

この批判に対し、ADとこれまで診断された臨床例は、すでにADNFTによる症状の進行性増悪のスイッチが入った後の状況であり、そのスイッチが入る前にA β 除去療法を行えば有効であるとの仮説が提唱された。また、認知症発症後はタウ蓄積の進行をブロックするほうがより有効であり、それには症状が完成する前に治療的介入が必要であるとの考えが提出されるに至った。

この考えに基づき、2010年にADの臨床診断基準の改定が提唱された。すなわち、これまでのADはAlzheimer dementia (アルツハイマー型認知症)として、晩期と考える。症状が少しでも出現した段階で、画像・バイオマーカーがADを支持すれば、prodromal AD (最初期AD)と診断する。さらに研究診断基準であるが、老人斑蓄積のはじまった段階で、将来ADに進展する症例を、preclinical AD (発症前AD)とするものである(図3)。

現在進行中の多施設共同研究であるUS-ADNI2は、preclinical AD, prodromal ADの診断基準作成を主要研究目的としている。これはUS-ADNI1, J-ADNIが、正常、軽度認知障害 (prodromal ADに後期相が相当)、早期AD (新診断基準ではそれも晩期)を対象としているのに対し、より早期を対象としている。

しかし、AD診断基準をより早期にシフトさせると、対象疾患が激増することは明らかである。われわれの基準でも、prodromal ADに広げることでは症例数はほぼ2倍、subclinical ADまで広げると4倍になることが予想される。もともとADが65歳以上の

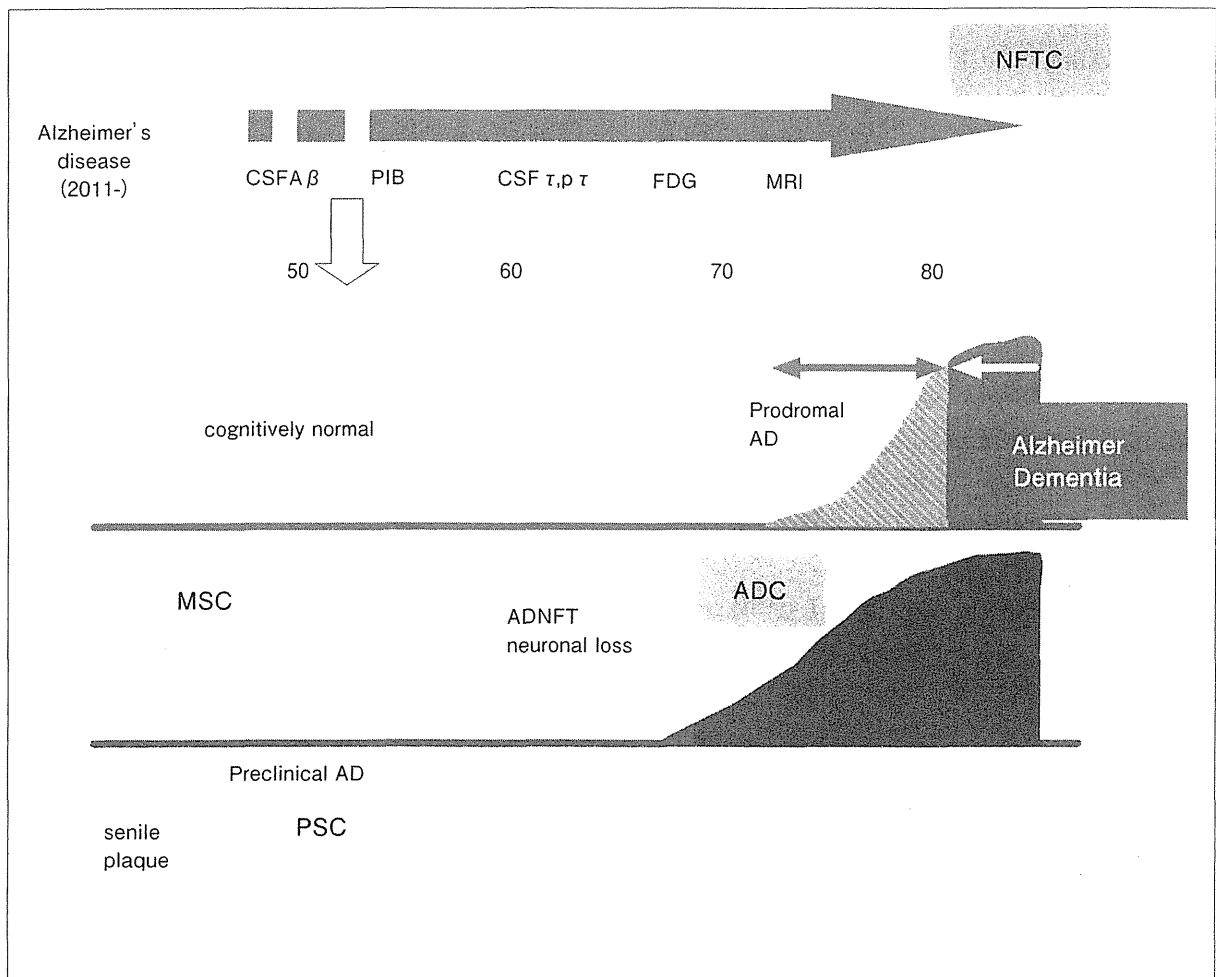


図3 アルツハイマー病新診断基準と、サロゲートバイオマーカー、背景病理の対応図

老人斑 (senile plaque) が蓄積しはじめ、それが一定のレベルに達すると、ADNFTを誘導し、神経細胞脱落 (neuronal loss) をもたらし、それが認知症をきたす。老人斑の蓄積の最も感度の高い検出は、髄液アミロイドβタンパク (CSF Aβ) と考えられており、やがてアミロイドPET (PIB) による陽性所見が得られる。ADNFTの出現マーカーとしては、髄液リン酸化タウ (ptau)、タウ (tau) の上昇があり、糖代謝 (FDG) PETにより、後部帯状回・楔前部の代謝低下を呈するようになる。さらに神経細胞脱落が顕在化すると、MRIで脳萎縮をとらえられるようになる。この状態が、軽度認知障害に該当するが、この段階を経て認知症の段階に至る。老人斑優位老年性変化 (PSC)、AD変化 (ADC) は、それぞれ老人斑の立ち上がり部位、ADNFTの立ち上がり部位に相当する。なお、老人斑は、一定量蓄積するとプラトーに達すると考えられていたが、¹¹C-PIBによれば、中心前回などでは経時的に蓄積が増加することが明らかとなりつつあり、これはAD例の臨床経過と神経病理学的所見を対応させた結果と一致する。 [井原康夫原図を一部引用改変]

高齢者の10%という論議からは、この膨大な群をどう扱えばよいのかが、医療経済の視点からは問題となることは明らかである。

IV おわりに

AD病変は、連続的に進展し、一定の閾値を超えると症状を現す。この連続的変化を、総合的にとらえる視点が、老化の病理的理解には必要である。

参考文献

- 1) Saito Y, Suzuki K, Nanba E, et al : Niemann-Pick type C disease : accelerated neurofibrillary tangle formation and amyloid beta deposition associated with apolipoprotein E epsilon 4 homozygosity. *Ann Neurol* 52 : 351-355, 2002
- 2) Braak H, Del Tredici K : The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol* 121 : 171-181, 2011
- 3) Baptista MJ, O'Farrell C, Daya S, et al : Co-ordinate transcriptional regulation of dopamine synthesis genes by alpha-synuclein in human neuroblastoma cell lines. *J Neurochem* 85 : 957-968, 2003
- 4) Khachaturian ZS : Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 42 : 1097-1105, 1985

- 5) Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al : The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 41 : 479-486, 1991
- 6) Braak H, Braak E : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82 : 239-259, 1991
- 7) Murayama S, Saito Y : Neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neuropathology* 24 : 254-260, 2004
- 8) Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, et al : Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 61 : 46-54, 2003
- 9) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, et al : Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease : follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 372 : 216-223, 2008

