

図のように siRNA と p150glued 強制発現を同時に施行した場合、siDCTN1 条件下での G59S または G71R の強制発現により、Annexin V/PI 陽性細胞数が著明に増加した。

D. 考察

変異型 p150glued 強制発現により内因性アポトーシス経路の活性化が確認された。過去の報告では変異型 p150glued 強制発現により生じた凝集物が、ミトコンドリアを巻き込んで存在するという報告もあり、本研究でも膜電位の低下したミトコンドリアの増加を認めたことから、同現象に続く内因性経路の活性化が示唆された。さらに p150glued siRNA ノックダウンにより、caspase-8 を含む外因性経路の活性化も確認されたため、本疾患分子病態において、両者が併存してアポトーシスを誘導している可能性が考えられた。

E. 結論

ペリー症候群分子病態において、gain-of-function および loss-of-function 両者のアポトーシスへの関与が示唆された。

F. 健康危険情報

分担研究者報告書のため記載の必要なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hatano T, Hattori N, Kawanabe T, Terayama Y, Suzuki N, Iwasaki Y, Fujioka T; Yokukansan Parkinson's Disease Study Group. An exploratory study of the efficacy and safety of yokukansan for neuropsychiatric symptoms in patients with

Parkinson's disease. J Neural Transm. 2014 Mar;121(3):275-81.

- 2) Kamagata K, Tomiyama H, Hatano T, Motoi Y, Abe O, Shimoji K, Kamiya K, Suzuki M, Hori M, Yoshida M, Hattori N, Aoki S. A preliminary diffusional kurtosis imaging study of Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging. Neuroradiology. 2014 Mar;56(3):251-8.
- 3) Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, Fukae J, Hatano T, Nakahara T, Miyamoto N, Urabe T, Mori H, Hattori N. Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks. Parkinsonism Relat Disord. 2013 Aug;19(8):725-31.

2. 学会発表

- 1) 波田野琢. 徐放薬剤を用いたパーキンソン病の治療戦略、ランチョンセミナーLS(3)-3, 第 54 回日本神経学会学術大会、2013 年 5 月 31 日、東京
- 2) Hatano T, Kubo SI, Nijjima-Ishii Y, Sugita H, Hattori N. Levodopa-responsive Parkinsonism following bilateral putaminal hemorrhages, MDS 17th International Congress, June 16-20, 2013, Sydney, Australia

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
 2. 実用新案登録
- なし
3. その他
- なし。

ペリー症候群責任遺伝子産物によるオートファジー調節機構についての検討

研究分担者： 斉木臣二 順天堂大学医学部神経学 准教授

研究要旨

本分担研究では、ペリー症候群の分子病態を解明するため、2種類の培養細胞ライン（HeLa 細胞、SH-SY5Y 細胞）を用いて、オートファジー調節機構への影響を検討した。

まず、ペリー症候群責任遺伝子 p150glued をコードした野生型及び変異型プラスミド DNA を作製し、培養細胞に導入し、フローサイトメータにより p150glued 導入細胞のみを抽出し、ウェスタンブロッティングにて検討したところ、LC3-II/actin ratio の上昇、p62 レベルの上昇を認めたため autophagic flux が抑制されていると判断した。さらに免疫細胞染色を行ったところ、変異型 p150glued 導入細胞では、細胞内小器官の分布変化が認め、特にリソソームが核周囲から細胞膜直下に移動する傾向が顕著であった。また mTOR 染色でも mTOR 陽性リソソームが細胞膜直下に移動していることから、PI3K/mTOR 経路の活性化による autophagosome 形成抑制が生じていることが考えられた。以上から p150glued はリソソームの分布を変化させ autophagic flux を変化させると同時に mTOR 活性化による autophagosome 産生を抑制すると考えられた。

A. 研究目的

p150glued の野生型、変異型遺伝子をコードするプラスミドを培養細胞に導入し、オートファジー機能の変化を評価することにより、ペリー症候群とオートファジー機能の相関を評価することを目的とする。

B. 研究方法

I. autophagic flux の生化学的評価

変異型 p150glued の autophagic flux における役割を正確に評価する為に、GFP-p150glued construct を作製し、HeLa 細胞への導入を行う。さらに GFP 陽性細胞を抽出し、ウェスタンブロッティングにて検討することで p150glued の影響をより正確に評価できると考えた。

まず、野生型 p150glued、変異型 p150glued (G71R) を 6-well plate に播いた HeLa 細胞に、

lipofectamine 2000 (1 ul/1ug plasmid DNA) を用いて遺伝子導入した。24 時間後にトリプシンを添加し培養細胞を回収し、FACS Aria (BD 社製) を用いて、GFP 陽性細胞のみを回収し RIPA buffer を用いて蛋白を回収した。

Western blotting 法にて上記細胞抽出蛋白中の p62、LC3-II、actin 発現量を定量し検討した。

II. 細胞生物学的検討

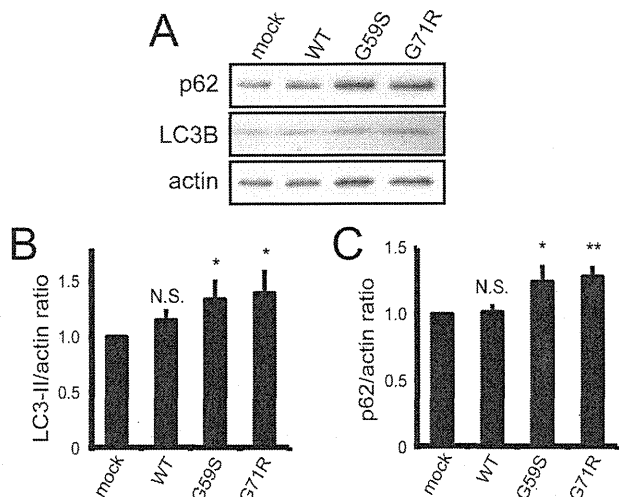
昨年度報告したように、培養細胞内に変異型 p150glued を導入した場合、5-15% 程度の遺伝子導入された細胞に p150glued 凝集体を認めた。同細胞でのオートファジー機能変化を評価するため、免疫細胞染色にて各種オルガネラマーカーを用いて、細胞内小器官の分布変化を検討した。またオートファジー調節機構として最も解明が進む PI3K/mTOR 経路を評価するため、mTOR の免疫染色を併用した。

(倫理面への配慮)

遺伝子組み換え実験については順天堂大学倫理委員会より承認を得、行った。

C. 研究結果

結果 1 :



上図 A のように変異型 p150glued 過剰発現により、p62 の増加と LC3B の増加を認める。図 B、C は定量画像である。

結果 2 :

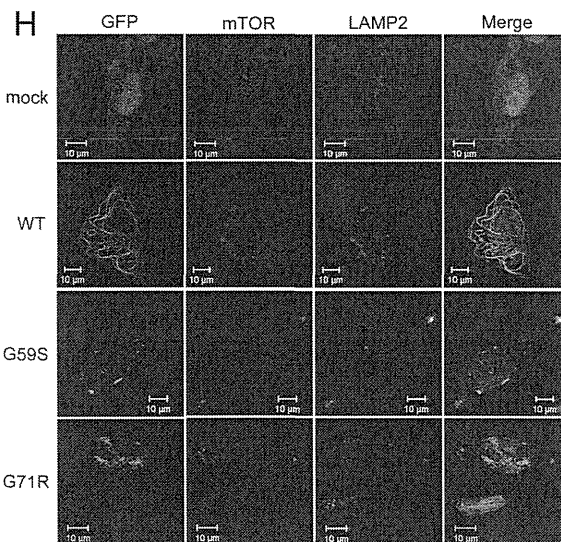
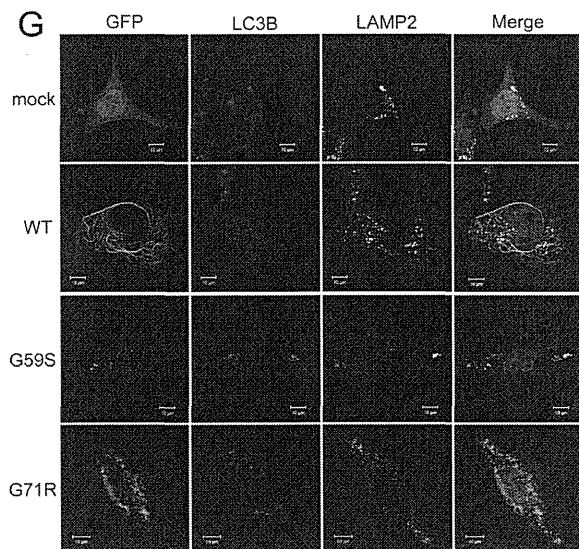


図 G のように変異型 p150glued (G59S または G71R) 過剰発現により LAMP2 陽性顆粒が細胞膜直下に移動し、autophagosome (LC3 陽性) との共局在が減少する。また図 H のように LAMP2 陽性顆粒は同様に mTOR 陽性である。

D. 考察

autophagosome と lysosome は主に microtubule organizing centre (MTOC) 周辺で融合し、autophagic flux を最終段階で調整しうる (*Nat Cell Biol* 2011 13:453)。変異型 p150glued 強制発現により、autophagosome の分布もやや MTOC から離れ、diffuse に存在する傾向を持つが、lysosome は顕著に細胞膜直下に移動する。現在同現象を 3 次元的に定量化する software を用いて、詳細に検証を進め、より広い意味での lysosome による autophagic flux 制御機構を解明したいと考えている。

E. 結論

p150glued 変異型は、リソソーム分布を核周囲から細胞膜直下に移動させることにより、MTOC 周囲での autophagosome-lysosome 融合が障害されることにより autophagic flux が阻害される。同

時に PI3K/mTOR 経路が活性化されることにより autophagosome 産生が抑制されることにより、flux 自体の阻害量はそれほど大きくなると考えられる。

F. 健康危険情報

分担研究者報告書のため記載の必要なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishikawa K, Saiki S, Furuya N, Yamada D, Imamichi Y, Li Y, Kawajiri S, Sasaki H, Koike M, Tsuboi Y, Hattori N.
p150^{glued}-associated disorders are caused by activation of intrinsic apoptotic pathway.
PLOS ONE 9:e94645 (2014)
2. Matsui H, Sato F, Sato S, Koike M, Taruno Y, Saiki S, Funayama M, Ito H, Taniguchi Y, Uemura N, Toyoda A, Sakaki Y, Takeda S, Uchiyama Y, Hattori N, Takahashi R.
ATP13A2 deficiency induces a decrease in cathepsin D activity, fingerprint-like inclusion body formation, and selective degeneration of dopaminergic neurons.
FEBS Lett 587:1316-25 (2013)

2. 学会発表 (学術学会への招待公演のみ)

1. 斉木臣二 「パーキンソン病の臨床と創薬 - オートファジーとの関連を中心に -」 第 33 回ゲノム創薬フォーラム 東京大学医科学研究所 東京都 2013 年 7 月 25 日
2. 斉木臣二 「パーキンソン病病態とオートファジーの関連について」 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域 細胞内ロジスティクス・シンポジウム 淡路夢舞台国際会議場 兵庫県 2013 年 9 月 17-18 日
3. 斉木臣二 「オートファジーを標的としたパーキンソン病治療について」 文部科学省科学研究費補助金 新学術領域 オートファジーの集学的研究・オートファジー研究会 ヤマハリゾート婦恋 静岡県 2013 年 12 月

19-21 日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

出願番号: 2013-091903、発明者: 服部信孝、斉木臣二、井本正哉、藤巻貴宏、発明の名称: パーキンソン病予防治療剤、出願人: 学校法人順天堂、出願日: 2013 年 4 月 25 日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表（服部 信孝）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
服部信孝、 波田野琢、 西岡健弥、 富山弘幸。	I 総論、<専門医の立場から> パーキンソン病の病態と治療の現状と近未来的治療、平成 25 年度薬剤師継続学習通信教育講座 第 5 回パーキンソン病・さまざまな症状に対応する薬物の評価・	一般社団法人 日本女性薬剤師会	平成 25 年度 薬剤師継続学 習通信教育講 座	一般社団法人日本女性 薬剤師会発 行	東京	2013	pp1-33

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsui H, Sato F, Sato S, Koike M, Taruno Y, Saiki S, Funayama M, Ito H, Taniguchi Y, Uemura N, Toyoda A, Sakaki Y, Takeda S, Uchiyama Y, <u>Hattori N</u> , Takahashi R.	ATP13A2 deficiency induces a decrease in cathepsin D activity, fingerprint-like inclusion body formation, and selective degeneration of dopaminergic neurons.	FEBS Lett	587	1316-25	2013
Ogaki K, Li Y, Takanashi M, Ishikawa K, Kobayashi T, Nonaka T, Hasegawa M, Kishi M, Yoshino H, Funayama M, Tsukamoto T, Shioya K, Yokochi M, Imai H, Sasaki R, Kokubo Y, Kuzuhara S, Motoi Y, Tomiyama H, <u>Hattori N</u> .	Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTL, PSP, and CBS.	Parkinsonism Relat Disord.	19	15-20	2013
Wu Z, Sawada T, Shiba K, Liu S, Kanao T, Takahashi R, <u>Hattori N</u> , Imai Y, Lu B.	Tricornered/NDR kinase signaling mediates PINK1-directed mitochondrial quality control and tissue maintenance.	Genes Dev.	27	157-162	2013
Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, Fukae J, Hatano T, Nakahara T, Miyamoto N, Urabe T, Mori H, <u>Hattori N</u> .	Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks.	Parkinsonism Relat Disord.	19	725-31	2013
Shen Q, Yamano K, Head BP, Kawajiri S, Cheung JT, Wang C, Cho JH, Hattori N, Youle RJ, van der Bliek AM.	Mutations in Fis1 disrupt orderly disposal of defective mitochondria.	Mol Biol Cell.	25	145-59	2014
Yamanaka T, Wong HK, Tosaki A, Bauer PO, Wada K, Kurosawa M, Shimogori T, <u>Hattori N</u> , Nukina N.	Large-scale RNA interference screening in Mammalian cells identifies novel regulators of mutant huntingtin aggregation.	PLoS One.	9	e93891. doi: 10.1371/journal.pone.0093891.	2014
Yamanaka T, Tosaki A, Kurosawa M, Matsumoto G, Koike M, Uchiyama Y, Maity SN, Shimogori T, <u>Hattori N</u> , Nukina N.	NF-Y inactivation causes atypical neurodegeneration characterized by ubiquitin and p62 accumulation and endoplasmic reticulum disorganization.	Nat Commun.	5	3354. doi:10.1038/ncomms4354.	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishikawa K, Saiki S, Furuya N, Yamada D, Imamichi Y, Li Y, Kawajiri S, Sasaki H, Koike M, Tsuboi Y, Hattori N.	p150 ^{glued} -associated disorders are caused by activation of intrinsic apoptotic pathway.	PLoS One.	9	e94645	2014
Furuya N, Ikeda SI, Sato S, Soma S, Ezaki J, Trejo JA, Takeda-Ezaki M, Fujimura T, Arikawa-Hirasawa E, Tada N, Komatsu M, Tanaka K, Kominami E, Hattori N, Ueno T.	PARK2/Parkin-mediated mitochondrial clearance contributes to proteasome activation during slow-twitch muscle atrophy via NFE2L1 nuclear translocation.	Autophagy	10	631-41	2014
Li Y, Sekine T, Funayama M, Li L, Yoshino H, Nishioka K, Tomiyama H, Hattori N.	Clinicogenetic study of GBA mutations in patients with familial Parkinson disease.	Neurobiol Aging	35	935.e3-8	2014

研究成果の刊行に関する一覧（坪井 義夫）

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
坪井義夫	Perry 症候群		神経症候群 (第2版)-その 他の神経疾患 を含めて	日本臨床社	大阪	2014	124-128

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
坪井義夫, 三嶋 崇靖	DCTN1/Perry 症候群	医学のあゆみ	247	1092- 1096	2014
Ishikawa K, Saiki S, Furuya N, Yamada D, Imamichi Y, Li Y, Kawajiri S, Sasaki H, Koike M, Tsuboi Y , Hattori N. (服部信孝の一覧に掲載)	p150glued-Associated Disorders Are Caused by Activation of Intrinsic Apoptotic Pathway	PLoS One.	9	e94645.	2014
Araki E, Tsuboi Y , Daechsel J, Milnerwood A, Vilarino-Guell C, Fujii N, Mishima T, Oka T, Hara H, Fukae J, Farrer MJ	A Novel DCTN1 mutation with late-onset parkinsonism and frontotemporal atrophy	Mov Disord.		In press	2014

研究成果の刊行に関する一覧表（今居 譲）

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
今居 譲	パーキンソン病 up date モデル ショウジョウバエを用いた 遺伝性若年性パーキンソン病 の研究	自律神経	50	13-15	2013
澤田知世, 今居 譲, 高橋 良輔	特集 2、細胞内小器官と神経難 病 -ミトコンドリア病として のパーキンソン病	脳 21	16	65-70	2013
Kahori Shiba-Fukushima, Tsuyoshi Inoshita, Nobutaka Hattori, <u>Yuzuru Imai</u>	PINK1-mediated phosphorylation of Parkin boosts Parkin activity in <i>Drosophila</i> .	<i>PLoS Genetics</i>			印刷中

研究成果の刊行に関する一覧表（富山 弘幸）

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Tomiyama H.</u>	Intronic <i>C9orf72</i> mutation expanding on neurodegenerative disorders and other diseases (Editorial).	J Neurol Disord Stroke	1	1009	2013
Li Y, Sekine T, Funayama M, Li L, Yoshino H, Nishioka K, <u>Tomiyama H.</u> , Hattori N. (服部信孝の一覧に掲載)	Clinicogenetic study of GBA mutations in patients with familial Parkinson disease.	Neurobiol Aging	35	935.e3-8.	2014
富山弘幸.	運動ニューロン疾患の遺伝学：update 『わが国のALSにおける <i>C9ORF72</i> 』	臨床神経学.	53	1074-6	2013
Yamashita C, <u>Tomiyama H.</u> , Funayama M, Inamizu S, Ando M, Li Y, Yoshino H, Araki T, Ichikawa T, Ehara Y, Ishikawa K, Mizusawa H, Hattori N.	The evaluation of polyglutamine repeats in autosomal dominant Parkinson's disease.	Neurobiol Aging	(in press)		
大垣光太郎, <u>富山弘幸.</u>	日本のALSにおける <i>C9ORF72</i> 遺伝子解析と現在までの <i>C9ORF72</i> 研究.	難病と在宅ケア	(in press)		

研究成果の刊行に関する一覧表 (波田野 琢)

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hatano T, Hattori N, Kawanabe T, Terayama Y, Suzuki N, Iwasaki Y, Fujioka T, Yokukansan Parkinson's Disease Study Group.	An exploratory study of the efficacy and safety of yokukansan for neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease	J Neural Transm.	121	275-81	2014
Kamagata K, Tomiyama H, Hatano T, Motoi Y, Abe O, Shimoji K, Kamiya K, Suzuki M, Hori M, Yoshida M, Hattori N, Aoki S.	A preliminary diffusional kurtosis imaging study of Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging	Neuroradiology	56	251-8	2014
Yoritaka A, Shimo Y, Takanashi M, Fukae J, Hatano T, Nakahara T, Miyamoto N, Urabe T, Mori H, Hattori N (服部信孝の一覧に掲載)	Motor and non-motor symptoms of 1453 patients with Parkinson's disease: prevalence and risks.	Parkinsonism Relat Disord.	19	725-31	2013

研究成果の刊行に関する一覧表（斉木 臣二）

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishikawa K, <u>Saiki S</u> , Furuya N, Yamada D, Imamichi Y, Li Y, Kawajiri S, Sasaki H, Koike M, Tsuboi Y, Hattori N. (服部信孝の一覧に掲載)	p150 ^{glued} -associated disorders are caused by activation of intrinsic apoptotic pathway.	<i>PLOS ONE</i>	9	e64654	2014
Matsui H, Sato F, Sato S, Koike M, Taruno Y, <u>Saiki S</u> , Funayama M, Ito H, Taniguchi Y, Uemura N, Toyoda A, Sakaki Y, Takeda S, Uchiyama Y, Hattori N, Takahashi R. (服部信孝の一覧に掲載)	ATP13A2 deficiency induces a decrease in cathepsin D activity, fingerprint-like inclusion body formation, and selective degeneration of dopaminergic neurons.	<i>FEBS Lett</i>	587	1316-1325	2013

研究成果の刊行物・別刷

I. 総論

<専門医の立場から>

パーキンソン病の病態と治療の現状と近未来的治療

順天堂大学 神経学講座 教授	服部 信孝
同	准教授 波田野 琢
同	准教授 西岡 健弥
同	准教授 富山 弘幸

1) パーキンソン病 (PD) とは？

1817年にJames Parkinsonが "An Essay on the Shaking Palsy; 振戦麻痺に関する論文"ではじめて臨床症状を詳細に記載し、1888年Jean-Martin Charcotにより現在のPDの疾患概念が確立された。PDは、アルツハイマー病について多い変性疾患であり有病率は人口10万人あたり100から150人とされている。現在我が国には15万人いると予想されている。更に2030年までに世界で3,000万人の患者が生まれると予想されている。つまり加齢が重要な危険因子であることは、間違いない、超高齢化社会を迎える我が国にとって、病態解明・進行阻止ができる治療法の開発は、急務といえる。パーキンソニズムの主要症状は、静止時振戦 (Resting Tremor)、固縮 (Rigidity)、無動 (Akinesia)、姿勢反射障害 (Postural instability) の4徴であり、頭文字をとってTRAPと覚えると良いとされている。このTRAPが運動症状の主体であるが、嗅覚障害、自律神経障害、認知機能障害、疲労、睡眠障害など多彩な非運動症状も認められ、これら非運動症状がQOLに大きな影響を与えると考えられており、単にTRAPの運動症状をコントロールするだけでは病気をコントロールしたとはいえず、進行に伴い出現する非運動症状の治療が不可欠といえる。

PDの脳病理で特徴的な所見は、Lewy小体と呼ばれる蛋白凝集体の存在である。この蛋白の凝集体、つまり封入体は神経難病の特徴ともいえる所見であり、アルツハイマー病、ハンチントン病をはじめとするポリグルタミン病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、ピック病など多くの神経変性疾患には残存神経細

I. 総論

胞に共通して封入体形成が認められる。しかもこの封入体にはユビキチン陽性であることが多く、その点からユビキチン・プロテアソーム系やオートファジー・リソソーム系のタンパク分解系の破綻が推定されており、これら神経変性疾患を蛋白コンフォメーション異常と位置づけるのが妥当と考えられている。Lewy小体は黒質や青斑核をはじめとして視床下部、Meynert基底核、迷走神経背側核、末梢自律神経など広く認められる。病変は迷走神経背側核からの上行パターンや嗅球から扁桃体を介して上下行に病変が進展するパターン、認知症が全面で出ているレビー小体型認知症では、大脳皮質から下行に進展するパターンの3つに分類されているが必ずしも全例に当てはまるわけではない。最近では蛋白から蛋白に凝集する protein transmission の機序が提唱され、 β シート構造をとる蛋白が細胞に伝播すると本来正常な構造を呈していた蛋白がプリオン病のように変化することが推定されているが、あくまでも神経変性の進展を説明するには理にかなっていないが、その本質に関しては依然解決すべき問題があるといえる。

PDの多くは孤発性であるが、5～10%程度は明らかな遺伝歴がある家族性パーキンソン病である。この遺伝性PDの存在が、genetic-environmental interactionが主要なメカニズムと考えられている所以である。このなかでも、常染色体優性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子であり最初に報告された α -シヌクレインはLewy小体の主な構成成分であることが判明しており、家族性のみならず孤発型においても発病に関し、重要な役割を担っている可能性があると考えられている。更に α -シヌクレイン以外にPARK1～PARK18まで遺伝子座が決定しており、一部は原因遺伝子が同定されている。遺伝性PDの一覧を示す(表1)。

またゴーシェ病の原因遺伝子GBAも、PDの感受性遺伝子として同定されている。

表1 Genetic risks of Parkinson's disease

Gene Symbol	Gene Locus	Mode	Gene Name	Age at Onset	Lewy Bodies
PARK1, PARK4 (SNCA)	4q21	AD	α -synuclein	Around 40	+
PARK2	6q25.2-27	AR	parkin	<40	- (Some patients +)
PARK3	2p13	AD	?	35-89	+
PARK5	4p14	AD	UCH-L1	<50	?
PARK6	1p35-36	AR	PINK1	Around 50	?(Hetero +)
PARK7	1p36	AR	DJ-1	27-40	?
PARK8	12q12	AD	LRRK2	Around 65	+/-
PARK9	1p36	AR	ATP13A2	11-16	?
PARK10	1p32	SP	?	Late	?
PARK11	2q36-37	AD	GIGYF2	Late	?
PARK12	Xq21-q25	SP	?	Late	?
PARK13	2p12	SP	HtrA2/Omi	Late	?
PARK14	22q13.1	AR	PLA2G6	20-25	+
PARK15	22q12-q13	AR	FBX07	10-19	?
PARK16	1q32	SP	?	Late	?
PARK17	16q12	AD	VPS35	Late	-
PARK18	3q27	AD	EIF4G1	Late	+
GBA	1q21	SP	Glucocerebrosidase	52 \pm 7	+

PDの診断基準には、以下のものがある。

診断基準 (表2、表3、表4)

- 本邦では1996年に作成された旧厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班の診断基準がある (表2)。この診断基準は症状を重視している。
- 世界的には1992年Hughesらにより提唱されたUK Parkinson's Disease Society Brain Bank Criteriaが用いられることが多い (表3)。この診断基準は鑑別診断を重視している。この診断基準で問題なのは、分子生物学の発展する前に作成された診断基準であり、同一家系に3人以上PD発症者がいると

I. 総論

表2 パーキンソン病診断基準 (旧厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班1996年)

<p>(1) 自覚症状</p> <p>A: 安静時のふるえ (四肢または顎にめだつ)</p> <p>B: 動作がのろく拙劣</p> <p>C: 歩行がのろく拙劣</p> <p>(2) 神経所見</p> <p>A: 毎秒4~6回の安静時振戦</p> <p>B: 無動・寡動:</p> <p> a: 仮面様顔貌</p> <p> b: 低く単調な話し方</p> <p> c: 動作の緩徐・拙劣</p> <p> d: 姿勢変換の拙劣</p> <p>C: 歯車現象を伴う筋固縮</p> <p>D: 姿勢・歩行障害: 前傾姿勢</p> <p> a: 歩行時に手の振りが欠如</p> <p> b: 突進現象</p> <p> c: 小刻み歩行</p> <p> d: 立ち直り反射障害</p> <p>(3) 臨床検査所見</p> <p>A: 一般検査に特異的な異常はない</p> <p>B: 脳画像 (CT、MRI) に明らかな異常はない</p> <p>(4) 鑑別診断</p> <p>A: 脳血管障害のもの</p> <p>B: 薬物性のもの</p> <p>C: その他の脳変性疾患</p> <p>診断の判定</p> <p>(次の1~5のすべてを満たすものをパーキンソン病と診断する)</p> <ol style="list-style-type: none">1. 経過は進行性である。2. 自覚症状で、上記のいずれか一つ以上がみられる。3. 神経所見で、上記のいずれか一つ以上がみられる。4. 抗パーキンソン病薬による治療で、自覚症状・神経所見に明らかな改善がみられる。5. 鑑別診断で上記のいずれでもない。 <p>参考事項</p> <p>(診断上次の事項が参考になる)</p> <ol style="list-style-type: none">1. パーキンソン病では神経症状に左右差を認めることが多い。2. 深部反射の著しい亢進、バビンスキー徴候陽性、初期から高度の痴呆、急激な発症はパーキンソン病らしくない所見である。3. 脳画像所見で、著明な脳室拡大、著明な大脳萎縮、著明な脳幹萎縮、広範な白質病変などはパーキンソン病に否定的な所見である。
--

表3 UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria

<p>Step 1 パーキンソニズムの存在</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 動作緩慢 上記に加えて次の2-4のいずれか1つ 2. 筋強剛 3. 4-6Hzの静止時振戦 4. 姿勢保持不安定（視覚障害, 平衡機能障害, 小脳失調, 位置覚障害に伴う症状ではない） <p>Step 2 除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 繰り返す脳卒中により段階的に悪化するパーキンソニズム 2. 繰り返す頭部外傷 3. 明らかな脳炎の既往 4. Oculogyric crisisの合併 5. 発症時に抗精神病薬を内服 6. 2名以上の家族内発症 7. 長期にわたる症状改善 8. 3年以上経過しても症状が片側にとどまる 9. 核上性注視麻痺 10. 小脳症状の存在 11. 初期からはじまる重篤な自律神経障害 12. 初期より記憶力障害, 失語症, 失行症を伴う重度の認知症の存在 13. Babinski徴候 14. 頭部CTで脳腫瘍や交通性水頭症の存在 15. 吸収障害がないにもかかわらず高容量のL-ドパへの反応不良 16. MPTP暴露歴 <p>Step3 パーキンソン病と診断することを支持する所見(3つ以上でdefinite PDと診断する)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 発症が片側 2. 静止時振戦の存在 3. 進行性の経過 4. 発症時の症状の左右差が持続している 5. レボドパに対する良好な反応性 (70-100%) 6. 5年以上にわたるレボドパの効果持続 7. 発症から10年以上の経過

表4 修正 Hoehn-Yahr分類

<p>0度 パーキンソニズムなし</p> <p>1度 一側性パーキンソニズム</p> <p>1.5度 一側性パーキンソニズムおよび体幹障害</p> <p>2度 両側性パーキンソニズムだが平衡障害なし</p> <p>2.5度 軽度両側性パーキンソニズム及び後方突進あるが自分で立ち直れる</p> <p>3度 軽度から中等度両側性パーキンソニズムおよび平衡障害, 介助不要</p> <p>4度 高度パーキンソニズムおよび平衡障害, 歩行は介助なしで何とか可能</p> <p>5度 介助なしでは車いすまたはベッドに寝たきり, 介助でも歩行困難</p>
--

PDから除外されるということである。先に触れたように遺伝性PDの存在は重要であり、同一家系に3人以上の発症者がいるケースは少なからずあり、この点を改訂する必要がある。

- 病期分類にはHoen-Yahr分類が最も簡便で勝つ有用性が高い。最近では修正Hoen-Yahr分類（表4）が用いられる。

2) PDの病態

1980年代にMPTP誘発性パーキンソニズムの報告があり、MPTP induced parkinsonismだけでなく、PDにおいてミトコンドリア複合体I酵素活性が低下することが分かり、ミトコンドリアが病態の中心として位置づけられた。その後、MPTPの様な神経毒の存在が推定されたが、現時点で自然界に存在するPD発症を示せるような神経毒の存在は証明されていない。一方、先に触れた遺伝性PDの存在は、遺伝子の関与が大きいのを示しており、遺伝子-環境因子の相互作用により発症することが予想される。また遺伝性PDの研究から、ミトコンドリア、タンパク分解系の関与、膜輸送システムなどの関与が指摘されている。遺伝性PDの研究が、PDの病態解明に最も有効な戦略として考えられている。ここでは遺伝性PDの中で頻度の高い代表的なものとして、PARK1、PARK4 (SNCA)、PARK2 (parkin)、PARK6 (PINK1)、PARK8 (LRRK2) について解説する⁽¹⁾。

PARK1

PDの主要な病理学上の特徴的な所見としてLewy小体があげられる。 α -synucleinは、このLewy小体の主要な構成成分であり、このタンパクをコードする遺伝子SNCAは4q21-22に存在する。PDの大部分は孤発型であるが、10%程度に家族性に発症する家系が認められ、世界で最初に報告された遺伝性PDが、SNCAによる遺伝性PDである。その家族性PDの中から、最初に報告された点変異はA53Tであるが、その後A30Pが報告され、新たにSNCAの点変異は3箇所が報告されている(E46K、G51D、H50Q)。更に点変異とは異なる遺伝子コピーが重複しているduplication（二重複）とtriplication（三重複）が報告された^(1,4)。

これらSNCA遺伝子変異を呈する患者に共通する症状としては、びまん性レビー小体病(DLB; dementia with lewy bodies)に合致する病像を呈する。コピー数が多い重複型に関しては、コピー数が増える程、発症年齢は若年となり、より

重症度は上がる。具体的には、進行とともに抗パーキンソン病薬の効果が減弱し、幻覚やせん妄といった精神症状が目立つようになり、rigid-akinesia parkinsonismを呈し、歩行困難、認知機能障害が出現し、最終的には寝たきりとなる。経時的な長谷川式認知症スケール、MMSEは低下する傾向を認める。言い換えれば進行性の認知症を呈するといえる。MIBG心筋シンチグラフィでは取り込みの低下を認め、脳血流シンチでは後頭葉の血流低下、FDG-PETでも後頭葉に集積の低下を認める。Sniffin' sticksを用いた嗅覚評価では、顕著な嗅覚能力の低下を認めた。最近のデータでは、孤発型PDでも嗅覚の低下は、認知症に先行するとの報告もあり、重複家系で嗅覚の低下はこれまでのデータを支持する。これらの検査結果はいずれも臨床的にはDLBに合致するものである。さらに3倍体であるtriplicationは2倍体であるduplicationと比べ、より若年発症示す傾向にある。Iowa家系が代表的なtriplication家系であるが、20～30代で発症し、認知機能障害が顕在化する⁽¹⁴⁾。

我々が経験した症例を提示する。SNCA duplicationの本邦での同定に繋がった最初の症例であり、典型的な経過を辿っているため紹介する。常染色体優性遺伝形式を取る大家系の女性である。48歳時に右下肢の動かしにくさで発症し、脳神経内科を受診した。臨床症状からPDと診断され抗パーキンソン病薬の開始となった。当初は効果が得られており、Yahr I-II程度で良好に経過されていた。発症5年後からoff時間が増え、発症6年後から書字困難となった。経過中に一度も振戦の出現はなかった。発症7年後からうつ症状が出現するようになり、発症12年後から頻回に幻覚が出現するようになった。その際の長谷川式認知症スケールは29/30であったが、経過と共に認知症状の出現及び進行を認めた。認知症のタイプとしては、人格障害や異常行動は少なく、抑うつ的、アパシーのような様相を呈する、皮質下性認知症に類似する病像を呈するようになった。発症17年目にADLの低下、認知機能の低下があり入院となった。その際、HDSR 7/30、MMSE 8/30と認知症スケールの顕著な低下を認めるようになり、自発性の低下、意識の変容、無気力、精神緩慢といった病像を呈していた。抗パーキンソン病薬を内服している限りでは四肢に固縮を認めることはなく、意識の変容で良いときには自発的に運動は可能、低下しているときは終日臥床生活となっていた。各種検査にて上記と同様の所見を認めていた。