

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

パーキンソン病における α シヌクレインオリゴマーの脳内分布と認知機能障害への影響

研究分担者： 戸田達史
東京大学附属病院 脳神経内科

研究要旨

本年度はパーキンソン病において α シヌクレインの早期凝集体である α シヌクレインオリゴマーが脳内でどのように分布しているかを明らかにした。これまで、 α シヌクレインの晩期凝集体であるレビー関連病理がパーキンソン病の病理学的ホールマークと考えられてきた。しかし、今回の検討の結果、 α シヌクレインオリゴマーがレビー関連病理よりも早い段階から脳全体に広がっている可能性が示され、 α シヌクレイン凝集体をターゲットにした治療戦略を考えるうえでの症例選択の重要性が示唆された。

A. 研究目的

パーキンソン病 (PD) では α シヌクレイン (α SYN) 陽性の凝集体であるレビー小体やレビーニューライトといったレビー関連病理が病理学的特徴とされる。レビー関連病理は α SYN 晩期凝集体であるが、近年、 α SYN 早期凝集体である α SYN オリゴマーの神経毒性が報告されている。本研究の目的は、PD 脳における α SYN オリゴマーの脳内分布を検討し、臨床症状との相関を検討することである。

B. 研究方法

PD 8 例とコントロール 5 例の剖検脳を用いた。大脳皮質と大脳辺縁系、基底核、脳幹において、近接ライゲーションアッセイ (proximity ligation assay, PLA) を応用した α SYN-PLA 染色により α SYN オリゴマーを、リン酸化 α SYN 免疫染色によりレビー関連病理を、それぞれ検出した。さらに、認知機能障害のある PD 症例と認知機能障害のみられなかった PD 症例 (それぞれ 4 例ずつ) について、海馬のレビー関連病理と α SYN オリ

ゴマーの重症度を比較した。

(倫理面への配慮)

研究は、神戸大学医学部倫理委員会に承認を受けて実施し、すべての対象者は文書により説明を受けて同意を受けた。

C. 研究結果

レビー関連病理に比べて、 α SYN オリゴマーは脳内に広範に分布していた。PD 症例のうち 4 例では大脳皮質にレビー関連病理がみられなかったが、それらの症例においても一定量の α SYN オリゴマー蓄積が観察された。 α SYN オリゴマーとレビー関連病変には分布の違いがあり、 α SYN オリゴマーは大脳新皮質で有意に多く、レビー関連病理は脳幹で多かった。また、認知機能障害を呈した PD 症例では、認知機能障害がなかった PD 症例と比べ、海馬の α SYN オリゴマーが有意に多かったが、レビー関連病理には有意差は認められなかった。

D. 考察

本研究では、PD 患者の剖検脳を用いて、レビー関連病理と α SYN オリゴマーの脳内分布を検討した。PD 症例のうち 4 例では大

脳皮質にレビー関連病理がみられなかったが、それらの症例においても一定量の α SYN オリゴマーが認められ、 α SYN オリゴマーが早期から脳全体に分布していることがわかった。このことは α SYN を標的とした PD 治療を考えるうえで重要であり、より早期の段階から治療介入を行う必要性が示唆された。また、レビー関連病理が脳幹に多かったのに対して、大脳新皮質では α SYN オリゴマーが多くみられた。この観察結果から、早期から障害される脳領域においてはレビー関連病理の形成に伴って α SYN オリゴマーが減少に転じていることが示唆された。これまでに α SYN オリゴマーの毒性については多数の報告があったが、ヒトの臨床症状への相関はよくわかっていなかった。本研究では、認知機能障害を呈した PD 症例で海馬に多くの α SYN オリゴマー蓄積がみられ、PD の認知機能障害に α SYN オリゴマーが関与している可能性が考えられた。

E. 結論

PD において早期から脳全体に α SYN オリゴマーが分布していることが示唆された。海馬における α SYN オリゴマーが PD の認知機能障害を来している可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2022/4/1～2023/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Sekiya H, Tsuji A, Hashimoto Y, Takata M, Koga S, Nishida K, Futamura N, Kawamoto M, Kohara N, Dickson DW, Kowa H, **Toda T**. Discrepancy between distribution of alpha-synuclein oligomers and Lewy-related pathology in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2022 Sep 6;10(1):133. doi: 10.1186/s40478-022-01440-6.

2. 学会発表

1. 2022年6月, Annual Meeting of American Association of Neuropathologists, Hiroaki Sekiya, Asato Tsuji, Yuki Hashimoto, Mariko Takata, Shunsuke Koga, Katsuya Nishida, Naonobu Futamura, Itaru Funakawa, Kenji Jinnai, Michi Kawamoto, Nobuo Kohara, Hisatomo Kowa, Tatushi Toda, and Dennis W. Dickson. Distribution difference between alpha-synuclein oligomers and Lewy pathologies in Parkinson's disease brain
2. 2022年6月, International Lewy Body Dementia Conference 2022, Hiroaki Sekiya, Asato Tsuji, Yuki Hashimoto, Mariko Takata, Katsuya Nishida, Naonobu Futamura, Itaru Funakawa, Kenji Jinnai, Michi Kawamoto, Nobuo Kohara, Shunsuke Koga, Dennis W. Dickson, Hisatomo Kowa, and Tatsushi Toda. Distribution Discrepancy between alpha-synuclein oligomers and Lewy bodies in Parkinson's disease brain. 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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