

## 第5回 信州 NeuroCPC

平成23(2011)年11月29日

信州大学医学部附属病院 東病棟 9階会議室

主催：信州大学医学部 神経難病学講座・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科

### 症例1 臨床診断：パーキンソン病，肺炎

- ・司 会：森田 洋（信大・卒後臨床研修センター）
- ・臨 床 所 見：橋本隆男，佐藤宏匡（相澤病院・神経内科）
- ・剖検・病理学的診断：山ノ井一裕\*，須藤素弘，樋口佳代子（相澤病院・病理科/\*慶應大・病理学）
- ・神経病理所見：山ノ井一裕（相澤病院・病理科/慶應大・病理学）  
小柳清光（信大・神経難病学）
- ・質問/コメント：関島良樹（信大・遺伝子診療部）  
中山 淳（信大・大学院分子病理学分野）  
齊藤祐子（国立精神・神経医療研究センター病院・臨床検査部）

### 臨床所見

死亡時年齢85歳，男性。家族歴に特記なし。既往歴では数年前に脊椎圧迫骨折を受傷。200X年左上下肢優位の動きにくさが徐々に出現。同年11月横浜市の医院にてパーキンソン病と診断されて薬物治療を開始された。この頃，安静時振戦があった。以後，徐々に運動障害は悪化し，歩行障害が加わった。翌年には記憶障害を主とする認知症が出現しアルツハイマー型認知症と診断され，ドネペジルを開始された。200X+5年2月に松本市に転居となるまでADLは自立していた。同年3月初めから圧迫骨折によると思われる背部痛が増強し寝たきりになってきた。3月15日喘鳴と発熱を認め当院救急搬送となり，肺炎の診断にて神経内科に入院となった。内服薬はレボドパ100 mg/カルビドパ10 mg (100) 4T 4x，プラミペキソール (0.5) 2T 2x，ドロキシドパ (100) 2Cap 2x，ドネペジル 5 mg 1x，ピタバスタチン 1 mg 1x，ランソプラゾール 15 mg 1x。入院時現症は，体温37.5℃，血圧132/52 mmHg，脈拍85整，発作性心房細動あり，呼吸35/分，酸素飽和度95%（酸素投与10 L/min，マスク）。心雑音なし，両側呼吸音は弱い，腹部平坦，浮腫なし。神経学的所見は，意識は傾眠で問い掛けに開眼あるも発語なし，重度の認知障害あり会話はほとんど成立しなかった。項部硬直なし，瞳孔3/2 mm，対光反射+/

不明瞭，眼球運動は追視困難のため判定できず，全身に高度の寡動と固縮あり，片麻痺なし，振戦なし，腱

**第5回 信州NeuroCPC**

**症例1 臨床診断：パーキンソン病、肺炎**  
(症例：85歳、男性)

主治医：橋本 隆男（相澤病院・脳卒中・脳神経センター）  
一般病理：山ノ井一裕（相澤病院・病理科/慶應大・病理学）  
神経病理：山ノ井一裕（相澤病院・病理科/慶應大・病理学）  
小柳 清光（信大・神経難病学）  
司 会：森田 洋（信大・卒後臨床研修センター）

**症例2 臨床診断：レビー小体型認知症、肺炎**  
(症例：72歳、女性)

主治医：中村 勝哉（信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、現：諏訪赤十字病院）  
一般病理：佐野 健司（信大・臨床検査）  
神経病理：小柳 清光（信大・神経難病学）  
司 会：山崎 正志（北信総合病院・神経内科）

**特別講演：レビー小体病の病理—タンパク仮説、dual hit 仮説（外因説）の検証の試みを中心に**

演 者：齊藤 祐子（国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部）  
司 会：池田 修一（信大・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）

日時：2011年11月29日（火）午後5時から

場所：信州大学医学部附属病院 東病棟 9階会議室  
医師、学生のどなたでも参加できます。症例の光顕標本を展示しております。観察ご希望の方は下記まで予めお問い合わせ下さい。  
問い合わせ：信州大学医学部 神経難病学講座 小柳（あやな）清光  
電話：0263-37-3185（内線 5731）  
電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp  
主催：信州大学医学部 神経難病学講座・脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

図1 第5回信州NeuroCPCポスター

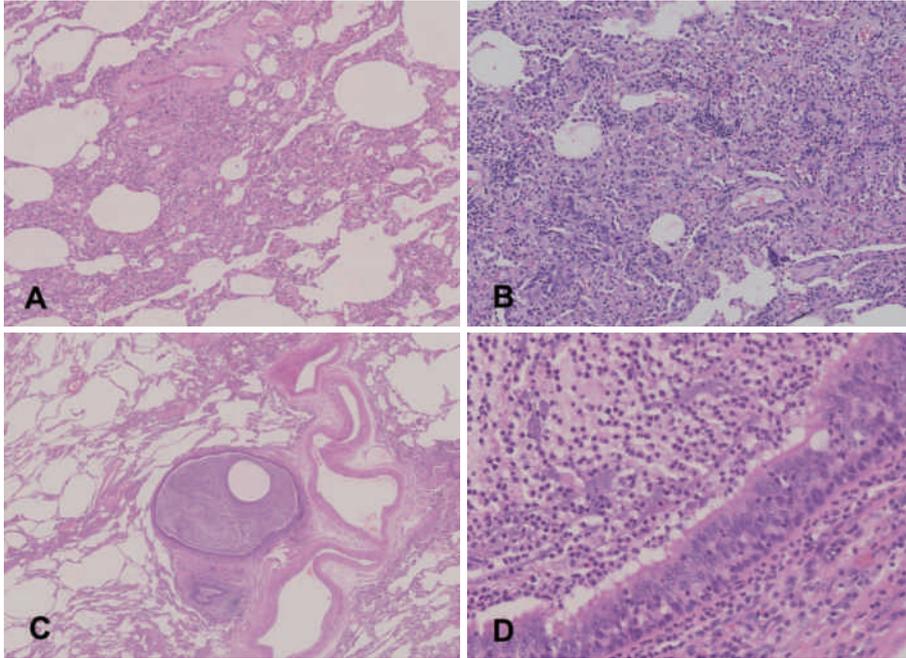


図2

A：右肺上葉。斑状に器質化巣を認める。背景では、気腫性変化を伴う。  
 B：Aの強拡大像。器質化巣は、幼弱な線維芽細胞の増生、慢性炎症細胞の浸潤で成る。  
 C：中心部に気管支を認め、内容物の充満を伴う。背景ではAと同様に気腫性変化を伴う。  
 D：Cの気管支の強拡大像。気管支内には、好中球をはじめとした急性炎症細胞の集塊を認める。気管支壁外にもわずかに炎症細胞浸潤を認める（A-D：HE染色）。

反射未検査、寝たきり状態で寝返り不能。検査所見では、WBC 6,890/ $\mu$ l, RBC 420万/ $\mu$ l, Hb 13.1 g/dl, Plt 15.9万/ $\mu$ l, TP 6.2 g/dl, Alb 3.3 g/dl, AST 39 IU/ml, ALT 27 IU/ml, LDH 375 IU/l, BUN 19.4 mg/dl, Cr 0.59 mg/dl, Na 144 mmol/l, K 3.7 mmol/l, Cl 108 mmol/l, CK 321 IU/l, BS 117 mg/dl, CRP 4.5 mg/dl, 甲状腺機能は未検査。髄液は未検査。心電図は洞調律時HR 101/分, 心房細動時HR 120/分, V4-6でST低下1 mm。心臓超音波では, Ar, Mr, Tr, FS 30.6%, EF 58.1%。胸部単純CTは, 両側下肺野に浸潤影あり, 両側胸水あり, 肺門リンパ節腫大なし。頭部MRI, CTは未検査。

入院後経過は, 重症の誤嚥性肺炎と診断し SBT/ABPC 6 g/日 div 開始。喀痰培養は口腔内常在菌のみだった。酸素化は徐々に改善し, 四肢のリハビリを開始した。パーキンソン症状に対しては, レボドパ25 mg/日の静注投与を開始し, 入院4日目から抗パーキンソン病薬を経管投与で開始した。3月26日早朝, 急に酸素化の低下, 意識障害, 下顎呼吸が出現。酸素投与で経過をみたが呼吸は徐々に弱くなりほぼ同時に呼吸停止, 心停止となり10時25分永眠された。ご家族の承諾を得て病理解剖を行った。

**検索希望事項**

1. 死亡原因
2. パーキンソン病かどうか（進行の早いパーキンソン

ン症状+認知症)

**剖検・病理学的診断**

身長162 cm, 体重56 kgの男性屍。項部硬直あり。下顎硬直なし。その他, 体表では目立った所見は認めない。体幹部の剖検では, 気管支内に膿性痰を多量に認めた。ただし, 気道内に異物の嵌頓は認めなかった。大動脈の腸骨動脈分岐部を中心に硬化が目立った。精巣は両側ともに萎縮していた(4; 4 g)。脳重量は1,300 g。頭蓋内に出血はなく, 脳ヘルニアは明らかでなかった。他, 肉眼的には, 死因を一義的に説明しうる病変は明らかでなかった。組織学的には, 肺では, 汎小葉中心性の気腫性変化を認め, その中に器質化巣を散在性に認めた(図2A, B)。異物巨細胞の存在は明らかでなかった。気管支内では, 膿瘍を多数認め(図2C, D), 剖検時に認めた膿性痰の所見と一致した。大動脈では粥状硬化症が確認された。精巣では, 精細管の高度の萎縮, 造精機能の著明な低下を認めた。肝, 消化管などの諸臓器においてうっ血を認めた。膵臓では, 一部で膵管上皮の増生を認め, pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) -1Bに相当する所見と判断した。以上より, 本例の直接死因は, もともと肺気腫があり呼吸機能が低かった上に, 繰り返す巣状肺炎でさらに機能が低下し, 最終的に, 寝たきり状態による膿性痰の排出困難により末梢気道の一部が閉塞し, 致死的な呼吸不全に陥ったと考えた。

(主診断) パーキンソン病 (解剖時, 脳1,300 g)

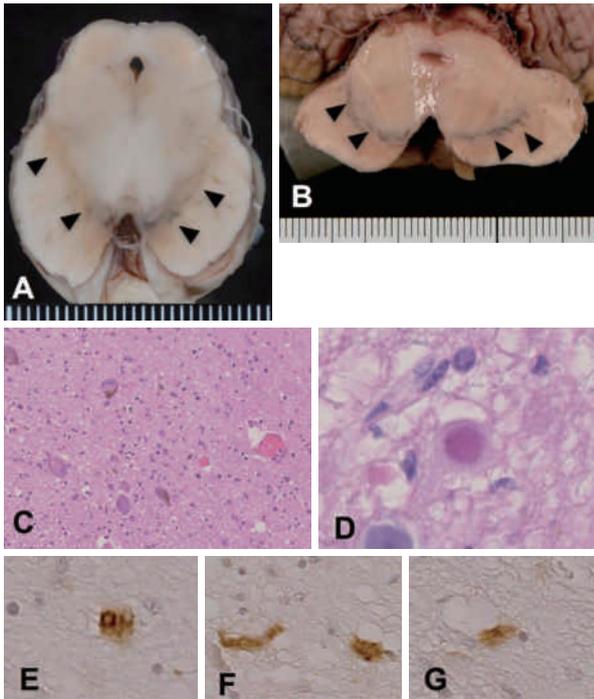


図3 A：本症例の黒質の著明な脱色（黒三角）。B：正常例の中脳。黒質の色調は保たれている（黒三角）。C：本症例の黒質では神経細胞が脱落し、メラニン含有神経細胞がわずかに認められる。グリオシスが見られる。D：黒質のハローを伴うレビー小体（HE染色）。E-G：黒質のリン酸化 $\alpha$ -synuclein免疫染色，E：レビー小体のハローの輪郭に強い陽性像。F：神経突起内にも陽性像（レビー neurite）を認める。G：神経細胞か軸索か不明な陽性像も多数認められる。

（副診断）1. 器質化肺炎+肺気腫（220 g；320 g），  
2. 諸臓器のうっ血，3. 大動脈粥状硬化，4. 精巣萎縮（4；4 g），5. Pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) -1B（62 g）

#### 神経病理所見

検索の対象は固定後の大脳，小脳，脳幹，および大脳円蓋部を覆う硬膜の一部，下垂体である。

**肉眼所見：**固定後脳重量は1,305 g。大脳はほぼ左右対称性で，前頭葉と側頭葉は明瞭に分別できた。側頭葉は両側ともに萎縮。大脳と小脳の大きさの比率はほぼ正常で，小脳の形成異常や小脳溝の拡大は認められなかった。橋・延髄の大きさと膨らみも正常に認められた。

大脳に厚さ7-10 mmの連続冠状断，小脳虫部と右半球には矢状断，脳幹と小脳左半球には横断を加えた。大脳の剖面では，側脳室の右側に軽度，左側に中等度の拡大が認められた。左側頭葉の内側部分の皮質の厚

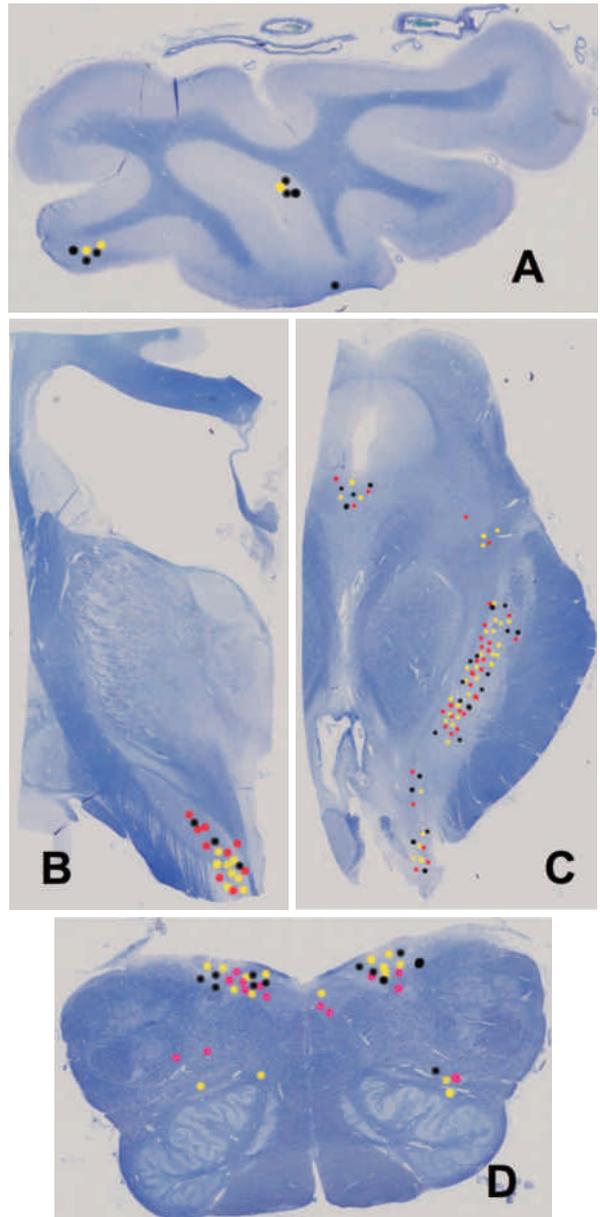


図4 右側頭葉前部の冠状断面（A），左視床下核を含む冠状断面（B），左中脳横断面（C），延髄横断面（D）のKB染色ルーペ像上に，レビー小体（黄色丸印），レビー neurite（赤色丸印），正体不明な $\alpha$ -synuclein 陽性像（黒色丸印）を mapping した。黒質（B，C），延髄の迷走神経背側核，前庭神経核（D）などでレビー小体を含むリン酸化 $\alpha$ -synuclein 陽性構造を認める。一方，大脳皮質ではリン酸化 $\alpha$ -synuclein 陽性構造は少数（A）。

さがやや薄く，海馬傍回では白質・皮質の境界が不鮮明であった。前頭葉・頭頂葉・後頭葉においては皮質の厚さに異常は認められなかった。基底核および視床・視床下核は明瞭に分別可能で，形状・色調・大きさに異常は認められなかった。脳梁の厚さに異常なく，

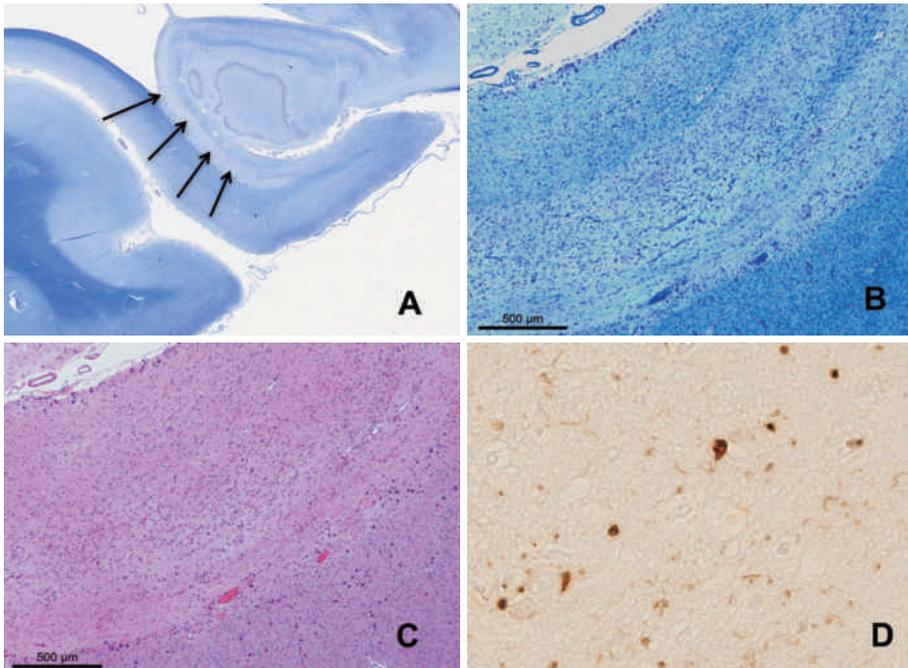


図5 A, B:海馬支脚を中心とした神経細胞脱落 (A矢印, KB染色)。C:海馬支脚にはグリオシスを認める (HE染色)。D:側頭葉皮質には、リン酸化TDP43陽性神経細胞内封入体とスレッドを認める (リン酸化TDP43免疫染色)。

色調の変化は認められなかった。小脳虫部の矢状断では、前部の小脳回に軽度の萎縮が認められた。歯状核の形状や色調に異常は見られなかった。黒質、青班核では著明な脱色を認めた (図3A)。中脳・橋・延髄に萎縮は認めなかった。

**組織学的所見:** 黒質および青班核においてメラニン含有神経細胞の中等度～高度の脱落とレビー小体, pale body, free melanin, グリオシスを認めた (図3C, D)。HE染色で認められるレビー小体は、これらの部以外では橋脚間被蓋核, 迷走神経背側核, マイネルト核などに認められた。リン酸化  $\alpha$ -synuclein 免疫染色では、多数のレビー小体やレビー neurite が上記箇所および脳幹で広範に認められた (図3E-G, 4A-D)。大脳皮質では少数の皮質型レビー小体が見られた。また、左側頭葉では支脚を中心としてCA1, 海馬傍回を侵す神経細胞脱落が見られ、右側頭葉では支脚に神経細胞脱落が見られた (図5A-C)。リン酸化TDP-43免疫染色では、歯状回顆粒細胞, 海馬傍回, 側頭葉新皮質に多数の神経細胞内封入体とスレッドが認められた (図5D)。一方、下位運動ニューロンでは、三叉神経運動路核, 舌下神経核が観察されたが、神経細胞脱落やブニナ小体, スケイン封入体, TDP-43陽性封入体, スフェロイド, クロマトリーシスは見られなかった。アミロイド免疫染色陽性の老人斑が少数, AT-8陽性の神経原線維変化と pretangle が少数, 大脳皮質などで見られた。線条体では血管周囲腔の拡大

による état criblé がみられ、同部位では脳動脈硬化を認めた。

#### 神経病理所見のまとめ

1. パーキンソン病
2. 前頭側頭葉変性症 (軽度, 固定後脳重1,305 g: リン酸化 TDP-43陽性封入体多数)
3. 加齢性変化 (軽度: 老人斑, 神経原線維変化少数)

#### 神経病理学的考察

本症例では、黒質、青班核のメラニン産生細胞の著明な低下、周囲のグリオシス、さらに同部位およびマイネルト核、橋脚間被蓋核、迷走神経背側核などにレビー小体が多数みられたが大脳皮質では少数であり、パーキンソン病の所見であった。臨床的に認められた認知症の原因に関連し、両側側頭葉の萎縮、海馬支脚を中心とした高度の神経細胞脱落、グリオシスが目立ち、免疫組織学的に側頭葉新皮質、海馬傍回を中心とし、前頭葉、脳幹にも神経細胞内のリン酸化TDP-43陽性封入体とスレッドを多数認めた。Sampathuら (Kwong et al.: TDP-43 proteinopathy: the neuropathology underlying major forms of sporadic and familial frontotemporal lobar degeneration and motor neuron disease, *Acta Neuropathol.*, 114: 63-70, 2007) の分類では、タイプ2主体で、場所によってタイプ1が混在した所見であった。下位運動ニューロンには筋萎縮性側索硬化症 (ALS) を示唆する所

見が見られないことから、ALS-D（認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症）は考えにくく、前側頭葉変性症（FTLD）の合併と考えられた。神経原性変化や老人斑は少数で、脳動脈硬化所見は軽度であった。

## 討 論

### 臨床所見について

関島：認知症症状では、例えば幻覚、記憶力障害や抑鬱症状は、ありましたか。

橋本：入院経過中に会話可能な時期があり、幻覚、妄想という感じはありませんでした。前医のお話では「物忘れ、記憶力低下があったので認知症と診断しました」というお答えでした。

森田：本症例は、5年間経過のパーキンソニズムを呈し、L-ドーパの有効性は不明ですが歩行可能な状態でした。また詳細不明ですが、早期から記憶力低下があり、幻覚、行動異常を認めない何らかの認知症が存在した患者さんで、圧迫骨折をきっかけに歩けなくなった、とまとめられると思います。問題点は、パーキンソニズムの原因がパーキンソン病でよいのか、認知症の原因が、認知症を伴うパーキンソン病（Parkinson's disease with dementia：PDD）なのか、アルツハイマー病（AD）などの他の認知症疾患の合併なのか、という点だと思います。

### 剖検・一般病理学的所見について

中山：パーキンソン病ではしばしば消化管、特に食道の神経節にレビー小体が見られると思いますが、この方の場合はどうでしたか。

山ノ井：食道にはレビー小体は明らかではありませんでした。

### 神経病理所見について

森田：TDP-43の分布は限局性だったでしょうか、広

範にあったのでしょうか。

小柳：側頭葉に多数、前頭葉にも認められました。また脳幹にも少数ですが見られました。

森田：前頭側頭葉変性症（FTLD）というには脳萎縮が限局していました。ADと言うには海馬が保たれていたようですし、この例はパーキンソン病+早期のFTLDと見なせるのでしょうか。

山ノ井：リン酸化 TDP-43陽性封入体の出現部位や頻度、神経細胞脱落と脳萎縮の程度から FTLD の早期例と考えました。

小柳：本症例では、リン酸化 TDP-43の蓄積は側頭葉歯状回顆粒細胞に多く、海馬傍回にもあって、神経細胞胞体内の封入体とニューロピルには細長いスレッド状のものがみられ、Sampathuら（2007）の分類でいえば、タイプ2が主体で、場所によってはタイプ1が混在した所見でした。下位運動ニューロンでは舌下神経核と三叉神経運動路核が観察出来ましたが、神経細胞脱落は見られず、スケイン封入体、リン酸化 TDP-43封入体、プニナ小体は認められず、クロマトリーシスもなく、ALSの合併は考えにくい所見です。本例では脊髄が剖検されていませので、脊髄の所見を観察できませんが、ALS-D（認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症）ではなく、前頭側頭葉変性症（FTLD）の合併、と捉えるべき症例と考えました。

森田：筋萎縮はなかったのですか。

橋本：ALSで見られるような筋萎縮はありませんでした。

齊藤：舌下神経核に全く所見がなくて保たれる ALS は見たことがないので、小柳先生のおっしゃる通りだと思います。

## 症例2 臨床診断：レビー小体型認知症，肺炎

- ・ 司 会：山崎正志（北信総合病院・神経内科）
- ・ 臨床所見：中村勝哉\*，永松清志郎，池田修一（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科，  
\*現：諏訪赤十字病院）
- ・ 剖検・病理学的診断：佐野健司（信大・臨床検査部）
- ・ 神経病理所見：小柳清光（信大・神経難病学）
- ・ 質問/コメント：矢彦沢裕之（長野赤十字病院・神経内科）  
齊藤祐子（国立精神・神経医療研究センター病院・臨床検査部）  
関島良樹（信大・遺伝子診療部）  
中村昭則（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）  
高 昌星（信大・生体情報検査学）  
池田修一（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）  
橋本隆男（相澤病院・神経内科）  
森田 洋（信大・卒後臨床研修センター）

### 臨床所見

症例は死亡時72歳女性。家族歴に特記すべきことなし。既往歴は69歳時に子宮筋腫，胃癌（幽門側部分切除術）。X年2月頃から転倒しやすくなり，以後歩行障害は進行した。同年8月には家事が不自由になるなど認知機能障害を疑う症状があり，9月に近医を受診。パーキンソン病が疑われL-DOPA製剤を投与されたが改善なし。12月頃より「人が見える」など幻視が出現。X+1年1月には家人が認知症に気づき，独歩不能となった。同年4月精査加療目的で当科入院。

入院時現症は，腹部に手術痕を認める。神経学的所見は，意識清明。垂直方向に眼球運動制限。myerson徴候陽性。舌萎縮なし。構音・嚥下障害なし。徒手筋力テストは上肢4/4，下肢4/4，深部腱反射上肢↑/↑，下肢↑/↑。独歩不能，後方突進現象あり。小脳失調なし。排尿困難および便秘あり。検査所見は，血算，生化学で異常なし。腫瘍マーカーでCA19-9 28.3 IU/l。髄液所見は，外見は水様透明，細胞数正常（0/3 μl），蛋白正常（38 mg/dl），糖正常（77 mg/dl），総タウ蛋白上昇（540 pg/ml（正常0-199 pg/ml以下））。改定長谷川式簡易知能評価スケールで15/30点。腹部造影CTでは脾頭部および尾部に嚢胞性腫瘍あり。頭部MRIは前頭葉および側頭葉内側面の萎縮を認めたが，中脳・橋の萎縮はそれと比して軽度であった（図6A-J）。脳血流シンチ（<sup>123</sup>I-IMP）では前頭側頭および脳幹部に血流低下を認めた（図6K）。MIBG心筋シンチでH/M=1.45（early），1.29（delayed）と著明に低下していた。

頭部画像所見や，早期より錐体路障害を認めた点は非典型的と考えたが，歩行障害の発症1年以内に幻視を伴う認知症が出現した経過，L-DOPA無効のパーキンソニズム，自律神経障害の存在，MIBG心筋シンチでH/M比の著しい低下を認めた点より本例をレビー小体型認知症（DLB）と診断し経過観察した。X+2年8月には歩行不能となり，胃瘻が造設された。X+3年からは感染症を繰り返し，同年6月誤嚥性肺炎にて全経過40カ月で永眠。ご家族の了承を得て病理解剖を行った。

### 検索希望事項

1. 神経病理学的診断
2. 併存する神経変性疾患の有無
3. 脾腫瘍の病理学的診断

### 剖検・病理学的診断

- （主病変）胃癌幽門側切除後状態（2005年），再発なし  
（関連病変）1. 高度の痩せ（148 cm，24.5 kg），2. 諸臓器の萎縮（心：215 g，肝：465 g，腎：左右とも95 gなど），3. 気管支肺炎  
（偶発病変）1. 動脈硬化症（冠状動脈，大動脈），2. 脾管内乳頭粘液腺腫

### 神経病理所見

脳は全体として小型であり，視床，中脳，橋が萎縮していた（図7A，B）。黒質と青斑核は著明に脱色し（図7B），黒質では強度の，青斑核では中等度の神経細胞脱落が見られ，少数のレビー小体を認めた（図7C-E）。α-synuclein免疫染色では，より多数のレビー

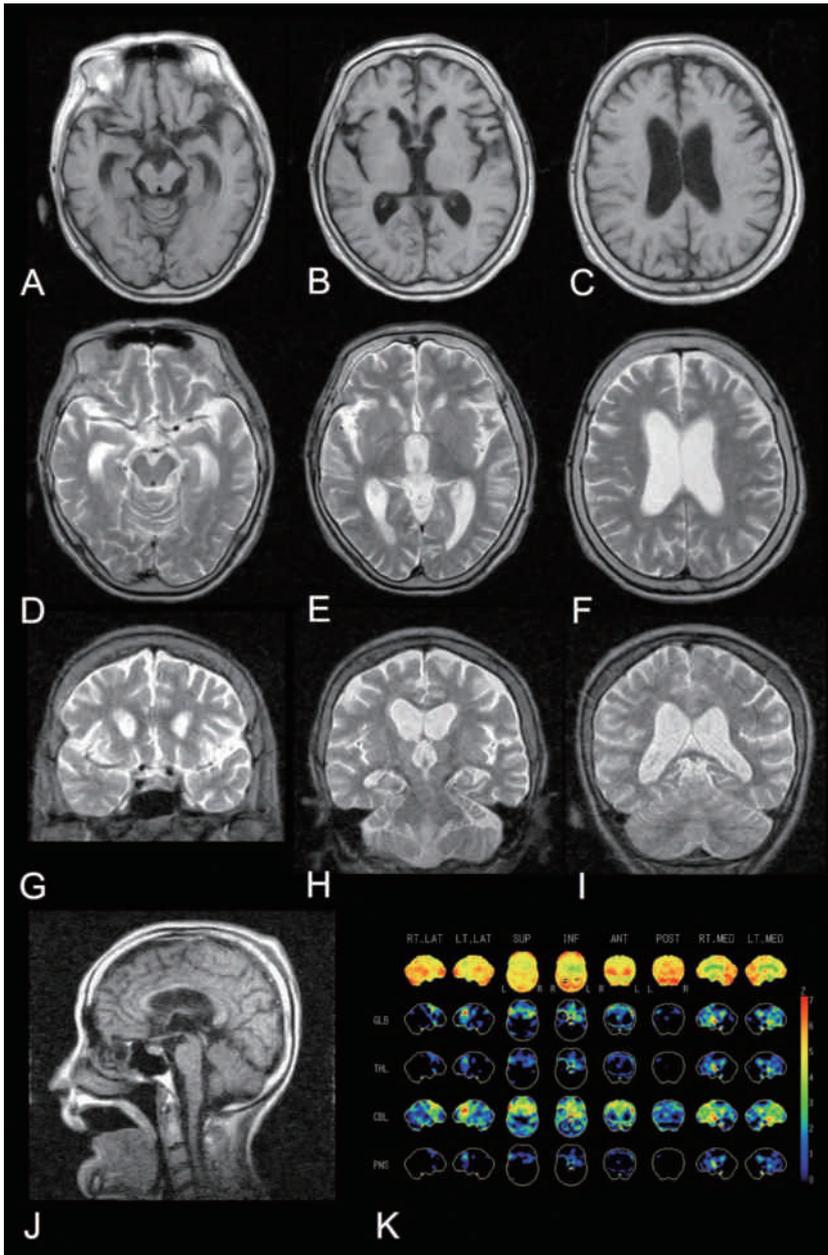


図6 症例2。  
 A-I：入院時MRI。  
 A-C：T1強調像（水平断）。  
 D-F：T2強調像（水平断）。  
 G-I：T2強調像冠状断。  
 J：T1強調像矢状断。  
 K：脳血流シンチ（<sup>123</sup>I-IMP）。

小体やレビー neurite が上記箇所および中脳被蓋，迷走神経背側核，延髄網様体で広範に認められた。大脳皮質ではレビー小体は少数しか認められなかった。

一方，黒質と青斑核，橋核，脳幹網様体，小脳歯状核には極めて多数のリン酸化タウ陽性構造物（神経原線維変化，pretangle，thread）が認められた（図7F）。黒質では foamy spheroid body も多数見られた（図7G）。大脳では視床下核と淡蒼球で神経細胞脱落が見られ，リン酸化タウ陽性構造物は，これらの部位と線条体の大型神経細胞で認められた。被殻背側部で tufted astrocyte が見られた（図7H）。小脳歯状核に grumose 変性は見られない。

大脳皮質では，アンモン角と嗅内野皮質に比較的多数のリン酸化タウ陽性構造物が見られ，Braak stage II に一致した。CA1 に顆粒空胞変性が認められた。老人斑は側頭葉などで少数見られた。一方，白質にはタウ陽性構造物は少数で，大脳皮質に ballooned neuron は目立たず，astrocytic plaque は見られない。中大脳動脈で軽度の脳動脈硬化を認めた。

#### 神経病理所見のまとめ

1. パーキンソン病
2. 進行性核上性麻痺（固定後脳重1,170 g）
3. 脳加齢性変化（神経原線維変化：Braak stage：II，老人斑少数）

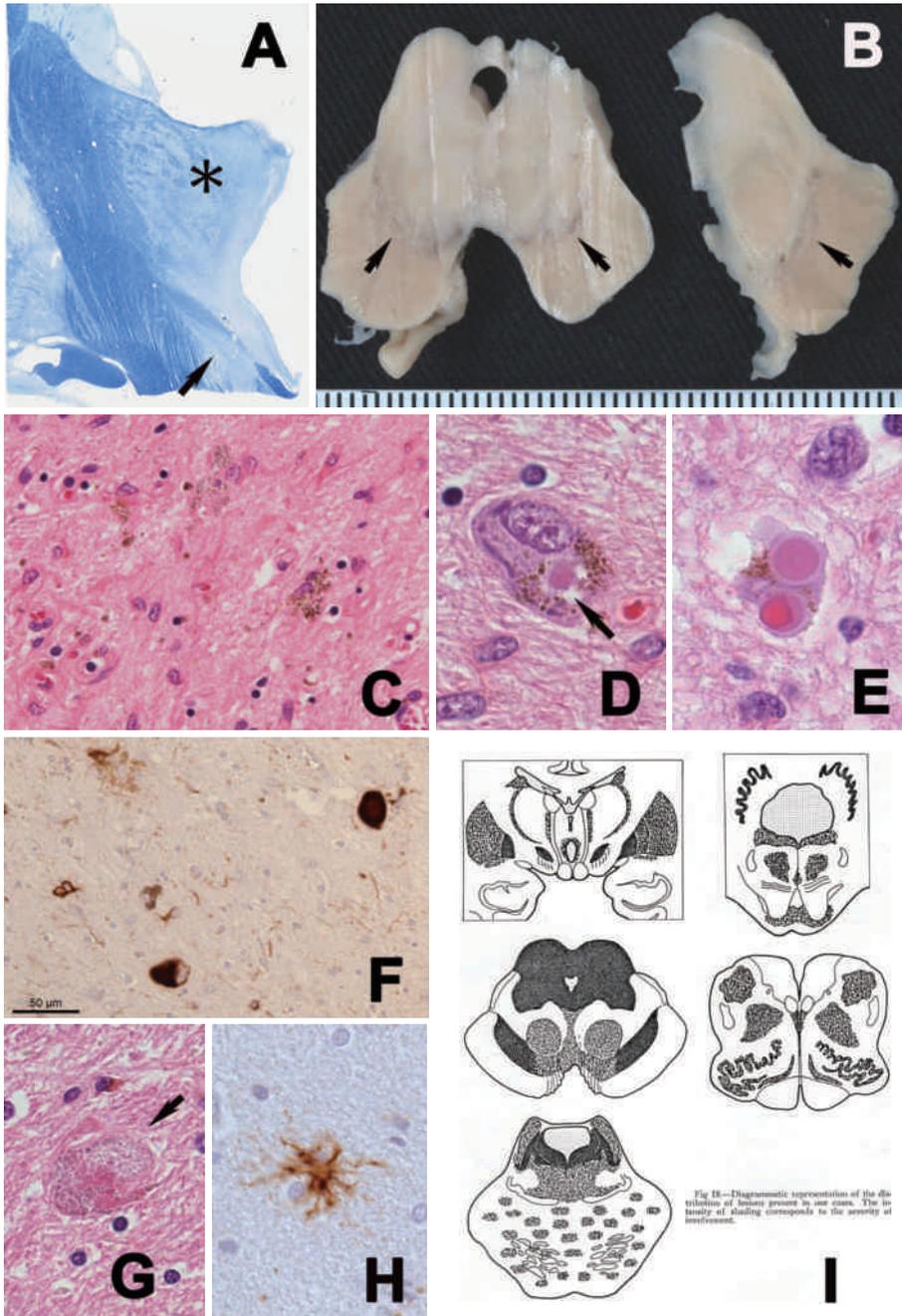


図7 A：視床(\*)と視床下核(矢印)の萎縮(KB染色)。B：中脳全体の萎縮と、黒質の極めて強い脱色と萎縮(矢印)。C：黒質の神経細胞脱落とフリーメラニン、グリオシス。D：黒質メラニン含有細胞のレビー小体(矢印)。E：青斑核のレビー小体(C-E：HE染色)。F：黒質の神経原線維変化(リン酸化タウ免疫染色)。G：黒質のfoamy spheroid body(矢印)(HE染色)。H：被殻のtufted astrocyte(リン酸化タウ免疫染色)。I：進行性核上性麻痺の病変分布(Steele, et al.: Progressive supranuclear palsy, *Arch Neurol*, 10; 333-359, 1964)。

神経病理学的考察

1. レビー小体とレビー neurite は脳幹に多数見られたが大脳皮質には少なく、パーキンソン病に一致する所見である。レビー小体型認知症とは診断出来ない。
2. 脳幹と視床下核、淡蒼球、視床などにおけるリン酸化タウ陽性構造物の出現と、視床下核、淡蒼球の神経細胞脱落、foamy spheroid body, tufted astrocyte から、進行性核上性麻痺 (PSP) と診断される (Steele et al.: Progressive supranuclear

palsy, *Arch Neurol*, 10; 333-359, 1964) (図7 I)。

討 論

臨床所見について

小柳：本症例の脳血流シンチグラフィ (SPECT) の前頭葉の血流低下は、レビー小体型認知症 (DLB) では通常認められない所見でしょうか。

中村 (勝)：DLB では、後頭葉優位に血流低下がみられるのが典型的で、前頭葉および側頭葉優位の血流低下は非典型的です。

山崎：DLB で後頭葉の血流低下を示さない症例もあ

と思います。

矢彦沢：報告によっては、前頭葉が萎縮する DLB 症例もあるようですが、そのような例で前頭葉症状があるのか興味があります。この症例は脳血流シンチグラフィで前頭葉の機能低下が疑われていますが神経心理検査はされていますか。

中村（勝）：入院時にアキネジアが強くて、神経心理学的な検査は長谷川式が精一杯でした。

齊藤：剖検所見と臨床の機能画像から、後頭葉が落ちる症例は DLB であることが確かなのですが、後頭葉が落ちない DLB の症例もたくさんあります。形態画像では、脳幹の矢状断が我々は有効だと思っています。多系統萎縮症 (MSA) では中脳被蓋部と橋の面積比が上がりますが、進行性核上性麻痺 (PSP) では下がり、パーキンソン病と DLB では正常と変わらないということが報告されています (Oba H, et al., *Neurology*, 2005)。

小柳：本症例の MRI 所見で、側脳室と第3脳室が拡大し、視床が萎縮して見えます。これらは病理所見と瓜二つに思えるのですが、DLB で視床が萎縮することはあるのでしょうか。

中村（勝）：視床が画像上萎縮しているとは考えていませんでした。DLB に定型的な画像所見はないと思いますが、本症例では大脳に多少左右差があり前頭側頭葉が萎縮していますので、前頭側頭葉変性症 (FTLD) を鑑別する必要があると思いました。

関島：鑑別診断では、早い経過、バビンスキー陽性、画像で若干脳幹がやせて見えること、声帯の動きが悪いことなど、多系統萎縮症 (MSA) の所見もあるかと思いました。画像で橋の十字架サインや萎縮はどうでしたか。

中村（昭）：私も MSA を考えたくなるのですが、脳幹の血流低下が SPECT で認められていますね。脳幹がやせている MRI 所見はありましたか。

中村（勝）：放射線科のコメントは「脳幹では、中脳・橋に萎縮があるが、比較的軽度」ということであり、橋の十字架サインや被殻外側の高信号など、MSA に特徴的な画像所見はありませんでした。

中村（昭）：病的反射も出ていますし反射も亢進していますが、その責任病巣としてはどこが考えられますか。

中村（勝）：その所見からは MSA が考えられると思います。当時の主治医が DLB を臨床診断に入れたのは、MIBG 心筋シンチグラフィで H/M 比が著減

していたからだと思います。MSA も否定できなかったので剖検をお願いしました。

小柳：本症例の髄液中タウの上昇は、DLB では通常認められない所見なのでしょうか。

中村（勝）：DLB では通常、髄液中タウ蛋白上昇は見られません。しかし DLB で稀に上昇することはあるようです。DLB だから上がるのか、DLB に AD が合併しているから上昇するのか、意見が分かれています。この症例では、 $A\beta$  は測っていません。

齊藤：タウが高くて  $A\beta$  が低いとアルツハイマー病、タウが少し高いとタウオパチーと考えられます。DLB では、アルツハイマー病を合併していないかぎりタウは上がりません。また DLB のコモンプォームのときに  $A\beta$  が若干下がる傾向が報告されています。

#### 神経病理所見について

高：この症例はパーキンソン病+PSP という、二重の疾患ということでしょうか。一元的に捉えることは出来ないのですか。

小柳：この症例の神経病理学的所見を一元的に説明は出来ないと思います。病変として明確で強いのは PSP です。しかしこの症例には、パーキンソン病と診断出来る程度のレビー小体が出現しています。この  $\alpha$ -synuclein は、PSP に引っ張られて二次的に登場してきた、と考えるより、PSP のタウはタウで出てきたし、パーキンソン病の  $\alpha$ -synuclein は  $\alpha$ -synuclein で出てきたと考えるのが妥当と思いました。

齊藤：以前高齢者の専門病院の剖検例を検索していましたが、それらの症例ではデュアルパソロジー（疾患の合併）が多く見られました。パーキンソン病に病理学的診断基準があり、PSP にも診断基準があり、AD に関してもあるので、全ての所見を網羅的に検索して一定水準に達したものはその病名を付けます。パーキンソン病のレビー小体が少ししか見えていないものに関しては PSP と診断し、付随所見としてレビー小体がある、と記載していました。PSP は蛋白が蛋白を呼ぶ、と言われ、レビー小体が伴いやすいと言われています。平均80歳の高齢者の20~30%にレビー小体病理が出てくるのですが、PSP ですと、一般高齢者の群と比べてもう少し頻度が高くなり、パーキンソン病やレビー小体型認知症などが合併している症例もあります。この症例ではレビー小体が皮質にまでも広がり、末梢・自律神経系にもありますので、パーキンソン病があり PSP もある「合併」と考えざるを得ない症例だと思います。

池田：本症例は黒質のグリオシスが非常に強いことから、黒質の変化の主体はレビー小体形成病（パーキンソン病/DLB）ではなく、PSP 病変としての神経原線維変化と神経細胞脱落、という理解でいいでしょうか。黒質の脱色・色素消失（depigmentation）が明らかですが、PSP の黒質はそれほど強い脱色と色素細胞の脱落を起こすのですか。

小柳：亡くなった時点で、黒質で優勢なのは PSP 病変です。その結果としての強い黒質神経細胞脱落や神経原線維変化、グリオシス、foamy spheroid body が見られます。私は10数年前に PSP と皮質基底核変性症（CBD）、グアム島の Parkinson-dementia complex（PDC）などで黒質の神経細胞を数えアメリカ神経病理学会で報告しました。黒質神経細胞が最も強く脱落していたのは PSP とグアム島の PDC です（Oyanagi K, et al.: Substantia nigra in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, and parkinsonism-dementia complex of Guam: specific pathological features. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 60; 393-402, 2001）。

池田：この症例では、芯を持つ定型老人斑は少ないので、それは主たる変化ではなく、合併したものとみなしてよいでしょうか。脳の加齢性変化は、 $\alpha$ シヌクレイノパチー、タウオパチー、 $\beta$ アミロイドパチーの3つがどこかでスタートしていて、その優勢さで病巣が形成される、と考えてもよいでしょうか。

小柳：この3つの蛋白は仲良しですね。加齢によって $\beta$ アミロイドが溜まり、タウも出てくる、 $\alpha$ -synuclein も出やすい。これらの中で優勢なものがあれば、アルツハイマー病とか、タウオパチーやパーキンソン病を発病する、ということだと思います。

橋本：大脳皮質の障害は病理学的には高度ではないという見解でしょうか。この方の認知機能低下の病理学的な成因というのはどのようにお考えでしょうか。

小柳：形態と機能がどこまで関連しているかというご質問かと思いますが、この症例では大脳皮質の障害はそれほど強くないと思います。一つ言えるのは脳重が1,170gで、軽度ですがびまん性の萎縮によることが考えられます。更に視床の可能性があるかと思いました。

森田：この症例では病初期から錐体路徴候が目立っていましたが、錐体路徴候をきたす病理はどこにあったと考えられるのでしょうか。

小柳：脳幹までの錐体路は萎縮はしていましたが、はっきりした変性は見られませんでした。

山崎：では主治医の中村先生から、全体を振り返って何かありますでしょうか。

中村（勝）：非常に勉強になりました。ありがとうございました。本症例の臨床診断で一番引っ張られたのは MIBG 心筋シンチが発症早期からかなり落ちていたことです。末梢交感神経の脱落を示唆する所見と思いますが、普通の人のパーキンソン病の人が1年弱位の段階で見られる H/M 比よりも著しく低下していた点が DLB をかなり強く示唆する所見でしたので、そう診断しました。

山崎：神経内科の臨床では、パーキンソン症状と認知症症状の合併した症例を日常多く経験し、臨床医として非常に頭を悩まされていることが多い疾患です。今回は、臨床検査での矛盾点がタウオパチーとシヌクレイノパチーの合併として明確になり、明快に理解できるようになった感じがありました。

### 特別講演：レビー小体病の病理-タンパク癌仮説, dual hit 仮説（外因説）の検証の試みを中心に

国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部 齊藤祐子  
司会：池田修一（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）

本講演では中枢神経系、および末梢自律神経系におけるレビー小体・レビー突起の基本病理と、高感度免疫染色による病理について概説し、パーキンソン病が全身病であることを示す（図8）。

また近年、レビー小体病理は一個体において病変が進展するという説が出た。本講演ではレビー小体病理

の進展について、Braak らが提唱する末梢自律神経系からの伸展、あるいは嗅粘膜からの侵入という、二重攻撃説（dual hit hypothesis）についてふれる。

#### 1. 高感度免疫染色による病理

パーキンソン病（以下 PD）にレビー小体が出現することは1912年にはじめて記載された。黒質や青斑核

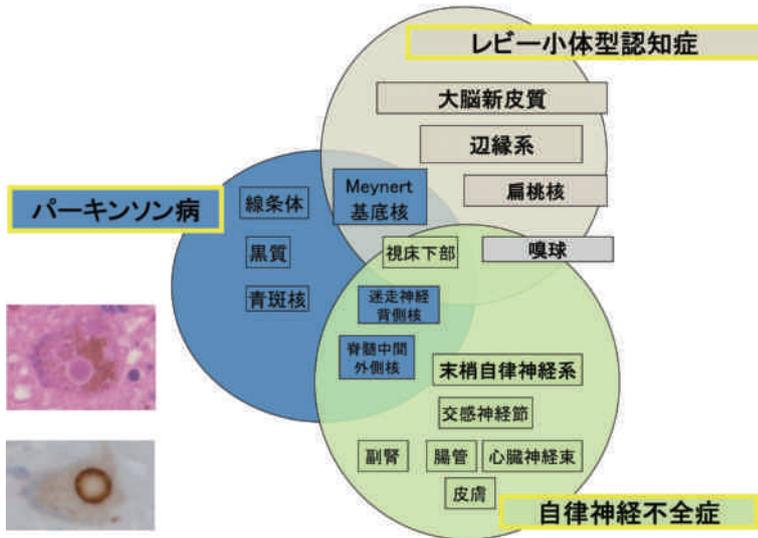


図8 レビー小体病（以下LBD）の障害部位の模式図。レビー小体病はレビー小体（左下）の出現に関連した神経変性を原因とする疾患の総称である。レビー小体はHE染色でハローを伴う好酸性の神経細胞内円形封入体で、抗リン酸化 $\alpha$ -synuclein抗体で最高の感度・特異度で検出される。パーキンソン病は、黒質線条体型を、レビー小体型認知症は大脳新皮質・辺縁系に病変の首座を有する疾患である。自律神経不全症については末梢自律神経系にレビー小体病体病理がみられる。病理解剖時には3疾患は病変の強弱は残るが、ほぼ同様の部位が全般に障害されている。

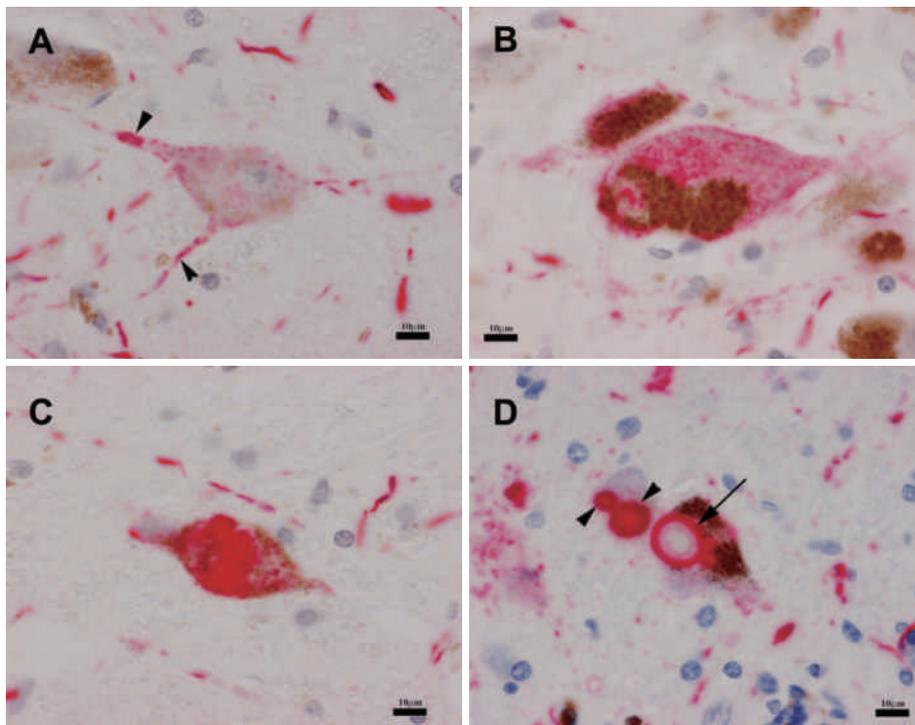


図9 黒質のレビー小体病理。リン酸化 $\alpha$ -synuclein抗体 (paSyn) 免疫染色。アルカリフォスファターゼ赤で発色。(bar=10ミクロン)。始めに突起(矢頭)に異常にリン酸化された $\alpha$ -synucleinが沈着し(A),その後神経細胞体内に淡く染色性を認めるようになり(B),凝集する(C)。これはHE染色におけるpale小体に一致する段階と考えられる。さらにHE染色でhaloを持ったレビー小体の段階(矢頭および矢印)になると思われる(D)。

などの脳幹に出現する脳幹型に対する命名であったが、その後小阪らは、皮質型レビー小体を見だし、び慢性レビー小体病を報告した<sup>1)</sup>。次いでレビー小体が抗ユビキチン抗体免疫染色で陽性であることが報告され<sup>2)</sup>、さらにレビー小体の主要な構成蛋白が $\alpha$ -synucleinであることが発見された。これにより、特異度の高い免疫染色が可能となった<sup>3)</sup>。しかし正常に存在する $\alpha$ -synucleinも染色されるため、判断に注意を要した。その後、レビー小体内で、 $\alpha$ -synucleinがリン酸化され、異常に蓄積していることが明らかとなっ

た<sup>4)</sup>。そして、抗リン酸化 $\alpha$ -synuclein（以下paSyn）抗体免疫染色（図9）により、レビー小体の病理に新しい展開がもたらされた<sup>5)</sup>。

## 2. 中枢神経系における種々のレビー小体病理

### 2. 1. 脳幹・脊髄

脳幹では黒質、青斑核、縫線核に典型的なレビー小体出現する。迷走神経背側運動核はpaSyn免疫染色により特徴的な陽性所見を確認しやすい。脊髄では胸髄の中間外側核に加え、抗paSyn抗体免疫染色ではさらに前根内陽性所見も確認され、自律神経症状と

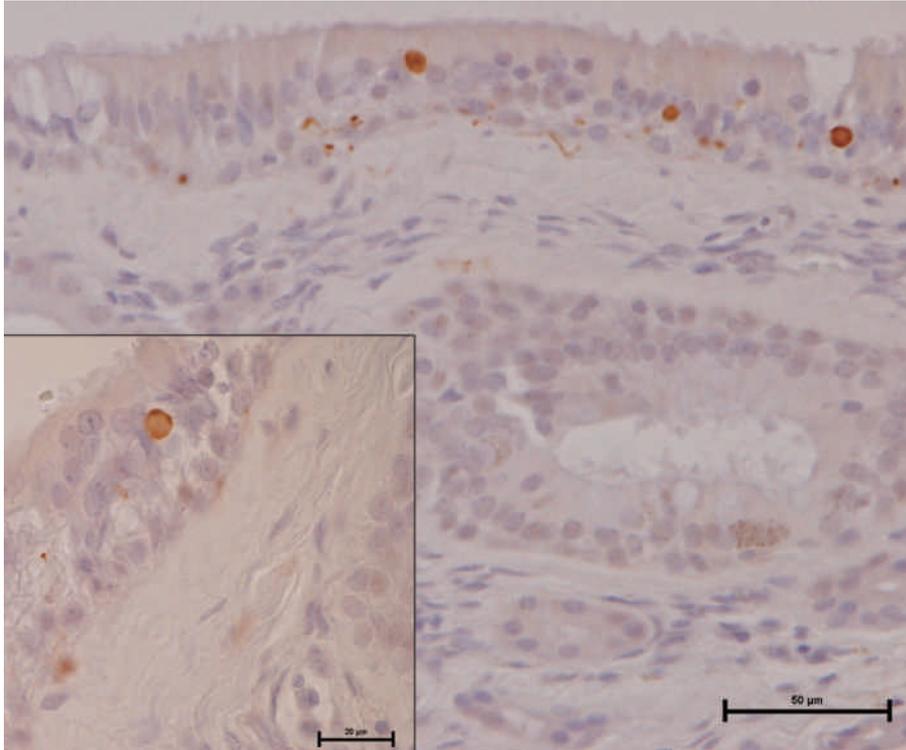


図10 嗅粘膜上皮の抗リン酸化  $\alpha$ -synuclein 抗体免疫染色。粘膜上皮にも陽性構造がある。

の関連が示唆される。

## 2. 2. 線条体

被殻・尾状核は通常染色では病変を確認するのが困難だが、抗 paSyn 抗体免疫染色では腫大した軸索などが陽性に染色され、病変として可視化できる。

## 2. 3. マイネルト基底核

皮質型・脳幹型双方のレビー小体が出現する。抗 paSyn 抗体陽性の長い軸索も見られる。認知機能との関連が示唆される。

## 2. 4. 嗅球・扁桃核

扁桃核は初期病変でもレビー小体が最も多く見られる。嗅球にも臨床症状に先立ってレビー小体病理が見られる。抗 paSyn 抗体免疫染色ではその背景に著しい陽性所見が描出される。精神症状との関連も示唆される。我々はさらに嗅粘膜にも陽性所見を確認している (図10)。

## 2. 5. 海馬・経嗅内野

海馬ではレビー小体型認知症 (DLB) で CA2-3 にユビキチン陽性突起が報告されたが<sup>6)</sup>、paSyn 免疫染色でより良く描出され、神経細胞体内にも陽性像が見られる。認知機能との関連が示唆される。

## 2. 6. 大脳皮質

一つの脳回にレビー小体は数個しか見られず、変性が乏しいように見えるが抗 paSyn 抗体免疫染色では

レビー小体周囲に threads や dot が多数見られる。認知症を伴う PD では大脳皮質の病理は DLB と区別し難い。

## 2. 7. 視床下部

視床下部は大きなレビー小体が出現するが、抗 paSyn 抗体免疫染色ではより広汎に特徴的な構造が見られる。

## 3. 末梢自律神経系の病理

### 3. 1. 臨床症状との関連

PD の自律神経障害は QOL にとって重要であるだけでなく、直接生命予後にも影響する。

### 3. 2. 交感神経節

交感神経節にレビー小体が出現することは知られていたが<sup>7)8)</sup>、抗 paSyn 抗体免疫染色で一層高感度に検出可能となった。この部位には、PD 全例に見られるが、潜在性 (subclinical) レビー小体病 (臨床的にパーキンソニズムはないが、中枢神経系にレビー小体の出現とそれによる変性像のある例) でも約80%の症例に出現していた。

### 3. 3. 副腎

副腎は、交感神経節と相同器官であり、副腎被膜周囲には、多数の小さな傍神経節 (交感神経系) も存在している。我々の連続開頭剖検例783例の検討では、中枢神経系にレビー小体病理を認めたのは106例、副

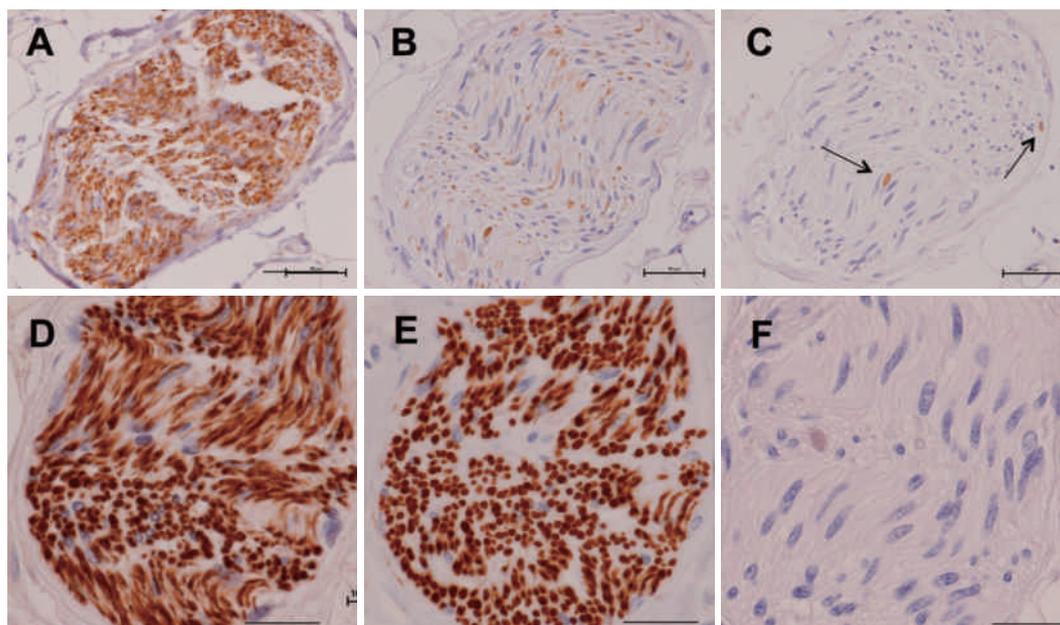


図11 左室前壁の神経束。経過3年のパーキンソン病 (A～C)、非神経疾患対照 (D～F) の対比。A, D: 抗 SMI31抗体免疫染色 (軸索染色)。B, E: 抗 TH 抗体免疫染色, C, F: 抗リン酸化  $\alpha$ -synuclein 抗体免疫染色。(Bar=50ミクロン) パーキンソン病では交感神経節後線維に強い軸索の減少が見られる。発症後3年の症例でもすでにリン酸化  $\alpha$ -synuclein 免疫染色陽性所見はわずかに認めるのみ (矢印)。

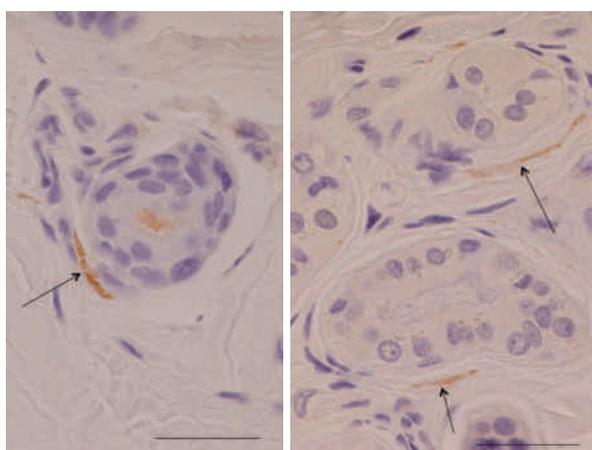


図12 パーキンソン病の皮膚のレビー小体病理。腹部。抗リン酸化  $\alpha$ -synuclein 抗体免疫染色。真皮の腺を支配する自律神経への陽性所見 (矢印) を認める。(Bar=30ミクロン)

腎にレビー小体病理を認めたのは87例であった。抗 paSyn 抗体のみで認識される構造も多く、レビー小体病変を認めた87例のうち、HE 染色でも認識可能なものは37例のみであった<sup>9)</sup>。

### 3. 4. 消化管

神経叢のレビー小体病理は、paSyn 免疫染色では、PD ではほぼ必発である。消化管壁に出現するレビー

小体病理が、迷走神経背側核病変に加え、便秘を引き起こす可能性を示唆する。また、食道下部、特に胃・食道吻合部にレビー小体病変が好発する点は、胃食道逆流および、嚥下性肺炎の原因となる。

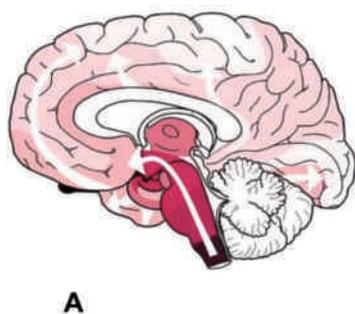
### 3. 5. 心臓

PD では MIBG 心筋シンチで、心筋への取り込みが著明に低下する。MIBG 集積低下に対応する病理像は、tyrosine hydroxylase (TH) に陽性となる神経線維が、心外膜神経束で著明に減少していること、PD 剖検例では心外膜神経束には、抗 paSyn 抗体陽性構造が認められる (図11) ことが示されている<sup>10)</sup>。我々は、MIBG 心筋シンチグラフィ低下例の剖検例で、この両者の所見をはじめて直接的に検証した<sup>11)</sup>。

### 3. 6. 皮膚

末梢神経にも PD 病変が広がっているならば、生前に病理学的診断の可能性がある。そこで、我々は、皮膚を検索した。皮膚では、真皮層・皮下組織に分布する神経束に、paSyn 免疫染色陽性所見が見出せる (図12)。皮膚でのレビー小体病理出現の特異度は100%であった。感度としては PD では34例中、24例に認めた。皮膚生検によるレビー小体病の確定診断に可能性を開く所見と考えている<sup>12)</sup>。

**Braak の脳幹上行進展経路**



**嗅球・扁桃核進展経路**

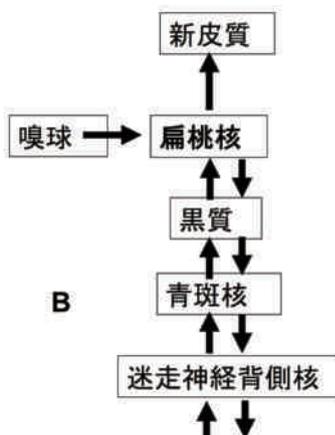


図13 A. Braak の脳幹上行進展仮説。  
B. 嗅球・扁桃核進展経路<sup>14)</sup>。

**4. Braak の脳幹上行仮説**

Braak は、認知症を除外した高齢者連続剖検例とパーキンソン病剖検例を検討し、レビー小体病理が脳幹を上行するとする脳幹上行仮説を提唱した<sup>13)</sup> (図13A)。これは狂牛病において経口摂取されたプリオンが舌咽神経・迷走神経を逆行し、延髄迷走神経背側核、孤束核周囲に最初に到達することに関連した外因説である。

**5. 嗅球・扁桃核進展経路**

我々は、高齢者連続剖検例の検討で、嗅球・扁桃核より新皮質に上行・脳幹を下行して進展する経路が独立して存在する可能性を指摘した<sup>14)</sup> (図13B)。Braak らは最近、腸管より延髄、嗅上皮から嗅球、の二つの経路が存在するという dual hit theory を提出している。

**6. レビー小体病理の進展について**

近年レビー小体病理の進展に関して、ネットワークを介して異常蛋白が伝播し、それが核となり通常蛋白を異常化する「ドミノ仮説」が想定されるようになった。これは、パーキンソン病患者の線条体に、胎児中脳組織を移植した症例で発表され、移植片にレビー小体病理が認められたことが、根拠となっている<sup>15)</sup>。さらに実験的にも、 $\alpha$ -synuclein 凝集において、一次構造の変更がなく conformational change が伝播し、凝集塊の拡大 (ドミノ効果) をもたらす、ドミノ現象が報告された<sup>16)</sup>。また、タウタンパク蓄積についても同様の進展機序が考えられるようになり、タウオパチーに二次的にみられるレビー小体病理について、一次的なタウタンパク沈着が“seed”となって、二次的な  $\alpha$ -synuclein 沈着を誘導するという考え方が提出され

てきた<sup>17)</sup>。

**まとめ**

レビー小体病理は、嗅球・扁桃核、末梢自律神経系に最初に形成される頻度が高い。末梢自律神経系支配は嗅球・扁桃核に及ぶので、両者は関連を持つ。末梢で形成された場合、末梢神経間を伝搬後、脳神経・自律神経を介し、中枢神経系に至る。自律神経支配は延髄にも及ぶので、迷走神経経路だけでなく、交感神経経路でも延髄に到達しうる。嗅球・扁桃核系に形成された場合、上行・下行のいずれの経路もとらう。これらは同時多発的に出現することも、単発で出現することもありうる。一旦形成された場合、神経回路網に沿って伝搬し、宿主細胞の脆弱性に依拠して拡大する。臨床症状は、障害された部位により決定されるが、初発症状、進展の順序およびスピードは、年齢の影響を大きく受ける。

黒質線条体系の障害が前景に立てば PD、辺縁系・新皮質の障害が前景に立てば DLB、末梢神経系が最初に障害されると進行性自律神経機能不全症 (PAF) の臨床症状で発症する。

剖検時は最終像を見ているわけだが、PD は末梢神経病理を全て伴うが、DLB には伴わない症例がある。

Seed propagation 仮説に立てば、PD は末梢自律神経 seed、DLB は嗅球・扁桃核 seed の比重が高いが、両者は強弱はあるものの、同時進行することが多い。レビー小体病理の出現部位により、 $\alpha$ -synuclein の truncation, ubiquitination に違いが存在するかどうかは、今後の課題である。

**文 献**

- 1) Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M, Hori A :

- Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes. *Acta Neuropathol* 36 : 221-33, 1976
- 2) Kuzuhara S, Mori H, Izumiyama N, Yoshimura M, Ihara Y: Lewy bodies are ubiquitinated. A light and electron microscopic immunocytochemical study. *Acta Neuropathol* 75 : 345-53, 1988
  - 3) Baba M, Nakajo S, Tu PH, Tomita T, Nakaya K, Lee VM, Trojanowski JQ, Iwatsubo T: Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol* 152 : 879-84, 1998
  - 4) Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, Kawashima A, Masliah E, Goldberg MS, Shen J, Takio K, Iwatsubo T: alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nat Cell Biol* 4 : 160-4, 2002
  - 5) Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, Fujiwara H, Koyama S, Sawabe M, Arai T, Nagura H, Yamanouchi H, Hasegawa M, Iwatsubo T, Murayama S: Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 62 : 644-54, 2003
  - 6) Dickson DW, Ruan D, Crystal H, Mark MH, Davies P, Kress Y, Yen SH: Hippocampal degeneration differentiates diffuse Lewy body disease (DLBD) from Alzheimer's disease: light and electron microscopic immunocytochemistry of CA2-3 neurites specific to DLBD. *Neurology* 41 : 1402-9, 1991
  - 7) den HJW, Bethlem J: The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous systems in idiopathic paralysis agitans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23 : 283-290, 1960
  - 8) Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S et al. : Parkinson's disease : the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathol* 21 : 217-221, 1988
  - 9) Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y et al. : Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 66 : 354-362, 2007
  - 10) Orimo S, Oka T, Miura H et al. : Sympathetic cardiac denervation in Parkinson's disease and pure autonomic failure but not in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73 : 776-777, 2002
  - 11) Mitsui J, Saito Y, Momose T et al. : Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 243 : 101-104, 2006
  - 12) Ikemura M, Saito Y, Sengoku R et al. : Lewy body pathology involves cutaneous nerves. *J Neuropathol Exp Neurol* 67 : 945-953, 2008
  - 13) Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24 : 197-211, 2003
  - 14) Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, et al. : Incidence and extent of Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging human olfactory bulb. *J Neuropathol Exp Neurol* 67 : 1072-83, 2008
  - 15) 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 : 501-3, 2008
  - 16) Yonetani M, Nonaka T, Masuda M, et al. : Conversion of wild-type alpha-synuclein into mutant-type fibrils and its propagation in the presence of A30P mutant. *J Biol Chem* 284 : 7940-50, 2009
  - 17) Goedert M, Clavaguera F, Tolnay M: The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 33 : 317-25, 2010
- 特別講演についての討論**  
 質問/コメント：関島良樹（信大・遺伝子診療部），吉田邦広（信大・神経難病学），小柳清光（信大・神経難病学），中山 淳（信大・大学院分子病理学分野）  
**免疫染色と脳脊髄液の所見について**  
 関島：α-synucleinは細胞内に沈着しているようです

が、広範囲にみられた dot 状の陽性所見も全て細胞内のもので、細胞外には全く沈着凝集はないのでしょうか。

齊藤：リン酸化  $\alpha$ -synuclein は広範囲に出ています。全てが細胞内か、電顕的にみないといけないと思っています。

関島：アルツハイマー病が発病すると髄液中で  $A\beta$  は低下しますがタウは上昇します。 $\alpha$ -synuclein はパーキンソン病の髄液中で下がるという報告がありますので、 $A\beta$  と同じように細胞外に沈着することによって髄液中の蛋白濃度が低下する機序があるのかと思っています。

齊藤：ありがとうございます。そういったことも今後検討したいと思います。

### Dual hit 仮説

関島：Dual hit 仮説とは、これまでは、例えば家族性腫瘍で first hit が生殖細胞レベルで遺伝性で、second hit が外因性、というように使うと思うのですが、先生のおっしゃった Dual hit というのは first hit が消化管とか嗅球に、second hit が中枢性に、という意味でしょうか。

齊藤：それとは違います。Braak 先生が仰っているのは、一方は鼻に、もう一方は消化管に、というダブルです。

### ドミノ進展か神経細胞の脆弱性か

吉田：同一個体内で  $\alpha$ -synuclein 凝集体が細胞間移行するというお話でしたが、パーキンソン病に移植された神経細胞にレビー小体が出来るという報告をお聞きしますと、個体間で蛋白が移行する、プリオンのような可能性についてはどうお考えですか。プリオン病では、人から人へ硬膜移植などによる感染が起こります。嗅球のように外界と比較的近い所にもレビー小体などがあるとすれば、リン酸化  $\alpha$ -synuclein が散布される、そういう可能性もあるのではないかと思うのですが。

齊藤：そういう可能性から外因説を Braak 先生も唱えられているのだと思います。ただ、プリオン仮説という言い方は誤解を招くので、その言葉は使わなくなりました。病変の発端が分からないのですが、ドミノ式にプリオンのように広がるのではないかというように考えている人が現在は多いようです。

小柳：プリオン仮説をドミノ進展の原型と考えると、プリオン病の場合はプリオンを食べれば感染し、Kuru の脳をチンパンジーに移植したら発病した、と

いうように、感染性因子の存在が明確に証明されています。一方プリオンノックアウト動物には感染しないこと等から、異常プリオンが正常プリオンを異常化させて感染することが証明されました。このような証明が、 $\alpha$ -synuclein あるいはタウ、TDP-43などでも行われているのでしょうか。

齊藤：東京都医学総合研究所の長谷川成人先生らが細胞でやっている実験に止まっており、実験的な根拠が乏しいと言われています。また東北大の北本哲之先生が「プリオンと違って  $\alpha$ -synuclein は細胞内のものなので、プリオンと同じと考えてはいけない」とおっしゃっています。ただ連続剖検例で多数例の所見を並べて見ると、あたかも連続性に広がっているように見える、ということです。

小柳：パーキンソン病やレビー小体病の解剖をしていて不思議に思うのが、脊髄（後根）神経節にレビー小体を見たことがないことです。「リン酸化  $\alpha$ -synuclein が神経結合に沿って広がる」なら、ここにもリン酸化  $\alpha$ -synuclein やレビー小体が出てても良いように思います。つまり、レビー小体やリン酸化  $\alpha$ -synuclein が神経結合に沿って広がるか、小生には疑問です。先生方は全身を隈なく見られていると思いますが、リン酸化  $\alpha$ -synuclein やレビー小体が絶対ない場所はありませんか。

齊藤：たしかに後根神経節はないですね。例えばプリオンなどはバツと広がりますが、 $\alpha$ -synuclein は神経系を選んで伝播して行くので、そこもかなり違うと考えています。

池田：レビー小体病では、神経細胞の胞体にレビー小体が出る前にシナプスが侵されています。これはプリオン病がまさにそうなんです。プリオン病ではシナプスが侵されてしまうから脳に画像上萎縮がなくても意識障害が生じ認知機能が落ちます。タウオパチーでもシナプスを中心とした病変が多分最初に起こっています。ですので、シヌクレイノパチーもタウオパチーも感染性だという根拠になるのかと思います。先生は外因説で、嗅球とともに消化管が一つのターゲットであろうと言われ、リン酸化  $\alpha$ -synuclein が迷走神経背側核などできれいに出ているとおっしゃいました。それは狂牛病の病理と似ています。消化管から迷走神経核にリン酸化  $\alpha$ -synuclein が逆行性に上がってくるという考え方はあるのですか。

齊藤：Braak 先生は狂牛病をヒントにされたということですが、消化管が一番最初に侵されるわけではな

いのでその考えは難しいと思います。ただ、迷走神経背側核に至る髄内根も陽性に染まるので、消化管から来ていると考えたくはなりません。

中山：遺伝性パーキンソン病や若年性パーキンソン病などでは嗅粘膜・消化管の変化は通常のパーキンソン病とは違うのでしょうか。

齊藤：篩板・嗅粘膜・嗅球は大抵の施設におけるルーチンの解剖やブレインカッティングでは採取して標本化するということはしませんし、末梢自律神経系の検索については注目されていませんでしたので、これまで検索は十分には行われていなかったと考えられます。末梢自律神経系は自験例で後方視的に検索中です。データは今のところないと思います。

池田：タウも嗅球に出やすいと思います。タウも  $\alpha$ -synuclein も細胞内アミロイドなのですが、類似性などについてはどうお考えですか。

齊藤：タウに関しては少し違うように思います。つまりアルツハイマー病ではタウが嗅球に出るのが最初ではありません。発症前から嗅球に出るのはレビー小体病の  $\alpha$ -synuclein です。

小柳：先生方がお考えになっているのは、ウイルスか何かしら外因が体内に入るとき、鼻から嗅粘膜に入り、また口から消化管に入って、それらの箇所ですべての  $\alpha$ -synuclein をリン酸化して  $\beta$ シート構造を造ることが最初のイベントであり、次にリン酸化した  $\alpha$ -synuclein が順行性、逆行性にシナプス経路で脳内に広がる、と理解してよろしいでしょうか。

齊藤：その可能性が高いという意味です。

小柳：考え方として、リン酸化  $\alpha$ -synuclein が経シナプス性に拡大するのではなく、外因に対して体全部、脳内も曝露され、その外因により、 $\alpha$ -synuclein をリン酸化しやすい神経細胞から順に  $\alpha$ -synuclein をリン酸化しているとは考えられないのでしょうか。移植片にもリン酸化  $\alpha$ -synuclein が溜まった、だからリン酸化  $\alpha$ -synuclein が移植片へ移った、という考え方とは別に、「外因が移植片にも影響した」とは考えられないのでしょうか。

齊藤：脆弱性のある組織が順に侵されて広がると考えています。先ほど心臓の交感神経節をお見せしましたが、リン酸化  $\alpha$ -synuclein 沈着、すなわちレビー小体病理が心臓に最初に出てくる例があります。それは、心筋がいつも動いているので機械的な刺激も原因になり得るのではないかと。必ずしも何か物質やウイルスが原因となるのではなく、vulnerability (脆弱性) があ

て、年齢依存性に発症率が高くなるので、そういう意味でも脆弱性が関連して始まるのではないかと思います。

#### seed 仮説について

吉田：レビー小体ができた細胞が変性して死んだとき、細胞膜が壊れて、結果的にレビー小体は細胞外に出てしまうと思いますが、そのレビー小体は消えるのか、それとも近接した細胞に取り込まれてしまうのか、どうでしょうか。

齊藤：死亡時の状態しか見ていない訳ですが、レビー小体がマクロファージに取り込まれている像は見られます。神経原線維変化 (タウ) は神経細胞が変性して消失してしまっても ghost tangle として残存する現象と違って、レビー小体を持つ神経細胞は変性によって消失してしまえば一緒に消失してしまうのがリン酸化  $\alpha$ -synuclein です。ただ、それがどのようにして消失して、どこに行くのかはわかりません。

吉田：必ずしも経シナプス性の伝播ではなく、死んだ細胞が持っていたレビー小体が細胞外に出て、それをエンドサイトーシスか何かで他の細胞に取り込んで伝播する可能性もあるのではないかとと思うのですが。

池田：形態では  $\alpha$ -synuclein もタウも fibril (線維構造) として見えますが、生きている細胞は結晶を造り易くする物質 (seed) を細胞の外に出しているかもしれない。fibrilが経シナプス性に広がらなくても、seedになり得る物質が広がって行く、と考えられないでしょうか。レビー小体として見ると一つですが、fibrilまたはプロト fibril にばらばらになったものが脳実質に広がっている可能性があります。アミロイドなどの可溶性蛋白が不溶性になって凝集するプロセスでは、水の中にポトッと落ちるとワッと凝集するというような促進物質が入るのではないかと考えます。牛のアミロイドをウサギに伝播する実験では通常ではうまく行かないのですが、ブドウ球菌を皮膚に感染させるとワッと進展する。おそらくブドウ球菌の細胞膜の糖鎖が問題ではないかと考えています。加齢と共に  $\alpha$ -synuclein などが脳内に凝集しやすい状態になって、そこに何らかの外因が加わって広がるのか、と先生のお話を伺って考えました。外因が加わって可溶性蛋白が不溶性になる、または  $\alpha$ -synuclein の濃度が上がってくるという一つの加齢性変化と考えてはいけないのでしょうか。

齊藤： $\alpha$ -synuclein に関しては加齢の影響を強く受けると思います。パーキンソン病の若年発症では認知症

を起さず何十年もおられるのですが、高齢発症のパーキンソン病ではレビー小体病理が急速に広がるのか、臨床的には早期に認知症が出てきます。偶発性レビー小体は年齢と共に頻度が上がるので、加齢はかなり影響していると思います。神経原線維変化や A $\beta$  は高齢者の剖検脳には全く認められないという人はすごく少ないのですが、 $\alpha$ -synuclein に関しては平均80歳でも全く認められない方が70%位いらっしゃるのでは、他の蛋白とはそのような意味でも蓄積の傾向が違うのかという印象です。

#### パーキンソン病の原因

中山：外因としての具体的な分子で、現在わかっているものはありますか。

齊藤：農薬等が言われていますが、その他には確たるものと認められているものはないと思われま。万が一ウイルスだとすると、流行や地域性などがあるはずですが、レビー小体病は地域性や流行などがないので、

外因説は難しいと思います。エントリーとされる部位や、レビー小体病理が生じやすい神経細胞に脆弱性があるのではないかと考えています。

以上

信州 NeuroCPC 問い合わせ・連絡先：

信州大学医学部神経難病学講座

(キッセイ薬品寄附講座)

小柳 (おやなぎ) 清光

390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

電話：0263-37-3185 ファクス：0263-37-3186

電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp