

病理

齊藤 祐子¹⁾ 村山 繁雄²⁾

(臨床神経 2011;51:1168-1171)

Key words : リン酸化 α シヌクレイン, 末梢自律神経, 嗅球, 扁桃核, Braak仮説

緒 言

本稿では中枢神経系, 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 (Fig. 1).

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. 本稿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 (dural 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. 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, さらにレビー小体の主要な構成蛋白が α -シヌクレイン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. しかし正常に存在する α -シヌクレインも染色されるため, 判断に注意を要した. その後, レビー小体内で, α -シヌクレインがリン酸化され, 異常に蓄積していることが明らかとなった¹⁾. そして, 抗リン酸化 α -シヌクレイン (以下 p α Syn) 抗体免疫染色により, レビー小体の病理に新しい展開がもたらされた²⁾.

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が出現する. 迷走神経背側運動核は p α Syn 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 p α Syn 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 p α Syn 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 p α Syn 抗体陽性の長い軸索もみられる. 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かつとも多くみられる. 嗅球にも臨床症状に先立ってレビー小体病理がみられる. 抗 p α Syn 抗体免疫染色ではその背景にいちじる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.

2.5. 海馬・経嗅内野

海馬では DLB で CA2-3 にユビキチン陽性突起が報告されたが, p α Syn 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みられる. 認知機能との関連が示唆される.

2.6. 大脳皮質

ひとつの脳回に LB は数個しかみられず, 変性が乏しいようにみえるが抗 p α Syn 抗体免疫染色では LB 周囲に threads や dot が多数みられる. 認知症をとともう PD では大脳皮質の病理は DLB と区別しがたい.

2.7. 視床下部

視床下部は大きな LB が出現するが, 抗 p α Syn 抗体免疫染色ではより広汎に特徴的な構造がみられる.

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事は, 知られていたが, p α Syn 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 全例にみられるが, 潜在性 (subclinical) レビー小体病 (臨床的にパーキンソンニズムはないが, 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

¹⁾ 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部 [〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1]

²⁾ 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

(受付日: 2011 年 5 月 20 日)

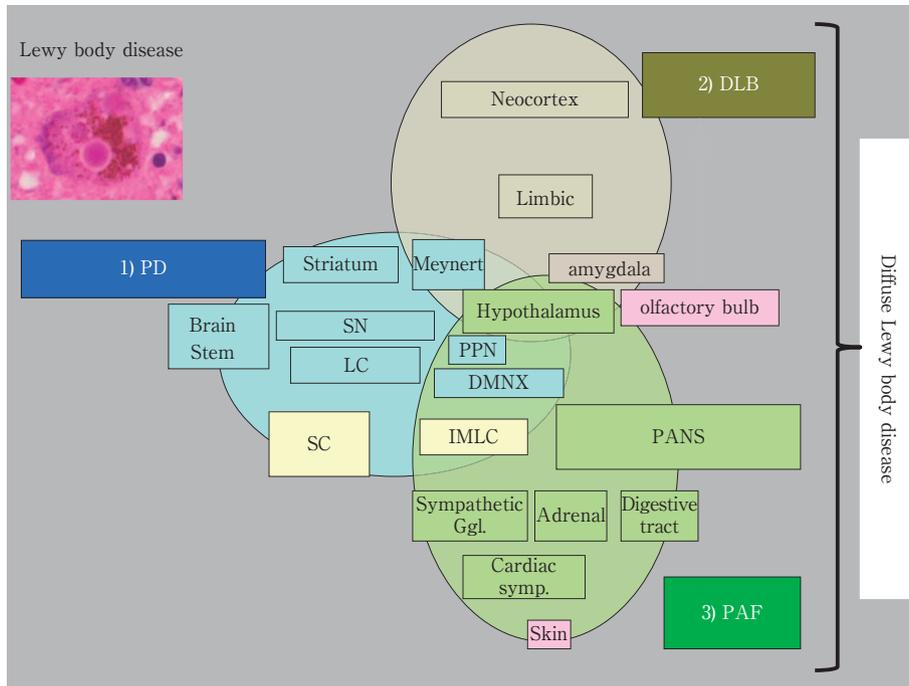


Fig. 1 Schema of demonstrating Lewy body disease. Diffuse Lewy body disease include 1) Parkinson disease (PD), 2) dementia with Lewy bodies (DLB) and 3) pure autonomic failure (PAF). Ultimately these diseases involves common nervous system. (SN; substantia nigra, LC; locus ceruleus, SC; spinal cord, PPN; pedunclopontine nucleus, DMNX; dorsal motor nucleus of vagus, IMLC; intermediolateral column, PANS; peripheral autonomic nervous system, sympathetic Ggl; sympathetic ganglia and cardiac symp.; cardiac sympathetic nerve.)

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。われわれの連続開頭剖検例 783 例の検討では、中枢神経系にレビー小体病理をみとめたのは 106 例、副腎にレビー小体病理をみとめたのは 87 例であった。抗 α Syn 抗体のみで認識される構造も多く、レビー小体病変をみとめた 87 例のうち、HE 染色でも認識可能なのは 37 例のみであった³⁾。

3.4. 消化管

神経叢のレビー小体病理は、 α Syn 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、便秘をひきおこす可能性を示唆する。また、食道下部、とくに胃・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 α Syn 抗体陽性構造がみとめられることが示されている。われわれは、MIBG 心筋シンチグラフィで低下例の剖検例で、この両者の所見をはじめて直接的に検証した⁴⁾。

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、われわれは、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、 α Syn 免疫染色陽性所見がみいだせる。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 例にみとめた。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⁵⁾。

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⁶⁾(Fig. 2A)。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

われわれは、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⁷⁾(Fig. 2B)。Braak らは最近、腸管より延髄、嗅上皮から嗅球の 2 つの経路が存在するという dual

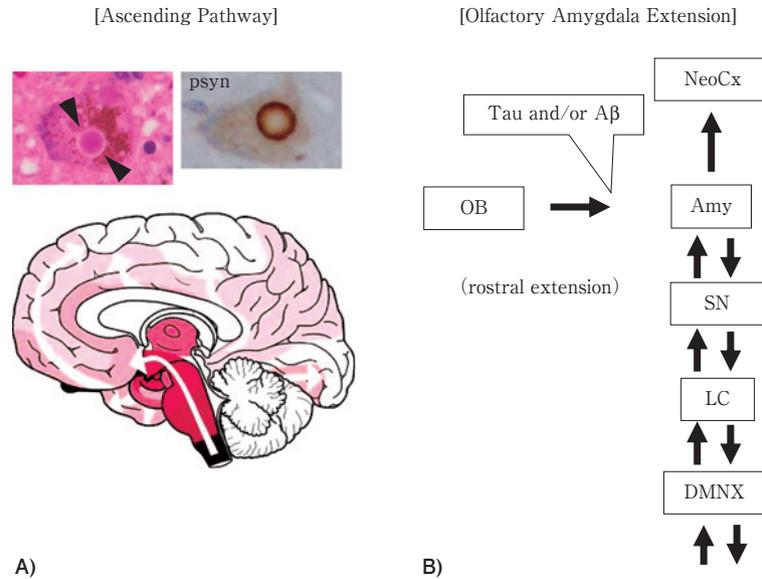


Fig. 2 1) Ascending pathway and 2) olfactory amygdala extension of Lewy body pathology. OB; olfactory bulb, NeoCx; neocortex, Amy; amygdala, SN; substantia nigra, LC; locus coeruleus and DMNX; dorsal motor nucleus of vagus.

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みとめられたことが、根拠となっている⁸⁾。さらに実験的にも、 α -シヌクレイン凝集において、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⁹⁾。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 α -シヌクレイン沈着を誘導するという考え方が提出されてきた¹⁰⁾。

まとめ

PDにおいてレビー小体病理は、中枢神経系のみならず全身の末梢自律神経系にも広がっている。また、病変に関して、ネットワークを通じ進展するという仮説が現在提唱されている。タウ蛋白の異常蓄積が seed となる可能性もある。レビー小体病理の出現部位により、 α -シヌクレインの 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) Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, et al. alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nat Cell Biol* 2002;4:160-164.
- 2) Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, et al. Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:644-654.
- 3) 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* 2007;66:354-362.
- 4) Mitsui J, Saito Y, Momose T, et al. Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in 123I-metaiodobenzylgu anidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2006;243:101-104.
- 5) Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, et al. Lewy body pathology involves cutaneous nerves. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;67:945-953.
- 6) Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- 7) 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* 2008;67:1072-1083.
- 8) 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* 2008;14:501-503.
- 9) 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* 2009;284:7940-7950.
- 10) Goedert M, Clavaguera F, Tolnay M. The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 2010;33:317-325.

Abstract

Neuropathology

Yuko Saito, M.D., Ph.D.¹⁾ and Shigeo Murayama, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Pathology and Laboratory Medicine, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry

²⁾Department of Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

This research is based on the brain bank project, which combines prospective clinical follow ups and retrospective neuropathological studies.

Pathology of idiopathic Parkinson disease (PD) can be summarized as a spectrum of Lewy body (LB) disease (LBD) comprising PD, dementia with LB (DLB) and pure autonomic failure (PAF). Recently core protein component of LB is proved to be alpha-synuclein, which is truncated, phosphorylated and ubiquitinated. Immunohistochemistry with anti-phosphorylated alpha-synuclein (psyn) antibody visualizes LB pathology with previously unattained high sensitivity and specificity, and enables pathological studies of peripheral autonomic nervous system as well as central nervous system.

Recently Braak et al proposed ascending extension hypothesis of LB pathology, based on consecutive autopsy cases of PD and normal controls without dementia. However, not excluding demented cases, we found olfactory-amygdala extension pathway of LB pathology, which is independent from Braak's ascending pathway.

We propose that abnormal seeding and aggregation of alpha-synuclein could be formed in peripheral autonomic nervous system or olfactory bulb and extend via neural network and form clinical phenotype of LBD.

(*Clin Neurol* 2011;51:1168-1171)

Key words: phosphorylated α -synuclein, peripheral autonomic nervous system, olfactory bulb, amygdala, Braak's hypothesis
