神経変性疾患における病理像の見方、考え方

若林 孝一¹⁾*

要旨:神経変性疾患は「解剖学的系統性」,つまり,選択的に強く障害される部位によって分類されてきた. しかし現在では,神経変性疾患の多くは「蛋白蓄積病」であり,蓄積する蛋白の種類によって分類されるようになった. また,神経変性疾患の1次的病変部位は中枢神経系であるが,パーキンソン病は末梢自律神経系をふくめ全身病として捉えられるようになった. さらに,「神経変性(neurodegeneration)」という言葉が示すように,神経変性疾患とは神経細胞が進行性に変性し細胞死にいたる病態と考えられてきた. しかし,変性の標的は神経細胞だけでなく,グリア細胞にもおよんでいる.

(臨床神経 2013;53:609-617)

Key words: 神経変性疾患, 封入体, グリア細胞, 末梢神経系, 病理学

はじめに

神経変性疾患には選択的に強く障害される部位がある. た とえば、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) では上位および下位運動ニューロンが障害され、パー キンソン病 (Parkinson's disease; PD) では脳幹のメラニン 含有神経細胞が高度に脱落する.このように、神経変性疾患 は「解剖学的系統性」によって分類されてきた. 一方. アル ツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) における神経原線 維変化と老人斑に代表されるように、多くの神経変性疾患で は神経細胞の胞体内や核内、ニューロピルに特徴的な病的構 造物 (線維性凝集体) が出現する. 近年, これらの構成成分 として、タウ、βアミロイド、αシヌクレイン、ポリグルタ ミン、TDP-43 などがつぎつぎと同定され、神経変性疾患の 多くは「蛋白蓄積病」とみなされるようになった. 実際, 標 的蛋白の同定により、αシヌクレインが蓄積する疾患はシヌ クレイノパチーと総称され、タウが蓄積する疾患群はタウオ パチー、TDP-43 が蓄積する疾患群は TDP-43 proteinopathy としてまとめられるようになった.

本稿では、神経変性疾患を蓄積物質の観点から分類し、その病態について述べてみたい. さらに、従来とはややことなる見方、考え方で神経変性疾患という病態を俯瞰し、捉えてみたい.

神経変性疾患は蛋白蓄積病

神経変性疾患では神経細胞内に特徴的な「封入体」が出現することが1世紀以上も前から知られていた。ADにおいて

神経原線維変化がみいだされたのは1907年であり、PDでは1912年にレビー小体が記載されている。そして、神経変性疾患にみとめられる封入体はそれぞれの疾患を特徴づける構造物とみなされてきた。しかし、「蓄積病」という見方はなされていなかったように思われる。なぜなら、封入体は特定の神経細胞に形成され、神経細胞脱落を説明するには出現数が少ないと思われていたからである。たとえば、PDの黒質ではレビー小体を含有する細胞は残存神経細胞の数パーセントにすぎない¹⁾。この事実から、PDにおける神経細胞脱落は常にレビー小体の生成を随伴するのか、換言すれば、レビー小体以外に神経細胞死をひきおこすものがあるのではないかという考え方もあったと思われる。以下に、タウオパチー、シヌクレイノパチー、TDP-43 proteinopathy という疾患概念が誕生した経緯とその病理学的特徴について概説する。

1. タウオパチー

タウは分子量約5万の微小管結合蛋白であり、チュブリンに結合してその重合を促進し、微小管の安定に寄与することが知られている。脳神経領域、とくに神経細胞で発現が高いが、培養条件下ではアストロサイトとオリゴデンドロサイトもタウを発現しうることが報告されている²⁾³⁾.

リン酸化タウが AD 脳に出現する神経原線維変化の1成分であることがみいだされたのは1986年のことである⁴⁾. 神経原線維変化はヘマトキシリン・エオジン染色や渡銀染色で神経細胞の胞体にみとめられる構造物であるが、リン酸化タウに対する抗体をもちい AD 脳を免疫染色すると、神経原線維変化に加え、その前段階の構造物(プレタングル)や神経突起内のタウの蓄積が多数みとめられ、まさに「蓄積病」であることが実感できる。その後、AD 以外の多くの神経変性

(受付日: 2013年2月27日)

^{*}Corresponding author: 弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座〔〒 036-8562 弘前市在府町 5〕

¹⁾ 弘前大学大学院医学研究科脳神経血管病態研究施設脳神経病理学講座

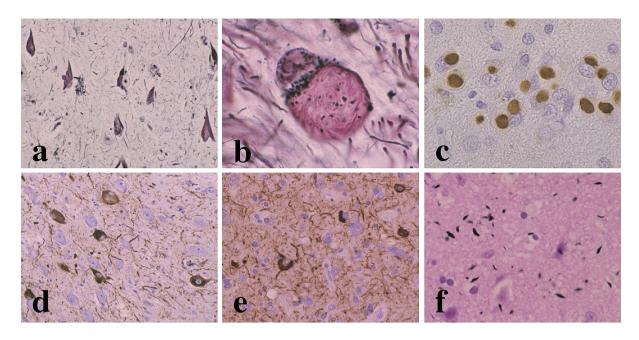


Fig. 1 Neuronal inclusions in tauopathy.

Flame-shaped neurofibrillary tangles in the hippocampus of Alzheimer's disease (a). Globose-shaped neurofibrillary tangle in the substantia nigra of progressive supranuclear palsy (b). Pick bodies in the dentate gyrus of Pick disease (c). Pretangles in the oculomotor nucleus of corticobasal degeneration (d). Neuropil threads in the frontal cortex of Alzheimer's disease (e). Argyrophilic grains in the entorhinal cortex of argyrophilic grain disease (f). a, b: Bodian's method, c-e: phosphorylated tau immunostain, f: Gallyas stain.

疾患においてタウの異常蓄積が示され、これらの疾患群はタウオパチーと総称されるようになった。その過程で、タウの異常は神経細胞のみならずグリア細胞(アストロサイトとオリゴデンドロサイト)にもおよんでいることが明らかとなり、種々のグリア封入体が報告された。さらに、1998年には、frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17(FTDP-17)においてタウ遺伝子の変異が同定され、タウ遺伝子の異常そのものが神経細胞内へのタウの蓄積と神経細胞死を生じさせるための必要十分条件となりうることが明らかにされた 5 .

現在、タウオパチーに属する疾患はタウの生化学的性状によって、3リピートタウオパチー、4リピートタウオパチー、(3+4)リピートタウオパチーに分類されている。このうち、3リピートタウオパチーに属する疾患はピック病(ピック小体をともなう)のみである。一方、4リピートタウオパチーには進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy; PSP)、皮質基底核変性症(corticobasal degeneration; CBD)、嗜銀顆粒性認知症(argyrophilic grain disease; AGD)が属する。(3+4)リピートタウオパチーの代表はADである。現在ではリン酸化タウに対する抗体に加え、3リピートタウ、4リピートタウを認識する抗体が市販されているので、剖検脳を免疫染色することで蓄積しているタウの種類が判別できる。

神経細胞におけるタウ蓄積は胞体と突起の両方にみとめられる. 胞体におけるタウ蓄積の代表は AD 脳に出現する神経原線維変化(タングル)である (Fig. 1a). PSP や CBD の基

底核, 脳幹にも神経原線維変化がみとめられる(Fig. 1b). ピック小体はピック病に出現する球状の神経細胞内封入体である(Fig. 1c). これらの疾患では、リン酸化タウ免疫染色をおこなうと胞体のびまん性陽性像を示す神経細胞がみとめられ、プレタングルと呼ばれている(Fig. 1d). 通常、神経原線維変化が出現している部位のニューロピルには微細な糸くず様の構造物が観察され、neuropil threadsと呼ばれている(Fig. 1e). Neuropil threads は樹状突起と軸索に由来するが、その多くは樹状突起である. AGD にみとめられる嗜銀顆粒も樹状突起に由来する(Fig. 1f).

2. シヌクレイノパチー

PD は 1817年に英国の医師 James Parkinson によって最初の医学的記載がなされた疾患である。1912年にはドイツのLewy によって PD に特徴的な神経細胞内封入体(レビー小体)が記載され、フランスの Tretiakoff は 1919年に中脳黒質における神経細胞脱落とレビー小体の出現を報告した。その後、PD においてドパミンの減少が明らかにされたのは 1960年のことである。

PD のほとんどは孤発性であるが、南イタリアに起源を有する家族性 PD の原因遺伝子として α シヌクレインが同定されたのは 1997 年のことである.この家系ではすでに剖検によりレビー小体の出現が確認されていたので、原因遺伝子産物である α シヌクレイン蛋白がレビー小体に蓄積しているかどうかが焦点となった.結果的には.PD およびレビー

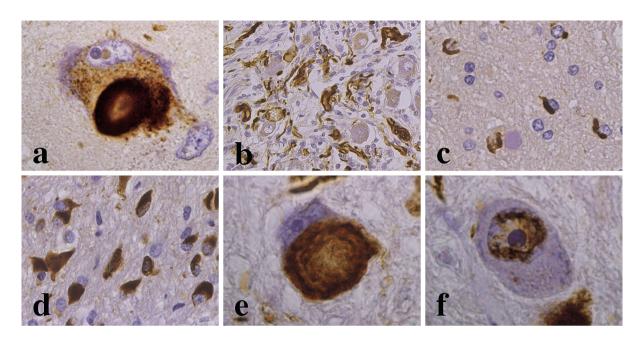


Fig. 2 Abnormal accumulation of α -synuclein in Parkinson's disease (a–c) and multiple system atrophy (d–f). Lewy body in the substantia nigra (a). Intraneuritic Lewy bodies in the sympathetic ganglia (b). Glial inclusions in the substantia nigra (c). Glial cytoplasmic inclusions in the pontine base (d). Neuronal cytoplasmic inclusion in the pontine nucleus (e). Neuronal nuclear inclusion in the pontine nucleus (f). a–f: phosphorylated α -synuclein immunostain.

小体型認知症(dementia with Lewy bodies; DLB)に出現しているすべてのレビー小体が α シヌクレイン抗体によって強陽性に染色された 677 . さらに、翌年には多系統萎縮症(multiple system atrophy; MSA)に特異的に出現するオリゴデンドロサイト内の封入体(glial cytoplasmic inclusion; GCI)が α シヌクレイン陽性であることが判明し 80 , レビー小体病(PD および DLB)と MSA を包括しシヌクレイノパチーという疾患概念が誕生した。

αシヌクレインは正常脳では前シナプスに局在している が、シヌクレイノパチーに蓄積している α シヌクレインは リン酸化を受けているので、リン酸化αシヌクレイン抗体 をもちいると正常の α シヌクレインは染まらず病的構造物 だけを検出できる ⁹⁾¹⁰⁾. PD と DLB ではレビー小体 (Fig. 2a) に加え, 神経突起の変化 (Fig. 2b) やグリア封入体 (Fig. 2c) が、MSA では GCI (Fig. 2d) に加え、GCI を有するグリア 細胞の核内(glial nuclear inclusion), 神経細胞の胞体内(neuronal cytoplasmic inclusion) (Fig. 2e) と核内 (neuronal nuclear inclusion) (Fig. 2f), 神経突起内 (swollen neurite) にαシヌ クレインの異常蓄積がみとめられる. なお, 免疫組織化学的 にPD の黒質では10%の神経細胞にαシヌクレインの異常 蓄積がみとめられ、青斑核では54.9%におよぶ11). この頻 度はヘマトキシリン・エオジン染色で観察されるレビー小体 含有神経細胞の頻度1)にくらべ、はるかに高い、また、 MSA の橋核では平均 9.1%, 下オリーブ核では平均 25.8%の 神経細胞に neuronal cytoplasmic inclusion がみとめられ, こ

れも決して低い数値ではない12).

これまで免疫組織化学をもちいた研究などにより、レビー小体には 90 種以上、また、MSA の GCI にも 30 種以上にのほる物質の存在が報告されているが $^{13)14)}$, 封入体の主要構成成分としてもっとも重要なものは α シヌクレインである.

3. TDP-43 proteinopathy

病理学的に封入体の形成という観点からみると, 孤発性 ALS(以下 ALSと表記する)にはブニナ小体とスケイン (skein) という二つの特徴的な構造物がみとめられる。 ブニ ナ小体は1962年にロシアのBuninaによってみいだされた小 型円形の好酸性封入体 (Fig. 3a) であり, 免疫組織化学的に シスタチン C 陽性、トランスフェリン陽性、ユビキチン陰 性であり、超微形態などから粗面小胞体あるいはゴルジ装置 に由来すると考えられる15)16). つまり, ブニナ小体は細胞内 小器官に由来する構造物であり、異常蛋白が蓄積したもので はない. ブニナ小体はALS に特異的であるが、ALS のうち ブニナ小体がみとめられる例は全体の85~90%であり、残 りの症例にはみとめられない17.一方,スケインは前角細 胞のユビキチン陽性の線維性構造物として Leigh らによって 1988 年に最初に報告された 18) (Fig. 3b). 彼らはユビキチン 陽性封入体には形態学的に「skein-like」なものと「dense」 なものと2種類があることを指摘したが、前者のタイプの方 が多い. また、「dense」な封入体は「round inclusion」と呼ば れることもあるが、「skein-like inclusion」が密集したものと

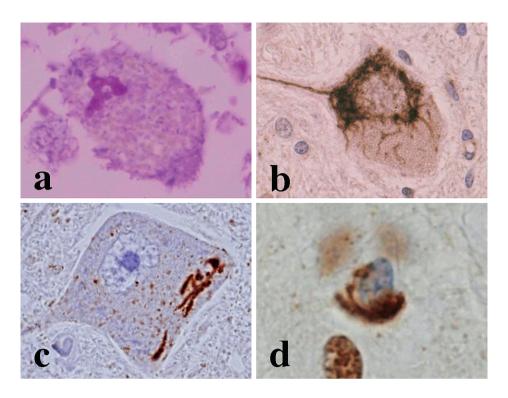


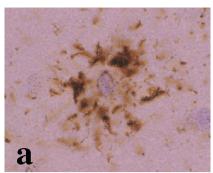
Fig. 3 Neuronal and glial inclusions in amyotrophic lateral sclerosis. Bunina bodies in the anterior horn (a). Skein in the anterior horn (b, c). Glial inclusion in the facial nucleus (d). a: Hematoxylin and eosin stain, b: ubiquitin immunostain, c, d: TDP-43 immunostain.

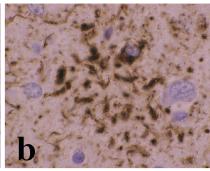
の見方もあり、これらの構造物を総称し「スケイン」と呼称されるようになった(スケインとは「糸を束ねたもの」の意味). スケインの出現頻度はブニナ小体よりも高く、ALSでは100%の症例にみとめられる 17 . なお、ALSではユビキチン陽性の封入体が海馬顆粒細胞や線条体にもみとめられ、同様の構造物は前頭側頭葉変性症(frontotemporal lobar degeneration; FTLD)にも出現する。つまり、スケインをふくむユビキチン化封入体は ALS に特異的ではない。しかし、スケインはALSでは全例にみとめられることから、ユビキチン化された標的蛋白の同定という研究の指向性は自然の流れであったともいえる。

2006 年,ALS および FTLD に出現するユビキンチン陽性 封入体の構成成分として TDP-43 が同定された $^{19)20)$. TDP-43 は転写調節因子であり,抗 TDP-43 抗体により正常脳では神経細胞やグリア細胞の核が微細顆粒状に染色される.一方,ALS では微細な針状構造物を経て,スケインが形成される $^{21)}$. 上記の round inclusion も TDP-43 陽性である $^{21)}$. そして,TDP-43 陽性封入体を有する細胞では核の染色性が消失している(Fig. 3c). さらに,グリア細胞にも TDP-43 陽性の封入体がみとめられる(Fig. 3d). これらの疾患は現在,TDP-43 proteinopathy と総称されるようになった.

TDP-43 は 414 個のアミノ酸で構成される RNA 結合蛋白であり、RNA の代謝、輸送および分解などに関与している. また、nuclear localization signal および nuclear export signal といった核 - 細胞質間輸送にかかわる配列を持っている. ALS や FTLD では, TDP-43 は主に C 末端寄りの部分で切断され断片化される. これによって, 核 - 細胞質間輸送にかかわる配列を失い, 輸送のバランスが崩れ, 核の内在性 TDP-43 が減少, 消失すると考えられる.

ブニナ小体の出現が下位運動ニューロンにほぼ限局して いるのに対し、TDP-43 陽性封入体の分布はきわめて広範 である. Nishihira らは、ALS 35 例の詳細な検討をおこない、 TDP-43 封入体の分布から ALS を 2 群に分類した ²²⁾. Type 1 は細胞脱落が運動ニューロン系に限局している ALS (古典 的 ALS) に相当するが、このタイプでも運動ニューロン系 に加え、基底核や視床、赤核、下オリーブ核に TDP-43 の蓄 積がみとめられる. 一方, type 2 は認知症をともなうことが 多く, 前頭側頭葉皮質や黒質に神経細胞脱落をみとめる. こ のタイプにおける TDP-43 の蓄積はきわめて広範である. 運 動ニューロン系に加え、大脳皮質、基底核、視床、黒質、赤 核, 橋核, 下オリーブ核, 脊髄神経節にも TDP-43 陽性封入 体がみとめられる. また、ALS はまれに淡蒼球、黒質、視 床下核に系統変性をともなうことがあるが、この系統にも TDP-43 封入体が出現する²³⁾. さらに,人工呼吸器の装着に よって長期に延命した ALS では多系統に変性がおよぶこと があるが、このような例では皮質および皮質下神経核のほぼ 全域に TDP-43 の蓄積がみとめられる ²⁴⁾. 一方, 人工呼吸器 の装着なしに長期間 (10~20年) 生存した ALS では、下位





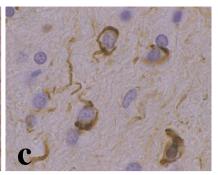


Fig. 4 Glial inclusions in tauopathy.

Tufted astrocytes in the putamen of progressive supranuclear palsy (a). Astrocytic plaque in the frontal cortex of corticobasal degeneration (b). Coiled bodies in the frontal white matter of progressive supranuclear palsy (c). a-c: phosphorylated tau immunostain.

運動ニューロン優位の変性がみとめられ、TDP-43 封入体の出現も脳幹や脊髄の運動神経核にほぼ限局している²⁵⁾. つまり、TDP-43 の異常蓄積という点で ALS は多系統が障害される変性疾患であり、TDP-43 封入体の分布は ALS の臨床的表現型や重症度(罹病期間)とも密接に関連している。さらに、TDP-43 の同定により、原発性側索硬化症(primary lateral sclerosis)は FTLD をともなう上位運動ニューロン優位の ALS と位置づけられるようになった²⁶⁾.

なお、ALS や FTLD で封入体として蓄積、凝集している TDP-43 はリン酸化されており、リン酸化 TDP-43 抗体は病的な TDP-43 のみを認識する 27 .

グリア細胞からみた神経変性疾患

「神経変性 (neurodegeneration)」という言葉が示すように、神経変性疾患とは神経細胞が進行性に変性し細胞死にいたる病的過程と考えられてきた。しかし、変性の標的は神経細胞だけでなく、グリア細胞にもおよんでいる。さらに、グリア細胞の1次的障害により神経細胞が2次的に障害を受ける変性過程も存在するようである。神経変性疾患において、そのような発想の転換をもたらしたのは MSA における GCI の発見である。

MSA は、オリーブ橋小脳萎縮症(小脳症状を主体とする)、線条体黒質変性症(パーキンソニズムを主体とする)、Shy-Drager 症候群(自律神経症状を主体とする)の3疾患を包括する概念として1969年に提唱された $^{28)}$. しかし、これら3者間には臨床的表現型に大きな差異がみとめられることもあり、それらを包括する考え方には疑問の声もあった。そのような中、1989年に英国のPappら $^{29)}$ 、1990年に本邦のNakazatoら $^{30)}$ により、MSAでは臨床型に関係なく100%の例でオリゴデンドロサイトに嗜銀性封入体であるGCIの出現が報告された。MSAにおけるGCIの発見は、MSAを1疾患単位として確立しただけでなく、グリア細胞が変性の標的となりうることを示した点においてその意義はきわめて大きい。

さらに、MSA におけるもっとも早期の変化はオリゴデンドログリアにおける α シヌクレインの蓄積、凝集であり、このことは、preclinical MSA の病理組織像からも明らかである 31 . 中枢神経系では GCI が出現しない部位はないといってよいくらいであり、MSA が多系統を侵しうることはオリゴデンドログリアの広範な障害(oligodendrogliopathy)によると考えると理解しやすい。最近では、BF-227 という化合物が GCI に結合することを利用し、生体脳において異常 α シヌクレインの蓄積を評価するアミロイドイメージングが開発されている 32 .

さらに、タウオパチーでも種々のグリア封入体がみとめられる。その中でも診断的価値を有するのが、tufted astrocyte (Fig. 4a) と astrocytic plaque (Fig. 4b) である。とくに、astrocytic plaque は CBD に特異的であり、一方、tufted astrocyte は PSPでは皮質下を主体に多数みとめられ、この両者が 1 例の中で共存することはない 33). さらに、両疾患ではオリゴデンドロサイトにもタウの蓄積がみとめられ coiled body と呼ばれている(Fig. 4c)。これらグリア細胞におけるタウ蓄積の意義は不明であった。しかし、グリア細胞に選択的にタウを過剰発現させたトランスジェニックマウスが作成され、その意義が明らかになりつつある $^{34/35}$).

グリア細胞におけるタウや α シヌクレイン、TDP-43 の蓄積は 1 次的な変化であり、神経細胞にも影響をおよぼすと考えられる。小阪らは PSP と CBD を併せ、グリアタングル型認知症と命名している $^{36)}$. さらに最近、「gliodegeneration」という概念も提唱されている $^{37)}$.

末梢神経系からみた神経変性疾患

神経変性疾患の1次的病変部位は中枢神経系である.しかし,ある種の神経変性疾患では「変性」の標的は末梢神経系にもおよんでいる³⁸. その代表例は PD である.

PD の末梢交感神経節にレビー小体が出現することはすで に 1928 年に指摘されていたが、本症の末梢自律神経系に関

する最初の系統的検索の報告は 1960 年の den Hartog Jager ら による³⁹⁾. 彼らは PD 6 例中 5 例の交感神経節にレビー小体 をみとめ、うち2例では副腎周囲神経節にもレビー小体をみ とめた、その後、PDの内臓神経叢にレビー小体が出現する ことを最初に報告したのは 1984 年の Qualman らである 40). 彼らは嚥下困難を呈した PD 2 例の消化管神経叢 (1 例では 食道、他の1例では結腸)とアカラジア患者2例の食道にレ ビー小体をみいだした。筆者らは PD 患者 30 例の消化管神 経叢を系統的に検索し、28 例にレビー小体をみとめた 41/42). 消化管神経叢ではレビー小体の大部分は神経突起に形成さ れ、食道上部から直腸まで広く分布し、食道下部 Auerbach 神経叢にもっとも好発する ⁴¹⁾. 食道アカラジアを呈した PD では食道 Auerbach 神経叢の変性脱落がみとめられ、PDの 上行結腸ではドパミンニューロンが高度に脱落しているとの 報告もみとめられる. これらの所見はPDにみとめられる 種々の消化管症状に関連するものと考えられる.

PD の病変は心臓にもおよんでいる。心臓は交感神経系(頸部交感神経節)と副交感神経系(延髄の迷走神経背側核)による二重支配を受けている。PD および DLB ではノルアドレナリンのアナログである 123 I-metaiodobenzyl-guanidine (MIBG) をもちいた心筋シンチにおいて、MIBG 集積の低下が早期から生じている。その病態機序の解明は織茂らの一連の研究によるものである $^{43)^{-45}$. つまり、PD および DLB にみとめられる心臓の MIBG 集積低下は心臓交感神経の脱落を反映した所見であり、心臓交感神経の脱落に先行して α シヌクレインの蓄積が生じている。そして、MIBG の集積低下ならびに心臓交感神経の脱落はレビー小体病に特異的である。

さらに最近、PDの副腎 46 、唾液腺 47 、皮膚 $^{48)49}$ 、脊髄 50 における α シヌクレインの蓄積が報告されている。PD は全身病である。

一方,MSA では末梢交感神経節にも少数の神経細胞に α シヌクレインの蓄積がみとめられるが,グリア封入体はみとめられない 10 . 最近,下行結腸の生検組織をもちいた免疫組織化学的検討において MSA 6 例中 1 例の消化管神経叢に α シヌクレインの蓄積が報告された 51 . MSA では心臓交感神経線維に軽度の脱落がおこりうるが,交感神経節にレビー小体の出現をともなう例では心臓交感神経線維の脱落は顕著であり 52 , そのような合併例はまれではない 53 . MSA では同年齢の対照群にくらべ,レビー小体病変は有意に高頻度 (22.7%) にみとめられるとの報告もある 54 . MSA における α シヌクレインの蓄積が MSA 自体によるものか,レビー小体病の合併なのか,注意が必要である.

初期病変と変性の拡大進展様式

1950 年代に黒質における神経細胞脱落とレビー小体の出現が PD の責任病変であることが確立して以来,PD の病変は黒質に始まると考えられていた。しかし,2003 年にドイツの Braak らは PD におけるレビー小体病変の進展様式を報告した $^{55)}$. 彼らは,PD では α シヌクレインの蓄積は迷走神

経背側核と嗅球に最初におこり、その後、脳幹では延髄から中脳へと上行し、大脳では側頭葉の前内側部から側頭葉外側皮質、島回、帯状回、前頭前野へと拡がってゆくことを明らかにし、PD 病変を 6 段階に分類した。Stage 1 では α シヌクレインの蓄積は迷走神経背側核に限局。Stage 2 では青斑核、Stage 3 では黒質におよび、Stage 4 では中間皮質、Stage 5 では高次感覚連合野、Stage 6 では1 次感覚連合野が侵される。これが Braak 仮説である。

Braak 仮説は PD 脳におけるレビー小体病変の進展様式を 明らかにしたといってよい、そこで、脳以外の部位、つまり、 脊髄や末梢自律神経系におけるレビー小体病変がふたたび 注目されるようになった. その結果明らかになったのは、PD のみならず PD の前段階と考えられる incidental Lewy body disease においても, 脳幹に加え, 脊髄, 交感神経節, 唾液腺, 消化管神経叢、心臓、副腎、皮膚にαシヌクレインの蓄積 がみとめられることである. つまり、運動障害の発現時には 脳幹のみならず、脊髄や末梢自律神経系にも α シヌクレイ ンの蓄積が生じている。Fumimuraらの報告では、PDでは 全例で副腎にレビー小体病変がみとめられ、副腎は末梢自律 神経系を代表する臓器であると位置づけられる46)。また、 わずか1例ではあるが、中枢神経系にまったくレビー小体が みとめられないにもかかわらず、副腎髄質にαシヌクレイ ン陽性構造物がみとめられている. Miki らは、星状神経節 と心臓交感神経に限局してレビー小体がみとめられた1剖検 例 (死亡時 35 歳男性) を報告した 56 PD ではレビー小体 の形成は中枢と末梢に同時的に (多中心性に) 始まるのかも

 α シヌクレインの蓄積が嗅球と迷走神経背側核に最初におこることから,Braak らは何らかの病原物質が二つの経路を経て脳に到ると考えた(dual-hit 仮説) $^{57)}$. 一つは鼻腔から嗅神経,嗅索を介して脳へという経路であり,もう一つは胃に分布している迷走神経を逆行し延髄に到る経路である.実際,Braak の Stage 2 において胃の神経叢に α シヌクレインの蓄積がみとめられている $^{58)}$. さらに最近, α シヌクレインの蓄積は鼻粘膜にもおこることが明らかにされた $^{59)}$. α シヌクレインの蓄積をうながす物質は外来性にも存在するのであろうか?レビー小体病変の進展機構については今後さらなる検討が必要である.

高齢化にともなう神経変性疾患の変化

高齢化にともない神経変性疾患の病態も変化してゆく.ここでは新潟大学脳研究所ならびにその関連施設において 1962 年から 2000 年に剖検された ALS 102 例の所見について 紹介したい 17 .

102 例の発症年齢の平均は59.8 歳で、罹病期間の平均は人工呼吸器装着例 (28 例) が53.5 ヵ月、非装着例 (74 例) が25 ヵ月である。約40年の間にALSの発症年齢は有意に高齢化している。初発症状により全例をbulbar-onset (30 例)と limb-onset (72 例) に分けると、前者の発症年齢は有意に

高い. 病理組織学的には,上位および下位運動ニューロンが障害される古典的 ALS (59 例),下位運動ニューロンの変性が優位な群 (23 例),側頭葉病変をともなう群 (18 例),淡蒼球・黒質・ルイ体の変性をともなう群 (2 例)の4 群に分類される。古典的 ALS にくらべ,下位運動ニューロン変性優位群と側頭葉病変をともなう群では発症年齢が有意に高い。また,人工呼吸器非装着例だけでみると,古典的 ALS にくらべ,側頭葉病変をともなう群では罹病期間が明らかに短い、以上の所見から、ALS の将来像として,高齢発症で,予後はより悪く,球麻痺症状にて発症,下位運動ニューロン優位の変性,しばしば認知症をともなうようになると予想される.

おわりに

2008 年、ヒト胎児黒質のドパミン神経細胞を移植後 10 数年を経過した PD 患者の剖検例において、患者脳内のドナー由来の神経細胞内に α シヌクレイン陽性のレビー小体が確認されたという事実が複数のグループから報告された $^{60[61]}$ 、この報告以降、PD をふくむいくつかの神経変性疾患において病原蛋白が脳内を伝播し病変が拡大するという仮説が提唱され注目を集めている 62 .

重要なことは真実であり、概念はいくらでも変わりうるのである。

※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

- den Hartog Jager WA, Bethlem J. The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous systems in idiopathic paralysis agitans. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:283-290.
- Couchie D, Charriere-Bertrand C, Nunez J. Expression of the mRNA for tau proteins during brain development and in cultured neurons and astroglial cells. J Neurochem 1988; 50:1894-1899.
- Muler R, Heinrich M, Heck S, et al. Expression of microtubuleassociated protein MAP2 and tau in cultured rat brain oligodendrocytes. Cell Tissue Res 1997;288:239-249.
- Ihara Y, Nukina N, Miura R, et al. Phosphorylated tau protein is integrated into paired helical filaments in Alzheimer's disease. J Biochem (Tokyo) 1986;99:1807-1810.
- Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. Ann Neurol 1998; 43:815-825.
- Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM-Y, et al. α-Synuclein in Lewy bodies. Nature 1997;388:839-840.
- 7) Baba M, Nakajo S, Tu PH, et al. Aggregation of α -synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Am J Pathol 1998;152:879-884.
- Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tsuji S, et al. α-Synuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. Neurosci Lett 1998;249:180-182.

- Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, et al. α-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. Nature Cell Biol 2002;4:160-164.
- 10) Nishie M, Mori F, Fujiwara H, et al. Accumulation of phosphorylated α -synuclein in the brain and peripheral ganglia of patients with multiple system atrophy. Acta Neuropathol 2004;107:292-298.
- Mori F, Nishie M, Kakita A, et al. Relationship among alpha-synuclein accumulation, dopamine synthesis, and neurodegeneration in Parkinson disease substantia nigra. J Neuropathol Exp Neurol 2006;65:808-815.
- 12) Nishie M, Mori F, Yoshimoto M, et al. A quantitative investigation of neuronal cytoplasmic and intranuclear inclusions in the pontine and inferior olivary nuclei in multiple system atrophy. Neuropathol Appl Neurobiol 2004;30:546-554.
- 13) Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S, et al. The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. Mol Neurobiol 2012 May 24. [Epub ahead of print]
- 14) Wakabayashi K, Takahashi H. Cellular pathology in multiple system atrophy. Neuropathology 2006;26:338-345.
- 15) Takahashi H, Ohama E, Ikuta F. Are Bunina bodies of endoplasmic reticulum origin? An ultrastructural study of subthalamic eosinophilic inclusions in a case of atypical motor neuron disease. Acta Pathol Jpn 1991;41:889-894.
- Okamoto K, Mizuno Y, Fujita Y. Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. Neuropathology 2008;28:109-115.
- 17) Piao YS, Wakabayashi K, Kakita A, et al. Neuropathology with clinical correlations of sporadic amyotrophic lateral sclerosis: 102 autopsy cases examined between 1962 and 2000. Brain Pathol 2003;13:10-22.
- Leigh PN, Anderton BH, Dodson A, et al. Ubiquitin deposits in anterior horn cells in motor neurone disease. Neurosci Lett 1988;93:197-203.
- 19) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science 2006;314:130-133.
- 20) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Biochem Biophys Res Commun 2006;351:602-611.
- 21) Mori F, Tanji K, Zhang HX, et al. Maturation process of TDP-43positive neuronal cytoplasmic inclusions in amyotrophic lateral sclerosis with and without dementia. Acta Neuropathol 2008; 116:193-203.
- 22) Nishihira Y, Tan CF, Onodera O, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis: two pathological patterns shown by analysis of distribution of TDP-43-immunoreactive neuronal and glial cytoplasmic inclusions. Acta Neuropathol 2008;116:169-182.
- 23) Miki Y, Mori F, Nunomura J, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis with pallido-nigro-luysian degeneration: a TDP-43 immunohistochemical study. Neuropathology 2010;30:149-153.
- 24) Nishihira Y, Tan CF, Toyoshima Y, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis: Widespread multisystem degeneration with TDP-43 pathology in a patient after long-term survival on a respirator. Neuropathology 2009;29:689-696.
- 25) Nishihira Y, Tan CF, Hoshi Y, et al. Sporadic amyotrophic lateral

- sclerosis of long duration is associated with relatively mild TDP-43 pathology. Acta Neuropathol 2009;117:45-53.
- 26) Kosaka T, Fu YJ, Shiga A, et al. Primary lateral sclerosis: upper-motor-predominant amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal lobar degeneration—immunohistochemical and biochemical analyses of TDP-43. Neuropathology 2012;32:373-384.
- 27) Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, et al. Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 2008;64:60-70.
- Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1969;32:28-34.
- 29) Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). J Neurol Sci 1989;94:79-100.
- 30) Nakazato Y, Yamazaki H, Hirato J, et al. Oligodendroglial microtubular tangles in multiple system atrophy. J Neuropathol Exp Neurol 1990;49:521-530.
- 31) Fujishiro H, Ahn TB, Frigerio R, et al. Glial cytoplasmic inclusions in neurologically normal elderly: prodromal multiple system atrophy? Acta Neuropathol 2008;116:269-275.
- 32) Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, et al. *In vivo* visualization of α-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy] benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. Brain 2010;133:1772-1778.
- 33) Komori T, Arai N, Oda M, et al. Astrocytic plaques and tufts of abnormal fibers do not coexist in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. Acta Neuropathol 1998; 96:401-408.
- 34) Higuchi M, Zhang B, Forman MS, et al. Axonal degeneration induced by targeted expression of mutant human tau in oligodendrocytes of transgenic mice that model glial tauopathies. J Neuroscience 2005;25:9434-9443.
- 35) Dabir DV, Robinson MB, Swanson E, et al. Impaired glutamate transport in a mouse model of tau pathology in astrocytes. J Neuroscience 2006;26:644-654.
- 36) Kosaka K, Iseki E. Recent advances in dementia research in Japan: Non-Alzheimer-type degenerative dementias. Psychiatry Clin Neurosci 1998;52:367-373.
- 37) Croisier E, Graeber MB. Glial degeneration and reactive gliosis in alpha-synucleinopathies: the emerging concept of primary gliodegeneration. Acta Neuropathol 2006;112:517-530.
- 38) Wakabayashi K, Mori F, Tanji K, et al. Involvement of the peripheral nervous system in synucleinopathies, tauopathies and other neurodegenerative proteinopathies of the brain. Acta Neuropathol 2010;120:1-12.
- 39) den Hartog Jager WA, Bethlem J. The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous systems in idiopathic paralysis agitans. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960;23:283-290.
- 40) Qualman SJ, Haupt HM, Yang P, et al. Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's disease. Gastroenterology 1984;87:848-856.

- 41) 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 1988;76:217-221.
- 42) Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. Eur Neurol 1997; 38(suppl 2):2-7.
- 43) Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, et al. Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. Brain Pathol 2007;17:24-30.
- 44) 織茂智之. パーキンソン病およびレビー小体型認知症の早期診断法の確立とその病態機序に関する研究. 臨床神経 2008:48:11-24.
- 45) Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al. Axonal α-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. Brain 2008;131:642-650.
- 46) 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.
- 47) Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E, et al. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. Acta Neuropathol 2010;119:703-707.
- 48) Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, et al. Lewy body pathology involves cutaneous nerves. J Neuropathol Exp Neurol 2008; 67:945-953.
- 49) Miki Y, Tomiyama M, Ueno T, et al. Clinical availability of skin biopsy in the diagnosis of Parkinson's disease. Neurosci Lett 2010;469:357-359.
- 50) Braak H, Sastre M, Bohl JRE, et al. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. Acta Neuropathol 2007;113:421-429.
- 51) Pouclet H, Lebouvier T, Coron E, et al. Analysis of colonic alpha-synuclein pathology in multiple system atrophy. Parkinsonism Relat Disord 2012;18:893-895.
- 52) Orimo S, Kanazawa T, Nakamura A, et al. Degeneration of cardiac sympathetic nerve can occur in multiple system atrophy. Acta Neuropathol 2007;113:81-86.
- 53) Sone M, Yoshida M, Hashizume Y, et al. α-Synuclein-immunoreactive structure formation is enhanced in sympathetic ganglia of patients with multiple system atrophy. Acta Neuropathol 2005;110:19-26.
- 54) Jellinger KA. More frequent Lewy bodies but less frequent Alzheimer-type lesions in multiple system atrophy as compared to age-matched control brains. Acta Neuropathol 2007;114:299-303
- 55) 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.
- 56) Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, et al. Incidental Lewy body disease restricted to the heart and stellate ganglia. Mov Disord 2009;24:2299-2301.
- 57) Braak H, Rüb U, Gai WP, et al. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. J Neural

- Transm 2003;110:517-536.
- 58) Braak H, de Vos RAI, Bohl J, et al. Gastric α-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. Neurosci Lett 2006;396:67-72.
- 59) Funabe S, Takao M, Saito Y, et al. Neuropathologic analysis of Lewy-related α-synucleinopathy in olfactory mucosa. Neuropathology 2013;33:47-58.
- 60) 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.
- 61) Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, et al. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. Nat Med 2008;14:504-506.
- 62) Lee SJ, Desplats P, Sigurdson C, et al. Cell-to-cell transmission of non-prion protein aggregates. Nat Rev Neurol 2010;6:702-706.

Abstract

Cellular pathology of neurodegenerative disorders

Koichi Wakabayashi, M.D., Ph.D.1)

¹⁾Department of Neuropathology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

Common cellular and molecular mechanisms including protein aggregation and inclusion body formation are involved in many neurodegenerative diseases. α -Synuclein is a major component of Lewy bodies in Parkinson's disease (PD) as well as in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy (MSA). Tau is a principal component of neurofibrillary and glial tangles in tauopathies. Recently, TDP-43 was identified as a component of ubiquitinated inclusions in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration. PD is traditionally considered a movement disorder with hallmark lesions in the brainstem pigmented nuclei. However, pathological changes occur in widespread regions of the central and peripheral nervous systems in this disease. Furthermore, primary glial involvement ("gliodegeneration") can be observed in PD and MSA as well as in tauopathy. The present article reviews abnormal protein accumulation and inclusion body formation inside and outside the central nervous system.

(Clin Neurol 2013;53:609-617)

Key words: neurodegenerative disease, inclusion body, glial cell, peripheral nervous system, pathology