

神経疾患の背景病理

—主にパーキンソン病の諸症状について

大阪大学連合小児発達学研究科
子どものこころの分子統御機構研究センター
ブレインバンク・バイオリソース部門 常勤特任教授
(発達障害・精神・神経疾患ブレインバンク)
東京都健康長寿医療センター
高齢者ブレインバンク 常勤特任研究員(クロスアポイント)
村山繁雄

COI

企業：本発表は武田薬品の援助を受けています

客員（特任・兼任・臨床）教授：

徳島大学・広島大学・大阪市立大学・東京医科大学
脳神経内科、同志社大学脳科学科

神経病理コンサルタント（非常勤医員）：

NHO静岡てんかん・神経医療センター、同大阪刀根
山医療センター、同広島西医療センター、同沖縄病
院、同東京病院、国立国際医療センター、虎ノ門病
院、亀田病院、横浜労災病院、北里大学附属病院、
香川大学附属病院、帝京大学附属病院

私はブレインバンクを日本全体に広めるための教育活動を行っており、神経内科、病理、神経科学研究者の育成につとめています。

私の背景

(インド神経病理学会事務局長アニタさんに、アジアで話すなら出すべきと言われ、2018国際神経病理学会(東京)、2021アジアオセアニア神経学会(台北)、同神経病理学会(バンガロー)でのブレインバンク特別講演時、出しています。)



- 曹洞宗二等教師(正座で右足首を痛め、結跏趺坐ができないためそれ以上に上がれない)。
- お仏飯(仏様に供えたご飯)で育った人間は衆生(生き物全て)に尽くす義務があると言われて来た。
- 疾患の最初から最後まで寄り添い、死亡時病理解剖による最終診断で最後の貢献をし、リソースを構築し、根治療法開発を行うことを、全国に広げることが私のライフワークで、菩薩行と思っています。
- 献脳同意者、ブレインバンクに脳を寄託する医師のサポートを全国で行っています。

おかげさまでの精神は、アジアにしかないと、インド神経病理学会事務局長のアニタさんに言われ、それ以来出している私の背景の説明です。

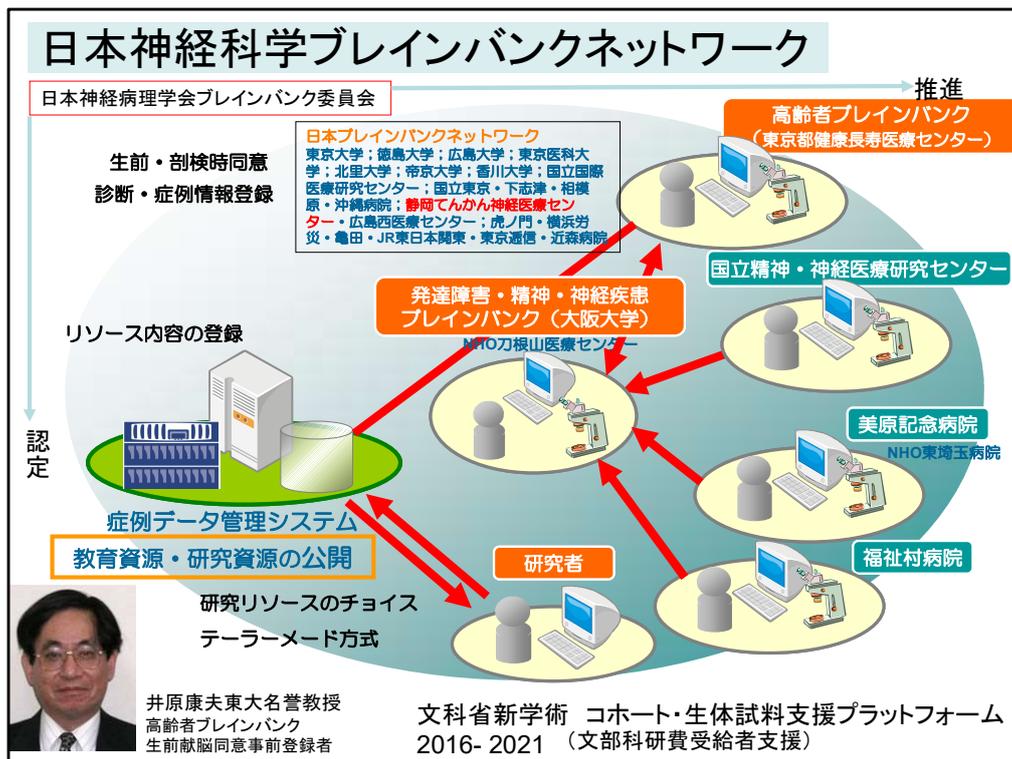
本日のテーマ

1. 日本ブレインバンクネットワークの構築
2. 国立静岡てんかん・神経医療センターとの連携
3. 神経変性疾患とは
4. パーキンソン病諸症状の背景病理

ブレインバンク

- ・ ヒト死後脳を、生前の臨床所見とともに蓄積していくシステム。
- ・ アルツハイマー病、パーキンソン病・レビー小体型認知症、筋萎縮性側索硬化症は、全てブレインバンクを用いた研究で明らかになった。
- ・ ヒト脳は系統発生の最終段階にあり、長命であることが加わり、動物実験結果が外挿できない。
- ・ 脳は依然としてブラックボックスの部分が多く、生前の臨床情報なしには解明が困難である。

ブレインバンクの説明です。



日本神経科学ブレインバンクネットワークを文部科学省新学術領域研究費をいただいで構築しています。オープンリソース、ブレインバンクドナー登録システムを持つこと、前方視縦断研究の枠組みを持つこと、リソースの品質管理を行い研究者に呈示できるという四点を必須事項としています。井原康夫博士は健康長寿OBで、当施設死後脳リソースを含むアルツハイマー病脳を用いた研究で、アルツハイマー病の解明を行い、根本治療の開発への道を作られた方です。高齢者ブレインバンクの立ち上げ時より一貫して援助をして下さっており、ブレインバンクドナー登録をしていただいています。領域主任が阪大常勤特任教授を本務とすることに伴い、阪大に新しいブレインバンクを立ち上げ、班長機能を阪大に移しました。健康長寿の常勤特任研究員は継続しており、引き続き責任を取ります。

高齢者ブレインバンク

高齢者コホート連続開頭剖検例 +
オールジャパン稀少神経疾患
(<http://www.mci.gr.jp/BrainBank>)



A. 東京都健康長寿医療センター例

1. 高齢者コホートリソース

連続開頭剖検例 (1972.5-) : 7,528例

臨床・画像・病理所見はデータベース化

>2. ゲノムリソース(1985.1-) : 2,525例

凍結部分脳・ゲノム研究への資源

>3. 凍結半脳リソース (2001.7-) : 1,211例

神経科学全般への資源

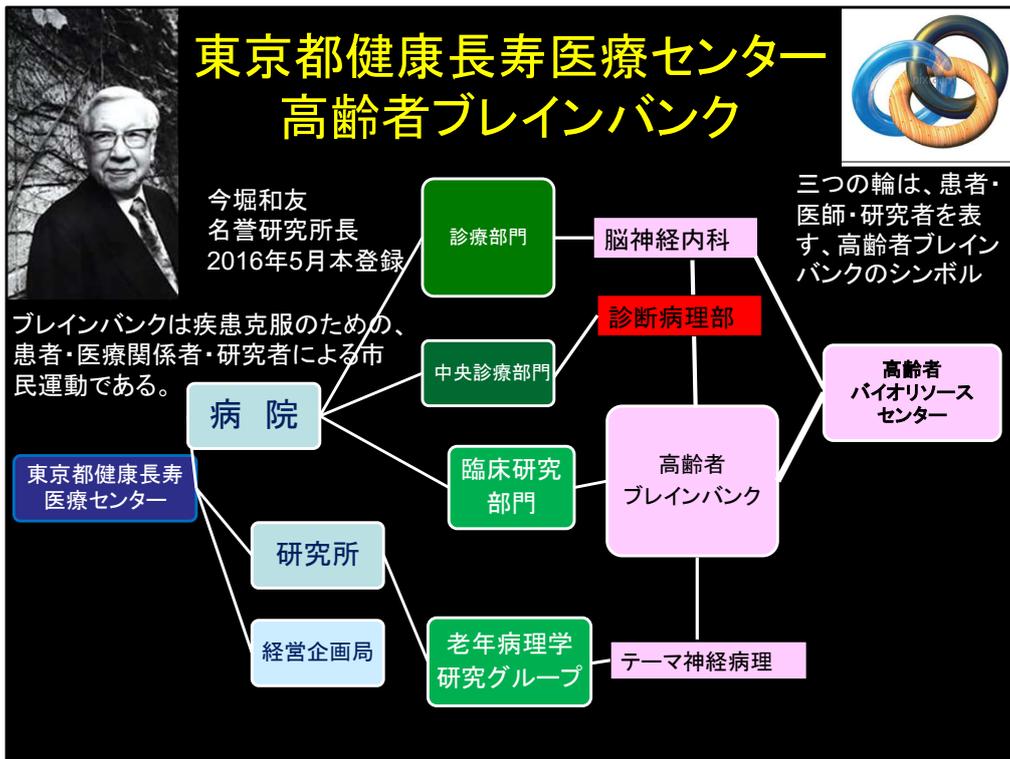
→臨床縦断研究と結合(アルツハイマー病・パーキンソン病パス)

剖検は死因解明・病態解明・
次世代への貢献を目的とする

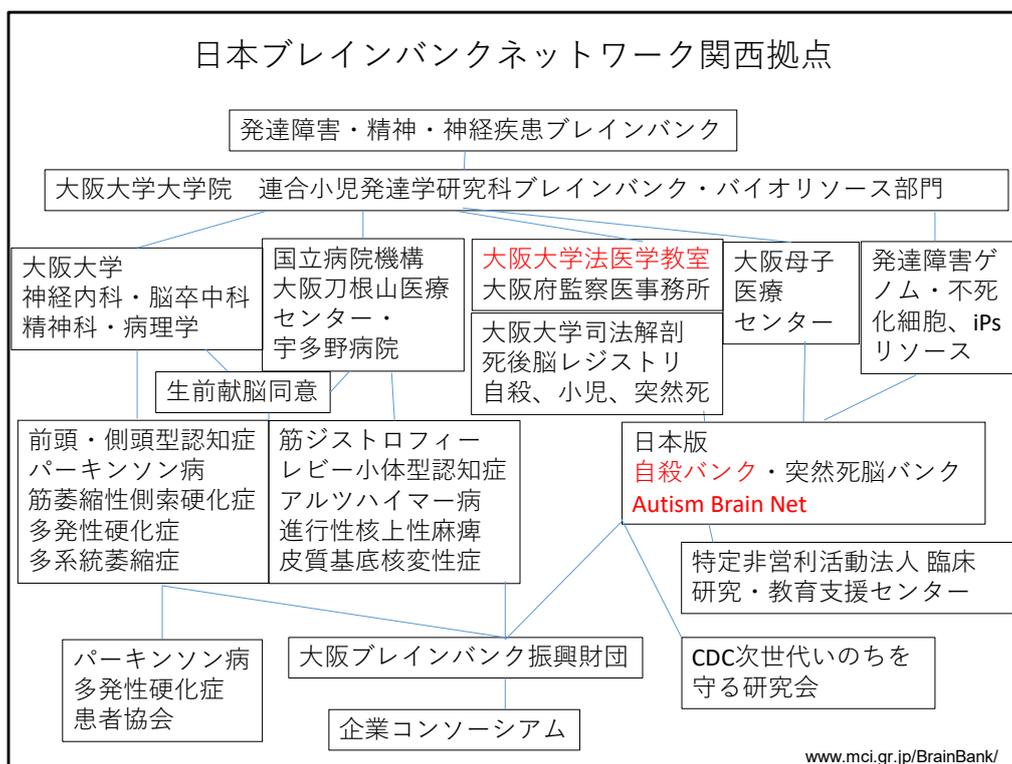
B. 外部登録例

オールジャパン稀少疾患デポジトリー 120例

高齢者ブレインバンクプロジェクトは臨床縦断研究を経てブレインバンク登録を行うことを目指しています。これまでの蓄積数は1972年センター開設以来の病理検体、1995年からのゲノム、2001年からの凍結半脳蓄積よりなります。



現在の機構図です。高齢者ブレインバンクは東京都健康長寿医療センターの事業として行われています。ブレインバンクは疾患克服のための患者・医療関係者・研究者による市民運動であるとする、UCLAブレインバンク創始者（多発性硬化症を対象）Tourtelotte教授の理念に基づき、三つの輪をシンボルとしています。臨床、一般病理、神経病理が協力してブレインバンクを構築しているのが特徴です。



新たに日本ブレインバンクネットワーク関西拠点を立ち上げ、阪大及び関連施設、京都大学関連施設とも連携し、本邦にない発達障害リソース、非常に少ない気分障害リソースの構築努力を開始しました。

大阪大学大学院 連合小児発達学研究所

10/20



大阪でブレインバンクのクラウドファンディングを立ち上げ、目標を達成できました。ご寄附いただいた小尾先生に感謝します。

ブレインバンクネットワーク		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
施設	臨床/ 病理									
高齢者ブレインバンク	岩田淳/ 齊藤祐子	63	39	39	45	64	52	39	36	36
国立精神・神経医療研究センター	高橋祐二/ 高尾昌樹	10	10	11	9	13	18	24	14	22
美原記念病院	美原盤/ 高尾昌樹	29	26	15	19	23	16	19	33	18
東京大学医学部附属病院	久保田暁/ 池村雅子	28	23	22	25	26	15	17	18	21
国立国際医療研究センター	新井憲俊/ 猪狩亨	23	16	17	27	17	17	9	9	7
国立東京・下志津病院	小宮正・本吉慶史	5	5	2	4	3	0	1	1	1
静岡てんかん神経医療センター	小尾智一	3	5	4	6	5	4	6	2	1
国立刀根山医療センター	藤村晴俊/ 井上貴美子							18	16	12
横浜労災病院	今福一郎/ 角田幸雄	1	6	6	8	8	4	4	4	2
亀田総合病院	福武敏夫/ 竹内亮子	12	10	6	9	12	10(2)	10(2)	10(2)	5(4)
福祉村病院	赤津裕康/ 橋詰良夫	36	31	27	25	25	21	25	33	40
北里大学病院	西山和利/ 一戸昌明	7	9	5	4	2	6	6	1	1
徳島大学病院	和泉唯信/ 常山幸一	1	3	5	10	4	12	4	5	3
国際福祉大学三田病院	岩田信恵/ 相田真介	2	3	2	0	2	1	1	2	0
香川大学病院	鎌田正紀/ 上野正樹	2	4	3	1	1	1	2	1	0
虎ノ門病院	上坂義和/ 伊藤慎治		3	1	2	2	3	1	8	2
帝京大学病院	園生雅弘/ 宇於崎宏	3	2	2	0	4	0	4	2	0
東京逋信病院	椎尾康/ 岸田由起子		5	2	2	3	5	3	3	3(2)
東京医科大学	相澤仁志/ 黒田雅彦					1	0	0	1	0
国立広島西医療センター	渡辺千種/ 立山義朗					3	4	4	2	4
大阪市立大学	伊藤義彰/ 大澤雅彦			1	1	1	1	0	1	0
大阪大学	望月秀樹/ 村山繁雄					3	4	6	6	5
国立相模原病院	長谷川一子/ 柳下三郎					8	10	18	18	17
国立沖縄病院	諏訪園秀吾/ 熱海恵里子					1	2	2	4	2
オープンリソース計		140	109	100	110	161	159	174	173	164
施設蓄積 (MEXT、AMED、NCGG、NCNP)		79	85	84	105	74	69	50	67	35

我々はブレインバンクネットワークを形成し、神経病理診断の共有化とリソース構築をおこなっています。施設臨床・病理部門との連携が前提です。



寺田達弘 Tatsuhiro Terada

・NHO静岡てんかん神経医療センター 脳神経内科
・浜松医科大学 生体機能イメージング研究室

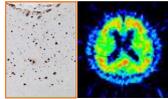
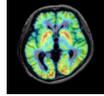


研究テーマ

PETと神経心理学をもちいた、認知症疾患の病態解明

ミトコンドリア障害や神経炎症とAD・DLB
病理・病態との関連をPETを用いて評価し、
早期診断法と新規治療ターゲットをみすえ
た病態解明研究を行っています。

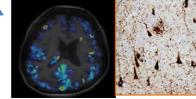
ミトコンドリア障害
[¹⁸F]BCPP-PET



アミロイド沈着
[¹¹C]PiB-PET



活性化ミクログリア
[¹¹C]DPA-PET



タウ沈着
[¹⁸F]PM-PBB3-PET

文科科研費(研究代表者)

- ・レビー小体型認知症疾患におけるミトコンドリア機能と神経炎症に関する早期病態研究(2020-2022)
- ・アルツハイマー病のミトコンドリア機能とアミロイド、糖代謝、タウとの病態関連研究(2017-2019)
- ・アルツハイマー病におけるタウ病変、ミクログリア活性、アミロイド蓄積の病態関連研究(2015-2016)
- ・アルツハイマー病の脳内α7ニコチン受容体とアミロイド蓄積の病態解明研究(2013-2014)

新学術リソース構築支援対象者

同 寺田達弘先生との連携です

(国立静岡てんかん・神経医療センター 連携)
東京都健康長寿医療センターてんかん専門外来

- 松平敬史先生担当
- 亀田総合病院(1999年より毎月脳神経内科神経病理コンサルタント) 神経病理担当(2008-2012)以来
- 高齢者は脳卒中後てんかん、アルツハイマー合併てんかん等、てんかん診療は重要課題。
- 阪大では若年者のてんかんが多い。
- 先日部分焦点性てんかん疑い20台女性を紹介受診いただいた。



私は阪大のてんかん外科病理は全てみています。
健康長寿でやっていた脳腫瘍迅速からは解放され、ほっとしています。

等 松平敬史先生との連携です。

静岡てんかん・神経医療センター剖検数

年度	剖検数	年度	剖検数
2001	2	2012	3
2002	4	2013	5
2003	3	2014	4
2004	3	2015	6
2005	2	2016	5
2006	4	2017	4
2007	-	2018	6
2008	-	2019	2
2009	6	2020	1
2010	5	2021	6 (CJD)
2011	1	(2021/10/18現在 合計72)	

ALS 23
 PLS 1
 CJD 22
 PD関連 12
 PML 2
 SCD 3
 他 9

初回剖検日2001/10/7 村山による初回ブレインカッティング日：2002/9/17

剖検は小尾先生主導、自施設部分凍結（前頭・側頭・後頭極、小脳半球）、
 村山がブレインカッティングにうかがい、パラフィンブロック作成、H.E.、K.B.染色
 まで自施設。

ご遺族同意の元、特染、免染、神経病理診断を、高齢者ブレインバンクが受託。
 新学術研究費支援対象科研費受給者は寺田先生。

高齢者ブレインバンクは、静岡てんかん神経医療研究センターのリソース構築援助を2001年から行っています。

神経変性疾患

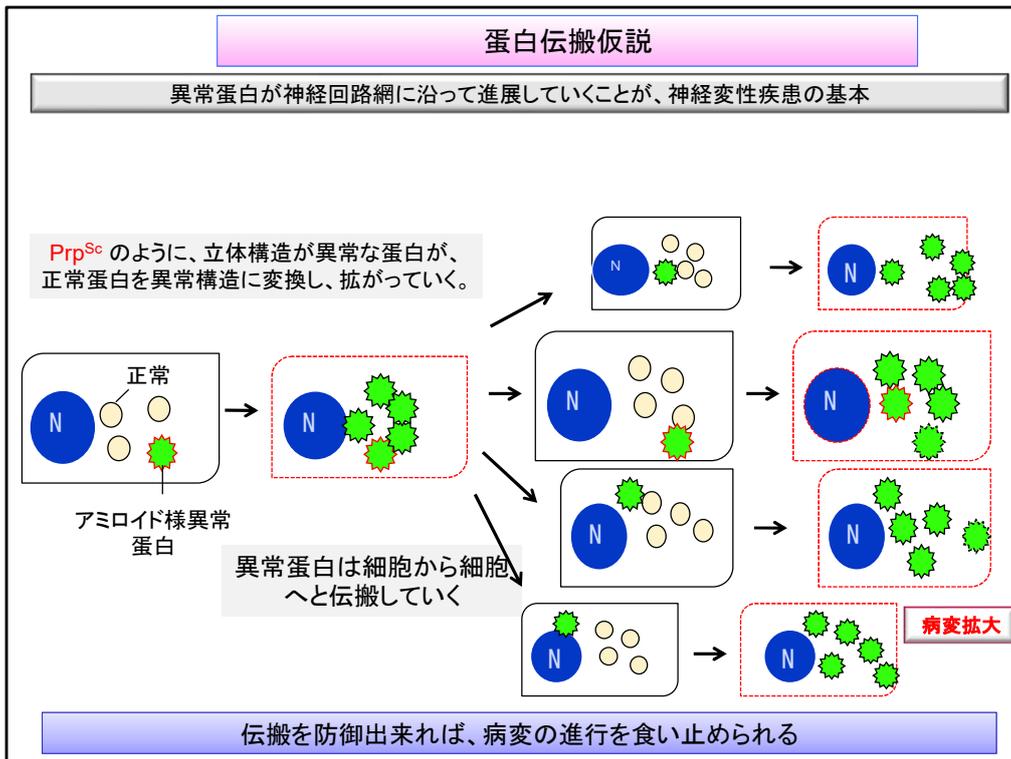
- 歴史的に原因が分からず、神経細胞が脱落していく疾患の総称で、脳神経内科と精神科の分離の根拠となった疾患群。
- 分子病理学的手法で病因解明が進んでいる。
- 翻訳後異常修飾蛋白蓄積が病因の多くを占める。
- 異常蛋白が神経ネットワークを通じ拡がるとする、タンパク伝搬仮説が提唱されている。
- 原因解明に、ブレインバンクプロジェクトで収集された死後脳リソースが大きな役割を果たしている。

神経変性疾患の定義です

翻訳後異常修飾蛋白の種類と疾患

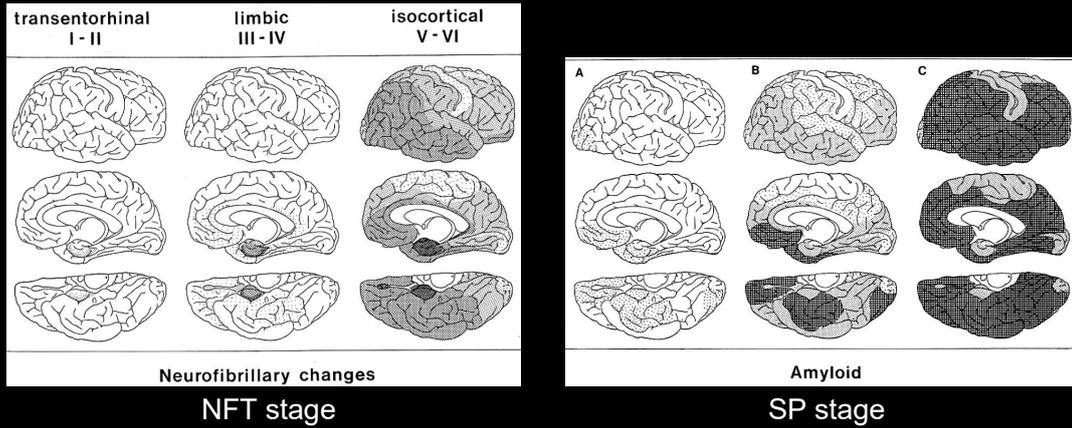
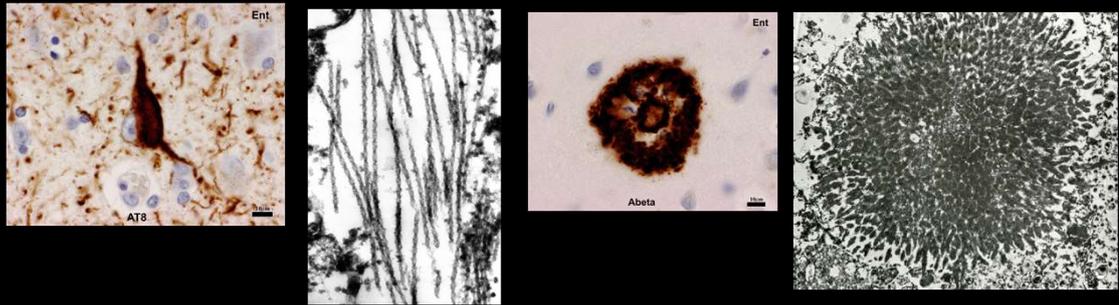
1. **アミロイドベータ蛋白**: 老人斑、アミロイドアンギオパチーの構成成分→アルツハイマー病
2. **タウ**: 微小管関連蛋白のひとつ。アルツハイマー神経原線維の主要構成物質。他の神経細胞・グリア内封入体形成にも関与→アルツハイマー病、ピック病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、神経原線維変化優位型老年期認知症、嗜銀顆粒性認知症
3. **α シヌクレイン**: シナプス前構造に存在。レビー小体・多系統萎縮症封入体の主要構成成分。遺伝子変異は、常染色体優性Parkinson病の原因パーキンソン病、多系統萎縮症
4. **TDP43**: 前頭・側頭葉変性症、筋萎縮性側索硬化症の原因蛋白として分離されたが、老化にも関係することが判明→筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型変性症

翻訳後異常修飾蛋白の種類と疾患の対応です。



現在異常蛋白が神経ネットワークに沿って拡がっていくことで疾患が進展していく仮説が提唱されています。

Braakのアルツハイマー病理ステージ分類

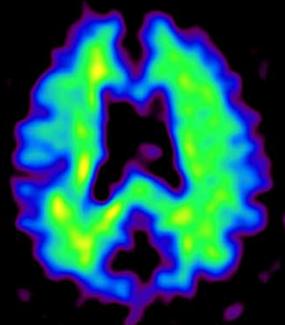
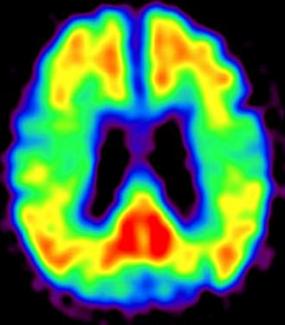


上段は、神経原線維変化、老人班の、免疫染色と、電子顕微鏡像です。Braakは高齢者多数例を検討し、神経原線維変化、老人班が広がっていき、域値を越えると症状を出すことを明らかにしました。

アミロイドPET: アミロイドβ蛋白の蓄積を生体内で可視化

アルツハイマー病

健常高齢者

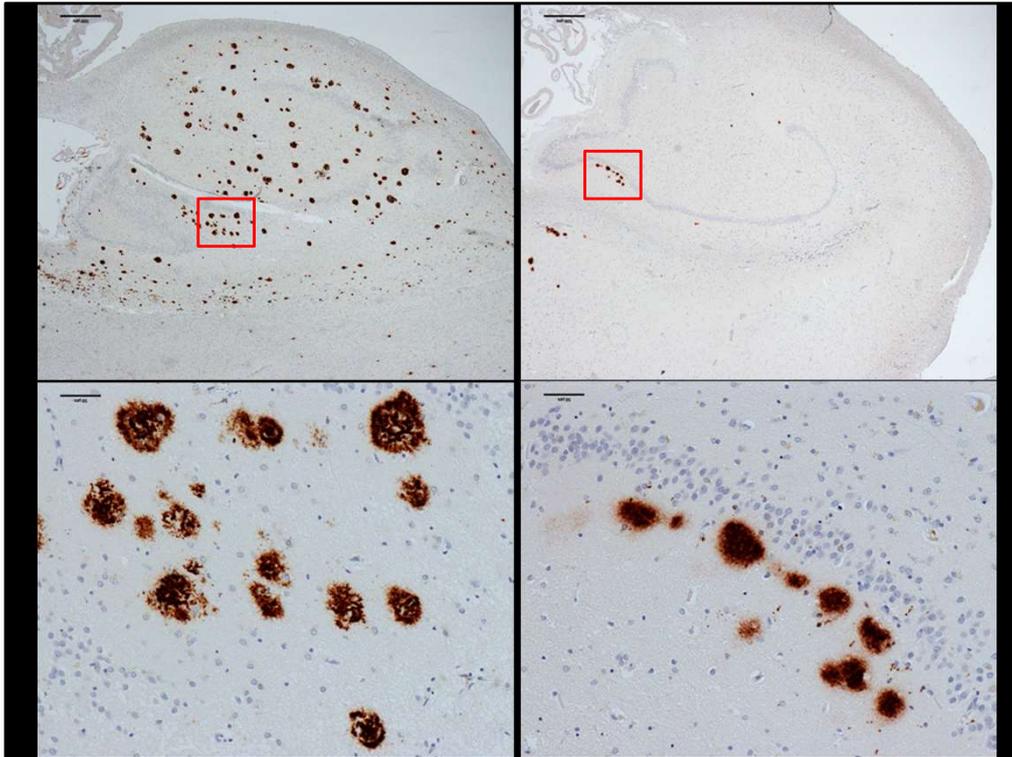


多い
アミロイド蓄積
少い

高齢者ブレインバンク献脳プロジェクト

¹¹Cから¹⁸FラベルによるアミロイドPET開発のための国際治験に参加
(寺田先生にもお世話になりました)

アミロイドPETでは、アルツハイマー病（格様）では蓄積を認めますが、健常者では蓄積を認めません。



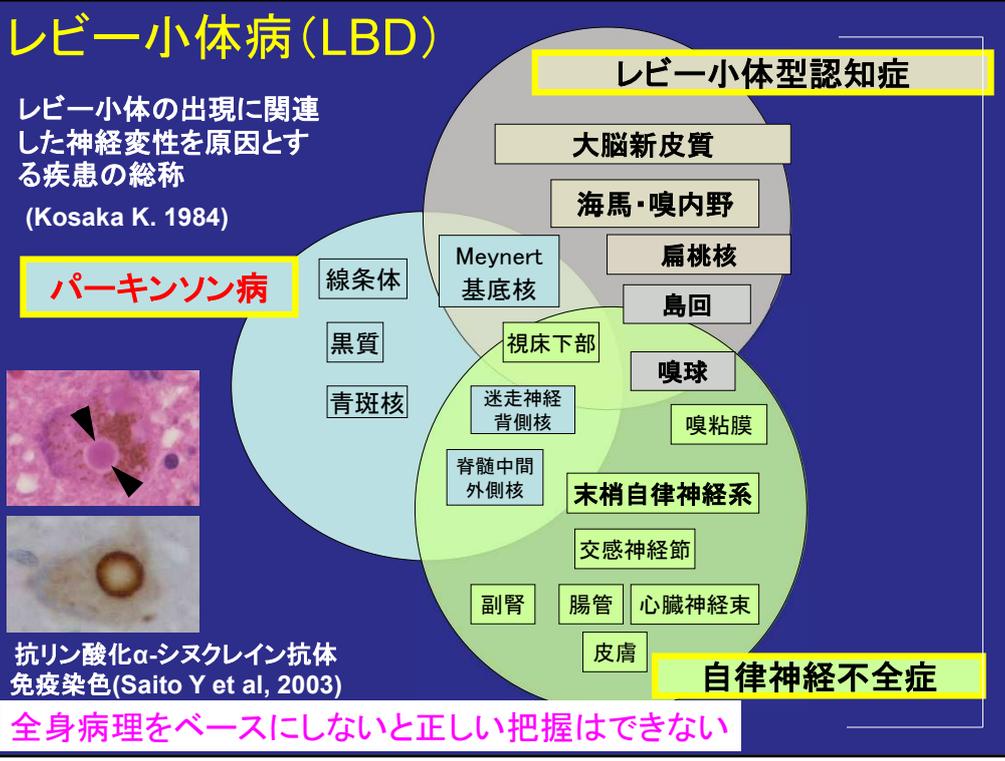
前スライドの方の剖検所見です。アルツハイマー病例では古典型老人斑が多数蓄積していますが、認知機能正常者ではごく少量のびまん性老人斑を認めるのみです。

^{18}F アミロイドペトリリガンド国際治験

- ・ アルツハイマー病診断のサロゲートバイオマーカー。
- ・ FDAは病理所見による確認を要求。
- ・ 日本神経科学ブレインバンクネットワークが生前献脳同意登録者を勧誘することで、flourbetaben (Bayer) 治験を主導。
- ・ 欧・米・日で承認。
(寺田先生にはお世話になりました)

国	剖件数
米国	28
ドイツ	5
フランス	5
オーストラリア	10
日本	23
計	71

アミロイドペットは、現在アルツハイマー病診断において、最も有効な診断法のひとつとなると考えられています。米国FDAは病理診断による確認を要求したので、私達は生前献脳同意登録者を勧誘し、米国に次ぐ貢献をすることが出来ました。



レビー小体病 (以下LBD)は、レビー小体の出現に関連した神経変性を原因とする疾患の総称です。Lewy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 α synuclein抗体で最高の感度・特異度で検出されることを、我々は報告しました。パーキンソン病は、黒質線条体型、レビー小体型認知症は大脳新皮質・辺縁系、自律神経不全症は末梢自律神経系に病変の主座を有します。

パーキンソン病の運動症状と非運動症状

- 運動症状

 - パーキンソン症状 - 黒質

- 非運動症状

 - 認知機能障害 - 辺縁系、新皮質

 - 静岡てんかんPARK1(重複)例

 - 末梢自律神経障害

 - MIBG心筋シンチ

 - 皮膚(静岡てんかんPAF例)

 - 嗅覚障害

 - 嗅上皮、嗅球

 - 消化器症状

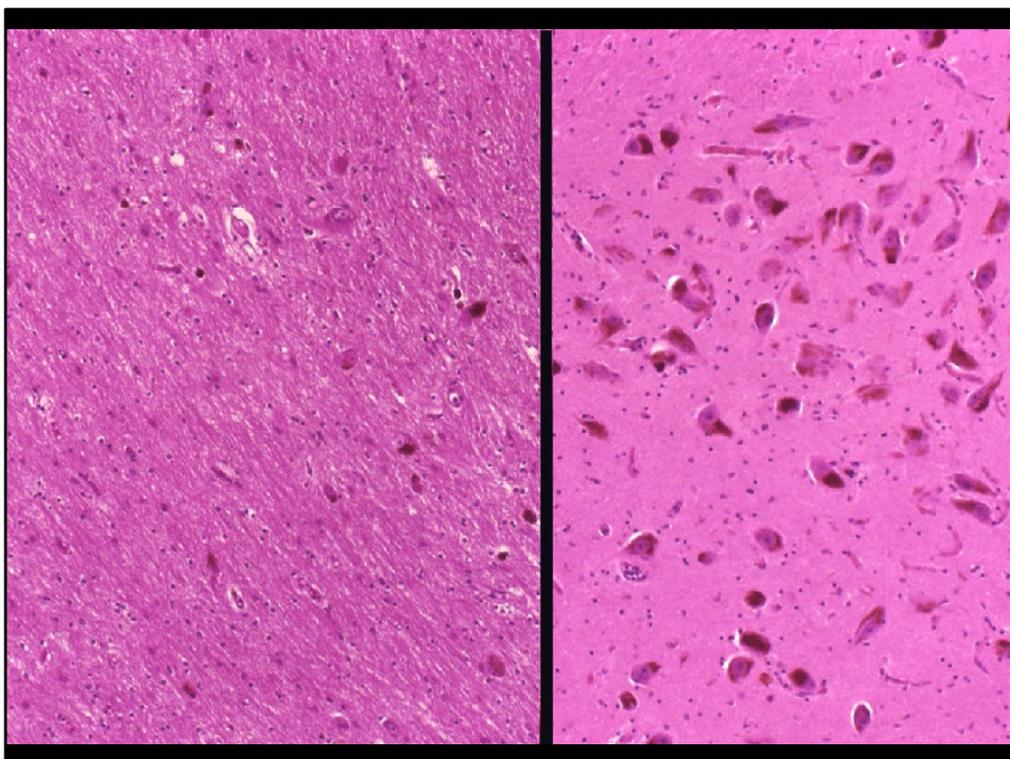
 - 食道胃接合部

パーキンソン病の症状は運動症状と非運動症状に分けられます。

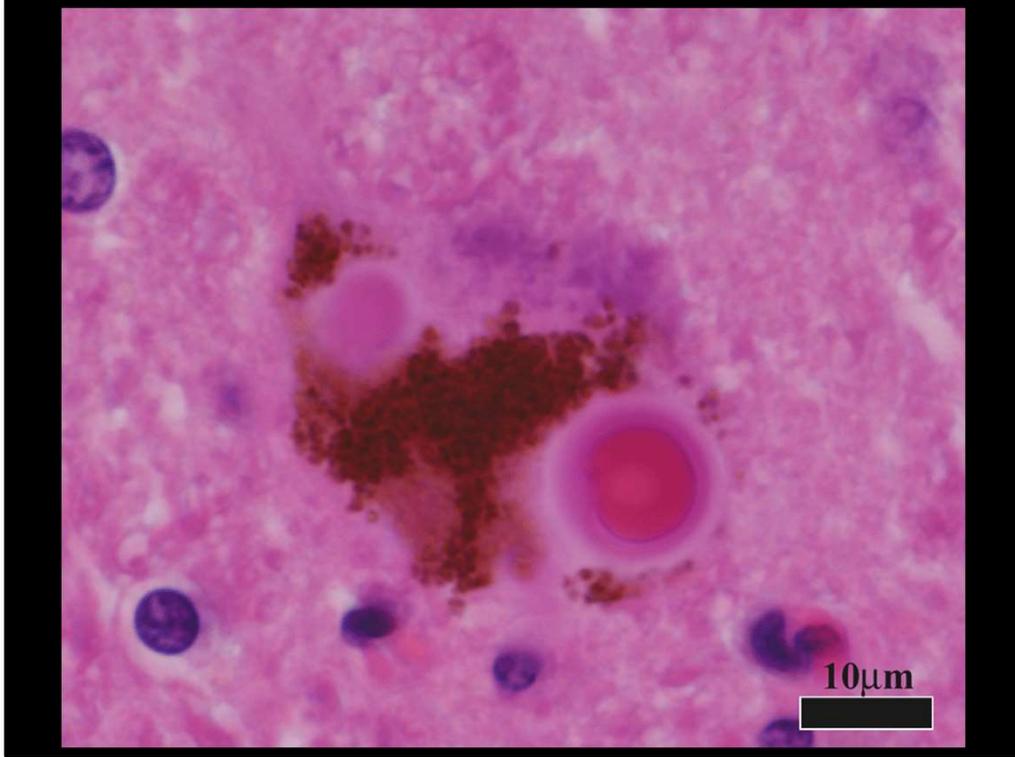
黒質→Parkinson症状



パーキンソン病は黒質の退色が特徴です。

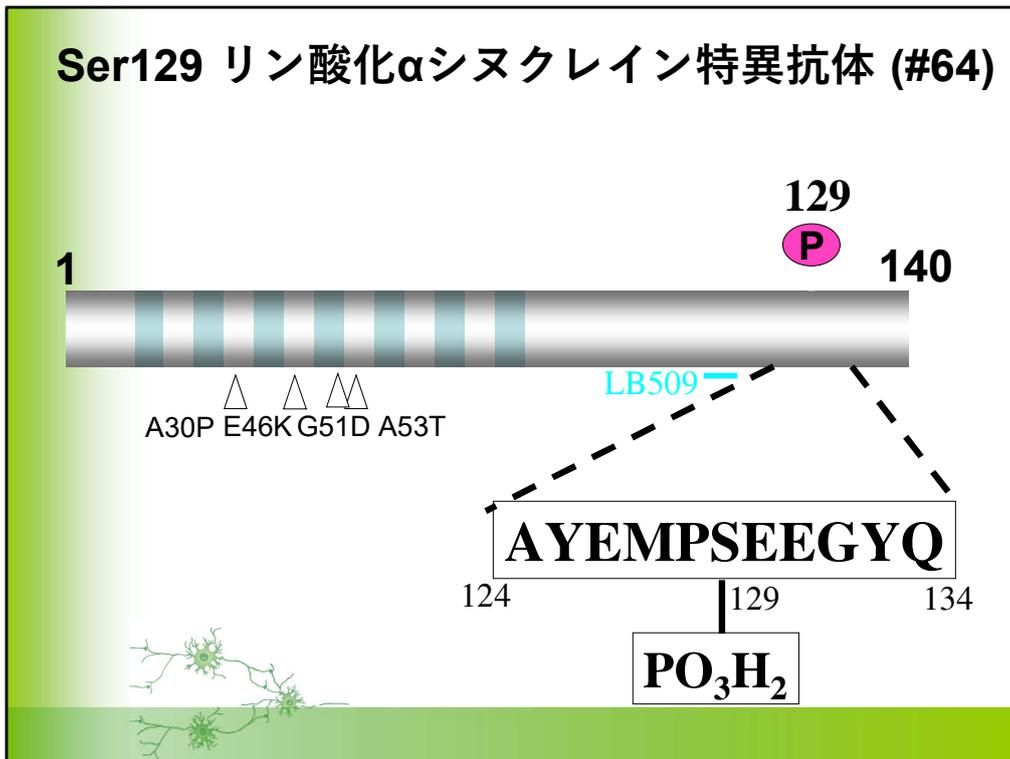


左がパーキンソン病、右がコントロールです。黒質神経細胞の脱落を認めます。

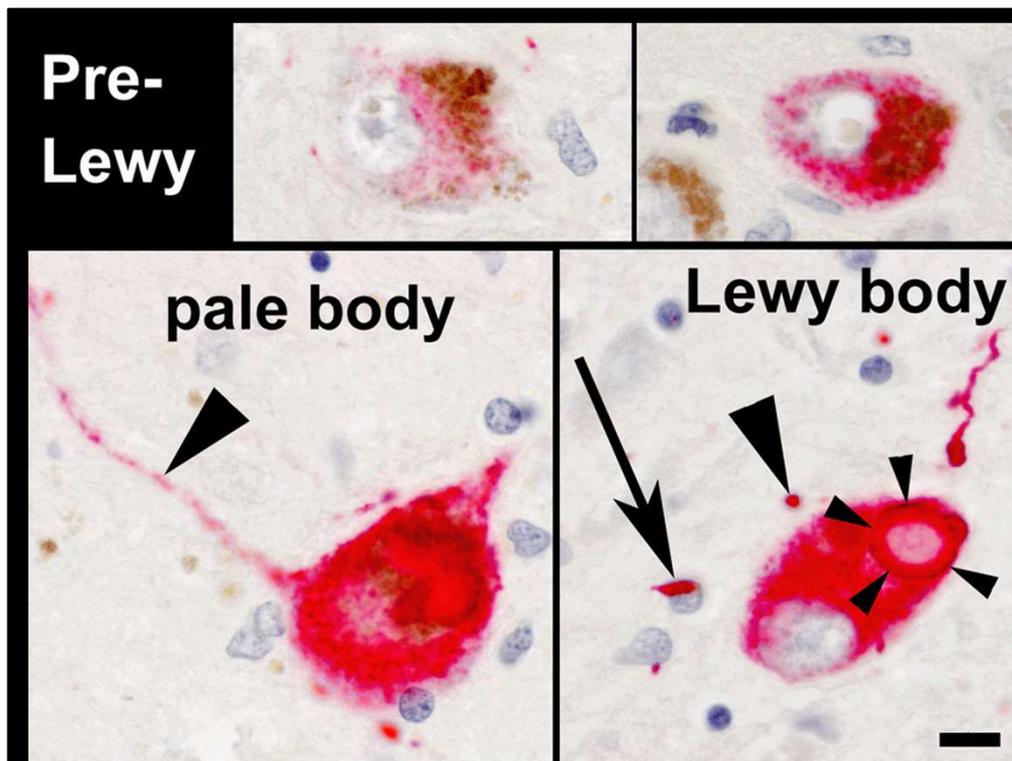


レビー小体は孤発性パーキンソン病の必須病理所見です。

Ser129 リン酸化αシヌクレイン特異抗体 (#64)



αシヌクレインは140アミノ酸残基よりなり、129位のserinがリン酸化され、不溶化し、組織に蓄積します。遺伝子変異は常染色体優性遺伝を示しますが、症例数は極めて少ないです。



リン酸化 α シヌクレイン抗体免疫染色では、蓄積、凝集の過程を可視化できます。レビー小体は無毒化プロセスと考えられています。

Park1 (α シヌクレイン遺伝子重複)世界初剖検例

(小尾先生にスライドをつくっていただきました)

CLINICOPATHOLOGIC STUDY OF A SNCA GENE DUPLICATION PATIENT WITH PARKINSON DISEASE AND DEMENTIA

T. Obi, K. Nishioka, O. A. Ross, T. Terada, K. Yamazaki, A. Sugiura, M. Takanashi, K. Mizoguchi, H. Mori, Y. Mizuno, N. Hattori

Neurology, January 14, 2008

病歴

47歳、手の不器用さで初発

仮面様顔貌、小声、左手の安静時振戦、左手の腕振りの減少、頸部と左側四肢の固縮あり。レボドパの投与により、振戦、無動、固縮などのパーキンソン症が改善。

60歳、記憶障害、幻覚出現。

61歳、MMSE = 17/30。

62歳、意識の変容。

脳MRIで、両側の内側側頭葉の萎縮とシルビウス裂の拡大。

99m-TcECD SPECTで、両前頭側頭葉と後頭側頭葉に集積低下。

MIBG心筋シンチグラフィーのH/M = 早期 : 1.20、後期 : 1.09

睡眠ポリグラフで、レム睡眠時の異常行動あり

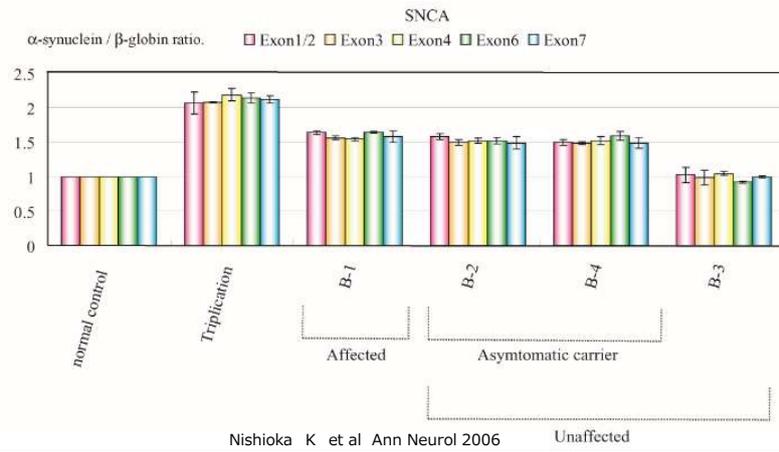
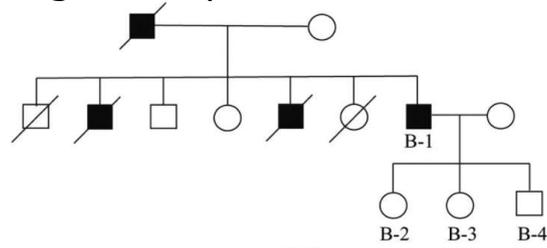
ApoE ϵ 3/3

64歳で寝たきり

67歳で誤嚥性肺炎により死亡した。親族の同意を得、剖検。

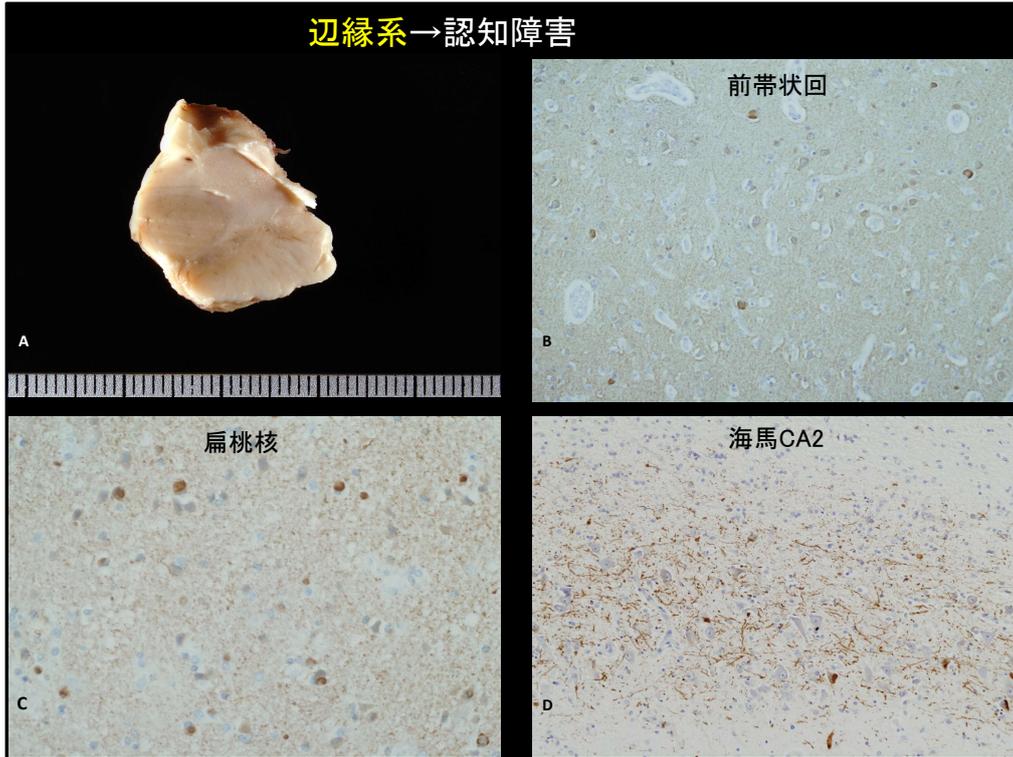
小尾先生による、Park1例の症例報告を紹介します。

α -synuclein gene duplication B家系 (本例はB-1)



家系の遺伝子解析結果です。

辺縁系→認知障害



- A. The substantia nigra showed depigmentation.
- B. The LBs are observed in the cingulate cortex by immunohistochemistry using anti- α -synuclein antibody 15G7.
- C. Many LBs are immunostained with anti- α -synuclein antibody 15G7 in the amygdale.
- D. Abundant Lewy neurites and LBs are shown in the CA2 of the hippocampus by immunohistochemistry using anti-phosphorylated α -synuclein antibody.

レビー関連病理のパターン

Table Pattern of Lewy-related pathology in brainstem, limbic, and neocortical regions

Brainstem regions			Basal forebrain/limbic regions				Neocortical regions		
IX-X	LC	SN	nbM	Amygdala	Transentorhinal	Cingulate	Temporal	Frontal	Parietal
3	3	2	3	3	3	3	2	2	0

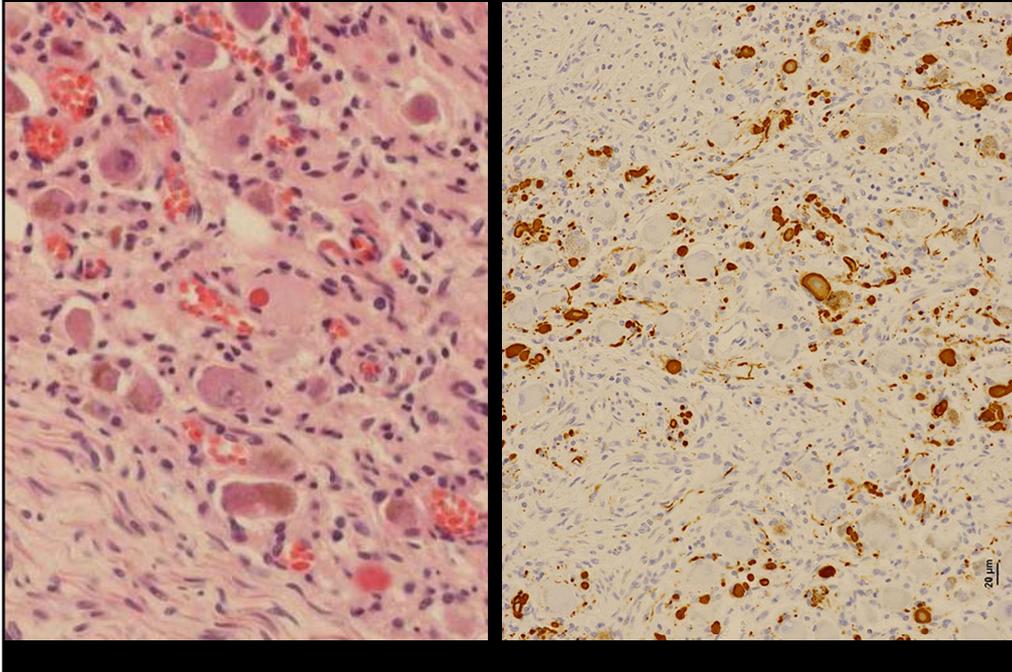
IX = 9th cranial nerve nucleus; X = 10th cranial nerve nucleus; LC = locus ceruleus; SN = substantia nigra; nbM = nucleus basalis of Meynert; 1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe; 4 = very severe.

3rd Consensus Guidelines for Dementia with Lewy bodies (DLB)

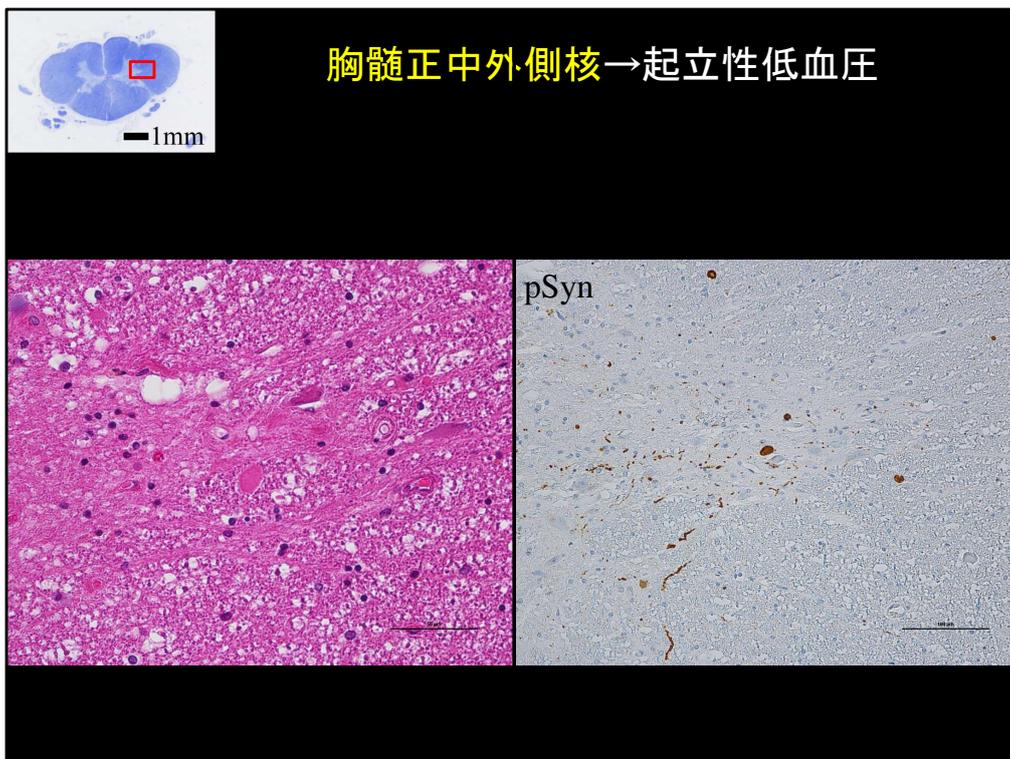
- α シヌクレイン発現が1.5倍になることで、症状が発現することは、APP遺伝子でのダウン症と同じ。
- Diffuse Neocortical Formを取り、認知症を呈する点は三重複例と共通するが、発症年齢が遅く、認知機能障害が先行しない点は発現量の差と考えられている。
- 孤発型の病理がより強調されたパターンをとる。

本例の遺伝子発現に関する説明事項です。

交感神経節→起立性低血圧



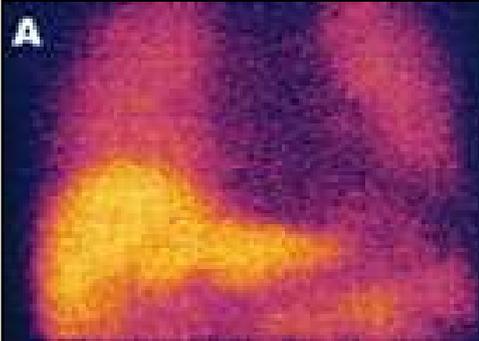
交感神経節後線維の起点の交感神経節のレビー小体は、末梢自律神経系としては最初に報告されました。



胸髓中間外側核に存在する交感神経節前線維神経細胞にレビー小体を認めることが知られています。

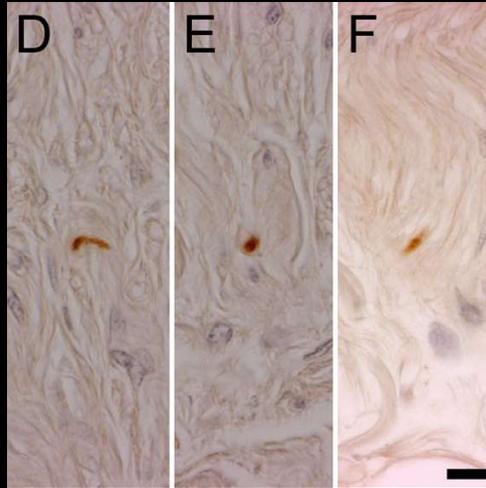
MIBG心筋シンチグラフィ→自律神経障害？

早期像



H/M=1.58

剖検確認 30LBD 26非LBD
特異度 96.2% 感度 70%
(Matsubara et al under rev.)



psyn #64 免疫組織化学

Mitsui et al J Neurol Sci 2006

MIBG心筋シンチグラフィは心臓交感神経機能評価に開発されました。本邦でパーキンソン病への診断的使用が認められており、低下例では左室前壁無髄線維軸索内に、レビー小体病理を認めます。

皮膚生検→褥創？

Ikemura M et al:

Lewy body pathology involves cutaneous nerves.

J Neuropathol Exp Neurol 2008; 67:945-53.

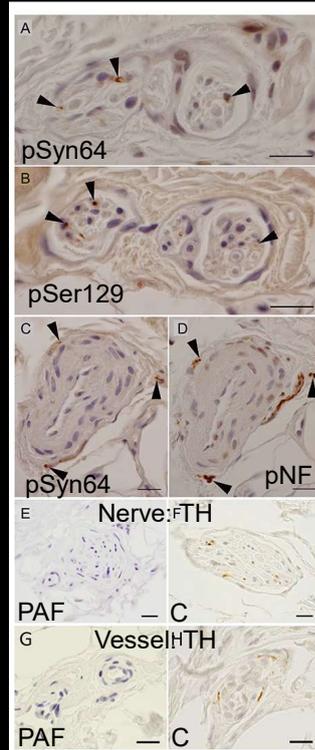
- 皮膚にレビー小体病理が出現することを初めて記載。
- 剖検時全例採取されていた腹部皮膚で、レビー小体病理が存在する142例を後方視的に検討。
- 279連続開頭剖検例で前方視的に上腕皮膚を採取し検討。
- 特異度100%、感度 PD70% DLB 40%。

Shishido T, Ikemura M, Obi T, Yamazaki K, Terada T, Sugiura A, Saito Y, Murayama S, Mizoguchi K:

alpha-synuclein accumulation in skin nerve fibers revealed by skin biopsy in pure autonomic failure.

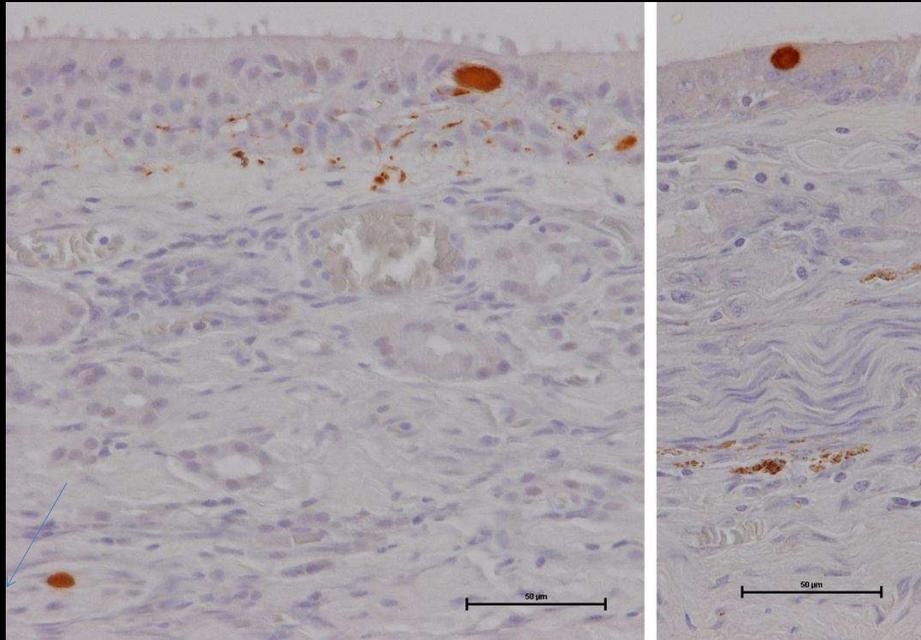
Neurology 2010, 74:608-10.

- 皮膚でレビー小体病が診断できることを初めて示した。



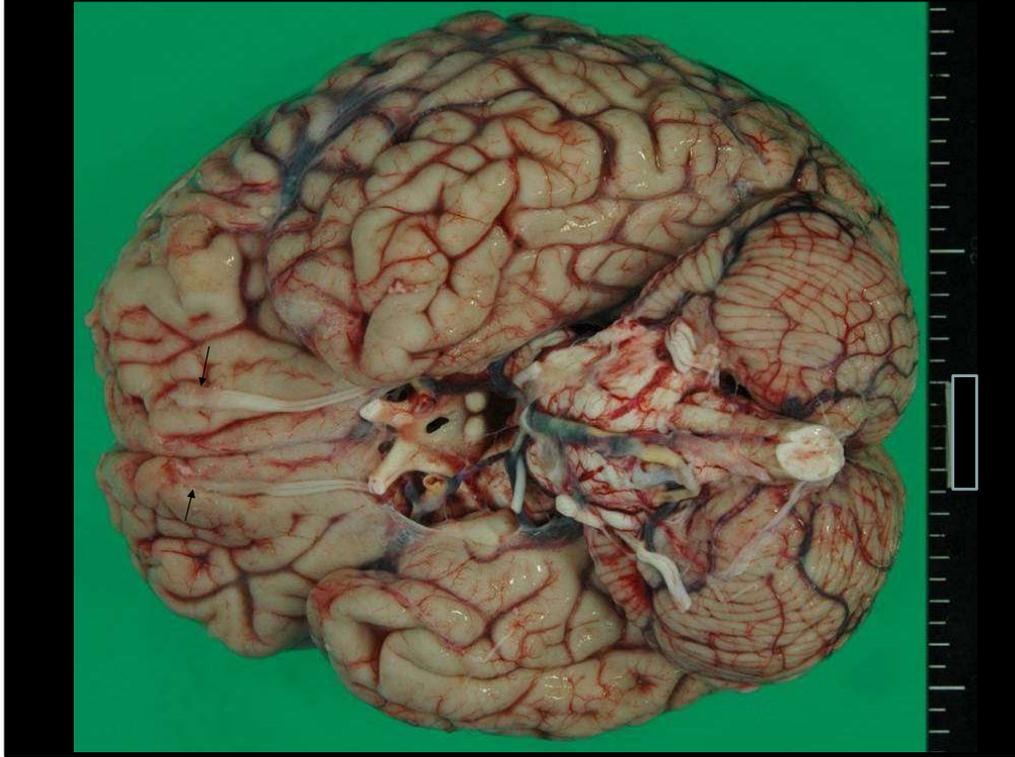
皮膚にレビー病理が出現することを、我々は初めて明らかにしました。また生検診断に利用出来ることは、静岡てんかん・神経医療研究センターより報告しました。

レビー小体病理は嗅上皮に出現する→嗅覚障害



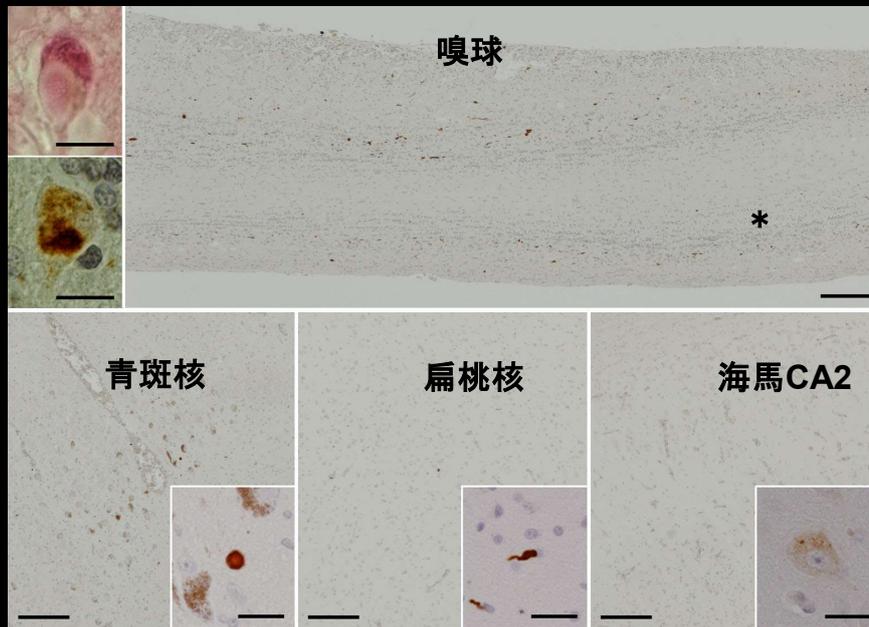
Saito, Y. et al Movement Disorders 2016 表紙掲載

パーキンソン病では嗅上皮にレビー小体病理が出現します。



パーキンソン病では嗅球・嗅索の萎縮を認めます。

嗅球は中枢神経系で最初にLewy小体が出現する場所である



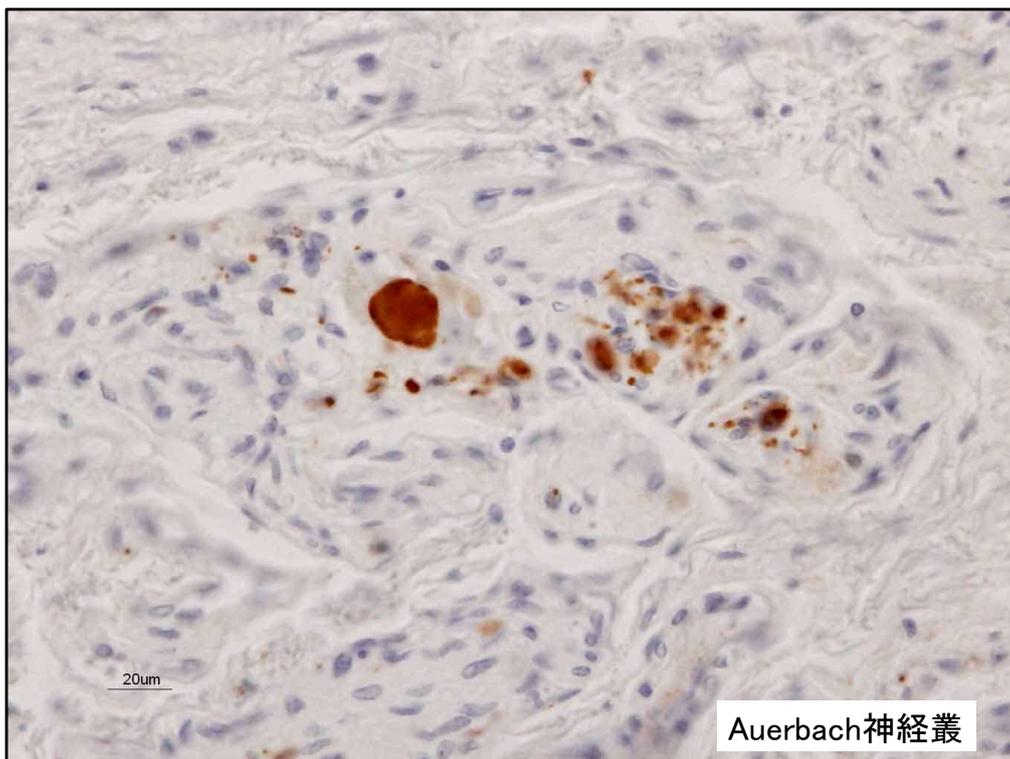
Sengoku R et al 2008 J Neuropathol Exp Neurol 表紙掲載

嗅球にはのみ明らかなレビー小体を認めた症例です。中枢神経系内でレビー小体病理の出現が最多なのは嗅球です。嗅覚低下はパーキンソン病の前駆症状として重視されています。

食道胃接合部はレビー小体病理の好発部位→胃食道逆流 肺炎



胃食道接合部は腸管でのレビー小体の好発部位です。



抗リン酸化 α シヌクレイン抗体を用いた免疫染色で、Auerbach神経節にレビー小体病理が検出されます。

Brain Bank and Bioresource Center, Osaka University (2021)

Brain Bank for Neurodevelopmental, Neurological and Psychiatric Disorder

Chair (Prof.)	Murayama, S.	Concurrent	Prof. Mochizuki, H. (Neurology)
Concurrent (Neuro)	Assi. P. Beck, G.		Prof. Taniike, M. (Child Develop.)
M.D. Ph.D. Course	Yonenobu, Y.		Prof. Ikeda M. (Psychiatry)
	Yamashita, R.		Prof. Matsumoto, H. (Legal Med.)

BBAR Project (2021)

Brain Bank for Aging Research

Chair	Saito, Y.
<i>Pathology Core</i>	<i>Murayama, S.</i>
Clinical Core	Iwata, A.
Staff	Matsubara, H.
Fellow	Arakawa, A.
Resident	Orita, M.
<i>Visiting Scholar</i>	<i>Uchino, A.</i>
	<i>Shioya A</i>
Technician	<i>Harada, M.</i>
Research Manager	<i>Morishima, M.</i>
Coordinator	Obata, M.

Neuropathology

Chair	Saito, Y.
Staff (cross appoint)	Murayama, S.

PET Center

Chair	Ishii, K.
-------	-----------

Neurology

Chair:	Iwata, A.
Co- Chair:	Kanemaru, K.
Vice- Chair,	Nishina, N.
	Higashihara, M.
	Ihara, R.
Staff:	Hatano A
<i>Res. Resident:</i>	<i>Morimoto, S.</i>
<i>Resident</i>	<i>Kimura, T.</i>

Rehabilitation

Senior:	Kato, T.
---------	----------

Psychiatry

Chair:	Furuta, K.
--------	------------

Pathology

Chair	Arai, T.
-------	----------

Radiology

Chair	Tokumaru, A.
-------	--------------

これが大阪大学発達障害・精神・神経疾患ブレインバンクと高齢者ブレインバンクのメンバーです。