

平成 21 年 6 月 10 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18790844

研究課題名（和文）レビー小体型認知症の臨床病理学的研究

研究課題名（英文）Clinicopathological study of dementia with Lewy bodies

研究代表者

都甲 崇

横浜市立大学・附属病院・准教授

研究者番号：20381501

研究成果の概要：

レビー小体型認知症（DLB）では、幻視や視覚認知障害などの特徴的な症状がみられるが、こうした症状の病理学的背景は明らかではなかった。今回の研究では DLB の剖検脳の免疫組織化学を用いた検討を行った。今回の研究によって、DLB では、脳血管障害の有無によって初発症状に違いが認められること、また島皮質や傍内嗅皮質に多数の病変が認められこれらの病変から視覚野に至る経路の障害が幻視や視覚認知障害に関与していることが明らかになった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,400,000		1,400,000
2007年度	1,000,000		1,000,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	300,000	3,700,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：老年精神医学

1. 研究開始当初の背景

レビー小体型認知症は、変性性認知症の中でアルツハイマー型認知症に次いで頻度が高く、現在最も注目されている認知症の一つである。DLB の臨床症状の特徴は、進行性の認知障害、パーキンソニズム、幻視、視覚認知障害などであるが、それぞれの症状の原因となる病理学的背景は十分に解明されていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、臨床記録の調査と剖検脳の病理学的評価によって、DLB のさまざまな臨床

症状の原因となっている病理学的背景を明らかにすることである。さらに臨床症状発現に関与する神経細胞変性のメカニズムを、免疫組織学的手法を用いて明らかにする。

3. 研究の方法

多数例での検討を行うために、横浜市立大学医学部精神医学教室に保存の剖検脳に加えて、倫理委員会で承認の得られた関連施設の剖検脳を対象とした。臨床記録の調査として、DLB の特徴的な症状である進行性の認知障害、パーキンソニズム、幻視、視覚認知障害などの出現時期、出現期間、重症度等を

調べた。次いで、剖検脳から薄切切片を作成し、一般・特殊染色によって病理学的診断、併存病変の確認を行った。さらに α -シヌクレイン免疫染色、タウ免疫染色、アミロイド免疫染色によって、レビー小体、神経原線維変化、老人斑の分布と密度を調べた。

4. 研究成果

(1) DLB の脳血管障害と臨床症状の関連について

DLB とアルツハイマー型認知症 (AD) との比較を行ったが、DLB と AD で顕微鏡的な梗塞巣の頻度や程度に違いはみられなかったが、肉眼的な出血は DLB でより高い頻度で認められた。これは DLB では、パーキンソニズムによって転倒が多いためと考えられた。

DLB 症例において、脳血管障害と症状との関連を調べた結果、血管障害のない DLB では初発症状が記憶障害であることが多いのに対して、血管障害を有する DLB ではパーキンソニズムを初発症状とすることが多かった。DLB のパーキンソニズムの責任病巣は黒質であることがよく知られるが、初発症状としてのパーキンソニズムについては、特に基底核の血管病変の影響が大きいものと考えられた。

(2) DLB の α -シヌクレイン病変と幻視・視覚認知障害の関連について

DLB の島皮質には、レビー小体とレビー関連神経突起が多数認められた。また、側頭葉皮質や扁頭体、BA17・18・19 といった視覚野にもレビー病変が認められた。これらの病変を定量的に評価し相関を調べたところ、島皮質のレビー病変と視覚野のレビー病変に強い相関が認められた。

DLB の幻視や視覚認知障害の責任病巣は視覚野にある可能性が指摘されているが、この視覚野のレビー病変は辺縁系の一部である島皮質の病変と関連があることが示された。すなわち、黒質や扁頭体から始まる DLB のレビー病変は島皮質の病変を介して視覚野の変性をもたらす、幻視や視覚認知障害の原因となっている可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 31 件、全て査読あり)

1. Higashi S, Iseki E, Yamamoto R, Minegishi M, Hino H, Fujisawa K, Togo T, Katsuse O, Uchikado H, Furukawa Y, Kosaka K, Arai H. Concurrence of TDP-43, tau and alpha-synuclein pathology in brains of Alzheimer's disease and dementia with

Lewy bodies. *Brain Res* 12; 1184C: 284-294, 2007.

2. Suzuki K, Iseki E, Togo T, Yamaguchi A, Katsuse O, Katsuyama K, Kanzaki S, Shiozaki K, Kawanishi C, Yamashita S, Tanaka Y, Yamanaka S, Hirayasu Y: Neuronal and glial accumulation of the α - and β -synucleins in human lipidoses. *Acta Neuropathol* 114: 481-489, 2007.
3. Yamamoto R, Iseki E, Murayama N, Minegishi M, Marui W, Togo T, Katsuse O, Kosaka K, Kato M, Iwatsubo T, Arai H: Correlation in Lewy pathology between the claustrum and visual areas in brains of dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett* 415: 219-224, 2007.
4. Isojima D, Togo T*, Kosaka K, Fujishiro H, Akatsu H, Katsuse O, Iritani S, Matsumoto T, Hirayasu Y: Vascular complications in dementia with Lewy bodies: a postmortem study. *Neuropathology* 26: 293-297, 2006.
5. Ryo A, Togo T, Nakai T, Yamaguchi A, Suzuki K, Perrem K, Hirayasu Y, Liou YC, Aoki I: The prolyl-isomerase Pin1 accumulates in the Lewy bodies of Parkinson's disease and facilitates the formation of α -synuclein inclusions. *J Biol Chem* 281: 4117-4125, 2006.
6. Yamamoto R, Iseki E, Murayama N, Minegishi M, Marui W, Togo T, Katsuse O, Kato M, Iwatsubo T, Kosaka K, Arai H: Investigation of Lewy pathology in the visual pathway of brains of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci* 246: 95-101, 2006.

[学会発表] (計 44 件)

1. レビー小体型認知症剖検脳における LRRK2 のエンドソームコンパートメントへの局在. 東 晋二, Darren Moore, 山本涼子, 峯岸道子, 都甲 崇, 勝瀬大海, 内門大丈, 古川良子, 日野博昭, 小阪憲司, Piers Emson, 和田圭司, Valina Dawson, Ted Dawson, 新井平伊, 井関栄三. 第 50 回日本神経病理学会、高松、2009,6.
2. レビー小体型認知症剖検脳におけるオートファジー・リソソーム系の発現. 笠貫浩史, 東 晋二, 山本涼子, 峯岸道子, 都甲 崇, 勝瀬大海, 内門大丈, 日野博昭, 藤澤浩四郎, 小阪憲司, 新井平伊, 井関栄三. 第 50 回日本神経病理学会、高松、2009,6.

3. レビー小体型認知症の病理診断基準の妥当性の検討. 山本涼子、藤城弘樹、井関栄三、峯岸道子、笠貫浩史、東 晋二、日野博昭、藤澤浩四郎、小阪憲司、都甲 崇、勝瀬大海、内門大丈、古川良子、新井平伊. 第 50 回日本神経病理学会、高松、2009,6.
4. 山本涼子、東 晋二、井関栄三、峰岸道子、日野博昭、藤澤浩四郎、都甲 崇、勝瀬大海、内門大丈、古川良子、小阪憲司、新井平伊：アルツハイマー病とレビー小体型認知症患者脳内における TDP-43 陽性封入体の出現様式. 第 49 回日本神経病理学会、東京、2008,5.
5. 井関栄三、山本涼子、丸井和美、都甲 崇、勝瀬大海、加藤雅紀、岩坪 威、小阪憲司、新井平伊：レビー小体型認知症の海馬におけるレビー小体はperforant pathwayのtranssynaptic degenerationによって形成される？第 47 回日本神経病理学会、岡山、2006,5
6. 山本涼子、井関栄三、丸井和美、村山憲男、都甲 崇、勝瀬大海、加藤雅紀、岩坪 威、小阪憲司、新井平伊：レビー小体型認知症の前障におけるレビー病理変化の検討－視覚認知障害との関連－. 第 47 回日本神経病理学会、岡山、2006,5.
7. 磯島大輔、都甲 崇、小阪憲司、藤城弘樹、赤津裕康、勝瀬大海、入谷修司、松本俊彦、平安良雄：レビー小体型認知症における血管障害の検討. 第 47 回日本神経病理学会、岡山、2006,5.

[図書] (計 2 件)

1. Togo T, Uchikado H, Katsuse O: The clinical features and pathology of non-Alzheimer degenerative dementias. In: Eileen MW, eds. Trends in Alzheimer's Disease Research, Nova Science Publishers, Inc., New York, pp121-143, 2006.
2. Katsuse O, Ikeda K, Tsuchiya K, Togo T, Dickson DW: Neuropathology of the Japanese variants of FTD/ALS. In: Strong MJ, eds. Dementia and Motor Neuron Disease, Informa UK Ltd, London, pp193-199, 2006.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

都甲 崇 (TOGO TAKASHI)
横浜市立大学・附属病院・准教授
研究者番号：20381501

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

井関 栄三 (ISEKI EIZO)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：30203061