

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 12 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009 年度～ 2011 年度

課題番号：21791142

研究課題名（和文）脳内アミロイド蛋白に着目した臨床神経病理学的研究

研究課題名（英文）Clinicopathological study

研究代表者

藤城 弘樹（FUJISHIRO HIROSHIGE）

順天堂大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：20536924

研究成果の概要（和文）：アルツハイマー型認知症（Alzheimer's disease: AD）に次いで2番目に頻度が高い変性性認知症であるレビー小体型認知症（dementia with Lewy bodies: DLB）における臨床重症の決定に、アミロイド蛋白の脳内沈着の程度が関与していることを明らかにした。この結果は、今後の脳機能画像所見の解釈に役立つ知見であり、更なる臨床像との関係を明らかにする必要があるが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Dementia with Lewy bodies is the second most common neurodegenerative dementing disorder after Alzheimer's disease. Cerebral amyloid deposition may contribute to the timing of the onset of dementia relative to that of parkinsonism in Lewy body dementia, suggesting that further clinicopathological investigation will be needed.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

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：レビー小体病、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、老人斑、アミロイド、パーキンソン病、レビー小体、神経原線維変化

1. 研究開始当初の背景

レビー小体型認知症（dementia with Lewy bodies: DLB）は、アルツハイマー型認知症（Alzheimer's disease: AD）に次いで頻度が高い変性性認知症であり、アミロイド沈着などのアルツハイマー病理をさまざまな程度合併し、DLB と AD の鑑別診断は必ずしも容易ではない。近年、開発中のアミロイドワクチン療法の適応をめぐり、正確な臨床診断が不可欠となってきており、既に実用化されて

いるアミロイド沈着の脳機能画像にその役割が期待されている。しかし、画像所見の解釈が既に問題となっており、認知症疾患における脳内アミロイド沈着と臨床症状の関係は明らかとなっていない。

2. 研究の目的

当研究では、脳機能画像における鑑別診断を可能とするために、認知症剖検脳におけるアミロイド病変分布とその程度について検討

し、疾患別の特徴を明らかにすることを目的とする。また、臨床記録の評価と剖検脳の病理学的検索によって、アミロイド病変の臨床症状への関与について検討する。

3. 研究の方法

多数例の剖検脳と当該症例の臨床記録を用いて行われる。まず、剖検脳から薄切切片を作成し、一般染色・特殊染色によって病理学的診断の再確認を行う。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、老人斑の分布について、標準化された BrainNet Europe (BNE) プロトコールに基づいて評価した。

4. 研究成果

アミロイド蛋白の脳内沈着について、パーキンソン病認知症 (Parkinson's disease dementia:PDD) 13例、DLB17例の剖検脳を用いて、AD病変である神経原線維変化 (NFT Braak stage 0-VI)とアミロイド沈着 (Amyloid phase 0-V)とレビー関連病理について、臨床病理学的検討を行い、DLBとPDDの臨床病型の決定において、アミロイド沈着が関与していることを明らかにした。さらに、ADと比較して、DLBの ^{18}F -FDG PET画像では、側頭・頭頂連合野に加え後頭葉にも糖代謝低下を認める症例が多い。各領域について、神経病理学的にAD病理とレビー関連病理について定量的にイメージ解析を用いて評価し、神経細胞数との関係を明らかにした。その結果、DLBでは、レビー関連病理のみならず、AD病理も脳機能画像で認められる糖代謝低下の所見を反映していると考えられた。

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 12 件)

- ① Kasanuki K, Iseki E, Fujishiro H, Yamamoto R, Higashi S, Minegishi M, Togo T, Katsuse O, Uchikado H, Furukawa Y, Hino H, Kosaka K, Sato K, Arai H. Neuropathological investigation of the hypometabolic regions on positron emission tomography with [^{18}F] fluorodeoxyglucose in patients dementia with Lewy bodies. J Neurological sciences 査読有、314: 111-119, 2012
- ② Higashi S, Moore DJ, Minegishi M, Kasanuki K, Fujishiro H, Kabuta T, Togo T, Katsuse O, Uchikado H, Furukawa Y, Hino H, Kosaka K, Sato K, Arai H, Wada

K, Iseki E. Localization of MAP1-LC3 in vulnerable neurons and Lewy bodies in brains of patients with dementia with Lewy bodies. J Neuropathol Exp Neurol 査読有、70:264-280, 2011.

- ③ 藤城弘樹, 千葉悠平, 井関栄三 レビー小体型認知症の分類と病期と臨床診断 老年精神医学会雑誌、査読無、22: 1297-1307, 2011
- ④ 藤城弘樹, 井関栄三 レビー小体型認知症の神経病理 老年精神医学会雑誌、査読無、22: 139-146, 2011
- ⑤ 藤城弘樹, 井関栄三, 新井平伊 アルツハイマー病とレビー小体病の認知症状 Mebio、査読無、11: 26-33, 2011
- ⑥ Fujishiro H, Iseki E, Higashi S, Kasanuki K, Murayama N, Togo T, Katsuse O, Uchikado H, Aoki N, Kosaka K, Arai H, Sato K. Distribution of cerebral amyloid deposition and its relevance to clinical phenotype in Lewy body dementia. Neurosci Letters 査読有、486:19-23, 2010
- ⑦ Fujishiro H, Iseki E, Murayama N, Yamamoto R, Kasanuki K, Higashi S, Suzuki M, Arai H, Sato K. Diffuse occipital hypometabolism on ^{18}F -FDG PET scans in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder: prodromal dementia with Lewy bodies? Psychogeriatrics 査読有、10:144-152, 2010
- ⑧ Iseki E, Murayama N, Yamamoto R, Fujishiro H, Suzuki M, Kawano M, Miki S, Sato K Construction of a ^{18}F -FDG PET normative database of Japanese healthy elderly subjects and its application to demented and mild cognitive impairment patients. Int J Geriatr Psychiatry 査読有、25:352-361, 2010
- ⑨ 藤城弘樹, 井関栄三 高齢期の幻覚妄想の病理学的背景 老年精神医学会雑誌、査読無、21: 671-676, 2010
- ⑩ 藤城弘樹, 井関栄三 査読無、DLBとPDDは同じ病気か違う病気か？違う病気である Clinical Neuroscience、査読無、28:465, 2010
- ⑪ 藤城弘樹, 長谷川成人, 新井哲明 前頭側頭葉変性症の分子病理 精神神経学雑誌、査読有、112:313-324, 2010
- ⑫ 小阪憲司, 藤城弘樹 レビー小体病とアミロイド Dementia and Cognition、査読無、9: 310-316, 2010

[学会発表] (計 4 件)

- ① 藤城弘樹、井関栄三、笠貫浩史、峯岸道

子、東晋二、都甲崇、勝瀬大海、内門大丈、日野博昭、小阪憲司、新井平伊、佐藤潔 レビー小体型認知症におけるアミロイドアンギオパチーに関する神経病理学検討 第 52 回 日本神経病理学会 京都 6 月 2011 6 月 4 日

- ② Fujishiro H, Iseki E, Higashi S, Kasanuki K, Yamamoto R, Togo T, Katsuse O, Uchikado H, Kosaka K, Arai H, Sato K. Distribution of β -amyloid deposition and its clinical relevance in dementia with Lewy bodies: a pathological study. Honolulu, U.S.A., 2010. 7 7 月 12 日 (月)
- ③ Fujishiro H, Iseki E, Murayama N, Kasanuki K, Ota K, Higashi S, Yamamoto R, Suzuki M, Arai H, Sato K. Variability of cognitive conditions in individuals showing diffuse occipital hypometabolism on ^{18}F -FDG PET scans. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease. Honolulu, U.S.A., 2010. 7 月 10 日 (土)
- ④ 藤城弘樹、井関栄三、山本涼子、笠貫浩史、東晋二、都甲崇、勝瀬大海、内門大丈、青木直哉、日野博昭、小阪憲司、新井平伊、佐藤潔 レビー小体型認知症におけるアミロイド沈着の分布に関する神経病理学検討 第 51 回 日本神経病理学会総会学術研究会 4 月 23 日 (金) 東京 2010

[図書] (計 1 件)

- ① 藤城弘樹、井関栄三 認知症のすべて 第 3 版 非アルツハイマー型変性性認知症、永井書店 361-370, 2011.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤城 弘樹 (FUJISHIRO HIROSHIGE)

順天堂大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：21791142

(3) 連携研究者

井関栄三 (ISEKI EIZO)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：30203061