

平成 21 年 5 月 11 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007 年～2008 年
 課題番号：19590983
 研究課題名（和文） 多系統萎縮症の病理学的強調部位を決定する分子遺伝学的要因の検討
 研究課題名（英文） The spectrum of pathological involvement in Japanese multiple system atrophy
 研究代表者
 小澤鉄太郎（OZAWA TETSUTARO）
 新潟大学・医歯学総合病院・講師
 研究者番号：10377153

研究成果の概要：

本邦の多系統萎縮症(MSA)症例における病理学的サブグループの内訳を明らかにする目的で、連続した 50 例の MSA 剖検例において、既報の方法（Ozawa T, et al. Brain 2004;127:2657-2671）を用いて黒質線条体優位型、オリブ核橋小脳優位型、両病変同等型の分類を行った。検索した 50 例の MSA 剖検例における病理学的サブグループの内訳は、黒質線条体優位型は 18%、オリブ核橋小脳優位型は 40%、両病変同等型は 42%であった。この結果は、日本人 MSA では臨床的に MSA-C の頻度が優位であるとする報告を病理組織学的な観点から裏付けるものと考えられる。さらに、黒質線条体優位型の頻度が比較的高い英国人 MSA における病理学的サブグループの内訳とかなり異なる結果となり、MSA サブグループの病変分布の特徴において、地域あるいは人種間の差違が存在する可能性がある。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	500,000	150,000	650,000
2008 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,100,000	330,000	1,430,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：多系統萎縮症，病理学的サブタイプ，脊髄小脳変性症，パーキンソン病

1. 研究開始当初の背景

申請者による英国での研究成果である、100 例の多系統萎縮症（multiple system

atrophy=MSA）剖検脳を用いた半定量的病理検索により、MSA の病理学的サブグループにおける病変分布の特徴が明らかとなり、臨床

的サブタイプである MSA-P と MSA-C に対応する病理学的スペクトラムの存在が明らかにされた[1]. この発見により申請者は, 多因子疾患である MSA において, 複数の疾患感受性因子の組み合わせの違いや, 発症機構に寄与するそれらの強弱によって臨床・病理学的表現型のスペクトラムが形成されるとする仮説を提唱した[2].

2. 研究の目的

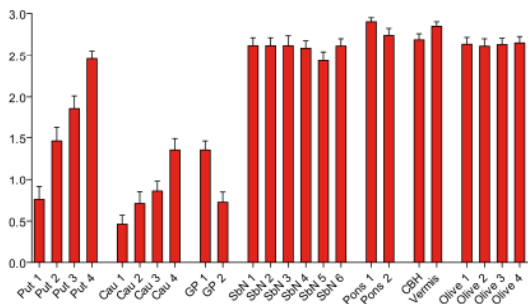
本邦の多系統萎縮症 (MSA) 症例における病理学的サブグループの内訳を明らかにする.

3. 研究の方法

連続した 50 例の MSA 剖検例において, 既報の方法[1]を用いて黒質線条体優位型, オリーブ核橋小脳優位型, 両病変同等型の分類を行った.

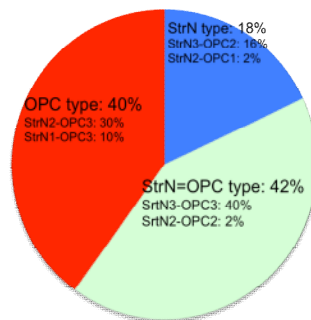
4. 研究成果

検索した 50 例の MSA 剖検例における, 黒質線条体およびオリーブ核橋小脳病変の半定量的評価の結果を下図に示す. オリーブ核橋小脳 (pons1-olive4) の神経細胞脱落の程度は被殻後外側 (put4) を除く全ての被殻, 尾状核, 淡蒼球の領域 (put1-put3, cau1-cau4, GP1-GP2) の神経細胞脱落の程度よりも高度であり ($P < 0.001$), 本邦の MSA 症例ではオリーブ核橋小脳領域の病変が強い傾向が見られた.



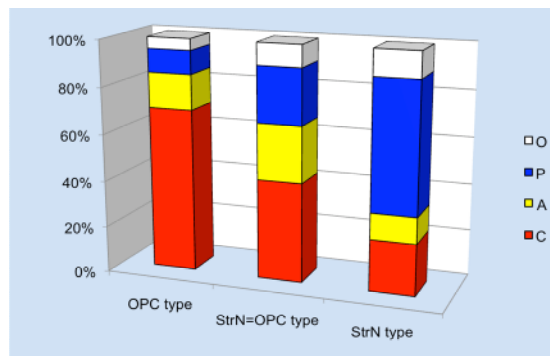
検索した 50 例の MSA 剖検例における病理

学的サブグループの内訳は, 黒質線条体優位型は 18%, オリーブ核橋小脳優位型は 40%, 両病変同等型は 42%であった (下図).



これは, 臨床的に MSA-小脳失調型 (MSA-C) の頻度が高いとする過去の報告[3-4]と一致した. この結果は, 英国からの報告[1]で示された黒質線条体優位型 34%, オリーブ核橋小脳優位型 17%, 両病変同等型 49%という結果と大きく異なり, 本邦ではオリーブ核橋小脳優位型の頻度が高いことが示された.

それら各病理学的サブグループにおける, 初発症状の解析結果を下図に示す. オリーブ核橋小脳優位型では 70%が小脳失調 (C) を初発症状としており, 黒質線条体優位型では 55%がパーキンソニズム (P) を初発症状としていた. この結果は, 終末の病理組織像が黒質線条体優位型となる症例を初発症状からは予測するのは困難であることを示す.



また, 検索した 50 例の MSA 剖検例においては, Lewy 小体病理の合併が見られなかった. 一方で, 欧州からの報告では, MSA 症例の 10%以上に Lewy 小体病理の合併が見られるとさ

れており [1, 5], この点も本邦と欧州での MSA の病理組織学的背景の差違を示すものと考えられた。最近, 欧米のパーキンソン病 (PD) と MSA 多数例における genome-wide 関連研究において, alpha-synuclein 遺伝子の共通した多型が PD と MSA の両方の発症に関与する, との報告がなされた [6]。この点では, 英国からの報告に見られた黒質線条体優位型の頻度の上昇と比較的高い Lewy 小体病理の合併率の背景に, この alpha-synuclein 遺伝子多型が関連する可能性がある。我々の研究で明らかにされた本邦 MSA の病理学的サブグループの内訳と Lewy 小体病理の合併率は欧米のそれと異なる可能性が極めて高いと考えられ, 今後は本邦における MSA での alpha-synuclein 遺伝子多型の検索を慎重に進める必要がある。

我々の報告した本邦の MSA 症例における病理学的サブグループの内訳は, 黒質線条体優位型の頻度が比較的高い英国人 MSA における病理学的サブグループの内訳とかなり異なる結果となり, MSA サブグループの病変分布の特徴において, 地域あるいは人種間の差違が存在する可能性がある。

引用文献

1. Ozawa T, Paviour D, Quinn NP, et al. The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain* 2004;127:2657-71.
2. Ozawa T. Pathology and genetics of multiple system atrophy: an approach to determining genetic susceptibility spectrum. *Acta Neuropathol* 2006;112:531-8.
3. Yabe I, Soma H, Takei A, et al. MSA-C is the predominant clinical phenotype of

MSA in Japan: analysis of 142 patients with probable MSA. *J Neurol Sci* 2006;249:115-21.

4. Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002;125:1070-83.
5. 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.
6. Scholz SW, Houlden H, Schulte C, et al. SNCA variants are associated with increased risk of multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2009;in press.

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 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小澤鉄太郎 (OZAWA TETSUTARO)
新潟大学・医歯学総合病院・講師
研究者番号：10377153

(2) 研究分担者

高橋均 (TAKAHASHI HITOSHI)
新潟大学・脳研究所・教授
研究者番号：90206839

小野寺理 (ONODERA OSAMU)
新潟大学・脳研究所・准教授
研究者番号：20303167

(3) 連携研究者

()

研究者番号：