

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：33920
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2012～2014
課題番号：24500425
研究課題名(和文)多系統萎縮症のシヌクレイン病理－パーキンソン病との比較検討

研究課題名(英文)Synuclein pathology of Multipul system atrophy

研究代表者
三室 マヤ(Mimuro, Maya)
愛知医科大学・付置研究所・助教

研究者番号：20387814

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：Synucleinopathyの二大疾患である多系統萎縮症(MSA)とレビー小体病(LBD)の相互関係を明らかにするため、MSA剖検例160例を用いて神経病理学的に検討した。中枢組織にLewy小体病理を認めたのは11例/160例(6.9%)、末梢組織では10例/35例(28.6%)、神経細胞の突起にLewy小体様類似構造物を認めたのは23例/160例(14.4%)、交感神経節にsynuclein陽性構造物を認めたのは40例/65例(62.1%)であった。MSAでは、LBDの合併に寄らず、神経突起や末梢組織にsynucleinが蓄積する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Both Multiple system atrophy (MSA) and Lewy body disease are major degenerative disorders. Pathologically, both diseases show abnormal α -synuclein aggregation, and also called Synucleinopathy. To clarify the relationship between MSA and Lewy-related pathology, we examined 160 autopsy confirmed cases of MSA at our institute. First, we examined frequency of Lewy-related pathology in MSA. Eleven of 160 cases (6.9%) at central nervous system and 10 of 35 cases at peripheral nervous system showed Lewy pathology. Next, we examined frequency of the swollen neurites in MSA. Twenty three of 160 cases (14.4%) showed these swollen neurites. At last, we examined frequency of synuclein-positive structures at sympathetic ganglia in MSA. Interestingly, forty of 65 cases (62.1%) showed synuclein-positive structures there. Taken together, we suggest MSA would show abnormal α -synuclein aggregation at neurite and peripheral nervous system without Lewy-related pathology

研究分野：神経病理学

キーワード：多系統萎縮症 レビー小体病 シヌクレイン

1. 研究開始当初の背景

(1) 多系統萎縮症 (MSA) はオリブ橋小脳萎縮症 (OPCA) , 線条体黒質変性症 (SND) , Shy-Drager症候群 (SDS) を一括する概念であり, 1969年Grahamらにより提唱された非遺伝性疾患である¹⁾. MSAとレビー小体病 (LBD) はともにsynucleinopathyの範疇に入る疾患であり, 臨床的にも自律神経障害とパーキンソニズムを主症状とするため, 病初期には鑑別が困難なことが多い²⁾. また, MSAとLBDは同一のメカニズムで神経細胞内にsynucleinが凝集するとの報告もあり³⁻⁴⁾, 臨床的にも病理学的にもMSAとLBDの相互関係を明らかにすることはMSAの治療薬開発や予後の改善につながる重要なテーマである.

(2) MSAとLBDのsynuclein病理の違いの一つに交感神経節病変が知られている. 自律神経系の一つである交感神経節では, LBDでは早期よりLewy pathologyが認められるのに対し, MSAでは明らかなsynuclein陽性構造物は出現しないとされている. 我々はすでにMSAの交感神経節26例を神経病理学的に検討し, 11例(42.3%)にsynuclein陽性構造物を見出し, MSAとLBDのsynuclein病理の相同性を指摘している⁵⁾. しかし, 症例数が少なく, 非リン酸化synucleinを用いた検討であるなど, 不十分な点も残されている.

2. 研究の目的

当施設は, 現在, 約160例のMSA剖検脳を有しており, 脊髄や交感神経節などが採取されているものも多い. MSA多数例を用いて, 症状や脳画像など臨床像の特徴と交感神経節をはじめとするLewy小体の出現率, MSA-P病変, MSA-C病変, 自律神経系病変など病理学的な特徴を後方視的に検討し, MSAとLBDの臨床病理学的な相違点について明らかにすることが可能であると考えられた. そこで, 本研究では, 多数のMSA剖検例を用いて, 病理学的

な立場からMSAとLBDの相互間の影響を明らかにすることを目的とした.

3. 研究の方法

(1) 対象は当施設で神経病理学的にMSAと診断された160例(男性:女性=89:71, 死亡時年齢 67.3 ± 8.3 歳). 各症例の病歴およびCT/MRI画像やMIBGに関しては, 臨床記録を後方視的に検討した.

(2) ホルマリン固定パラフィン包埋した各症例の脳, 脳幹, 末梢組織(交感神経節, 消化管, 心臓, 副腎, 膀胱, 皮膚)を4.5mm及び9mm厚に薄切し, Hematoxylin-Eosin染色(HE)とリン酸化synuclein抗体, 非リン酸化synuclein抗体, リン酸化neurofilament抗体, およびThyrosine hydroxylase抗体を用いた免疫染色を施行した.

(3) 神経病理学的検討に関しては, はじめに, 160例の脳幹のHE標本を用いて, Lewy小体の評価を行い, Synuclein免疫染色で確認した. Lewy小体陽性例と陰性例の臨床および病理所見を比較検討した. 次に, 65例の交感神経節および35例の末梢組織のSynuclein免疫標本を用いて, 陽性構造物の有無を評価した後, 交感神経節のSynuclein沈着量により2群に分け, 臨床病理所見を比較検討した.

4. 研究成果

(1) MSAの臨床的検討; 本研究所で経験した剖検脳のうち, 組織学的にMSAと診断された剖検脳160例について病歴を検討したところ, 死亡時年齢67.3歳, 男女比89:71, 罹病期間7.4年であった. また, 臨床的に小脳症状を主体とするMSA-Cは84例(死亡時年齢66.2歳, 男女比57:24, 罹病期間7.9年), パーキンソニズムを主体とするMSA-Pは71例(死亡時年齢68.3歳, 男女比28:43, 罹病期間6.7年)で, MSA-Cのほうが, 死亡時年齢が有意に若く, 罹病期間が有意に長いことがわかった.

(2) MSAの中枢におけるLewy小体出現率の検討；MSA160例の脳幹HE標本におけるLewy小体の出現率を検討したところ、11例(6.9%)であった。出現部位は、青斑核5.1%、迷走神経背側核3.2%、黒質3.2%、Edinger-westphal核2.0%の順で陽性率が高度であった。Synuclein免疫染色によるLewy小体病理のgradingは、脳幹型(Braak stage 3)が8例、辺縁系型(Braak stage 4)が3例であった。Lewy小体陽性群と陰性群の臨床所見を比較すると、Lewy小体陽性群では、初発年齢・死亡時年齢ともLewy小体陰性群より優位に高かった(初発年齢；陽性群66.7歳/陰性群59.5歳、死亡時年齢；陽性群73.5歳/陰性群66.9歳)。病理所見では、Lewy小体陽性群は陰性群に比し、線条体黒質病変がオリブ橋小脳病変より高度である症例が多いという特徴を有していた。諸外国の報告では、MSAは同じsynucleinopathyであるLewy小体病の合併率が高いという報告があるが、今回の検討では、MSAの中枢におけるLewy小体陽性率は、一般人と同頻度(60歳代6.4%)であった。

(3) MSAの交感神経節におけるSynuclein陽性構造物の検討；MSA65例の交感神経節HE標本およびSynuclein免疫染色標本におけるLewy小体、Synuclein陽性構造物の出現率を検討したところ、9例(13.8%)と40例(61.5%)であった。Synuclein陽性群と陰性群の臨床所見を比較すると、死亡年齢に明らかな差を認めなかったが(陽性群67.1歳、陰性群68.6歳)、陽性群ではMSA-Cが多く(MSA-C/MSA-P；陽性群22:16、陰性群11:14)、優位に罹病期間が長かった(陽性群10.1年、陰性群7.0年)。自律神経症状(膀胱直腸障害、起立性低血圧、頻回失神)の頻度はSynuclein陽性例と陰性例で明らかな差を認めなかったが、L-dopaに対する反応は陽性群で高い傾向にあった(陽性群52.4%、陰性群23.1%)。Synuclein陽性群と陰性群の病理所見を比較すると、陽性群は黒質線条体

病変(SND)/オリブ橋小脳病変(OPC)とも高度な例が多かった。なお、交感神経節を検討した65例中、HEで中枢にLewy小体を認めたのは3例、全て交感神経節にもSynuclein病変を認めた。

(4) MSAの末梢組織におけるLewy小体、Lewy neuriteの出現率の検討；MSA35例の末梢組織Synuclein免疫染色標本におけるLewy小体、Lewy neuriteの出現率を検討したところ、10例(28.6%)に陽性所見を認めた。部位別では、心臓9/34例(26.5%)、食道3/30例(10.0%)、大腸3/30例(10.0%)、小腸2/30例(6.7%)、胃1/31例(3.2%)、副腎1/32例(3.1%)、前立腺0/14例、皮膚0/21例、膀胱0/30例であった。末梢組織にLewy小体病理を認めた10例のうち、中枢にLewy小体を確認できたのは3例。Synuclein免疫染色によるLewy小体病理のgradingは、脳幹型(Braak stage 3-4)が2例、辺縁系型(Braak stage 4)が1例であった。

(5) MSAの交感神経節におけるSynuclein沈着量とLewy小体病理に関する検討；交感神経節にSynuclein陽性構造物を認めた35例について、Synuclein沈着量を検討したところ、沈着が高度な8例(22.9%)と軽度な27例(77.1%)に2分された(図1)。Synuclein沈着量高度群と軽度群の臨床所見を比較すると、死亡時年齢(高度群70.3歳、軽度群67.6歳)や、罹病期間(高度群8.5年、軽度群10.0年)に有意差を認めなかったが、臨床病型では、Synuclein沈着量軽度群でMSA-Cが多い傾向にあった(MSA-C/MSA-P；高度群4:4、軽度群10:15)。Synuclein沈着量高度群と軽度群の病理所見を比較すると、MSA病変に差はなかったが、Lewy小体病理の陽性率は、Synuclein沈着量高度群において、末梢組織(高度群100%/軽度群7.4%)、中枢組織(25%/7.4%)とも優位に高かった。以上より、今回の検討では、MSAの交感神経節のSynuclein病理には、LBDに関連するもの以外

に、MSA単独の病変によるものがあると推察された。

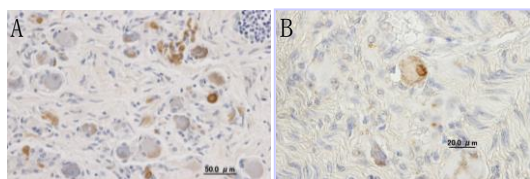


図1. MSAの交感神経節。リン酸化 Synuclein 染色。A)沈着高度群, B)軽度群

(6) MSAの神経突起におけるSynuclein陽性構造物の検討；MSAでは以前より動眼神経核やMeynert核などにLewy neurite様構造物を見るとの報告が散見される。MSA160例の脳幹HE標本およびSynuclein免疫染色標本におけるLewy neurite様構造物の出現率を検討したところ、23例(14.4%)に本構造物を認めた。部位別では、動眼神経核22/152例(14.5%)、青斑核2/155例(1.9%)、迷走神経背側核3/30例(1.3%)、黒質では158例中1例も陽性像を認めなかった。多数例で検討した結果、本構造物は、①径が30μm以上の大型のものが多い、②内部構造が網状を呈する、③脳幹ではEW核に突出して多い、④Synの染色性がLewy小体より弱い、⑤Gallyas染色で弱陽性-陽性、⑥EMでmesh-likeな構造を認める、などの特徴を有していた。本構造物陽性23例中、中枢および末梢にLewy小体病理を認めたのは1例(4.3%)であった。出現分布、光顕所見、電顕所見を加味すると、MSAで認められるLewy neurite様構造物は、Lewy小体病理との関連性が低い独特の構造物と考えられるが、MSAのなかに、neuriteにsynuclein蓄積が高度である一群を認めることは、重要な所見であると推察された。

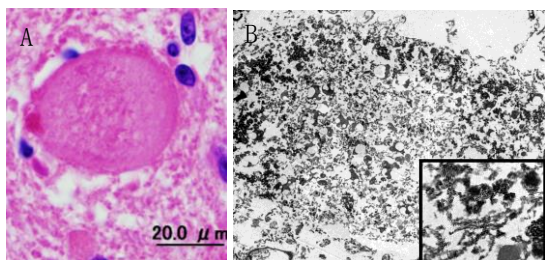


図2. 迷走神経背側核のLewy neurite様構造物。A)HE, B)EM

<引用文献>

- 1) Graham JG, Oppenheimer DR (1969) Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 32:28-34
- 2) Watanabe H, Saito Y, Terao S et al (2002) Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. Brain 125:1070-1083
- 3) Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, et al (1995) Clinicopathological study of 35 cases of multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 58:160-166
- 4) Vidal JS, Vidailhet M, Derkinderen P, et al (2010) Familial aggregation in atypical Parkinson's disease: a case control study in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. J Neurol 257 (8):1388-93
- 5) Sone M, Yoshida M, Hashizume Y, et al (2005) Alpha-Synuclein-Immunoreactive structure formation is enhanced in sympathetic ganglia of patients with multiple system atrophy. Acta Neuropathol 110:19-26

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計1件)

- ① 三室マヤ, 吉田眞理, MSA の概念と歴史 — Shy-Drager 症候群, Clinical Neuroscience, 査読なし, Vol. 31, No. 3, 2013, pp. 275-277

[学会発表] (計8件)

- ① Maya Mimuro, et al, Lewy neurite-like structures are rarely associated with Lewy body pathology at the brainstem of multiple system atrophy (MSA), XXI world Congress of Neurology, 2013年9月21-26日, Vienna
- ② 三室マヤほか, 多系統萎縮症(MSA)の橋底部萎縮と橋核神経細胞, 第54回日本神経学会総会, 2013年5月29日-6月1日, 東京国際フォーラム(東京都千代田区)

- ③ 三室マヤほか, 多系統萎縮症 (MSA) の棒理学的 staging 作成の予備的研究-MSA の橋底部萎縮と橋核神経細胞について, , 第 54 回日本神経病理学会総会, 2013 年 4 月 24-26 日, タワーホール船堀(東京都江戸川区)
- ④ 三室マヤほか, 多系統萎縮症 (MSA) の脳幹における Lewy neurite 様構造物 (MSA neurite) と Lewy 小体病理との関連性, 第 54 回日本神経病理学会総会, 2013 年 4 月 24-26 日, タワーホール船堀(東京都江戸川区)
- ⑤ 三室マヤほか, 前頭葉の萎縮をきたした多系統萎縮症の一例, 第 40 回臨床神経病理懇話会, 2012 年 11 月 17-18 日, 三重大学(三重県津市)
- ⑥ 三室マヤほか, 多系統萎縮症 (MSA) における末梢組織の synuclein 病理, 第 53 回日本神経病理学会総会, 2012 年 6 月 28-30 日, 朱鷺メッセ(新潟県新潟市)
- ⑦ 三室マヤほか, 多数の Lewy neurite 様構造物 (MSA neurite) を有する多系統萎縮症の一例, 第 53 回日本神経病理学会総会, 2012 年 6 月 28-30 日, 朱鷺メッセ(新潟県新潟市)
- ⑧ 三室マヤほか, 多系統萎縮症における Lewy 小体陽性率, 第 53 回日本神経学会総会, 2012 年 5 月 23-25 日, 東京国際フォーラム(東京都千代田区)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三室 マヤ (MIMURO, Maya)

愛知医科大学・付置研究所・助教

研究者番号 : 20387814