
パーキンソン病と レビー小体の病理

Neuropathology of Parkinson's disease and Lewy body

弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座／教授

若林孝一*

1. はじめに

黒質における神経細胞脱落とレビー小体の出現がパーキンソン病 (PD) の責任病変であることが確立してから50年以上が経過した。しかし、現在では、PDは中枢神経系のみならず末梢自律神経系をも侵し得る全身病であると考えられるようになった。また、レビー小体はPDを特徴付ける病的変化であるが、中枢神経系においてレビー小体が最初に出現するのは黒質ではない。PDの病理学的概念は変わりつつある。

2. レビー小体とは

レビー小体は好酸性のコア (芯) と周囲の明瞭なハローからなる封入体である (図1A)。さらに、PDの黒質および青斑核では神経細胞の胞体内に、全体が淡くピンク色を呈する類円形の構造物が観察される。これはpale bodyと呼ばれ、レビー小体の前段階と考えられる構造物である (図1B)。電顕的にレビー小体およびpale bodyはフィラメントが集積した構造物であり、その主要成分として同定されたのが α シヌクレインである。PDの病変部位に蓄積している α シヌクレインはリン酸化を受けており、リン酸化 α シヌクレイン抗体を用いると通常の染色では検出できない神経突起の異常 (Lewy neurite) が観察される (図1C, D)。これまでにレビー小体の構成成分として報告された物質は α シヌクレインを含め70種以上にのぼる¹⁾。

3. レビー小体の出現進展様式

PDでは黒質の細胞脱落が最も高度であることから、PDの病変は黒質に始まると考えられてきた。しかし、2003年にBraakら²⁾は、PDでは α シヌクレインの蓄積は迷走神経背側核と嗅球に最初に起こり、その後、脳幹では延髄から中脳へと上行し、大脳皮質では側頭葉の前内側部から側頭葉外側皮質、島回、帯状回、前頭前野へと拡がってゆくことを明らかにし、PD病変を6段階に分類した。Saitoら³⁾も、 α シヌクレインの蓄積は延髄に始まるが、アルツハイマー病を合併している場合には扁桃体に始まることを報告した。

4. パーキンソン病は全身病

PDは種々の非運動症状を呈する疾患でもある。それには、認知症、幻視、うつ、自律神経症状 (嚥下困難、便秘、排尿障害、陰萎、起立性低血圧、発汗異常)、睡眠障害、嗅覚低下、感覚障害が含まれ、その責任病変は広範である。以下に心臓交感神経系と消化管神経叢について記す。なお最近、副腎⁴⁾、脊髄⁵⁾、皮膚⁶⁾における α シヌクレイン蓄積の報告がなされている。

1) 心臓交感神経系

PDならびにレビー小体型認知症 (DLB) ではMIBG心筋シンチにおいて、MIBG集積の低下が早期から生じている。その病態機序の解明は織茂らの一連の研究による⁷⁻⁹⁾。1) PDおよびDLBに認められる心臓のMIBG集積低下は心臓交感神経の

* Koichi Wakabayashi, M.D.: Professor, Department of Neuropathology, Hirosaki University Graduate School of Medicine.

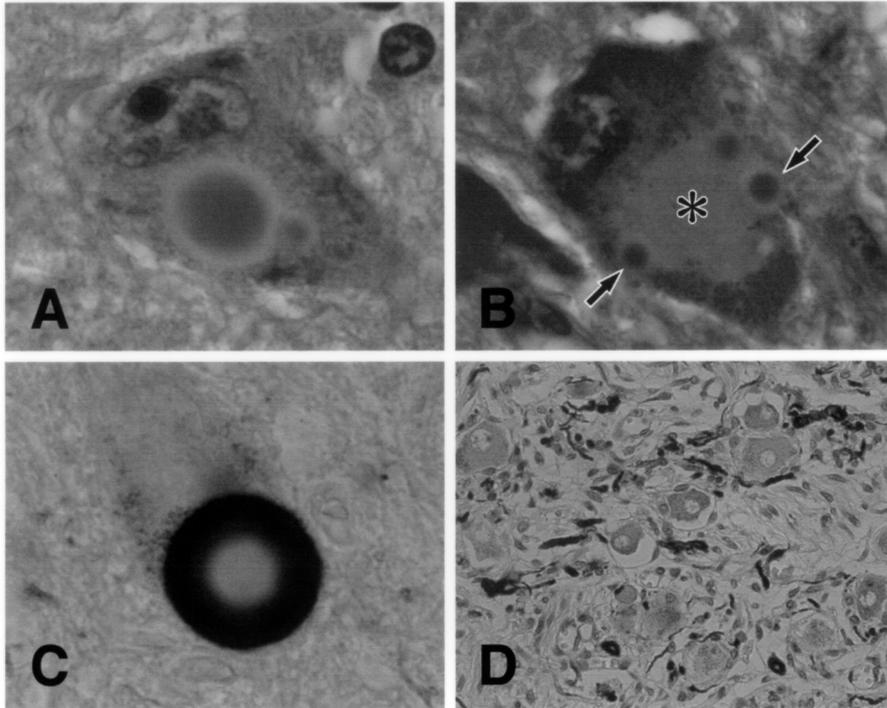


図1 レビー小体とpale body
 A：黒質のレビー小体。B：黒質のPale body (*)。それに連続してレビー小体（矢印）が形成されている。C：黒質のレビー小体。D：交感神経節に認められた多数のLewy neurites。 A, B：H-E染色、C, D： α シヌクレイン免疫染色。

脱落を反映した所見であり、2) 心臓交感神経の脱落に先行して α シヌクレインの蓄積が生じており、3) MIBGの集積低下ならびに心臓交感神経の脱落はレビー小体病に特異的である。つまり、MIBG集積の明らかな低下は α シヌクレイン蓄積の存在を意味する。

2) 消化管神経叢

筆者らはPD患者30例の消化管神経叢を系統的に検索し、28例にレビー小体を認めた^{10,11)}。消化管神経叢ではレビー小体は食道上部から直腸まで広く分布し、食道下部Auerbach神経叢に最も好発する。食道アカラジアを呈したPDでは食道Auerbach神経叢の変性脱落が認められ、PDの上行結腸ではドーパミンニューロンの脱落が報告されている¹²⁾。

5. Incidental Lewy body disease とは

パーキンソニズムを欠き、剖検により中枢神経系にレビー小体が認められた例をincidental Lewy

body disease (ILBD) と呼んでいる。ILBDは60歳以上の約10–20%に認められ、以下の理由から発症前PDに相当すると考えられている。1) ILBDにおけるレビー小体の分布はPDと同様である。2) ILBDの黒質における細胞数はPDと正常対照の中間の値を示す¹³⁾。3) ILBDの線条体ではチロシン水酸化酵素の低下が認められる¹⁴⁾。4) ILBDでは脳幹に加え、消化管神経叢¹⁵⁾、心臓⁷⁾、副腎⁴⁾、交感神経節¹⁶⁾、脊髄^{16,17)}にも α シヌクレインの蓄積が認められる。最近、ILBDでは同年齢の正常対照に比較し、嗅覚低下¹⁸⁾や便秘¹⁹⁾などの非運動症状が高頻度に認められることが報告された。ILBDは発症前ならびに早期のPDを含む集団である。

6. おわりに

PDはレビー小体の出現を特徴とする全身病である。レビー小体の好発部位である黒質や青斑核では神経細胞脱落が認められることから、レビー小体は細胞死を誘導する「悪玉」と見なされてき

た。しかし最近では、細胞障害性に作用しているのは α シヌクレインのオリゴマーであり、レビー小体はこれら無毒化するために生じた最終産物であるとの仮説が提唱されている²⁰⁾。

文献

- 1) Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, et al: The Lewy body in Parkinson's disease: Molecules implicated in the formation and degradation of α -synuclein aggregates. *Neuropathology* 27: 494-506, 2007
- 2) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24: 197-211, 2003
- 3) Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, et al: Accumulation of phosphorylated α -synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 62: 644-654, 2003
- 4) Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, et al: Analysis of the adrenal glands is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 66: 354-362, 2007
- 5) Braak H, Sastre M, Bohl JRE, et al: Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol* 113: 421-429, 2007
- 6) Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, et al: Lewy body pathology involves cutaneous nerves. *J Neuropathol Exp Neurol* 67: 945-953, 2008
- 7) Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, et al: Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. *Brain Pathol* 17: 24-30, 2007
- 8) 織茂智之:パーキンソン病およびレビー小体型認知症の早期診断法の確立とその病態機序に関する研究. *臨床神経*48: 11-24,2008
- 9) Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al: Axonal α -synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* 131: 642-650, 2008
- 10) Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, et al: Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathol* 76: 217-221, 1988
- 11) Wakabayashi K, Takahashi H: Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 38 (suppl 2): 2-7, 1997
- 12) Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA, et al: Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet* 346: 861-864, 1995
- 13) Ross G .W, Petrovitch H, Abbott RD, et al: Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in decedents elders without PD. *Ann Neurol* 56: 532-539, 2004
- 14) Dickson DW, Fujishiro H, DelleDonne A, et al: Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 115: 437-444, 2008
- 15) Braak H, de Vos RAI, Bohl J, et al: Gastric (α -synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 396: 67-72, 2006
- 16) Bloch A, Probst A, Bissig H, et al: α -Synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathol Appl Neurobiol* 32: 284-295, 2006
- 17) Klos K, Ahlskog JE, Josephs KA, et al: (α -Synuclein pathology in the spinal cords of neurologically asymptomatic aged individuals. *Neurology* 66: 1100-1102, 2006
- 18) Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, et al: Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov Disord* 21: 2062-2067, 2006
- 19) Abbott RD, Ross GW, Petrovitch H, et al: Bowel movement frequency in late-life and incidental Lewy bodies. *Mov Disord* 22: 1581-1586, 2007
- 20) 若林孝一:パーキンソン病の病理:レビー小体は悪玉か善玉か? *臨床神経* 48: 981-983, 2008

この論文は、平成20年10月25日(土)第17回中部老年期認知症研究会で発表された内容です。