多系統萎縮症の認知機能障害

Cognitive impairment in multiple system atrophy

弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座

三木 康生*

はじめに

多系統萎縮症 [multiple system atrophy (MSA)] は、 線条体黒質系、オリーブ橋小脳系、自律神経系を種々 の程度と組み合わせで障害する成人発症の孤発性神 経変性疾患で、オリゴデンドログリア内にαシヌク レイン陽性封入体 [Glial cytoplasmic inclusion (GCI)] を認める。封入体に蓄積する異常タンパク質に基づ き、MSAはαシヌクレイン陽性のレヴィ小体の出現 を病理学的特徴とするレヴィ小体病(パーキンソン 病やレヴィ小体型認知症)とともにシヌクレイノパ チーと包括される1)。臨床的にはパーキンソニズム、 小脳失調、自律神経障害を呈するが、パーキンソニ ズムが主たる臨床症状である場合は MSA-P(MSA with predominant parkinsonism features) と臨床的に分 類する一方で、小脳失調が主たる臨床症状である場 合は MSA-C (MSA with predominant cerebellar ataxia) と分類する²⁾。しかしながら、MSAでは上述の主要 三症候に加え認知機能が障害されうることが分かっ てきた。そこで本稿では、MSAの認知機能障害につ いて最新の知見を踏まえ概説する。

MSA の認知機能障害とその病態

認知症を高率に伴うレヴィ小体病とは異なり、MSAにおける認知機能障害は比較的稀な症状と考えられてきた。しかし、最大で37%のMSA患者が何らかの認知機能障害を呈することが報告されていることを受け³⁻⁷⁾、約14年ぶりに改定されたMSAの臨床診断基準においてMSAは認知機能障害を起こしうることが明記された⁸⁾。この認知機能障害は2つのドメインに大別され、一つは遂行機能障害を主体とする前頭葉機能低下であり、もう一つは記憶障

害である ³⁻⁷⁾。これらの認知機能障害は MSA-P に起 こりやすいとする報告がある一方で、むしろ MSA-C に多いとする報告もあり一定の結論は出されていな い^{9,10)}。また、MSAにおける認知機能障害の病態に ついて臨床病理学的な検討がなされてきたが、 Cykowskiらは認知機能障害を有する MSA 患者では 有さないMSA患者に比して大脳皮質におけるαシ ヌクレイン陽性神経細胞質内封入体 [neuronal cytoplasmic inclusion (NCI)] の数が有意に多いと報 告した³⁾。一方、Kogaらは認知機能障害の出現は海 馬歯状回における NCIの数と相関することを報告 し、Cykowskiらの結果とは異なっていた50。そこで 我々は MSA 連続 148 剖検例を用い MSA の認知機能 障害と NCIの関係を認知機能のドメイン別に評価 したところ、認知機能障害の出現と臨床分類 (MSA-PとMSA-C) に関連はないこと、記憶障害 の出現と海馬における NCI の数との間に相関を認 めた一方で、前頭葉機能低下にはそのような相関は なかったこと、を見出した⁷⁾。海馬における GCIの 数や神経細胞脱落の程度は MSA 患者の認知機能に 影響しないことから11)、記憶障害の出現は海馬にお ける NCI の数と関連があると結論付けた (図1) ⁷⁾。 また、認知機能が正常な MSA 患者では海馬におけ るNCIの数は罹病期間とともに増えたが、記憶障害 を有する MSA 患者ではそのような傾向はなく、むし ろ病早期より NCIが海馬で増えていたことが明ら かとなり、罹病期間以外の因子が海馬における NCI の形成に影響している可能性が示唆された⁷⁾。

MSAにおける記憶障害のメカニズムについて多くのことが未だ分かっていない。ヒトではαシヌクレインは生理的な状態では可溶性のモノマーの状態

^{*} Miki Yasuo: Department of Neuropathology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

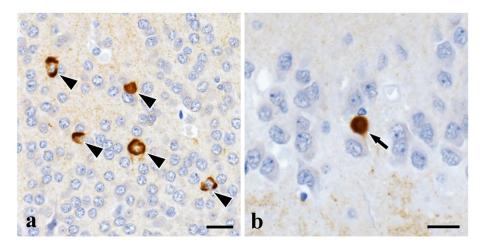


図 1 多系統萎縮症 (MSA) の海馬における α シヌクレイン陽性神経細胞質内封入体 (NCI) 記憶障害を有する MSA 患者の海馬では多数の NCI (矢頭) を歯状回顆粒細胞に認める (a)。 一方で、認知機能が正常な MSA 患者の海馬では NCI (矢印) は少ない (b)。Bars = 20 μm

で軸索末端に多く局在しているが、病的な状態では オリゴマー、プロトフィブリルを経て、フィブリル に構造を変化させながら不溶化していく12,13)。レヴ ィ小体病では軸索末端にあるαシヌクレインは胞体 に向け逆行性に輸送される14)。神経細胞の胞体で形 成されるレヴィ小体は異常αシヌクレインを無毒化 する過程で形成された最終段階を見ている可能性が 指摘されており¹⁵⁾、MSAにおけるNCIもレヴィ小体 と同様の役割があると推測される。そこで、記憶障 害を呈する MSA 患者では異常 αシヌクレインのう ち毒性の特に強いオリゴマーが海馬に多く蓄積し神 経細胞の機能を障害し、結果としてNCIを形成する との仮説を立て、任意の時期にヒト型 αシヌクレイ ンをオリゴデンドログリアに発現する MSAモデル マウスを用い検証した^{16,17)}。このモデルマウスでは、 ヒト型 αシヌクレインはオリゴデンドログリアにま ず発現し、発現4週後には記憶障害を呈した。それ に伴い、海馬にオリゴマーと NCI 様構造物を形成し、 ヒトMSAの海馬でも同様の所見を認めた。つまり、 これらの所見は MSA の記憶障害は海馬にオリゴマ ーが蓄積・分布することが関与していることを意味 する¹⁷⁾。

おわりに

現在我々は、オリゴマーの形成を抑制しモノマーの状態にとどめておくこと、あるいはむしろオリゴマーからフィブリルへの形成を促進することでオリゴマーへの暴露時間を減らすことが神経保護につながると考え、いくつかの治療法を計画・検討している。オリゴマーはシナプスの機能を障害することが

レヴィ小体病モデルで知られていることから ¹⁸⁾、オリゴマーを標的とした治療法の確立は MSA の記憶障害の改善にとどまらず、MSA にみられるその他の臨床症状を改善するかもしれない。

引用文献

- Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tsuji S, Takahashi H. Alpha-synuclein immunoreactivity in glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. Neurosci Lett. 1998; 249: 180-182.
- Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. Lancet Neurol. 2013; 12: 264-274.
- Cykowski MD, Coon EA, Powell SZ, Jenkins SM, Benarroch EE, Low PA, et al. Expanding the spectrum of neuronal pathology in multiple system atrophy. Brain. 2015; 138: 2293-2309.
- 4) Koga S, Aoki N, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, et al. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients. Neurology. 2015; 85: 404-412.
- Koga S, Parks A, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Wszolek ZK, et al. Profile of cognitive impairment and underlying pathology in multiple system atrophy. Mov Disord. 2017; 32: 405-413.
- 6) Miki Y, Foti SC, Asi YT, Tsushima E, Quinn N, Ling H, et al. Improving diagnostic accuracy of multiple system atrophy: a clinico- pathological study. Brain. 2019; 142: 2813–2827.

- Miki Y, Foti SC, Hansen D, Strand KM, Asi YT, Tsushima E, et al. Hippocampal α-synuclein pathology correlates with memory impairment in multiple system atrophy. Brain. 2020; 143: 1798-1810.
- 8) Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. Mov Disord. 2022 Apr 21. Online ahead of print.
- Gatto E, Demey I, Sanguinetti A, Parisi V, Etcheverry JL, Rojas G, et al. Cognition in a multiple system atrophy series of cases from Argentina. Arq Neuropsiquiatr. 2014; 72: 773-776.
- 10) Santangelo G, Cuoco S, Picillo M, Erro R, Squillante M, Volpe G, et al. Evolution of neuropsychological profile in motor subtypes of multiple system atrophy. Parkinsonism Relat Disord. 2020; 70: 67-73.
- 11) Asi YT, Ling H, Ahmed Z, Lees AJ, Revesz T, Holton JL. Neuropathological features of multiple system atrophy with cognitive impairment. Mov Disord. 2014; 29: 884-888.
- 12) Weinreb PH, Zhen W, Poon AW, Conway KA, Lansbury PT Jr. NACP, a protein implicated in Alzheimer's disease and learning, is natively unfolded. Biochemistry. 1996; 35: 13709-13715.
- 13) Wong YC, Krainc D. α-synuclein toxicity in

- neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. Nat Med. 2017; 23: 1-13.
- 14) Uchihara T, Giasson BI. Propagation of alpha-synuclein pathology: hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. Acta Neuropathol. 2016; 131: 49-73.
- 15) Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. Mol Neurobiol. 2013; 47: 495-508.
- 16) Tanji K, Miki Y, Mori F, Nikaido Y, Narita H, Kakita A, et al. A mouse model of adult-onset multiple system atrophy. Neurobiol Dis. 2019; 127: 339-349.
- 17) Miki Y, Tanji K, Shinnai K, Tanaka M, Altay F, Foti SC, et al. Pathological substrate of memory impairment in multiple system atrophy. Neuropathol Appl Neurobiol. 2022 in press
- 18) Diógenes MJ, Dias RB, Rombo DM, Vicente Miranda H, Maiolino F, Guerreiro P, et al. Extracellular alpha-synuclein oligomers modulate synaptic transmission and impair LTP via NMDA-receptor activation. J Neurosci. 2012; 32: 11750-11762.

この論文は、2022 年 5 月 28 日 (土) 第 24 回東北 老年期認知症研究会で発表された内容です。