

神経変性疾患 筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン病 独自性と共通性

村山繁雄

大阪大学大学院 連合小児発達学研究所 子どものこころの分子制御機構研究センター
ブレインバンクバイオリソースセンター部門 常勤特任教授
東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク (神経病理)
事務局長 常勤特任研究員 (クロスアポイント)

COI

(特任・兼任・臨床・客員)教授:
徳島大学・広島大学・鳥取大学・大阪公立大学・東京医科大学・同志社大学

神経病理コンサルタント(非常勤医員):
NHO大阪刀根山医療センター、静岡てんかん・神経医療センター、国立相模原病院、
広島西医療センター、沖縄病院、
北里大学附属病院、香川大学附属病院
国立国際医療研究センター、虎の門病院、亀田病院、横浜労災病院、NTT関東病院

学会活動 (医師免許: 日本、米国)
米国神経病理学会誌(JNEN) Senior Editorial Board
国際パーキンソン病学会αシヌクレイン基礎研究パネリスト
日本神経病理学会名誉会員 同ブレインバンク委員長(理事長特命)、
日本神経学会名誉会員、日本認知症学会名誉会員

病理コア
厚労省プリオン病サーベイランス

本日の講義内容

- ・ブレインバンク
- ・筋萎縮性側索硬化症
- ・パーキンソン病
- ・共通点

You Tube Brain Bank

<https://youtu.be/cVWb5QCgOr8>

<https://youtu.be/x1dgfg4eqYM>

<https://youtu.be/Z59hwWeVtOQ>

日本神経病理学会ブレインバンク委員会

- 委員長: 村山繁雄 (阪大連合小児・健康長寿)
- | | |
|------------------|-------------------|
| ・ 足立 正 (鳥取大学) | ・ 高尾昌樹 (国立精神・神経) |
| ・ 和泉唯信 (徳島大学) | ・ 谷川 聖 (北海道大学) |
| ・ 伊東森子 (京都府立医大) | ・ 谷口大祐 (順天神内) |
| ・ 井上貴美子 (NHO刀根山) | ・ 西田尚樹 (富山法医) |
| ・ 大島健一 (都立松沢) | ・ 西村広建 (川崎医大) |
| ・ 入谷 修司 (名大精神) | ・ 古田拓也 (久留米大) |
| ・ 大島健一 (都立松沢病院) | ・ 別宮豪一 (阪大神内) |
| ・ 金田太夫 (福徳村) | ・ 松本博志 (阪大法医) |
| ・ 河上 緒 (順天・精神) | ・ 三木康生 (弘前大) |
| ・ 國井泰人 (東北大) | ・ 山田光則 (信州大) |
| ・ 小森隆司 (都立神経病院) | ・ 横田 修 (岡山きのこ) |
| ・ 古和久朋 (神戸大) | ・ 吉田真理 (愛知医大加齢研) |
| ・ 齊藤祐子 (健康長寿) | 放射線: 徳丸阿耶 (健康長寿) |
| ・ 清水 宏 (新潟脳研) | ゲノム: 池内健 (新潟脳研) |
| ・ 鈴木博義 (国立仙台医療セ) | 生化学: 長谷川成人 (都医学研) |

高齢者ブレインバンク

高齢者コホート連続開頭剖検例 +
オールジャパン稀少神経疾患
(<https://www.2tmig.or.jp/brainbk/>)

A. 東京都健康長寿医療センター例

1. 高齢者コホートリソース

連続開頭剖検例 (1972.5-) : 7,528例

臨床・画像・病理所見はデータベース化

>2. ゲノムリソース(1985.1-) : 2,525例

凍結部分脳・ゲノム研究への資源

>3. 凍結半脳リソース (2001.7-) : 1,211例

神経科学全般への資源

→臨床縦断研究と結合(アルツハイマー病・パーキンソン病パス)

B. 外部登録例

オールジャパン稀少疾患デポジトリ 120例



剖検は死因説明・病態説明・
次世代への貢献を目的とする

大阪大学ブレインバンクより行った症例報告

神経内科・脳卒中科神経病理グループリーダー：別宮豪一

An autopsy case of Alzheimer's disease with amygdala-predominant Lewy pathology presenting with frontotemporal dementia-like psychiatric symptoms

滋賀山病院生前同意症例 (Beck et al. Neuropathology, in press)

生前診断が行動障害型前頭側頭型認知症であったが、神経病理学的検査により、基底核有意のLewy病理を伴ったアルツハイマー病と診断した。TDP病理はなし。

扁桃核の病理

Lewy body & single p-tau p-a-syn

滋賀山病院生前同意症例

A clinicopathological study of ALS with L126S mutation in the SOD1 gene presenting with isolated inferior olivary hypertrophy

Yokozawa et al. Neuropathology 2019

下オリーブ核に顕性肥大的かつALS/L126S変異の症例。

Amorphous lateral sclerosis with speech apraxia, predominant upper motor neuron signs and prominent iron accumulation in the frontal operculum on precentral gyrus

Watanabe et al. Neuropathology 2021

発話失行にて発症し、上肢運動ニューロン増数が主眼であった高発性ALS症例。中心前部(上唇)ならびに前頭葉(下唇)に著明な鉄沈着が認められた。

別宮豪一

大阪刀根山医療センターブレインバンクより行った症例報告

Spinal muscular atrophy type 2 patient who survived 61 years - Autopsy case report

Yamada M. Neuropathology, in press

-SMN1 exon 7の欠失を伴うSMN2 type 2の症例
-SMN2は2copyあり、SMN2 exon 7とSMN1 exon 8のhybrid geneを1copy有する
-14歳に正常、てんかん発作なし
-14歳 刀根山病院(現:大阪刀根山医療センター)に支援学校通学目的に入院
-42歳 後遺症的人工呼吸器管理開始
-45歳 気管切開
-61歳 肺炎にて死亡

山寺みさき

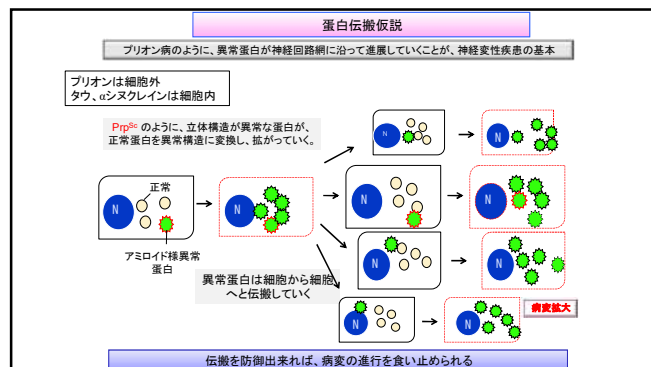
Microdysgenesis

大阪刀根山医療センターはNONP Research Networkの生前同意拠点の伝統。
(Jin H. Pathol. vol. 2021)

山寺みさき先生は初期研修医時代(国立国際医療センター)から一緒に勉強。
神経学会専門医に加え、病理学会専門医取得済み。

変性型老化関連蛋白

1. タウ: 微小管関連蛋白のひとつ。Alzheimer神経原線維の主要構成物質。他の神経細胞・グリア内老化構造物形成にも関与。
2. アミロイドベータ蛋白: 老人斑、アミロイドアンギオパチーの構成成分
3. アルファシヌクレイン: シナプス前構造に存在。Lewy小体の主要構成成分のひとつ。遺伝子変異は、常染色体優性Parkinson病の原因となる。
4. TDP43: 筋萎縮性側索硬化症の原因、老化にも関与
5. ユビキチン: 有核細胞内の老廃物除去に関与。各種細胞内封入体内に存在する。



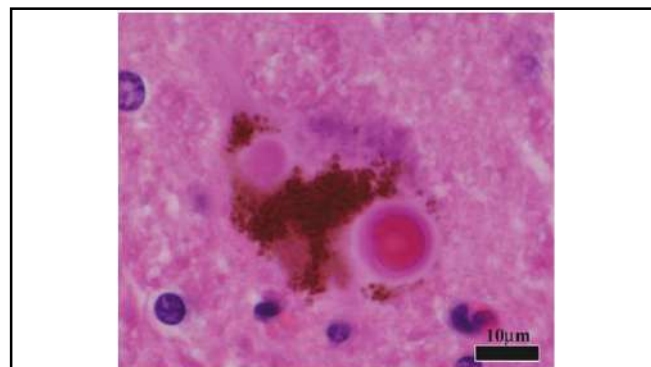
免疫組織化学

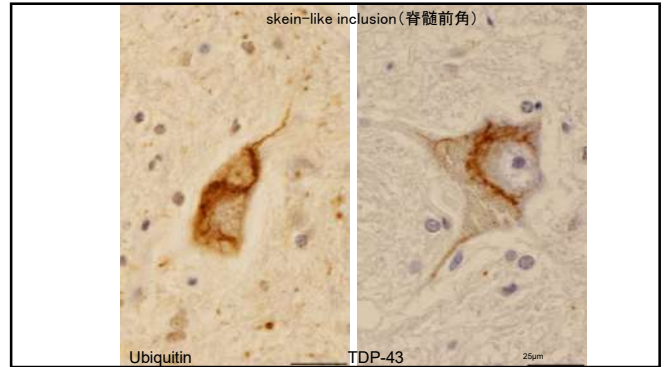
特定の物質に対する特異抗体を用い、病理組織標本上でその局在を明らかにする手法

染色剤

抗体

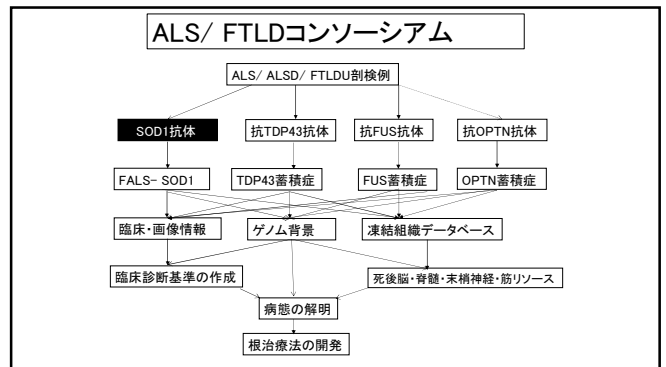
抗原



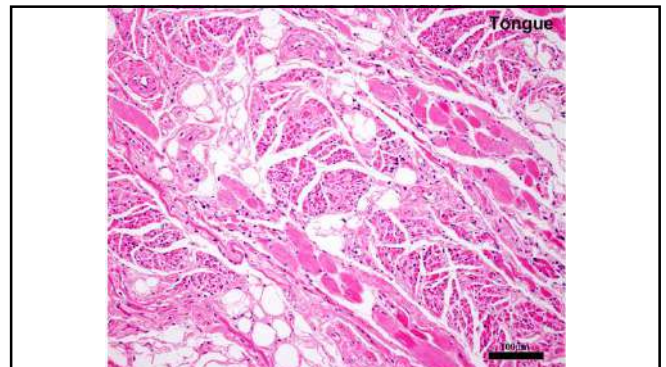


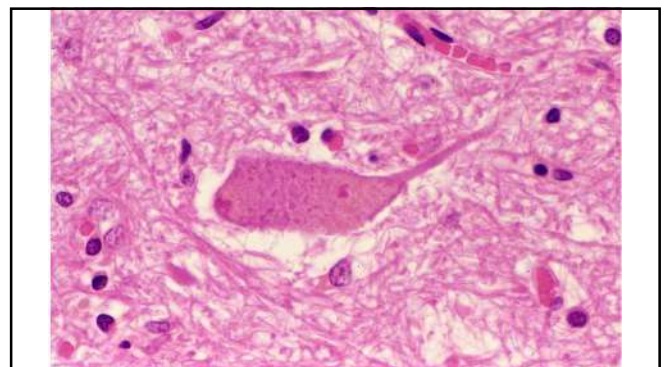
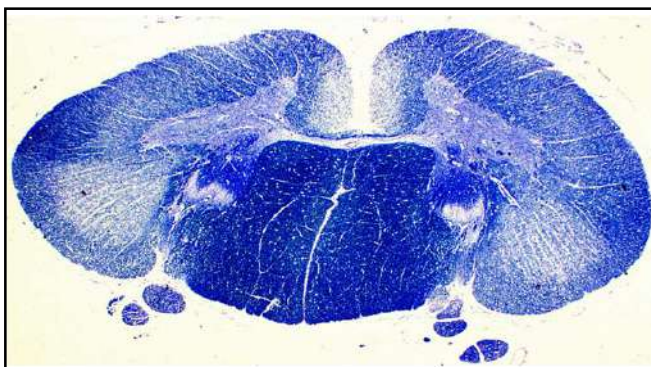
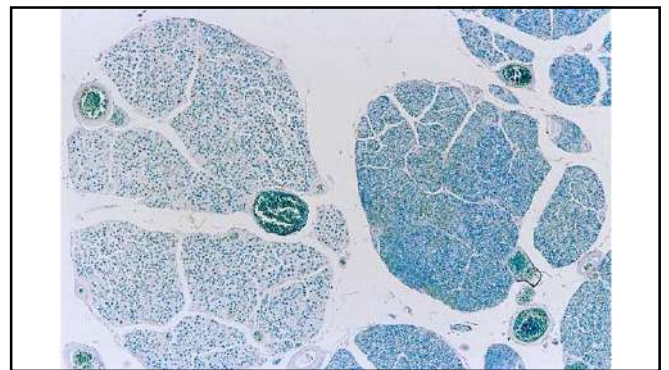
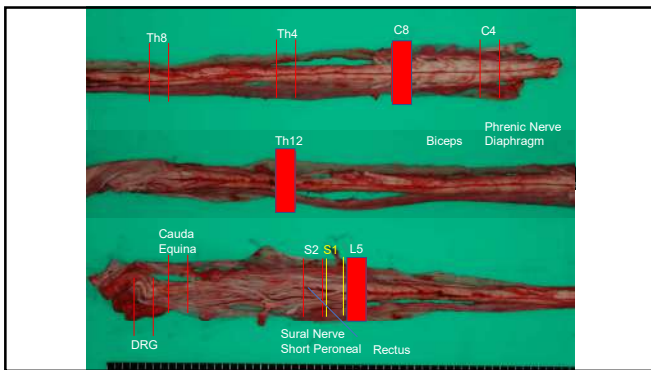
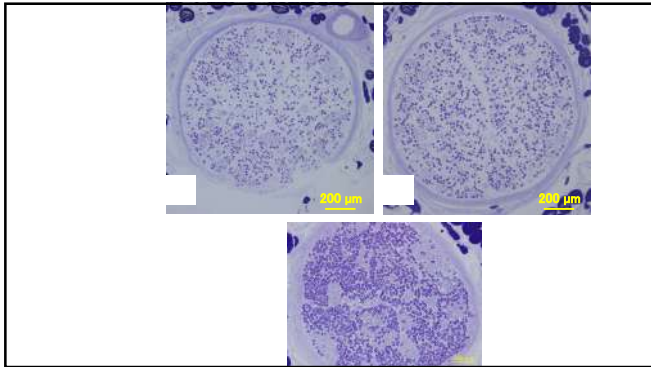
筋萎縮性側索硬化症

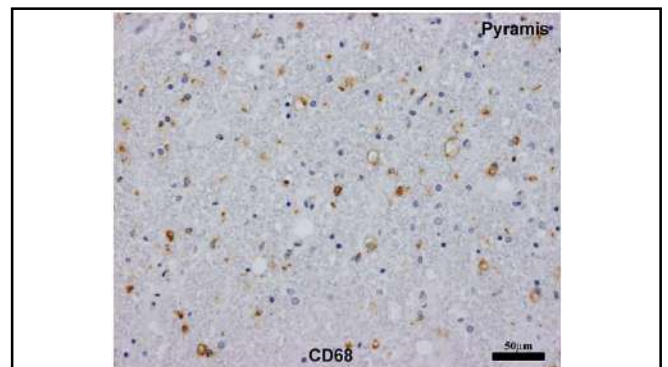
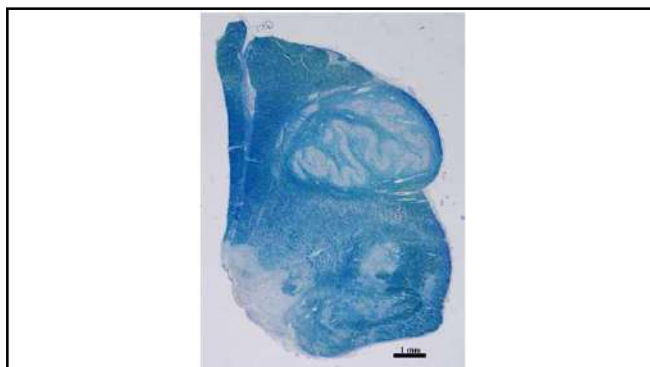
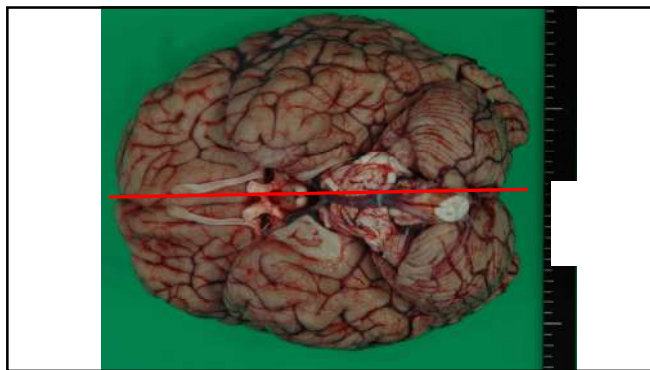
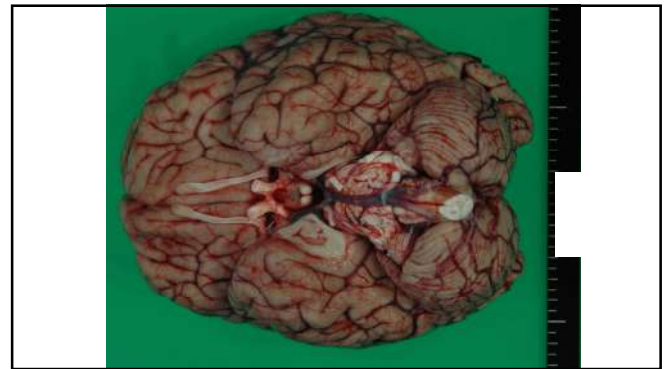
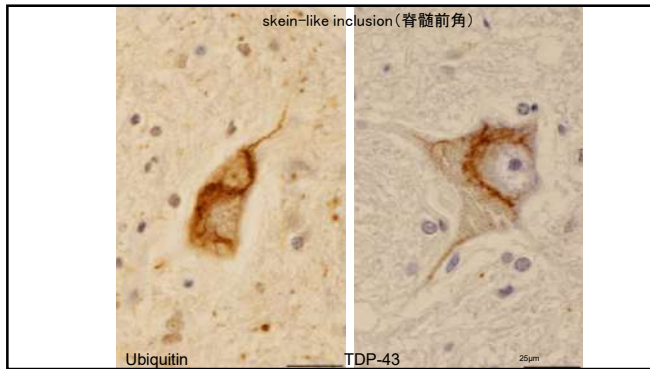
1. 進行性筋萎縮と筋力低下が主症状である。
2. TDP43蛋白蓄積症が孤発例の原因として頻度が最も高い。
3. 呼吸不全が死因であることが多く、横隔膜、横隔神経の検索は診断上重要である。
4. 認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症の場合、TDP43 proteinopathy type Bに属することを、免疫組織化学、western blotで確認することを日本神経病理学会プレシンパク委員会では推奨している。

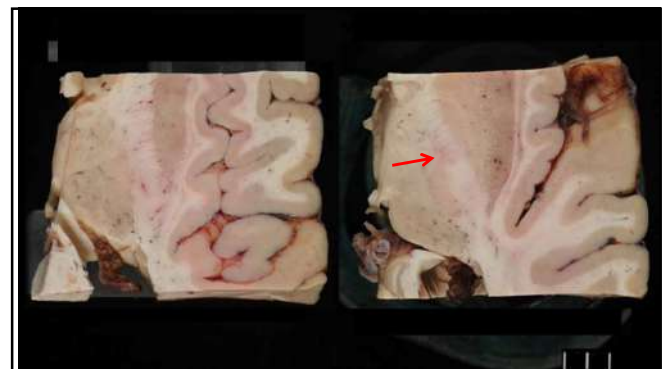
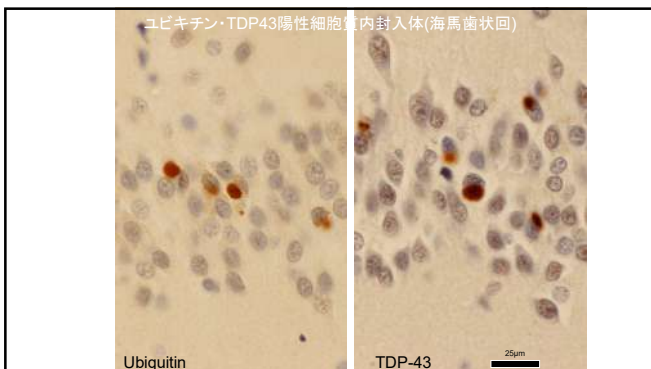
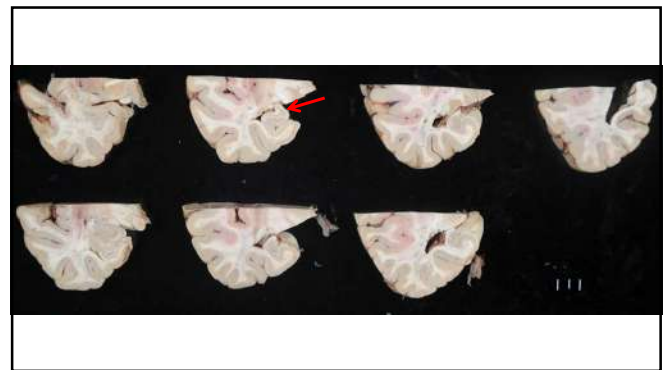
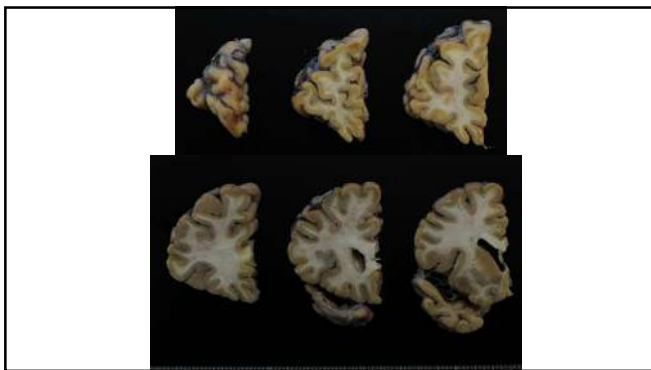
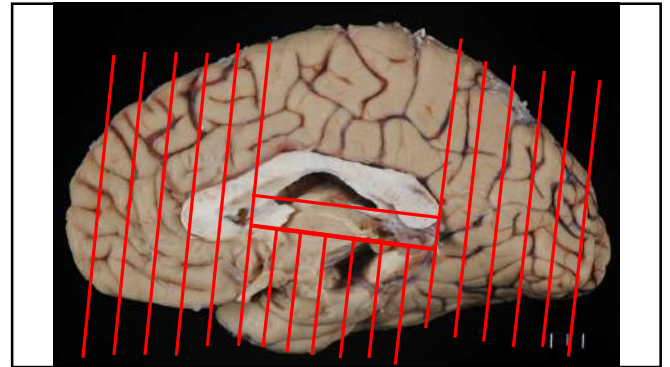


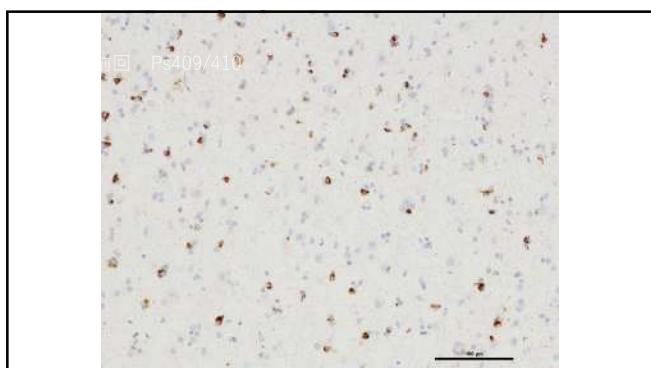
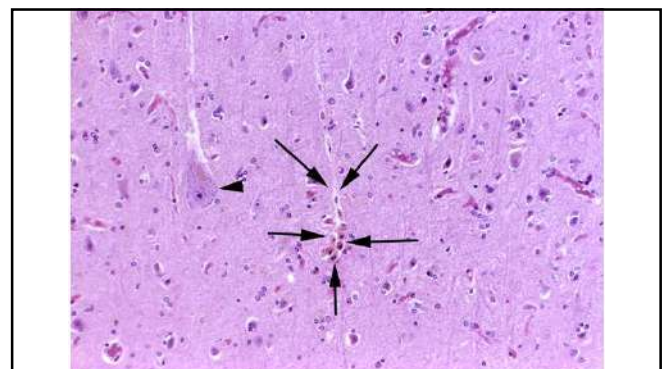
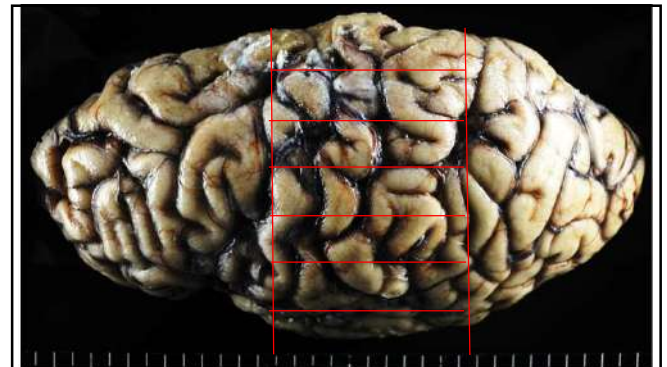
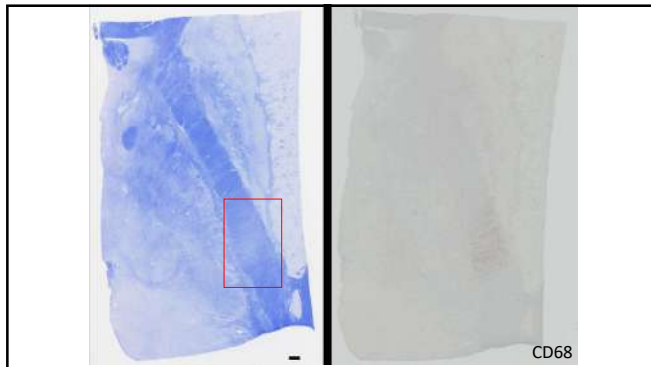
東原真哉 47 ALS/ MND Brain and Spinal Cord Resource (with 300 frozen control spinal cord) 松浦知雄 ALS/MND Sym @Perth
Westmeadと上位運動ニューロン病変早期検出、ALS早期診断の実証共同研究





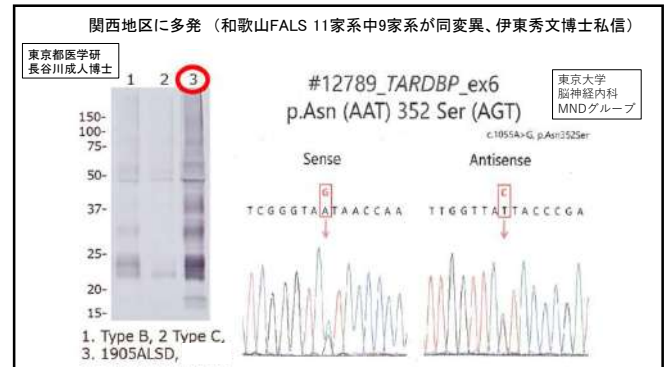
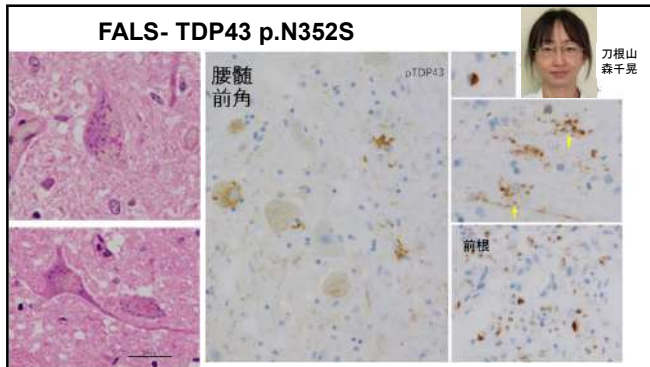






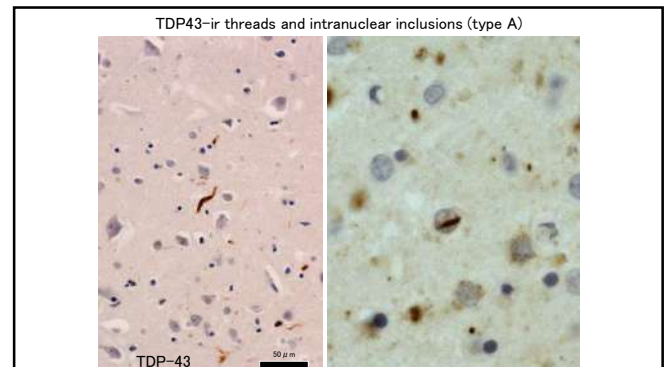
ALS- TDP43

- 孤発性ALS中最も頻度が高い。
 - 限局型、広汎型(西平分類)が本邦のみ通用。
 - Brettschneider分類が国際的に採用。
- I: 上位・下位運動ニューロン
 - II: 下オリーブ核、延髄網様体
 - III: 基底核、直回、眼窩回
 - IV: 齒状回、海馬、嗅内野

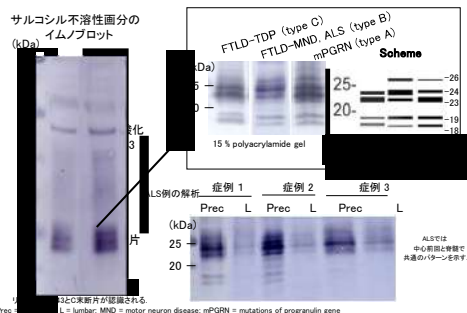


FTLD-TDP43

- FTLD-U (progranulin変異) の原因蛋白としてTDP43が分離。
- TDP43遺伝子変異がALSの原因として確定。
- FTLD-TDP43は、ubiquitinated TDP43が神経細胞突起 > 神経細胞質にたまる点の特異。
- Semantic Dementiaは、FTLD-TDP43 type C



TDP-43 蛋白蓄積各病型における 抗リン酸化TDP43抗体免疫ブロットとC末断片パターン



FTLD-TDPサブタイプと臨床病型

Type A	FTD > PA progranulin mutation
Type B	MND
Type C	SD
Type D	VCP mutation

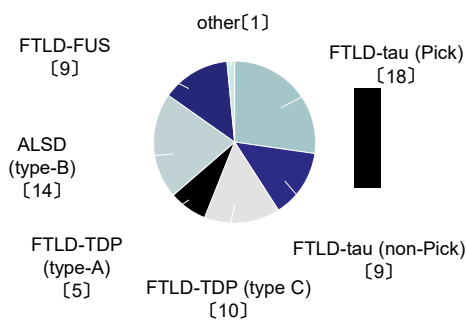
c9FTD/ ALS

- *C9ORF72* 遺伝子イントロンのhexarepeat (GGGGCC) 延長 (2-23 が700以上) が、RNA foci とaberrant expressionにより、病因を形成する。
- Bunina小体を伴うTDP 43 タンパク蓄積症を呈する。
proteinopathy with Bunina bodies.
- c9FTD異所性発現が、TDP43発現の上流にある。
- siRNAによる発現抑制試験が進行中。
- ALS表現型とFTD表現型が同一家系内にも出現する。
- 本邦にはほぼゼロ。

Frequency of c9FTD/ ALS

	ALS		FTD	
	F	S	F	S
Finland	52/ 112 (46.4%)	61/ 290 (21.0%)	22/ 75 (29.3%)	
Japan	2/94 (2.1%)	0/ 310		
Belgium	7/15 (47%)	6/122 (5%)	12/ 75 (16%)	9/ 230 (4%)
USA	8/34 (23.5%)	8/ 195 (4.1%)	20/ 171 (11.7%)	6/ 203 (6%)
UK	27/ 63 (43%)	35/ 500 (7%)	32/ 398 (8%)	
Ireland	20/ 49 (41%)	19/ 386 (5%)		
Italia	45/141 (37.5%)			
Germany	9/ 41 (22.0%)			
Netherlands			37/ 129 (28.7%)	5/ 224 (2.2%)

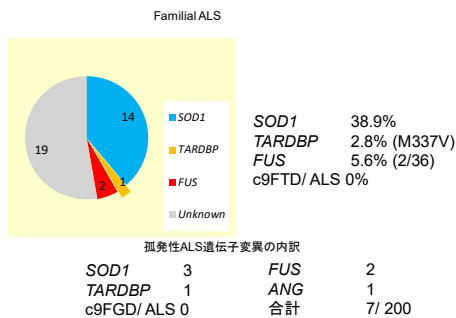
都医学総合研究所ALS/FTLD剖検脳66例(38年間)



ALS- SOD1

- 本邦家族性筋萎縮性側索硬化症中最多。
- 多系統変性。
- SOD1が神経細糸とともに蓄積する。

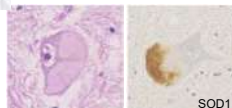
ALSにおける遺伝子変異



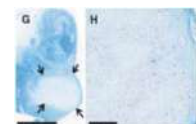
FALS- SOD1 L126S

関西地区に多い 刀根山に2割検例
日本にしかない変異
浸透率が低い

秀嶋 信
大阪警察病院
脳神経内科
副医長



A clinicoopathological study of ALS with L126S mutation in the SOD1 gene presenting with isolated inferior olivary hypertrophy. Neuropathology 2020



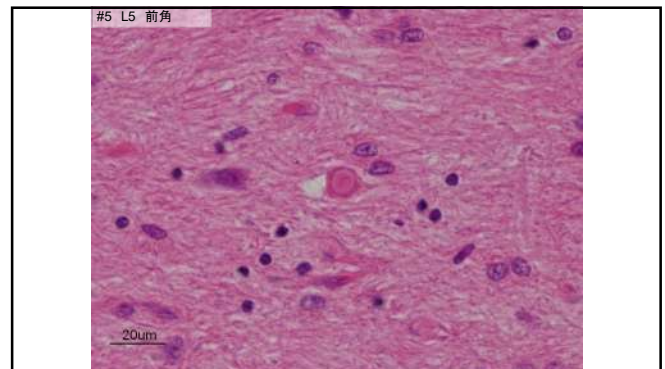
下オリーブ核に仮性肥大を伴ったALS1 (L126S変異) の症例。

病理学的には代謝性脳症様
岡山大学の既報告では橋核変性

秀嶋信博士が自分でシーケンス

SALS- SOD1 G93S 77F 13Y

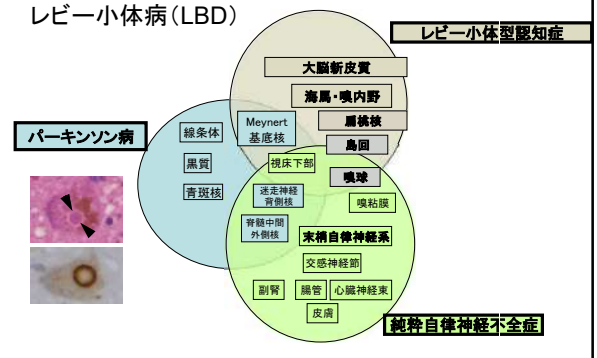
主訴:筋力低下。
 家族歴:類症なし。
 現病歴:
 64歳:右下肢遠位筋筋力低下。
 65歳:起立困難、車椅子。
 66歳:ALSと診断。四肢筋力MMT1~2、介助車椅子、座位保持は可。
 73歳:JaCALS登録、6月に呼吸困難感、BiPAPに乗れず。
 77歳:床上生活。呼吸困難感増大し入院。
 酸素、モルヒネ、ハロペリドールによる緩和ケア下、第31病日死亡。
 全経過13年。
 TDP43陰性
 JaCALSに問い合わせ、判明。



パーキンソン病

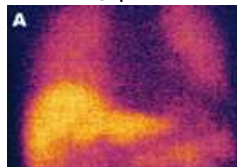
- ・高齢者の運動障害を来す疾患として、脳血管障害に次ぐ頻度。
- ・振戦、暴動、姿勢反射障害が三徴。
- ・抗パーキンソン病薬が有効であることが、臨床診断上必須。
- ・孤発性の場合、レビー小体の存在が神経病理診断には必須。
- ・他の神経変性疾患と異なり、レビー小体病理は全身に及ぶため、総合内科的アプローチが重要。

レビー小体病(LBD)

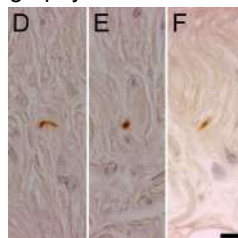


MIBG Cardiac Scintigraphy

Early phase



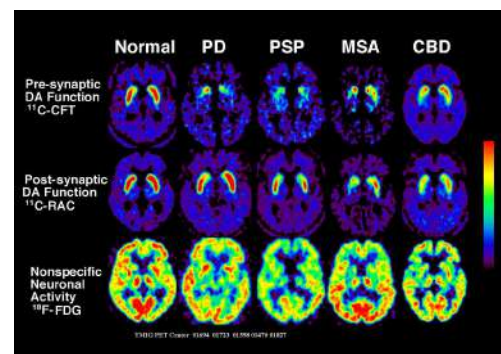
H/M=1.58

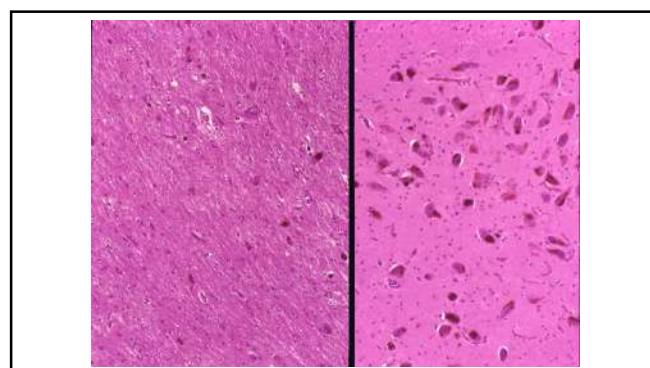
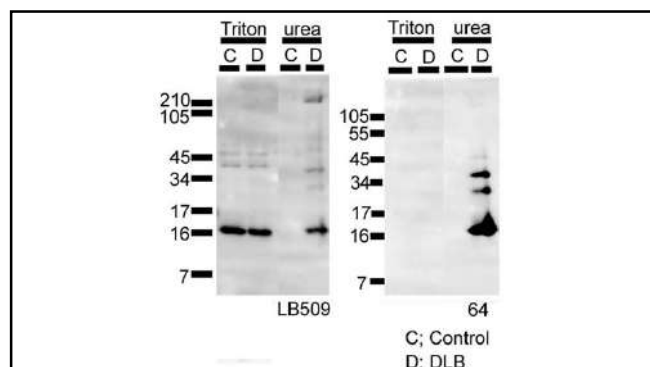
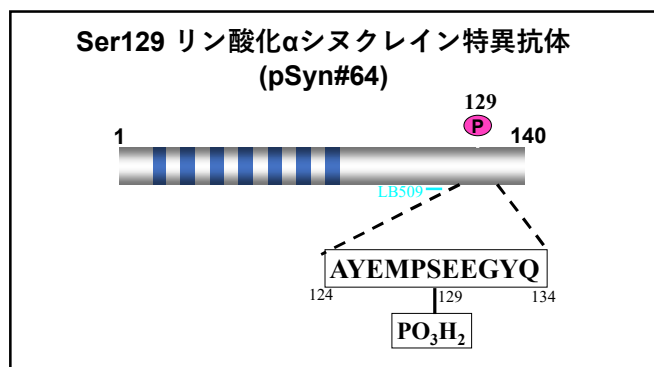
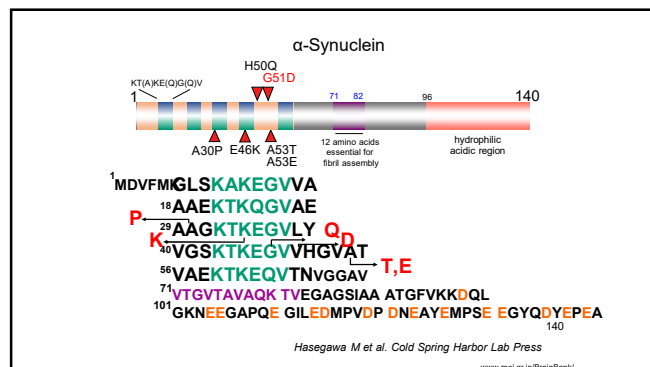
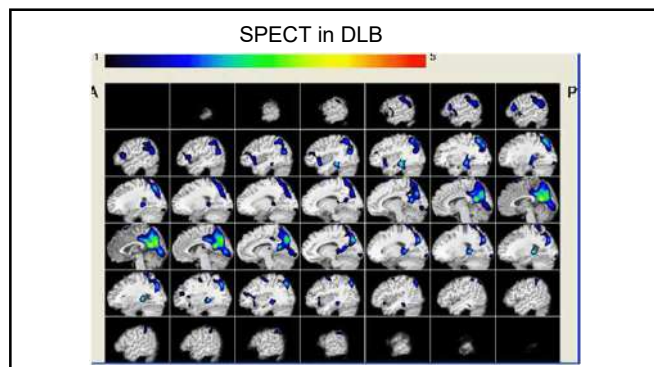


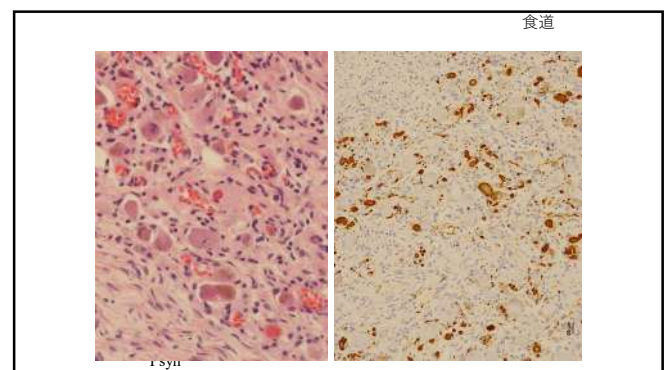
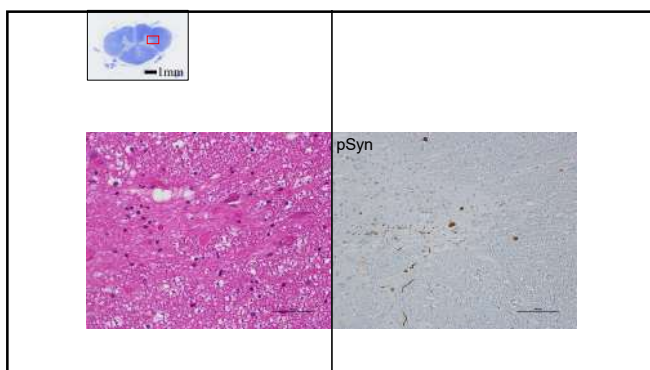
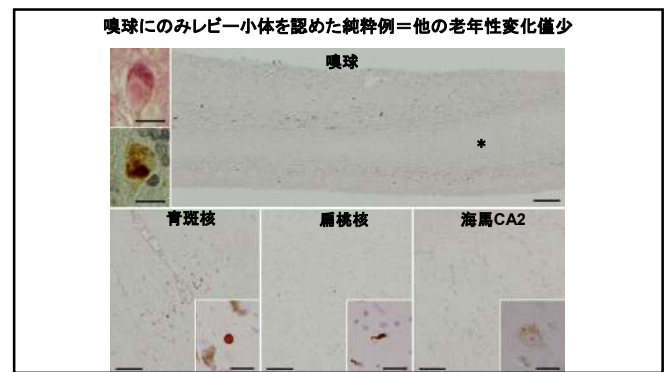
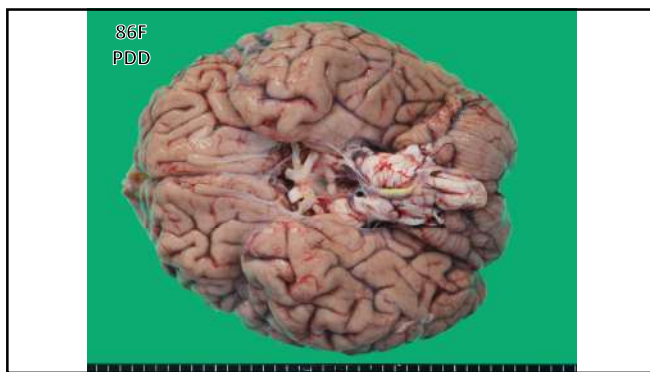
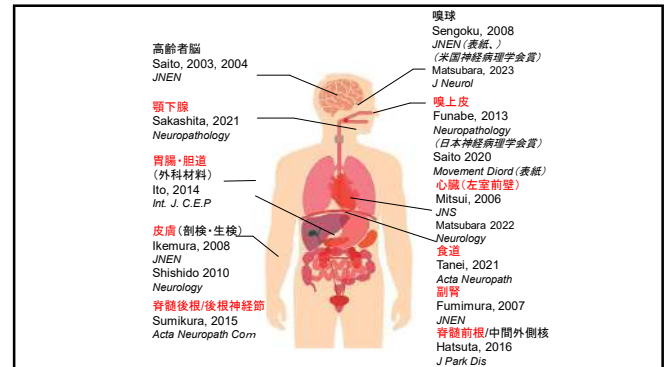
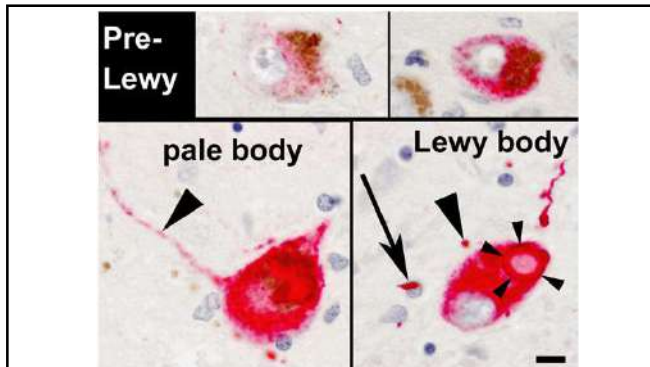
psyn #64 immunohistochemistry

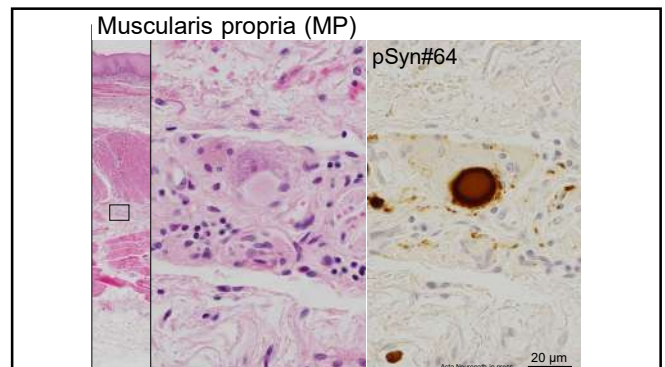
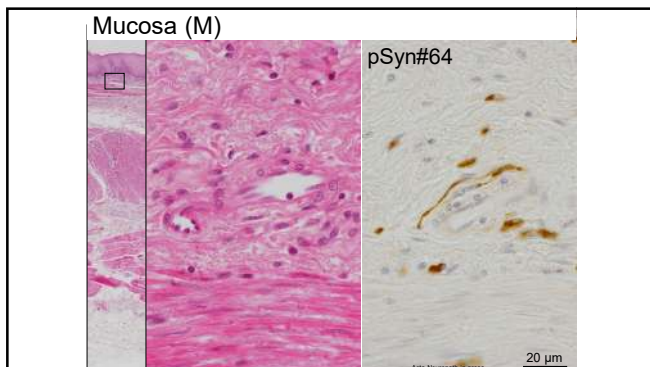
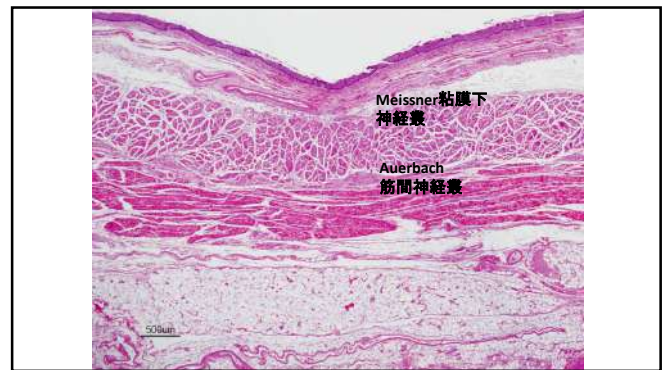
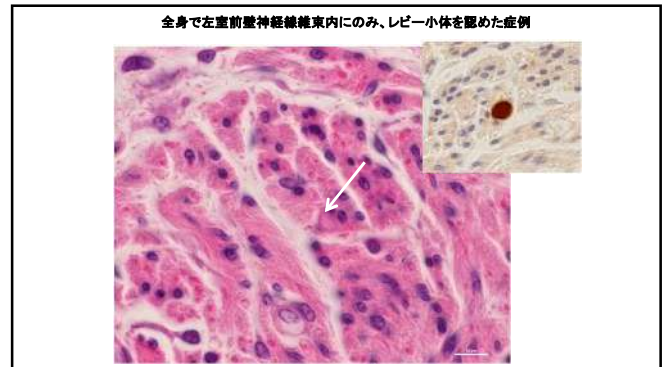
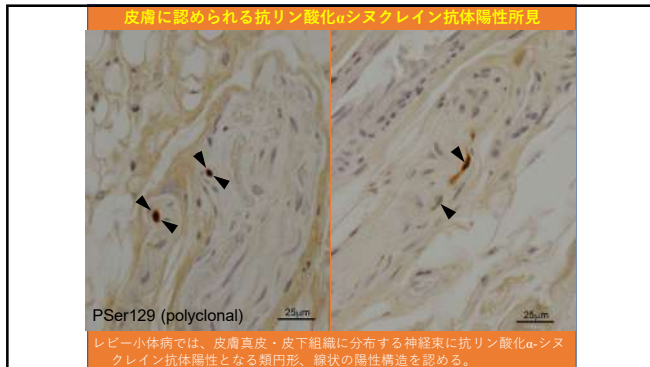
Mitsui et al J Neurol Sci 2006

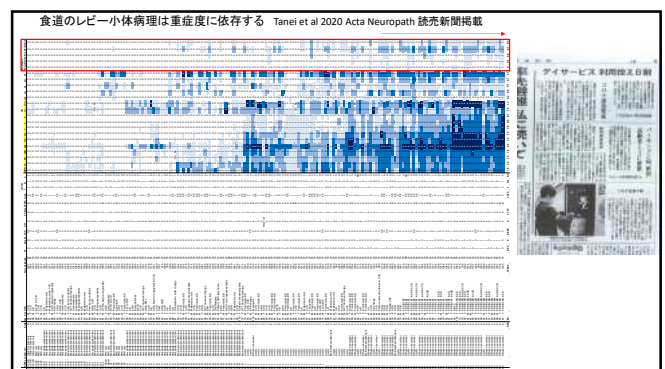
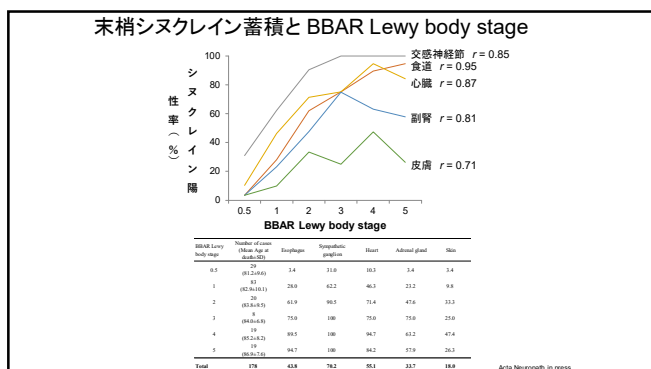
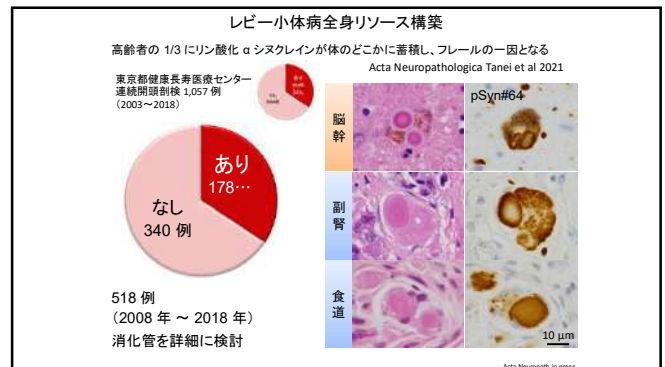
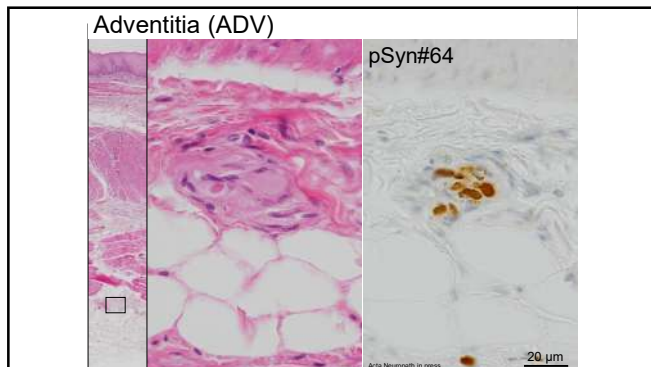
MIBG心筋シンチグラフィーを行った症例の剖検による実証研究の、初めてかつ後述論文を除いては唯一の例









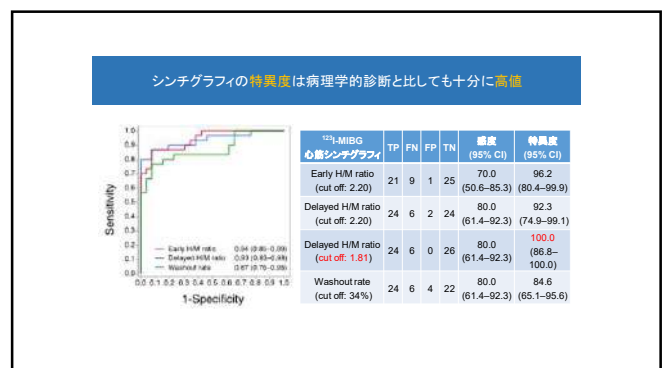


MIBG心筋シンチ病理実証研究 Matsubara T et al Neurology 2022

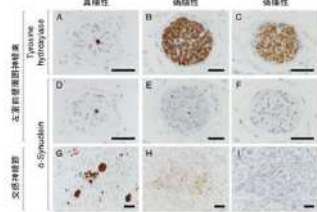
患者背景 (n = 56)

	全体 (n=56)	LBD (n=30)	Non-LBD (n=26)
男女比, M:F	29:27	17:13	12:14
死亡時年齢 (year), mean ± SD (range)	82.2 ± 9.3 (41-99)	84.9 ± 7.5 (68-99)	79.0 ± 10.2 (41-91)
発症-剖検間隔 (year), mean ± SD (range)	5.0 ± 4.2 (0.1-16.2)	5.0 ± 4.7 (0.2-16.2)	5.0 ± 3.6 (0.1-12.3)
シンチ-剖検間隔 (year), mean ± SD (range)	3.9 ± 3.0 (0.1-12.8)	4.1 ± 3.2 (0.1-12.8)	3.8 ± 2.8 (0.3-8.6)
罹病期間 (year), mean ± SD (range)	8.9 ± 4.8 (0.5-19.0)	9.1 ± 5.0 (2.4-19.0)	8.8 ± 4.6 (0.5-18.5)
初発症状			
運動症状, n (%)	37 (66.1)	18 (60.0)	19 (73.1)
認知機能障害, n (%)	17 (30.4)	10 (33.3)	7 (26.9)
自律神経障害, n (%)	2 (3.6)	2 (6.7)	0 (0)
既往歴			
糖尿病, n (%)	10 (17.9)	4 (13.3)	6 (23.1)
高血圧, n (%)	23 (41.1)	13 (43.3)	10 (38.5)
(シンチ以前の) 虚血性心疾患, n (%)	1 (1.8)	0 (0)	1 (3.9)
高度腎不全, n (%)	1 (1.8)	0 (0)	1 (3.9)

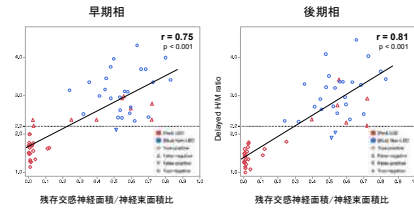
Neurology third revision
2021定例会議報告



代表的病理写真



心臓隔比は心臓交感神経密度と強く相関する



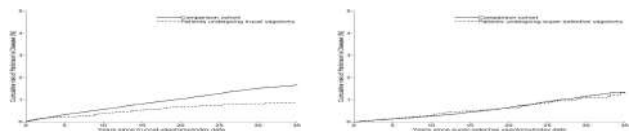
パラドックス

パーキンソン病Yahr 1のMIBG心筋シンチグラフィ陽性率は50%
RBDで長期コンバートしない群(全体の90%)は初期からMIBGが低下

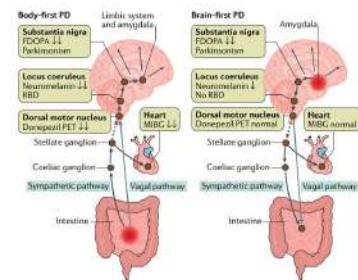
Vagotomy and Subsequent Risk of Parkinson's Disease

Elisabeth Svensson, PhD,¹ Erzsébet Horváth-Puhó, PhD,²
Reimar W. Thomson, PhD,¹ Jens Christian Djurhuus, DMSc,² Lars Pedersen, PhD,¹ Per Borghammer, DMSc,^{2,3} and Henrik Toft Sørensen, DMSc²

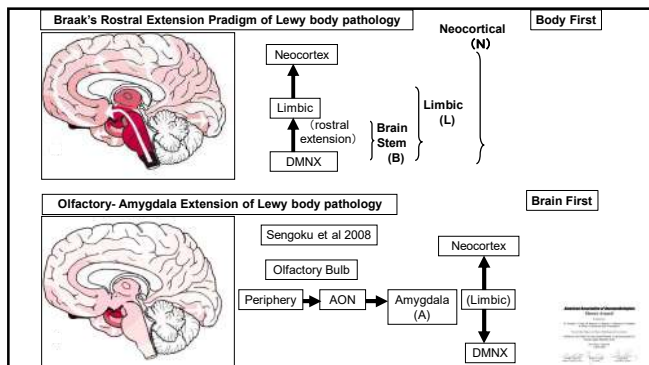
Ann Neurol 2015;78:522-529



BRAIN-FIRST VS. BODY-FIRST



Van Den Berge, Borghammer P, et al. *Nat Rev Neurol*. 2021 Jun;17(6):349-361.



American Association of Neuropathologists Moore Award

Presented to

R. Sengoku, Y. Saito, M. Ikemura, H. Hatsuta, Y. Sakiyama, M. Sawabe,
K. Inoue, H. Mochizuki and S. Murayama

For the Best Paper on Clinico-Pathological Correlation

Incidence and Extent of Lewy Body-Related α -synucleinopathy in
Human Aging Olfactory Bulb

San Diego, California
7 April 2008

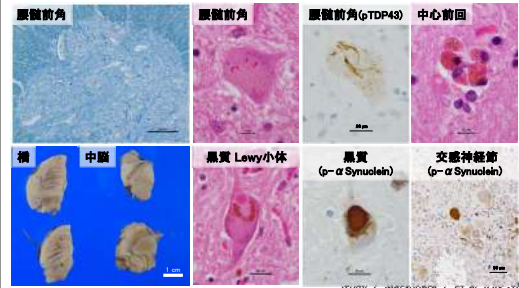
Ronald L. Hamilton
Awards Committee Chair

Jeffrey A. Golden
President

George Perry
Secretary-Treasurer

筋萎縮性側索硬化症とパーキンソン病の 共通点

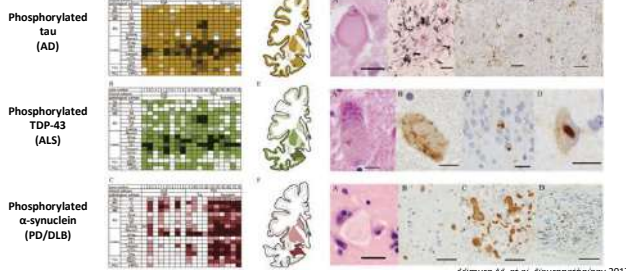
Parkinson病の経過中にALSを合併



徳島に5例

Izumii T, Macculola T, et al. JNN 2018 TOKYO

マルチプロテインパチー (多系統蛋白蓄積症) としてのKii ALS/PDC

森本悟
慶応大学
岡野研

Mimura M, et al. Neuropathology 2017

Case Reports from BBNNDP

LETTERS, NEW OBSERVATION
TDP-43 Proteinopathy Presenting with Typical Symptoms of Parkinson's Disease

Rika Yamashita, Goichi Beck, Yuki Yonenobu, Kimiko Inoue, Akihiko Mitsutake, Hiroyuki Ishiura, Masato Hasegawa, Shigeo Murayama, Hideki Mochizuki. *Movement Disorders* 2022;37:1561-1563.

Osaka Toneyama Medical Center

Dr. K Inoue, Dr. R Yamashita

NEWS WEB

The first autopsy case of pure sporadic TDP-43 proteinopathy type A with clinical diagnosis of Parkinson's disease

Press Release, Asahi and NHK by Lee, Gyeong Back

NHK News アクセルランキング1位!

International Standardization



ブレインバンク・バイオリソース部門、大阪大学 (2022)

発達障害・精神・神経疾患ブレインバンク 責任者: 村山繁雄

兼務 (神経内科)	望月秀樹	兼務 (産科小児)	橋 雅哉
	別宮 肇一		毛利 育子
大学院生 (神経内科)	山寺みさき		片山 泰一
	米延 友希		吉村 武
	山下 里佳		

高齢者ブレインバンクプロジェクト(2022)、東京都健康長寿医療センター

高齢者ブレインバンク(神経病理・バイオリソースセンター)

部長	齊藤 祐子	部長	岩田 淳
常勤特任研究員(事務局長)	村山 繁雄	脳卒中部部長	金丸和富
研究員	松原 知家	専門部長	仁科 裕史
	内野 彰子	医長	栗原 真奈
	塩谷 彰子	医員	井原 茂子
	荒川 晶		渡多野 敬子
	原 愛佳	非常勤研究医	森本 悟
口腔病理後期研修医	織田 真希	リハビリテーション科	加藤 貴行
リサーチマネージャー	森島 真帆	専門部長	鎌田 光
コーディネーター	小幡 真希	部長	廣田 雅之
技術員	原田 三枝子	部長	新井 常生
	古賀 裕		
	川田 菜月		

PETセンター(臨床画像)

責任者	石井 賢二	部長	放射線科
			徳丸 阿那