

## $\alpha$ シヌクレイノパチー 私見

村山繁雄 1, 2

1. 大阪大学大学院連合小児発達学研究科子どものこころの分子統御機構研究センターブレインバンク・バイオリソース部門
2. 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）

### 要約：

$\alpha$ シヌクレインは、常染色体顕性家族性パーキンソン病（PD）の責任遺伝子として同定され、それに対する抗体がレビー小体（LB）を認識することで、責任構成蛋白であることが明らかとなった。同じ抗体を用いた免疫染色で、多系統萎縮症（MSA）に出現するグリア細胞内（GCI）、ついで神経細胞内封入体（NCI）も陽性に染色されることが明らかになり、MSAも $\alpha$ シヌクレイノパチーに分類されることになった。LBと、MSA GCI・NCIは、光学・電子顕微鏡形態、細胞内分布、Western blot、RT-QuICのいずれでも異なり、原子間顕微鏡でも構造が異なることが明らかとなっている。両者とも蓄積部位は細胞内であるが、細胞外に蓄積するプリオンに類似し、神経回路網に沿って伝播するとする、蛋白伝搬仮説が唱えられており、疾患修飾療法の対象となっている。

### キーワード

レビー小体、パーキンソン病、レビー小体型認知症、純粋自律神経不全症、多系統萎縮症

## 1. はじめに

$\alpha$ シヌクレインは、140 アミノ残基よりなり (図 1)。記憶獲得におけるシナプス強化時増加する蛋白として見いだされた。またアルツハイマー病 (AD) の不溶分画で、アミロイド  $\beta$  蛋白以外のもの (NAC: non amyloid component) として同定された。その後、常染色体顕性パーキンソン病 (Parkinson disease: PD) 家系のポジショナルクローニングにより、原因遺伝として同定され、抗  $\alpha$ シヌクレイン抗体免疫染色により、孤発性 PD の必須病理所見であるレビー小体が認識されることが明らかになった。さらに同抗体で多系統萎縮症 (multiple system atrophy: MSA) の必須病理所見であるグリア細胞内封入体 (glial cytoplasmic inclusion: GCI) が認識されることが明らかになった。この両者が  $\alpha$ シヌクレイノパチーと総称される。シヌクレイノパチーに蓄積されるシヌクレインは、129 番残基の serin がリン酸化されて不溶化している。さらに ubiquitin 化を受けていることが明らかとなっている。

$\alpha$ シヌクレインの機能は未知であるが、全脳蛋白のほぼ 1% を占めると推定されている。シナプス伝達における役割、ミトコンドリア機能との関係、核機能への関係等、多くの機能についての研究が途上にあるが、本稿では疾患との関係において言及するにとどめる。

なお本稿ではレビー小体の出現を基盤とする疾患をレビー小体病 (Lewy body disease: LBD) と呼称する。LBD には PD に加え、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy body: DLB)、純粋自律神経不全症 (pure autonomic failure: PAF) が含まれる。

本稿では MSA と LBD についての知見の現状を記載する。まず稀少疾患としての MSA を述べ、高齢者の 1/3 に認められる LBD を後述する。

## 2. 多系統萎縮症

### 2.1. 歴史

多系統萎縮症 (MSA: multiple system atrophy) は、現在パーキンソン亜型 (MSA- P: parkinsonim) と小脳亜型 (MSA- C: cerebelum) とに分類される。

MSA の概念は、自律神経障害を主体とする Shy- Drager syndrome (SDS)、小脳症状を主体とするオリブ・橋・小脳変性症 (OPCA: olivo- ponto- cerebellar atrophy)、錐体外路症状を主体とする黒質・線条体変性症 (SND: striato- nigral degeneration) が、同一疾患スペクトラムであるという臨床・病理観察から提唱された。その後、これらに抗ユビキチン抗体陽性のグリア細胞内封入体 (GCI) が共通して存在することで、同一疾患であることに対する確証が得られることとなった。

SDS は循環器領域において、起立性低血圧を主徴として報告された症候群であり、原因疾患として、MSA に加え、レビー小体病に属する PAF、末梢神経障害が含まれることより、独立亜群としての存在が否定されることとなった。実際 SDS は、軽微ながら小脳症状を続発してくることが多く MSA- C の中に大部分は含まれるとして、前述した二群に分類する国際的コンセンサスが得られた。

しかしながら、自立神経症状が前景に出ているが、鑑別となるレビー小体病や、末梢神経

障害のサロゲートバイオマーカーが得られない群は明らかに存在する。

## 2.2.臨床

疾患頻度は人口 10 万対 5 レベルであり、LBD で問題となる前臨床期、極初期症例の報告は極めてまれである。

MSA は、小脳症状初発 (MSA-C)、錐体外路症状初発 (MSA-P) に分類されるが、本邦においては一定の重み付けを持って最終的に両者が加わる特徴を有する。本邦においては公的難病支援医療体系が存在することより、MSA-P、MSA-C で終始する症例は少なく、医療保障システムを持たない欧米とは平均余命を含め解離がある。また、欧米で MSA-P が多く、MSA-C が極めて少ないが、本邦で常用されている MRI が、日常臨床では採用されていない状況への配慮が必要である。また、パーキンソン病ブレインバンクは複数存在するが、脊髄小脳変性症ブレインバンクは欧米にはほぼ皆無であることも影響している。

MSA-P は、英国パーキンソン病ブレインバンク、米国進行性核上性麻痺 (PSP) ブレインバンクで、臨床的誤診例として蓄積されている。

錐体外路症状を主体とする場合 (MSA-P)、DAT scan で明らかな低下を認めること、抗パーキンソン薬の効果が限定的であることが、欧米における診断根拠となる。本邦ではこの他に、MIBG 心筋シンチ異常が認められないこと、MRI で被殻の外側に T2 強調画像低信号を認めることが加わることで、診断精度がさらに向上している。進行性核上性麻痺ブレインバンクとして世界最大の Mayo Clinic Jacksonville の登録症例で、PSP 1200 例に、MSA-P が 200 例程度誤診例として含まれているのは、治療可能な疾患の除外として医療保険上認められるのは CT だけであり、それも任意である事情による。欧米において MSA-P と PD の臨床的鑑別の最大の根拠は繰り返しになるが、抗パーキンソン薬への反応性が悪いことである。

小脳症状を主体として発症してきた場合、孤発性小脳変性症の中での頻度は本邦で最多である。サロゲートバイオマーカーとしては、MRI における橋の十字サイン (cross van sign) が最重視されている。CT scan ではこの所見は検出出来ない。また、本邦では脳血流シンチでの小脳の血流低下も診断に採用されている。

自律神経機能は高率に認められる、交感神経・副交感神経とも、節前線維障害はあっても、節後線維障害は認められず、PD とは異なり、後述する病理所見と合致する。

## 2.3.病理

多系統萎縮症の細胞病理の特徴は、抗  $\alpha$  シヌクレイン抗体免疫染色陽性の、グリア細胞内封入体 (GCI) である (図 2)。オリゴデンドログリア内と考えられているが、ヒト病理標本でオリゴデンドログリアに特異的マーカーが存在しないため、グリア内という表現がとられる。GCI は神経細胞変性と一致しないかたちで広範囲に出現する。GCI の多い部位に、少数のグリア細胞内核内封入体 (GNI: glial nuclear inclusion) を認める。また GCI は変性部位に関係なく広範囲に出現するのに対し、神経細胞質内封入体 (NCI: neuronal cytoplasmic inclusion) は、変性部位にほぼ限局して認められる。NCI の一部に神経核内封

入体 (NNI: neuronal intracytoplasmic inclusion) が認められる。

免疫染色では抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体 (p Syn) 抗体免疫染色で、最も感度・特異度が高い状態で検出される。Gallyas 鍍銀染色で最初に記載されたが、嗜銀性を有さない Lewy 小体との鑑別には必要となる。

超微形態的には顆粒が付着した線維状構造物 (granulofilamentous profile) がランダムに集簇した形態を取り、神経細胞質内とグリア細胞質内での差異は認められない (図 3)。

原子間顕微鏡による検討では Lewy 小体内 alpha-synuclein とは構造が異なる。また RT-QuIC assay でも異なることが示されている。

マウスへの伝搬実験では、神経細胞への伝搬はみられるが、グリア細胞内や核内への伝播は認められない。伝播の効率は Lewy 小体病より高く、また伝播スピードも速い。プリオンを提唱しノーベル賞受賞者である Prusiner 博士は、MSA の $\alpha$ シヌクレインはプリオンの全ての性質を満たすと発言している。しかし、プリオンは細胞外蓄積であるのに対し、MSA の $\alpha$ シヌクレインは細胞内蓄積である点が異なる。

発症前 (preclinical prodromal 両方を含む) MSA 症例の病理リポートがわずかにあるが、次に述べる Lewy 小体病と異なり、極めて稀である。これは疾患自体が稀であることに加え、進行速度が速いため、発症前にみつかったとしても、実際発症していなかったかの確証はない可能性がある。高齢者ブレインバンク病理学的蓄積症例は 8000 例に及び、そのほぼ 1/3 に Lewy 小体関連病理が認められるが、MSA に関して発症前症例はほぼ皆無である。

高齢者ブレインバンクを中心とする本邦ブレインバンク連合により、原子間顕微鏡を用いた MSA 封入体病理の構造が明らかにされた。脳のホモジェネートの不溶画分の線維成分を対象としているが、二種類の構造が同定されている。通常の超微形態構造との対応や、グリア細胞内、神経細胞内封入体との対応については、分かっていない。

病理所見に基づく疾患修飾治療として、抗 $\alpha$ シヌクレイン抗体を用いた受動免疫療法により伝播を阻止する試みがされているが、現時点で効果があったとの所見は得られていない。

### 3. Lewy 小体病

3.1. Lewy 小体は Lewy により最初に PD の迷走神経背側核、マイネルト基底核で、ともに脳幹型が記載された (図 4)。その後 Forno により交感神経節で、末梢型が記載された。さらに Mayo Clinic 岡崎博士により皮質型レビー小体が記載された。小阪博士は高齢者認知機能障害例に皮質型レビー小体の出現を認め、アルツハイマー病 (AD) とは臨床症状がことなるため、びまん性レビー小体病 (diffuse Lewy body disease) の病名を提唱された。一方名古屋大学を中心とするグループが、末梢を首座とするレビー小体病として、純粋自律神経不全症 (PAF: pure autonomic failuer) の概念を提唱された。皮質型 Lewy 小体と、脳幹・末梢型 Lewy 小体との異同議論については、葛原博士により抗ユビキチン抗体免疫染色で両者が強陽性であることが示され、同一範疇の病理であるコンセンサスが得られた。Cambridge 大学メモリークリニックを中心とするグループによりコンセンサス会議が開か

れ、レビー小体型認知症 (DLB: dementia with Lewy bodies) の名称が採用されたのは、十分に政治的背景を伴う。本稿では前述の通り、PD、DLB、PAF を総称し、LBD の名称を用いる。なお、PD も晩期になると認知障害を伴うことが一般的で、PD with dementia (PDD) の名称が用いられる。高齢になると DLB と PDD の鑑別が困難であり、米国では Lewy body dementia の名称が用いられているが、本邦では一般化していない。これは本邦では PD は神経内科、DLB は精神科が主体となって患者を診ている状況の反映である。

### 3.2. 臨床

レビー小体病は、老化に伴う中枢神経変性疾患において、末梢にも異常蛋白蓄積がおきうるほぼ唯一の疾患である。沈着部位と臨床症状が相関する点で、機能障害と直接関連することが推察される (図 5)。黒質線条体が障害されるとパーキンソン症状が、辺縁系・新皮質が障害されれば認知機能障害が、末梢自律神経系が障害されれば自律神経症状が主体となる。この三つが組み合わさり臨床像を形成する点は、多系統萎縮症に類似する。

### 3.3. 神経病理

タウと異なり、 $\alpha$ シヌクレインは、蓄積が細胞死を招く前に機能障害を起こす。PD の場合、黒質変性は緩徐であり、中脳の形態的萎縮は末期になっても明瞭でないのに対し、DAT scan の異常は早期からつかまる。

病態機序として、リン酸化、ユビキチン化による不溶化は (図 6)、細胞の救済努力と細胞生物学的には推定されている。可溶性の段階でのオリゴマー形成が細胞障害の原因で、特にシナプス伝達を障害する可能性が考えられている。

抗リン酸化  $\alpha$ シヌクレイン抗体免疫染色で観察すると、細胞質の薄いびまん性陽性所見が徐々に濃くなり、凝集を形成し、最終的に Lewy 小体を形成する過程を確認出来る (図 7)。抗リン酸化  $\alpha$ シヌクレイン抗体免疫染色では、Lewy 小体様凝集体の周囲には、多数の Lewy dot、Lewy 突起が確認でき、封入体形成過程に加え、周辺の神経突起に広汎な陽性所見が存在することが明らかである (図 8)。

脳幹型 Lewy 小体は、光顕的に好酸性でコアとハロー (眩暈) の部分からなる (図 4a) が、電顕的には無構造の核と、放射状に配列する線維構造よりなる (図 9)。一方皮質型 Lewy 小体は核の部分欠缺、淡い好酸性を示すが (図 4c)、超微形態的にはコアを欠き、線維構造のみよりなる。免疫電顕的には、epitope は線維構造上に存在する。

原子間顕微鏡による観察では、MSA の封入体とは構造が異なり、Lewy fold と命名されているが、実際構造がみられているのは前帯状回と扁桃核からの抽出線維であり、いずれも皮質型 Lewy 小体である。脳幹型 Lewy 小体は量が圧倒的に少ない。また末梢は、レビー小体バンクで正確に凍結材料を收拾しているところは、全身剖検を病理専門医が行っている本邦ブレインバンク以外にはない。Lewy 小体の顕微鏡所見の差の、分子間顕微鏡による検討は、今後の課題である。

$\alpha$ シヌクレインの神経伝播仮説は、胎児黒質移植症例の剖検所見で、10 年以上経過した例で胎児片にレビー小体病理が認められたことに端を発する。Braak は認知症を伴わない

PD とコントロール連続剖検例の解析から、初期病変が迷走神経背側核と孤束核周辺という狂牛病と類似の分布を示す点より、外因性病因（おそらくウイルス）が腸管ないし口蓋扁桃に病変を惹起し、それが迷走神経ないし舌咽神経により延髄に到達し、上行するとする、脳幹上行仮説を提唱した。黒質に至るとパーキンソン病に、辺縁系・新皮質に到達すると認知症を起こすとした。Braak はさらに嗅球が早期病変であることを見だし、dual hit 仮説をついで提出した。

高齢者ブレインバンクは、全身剖検は日本病理学会病理専門医が、神経病理は日本神経病理学会教育指導医が剖検時に対応することで、中枢・末梢にまたがる Lewy 小体病理スクリーニングと、凍結リソース構築を行ってきた（図 10）。その過程で、嗅球は延髄とは独立して早期に Lewy 小体病理が出現すること、扁桃核病理と強い相関を持つことを明らかにした（図 11）。この脳幹上行説と嗅球扁桃核進展については、LBD の病変は末梢から脳幹に進展する経路（body first）と、嗅上皮、嗅球、扁桃核進展を取る経路（brain first）がほぼ半々に存在する仮説を提唱した。迷走神経全切断術を行った症例と選択的切断術を行った症例で比較すると、前者の PD 発症頻度が半分になること、さらに脳幹病変が首座とされるレム関連行動移動症（RBD）では、末梢レビー小体病理のサロゲートバイオマーカーとされる MIBG 心筋シンチグラフィが 90%の症例で低下するのに対し、Yahr I 度の PD では 50%の症例での低下にとどまる二つが根拠である。RBD で MIBG が低下しない 10%の症例は、MSA 等 LBD 以外であろうと考えられている。我々はさらに、最終的に dual hit ではあっても、初期には single hit で、body first か brain first の形を取るとする、修正仮説を提出している。

LBD の治療に関しては、黒質・線条体系 Dopa 作働性ニューロン障害への補充療法を含め、外科的治療、遺伝子治療等多くの新しい治療法が開発されている。神経伝播を抗  $\alpha$  シヌクレイン抗体受動免疫療法でブロックする治験も行われているが、MSA 同様友好な治療法は開発されていない。

#### 4. 終わりに

$\alpha$  シヌクレインノバチーとして、MSA と LBD について述べた。前者は稀少神経難病、後者は老化とともに頻度が著しく高くなる神経難病である。疾患修飾治療の標的となり、今後の発展が期待される。

$\alpha$  シヌクレイノパチー関連業績

1. Arima K, Murayama S, Mukoyama M, Inose T: Immunocytochemical and ultrastructural studies of neuronal and oligodendroglial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. 1. Neuronal cytoplasmic inclusions. *Acta Neuropathol* 1992, 83:453-60.
2. Murayama S, Arima K, Nakazato Y, Satoh J, Oda M, Inose T: Immunocytochemical and ultrastructural studies of neuronal and oligodendroglial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. 2. Oligodendroglial cytoplasmic inclusions. *Acta Neuropathol* 1992, 84:32-8.
3. Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, Fujiwara H, Koyama S, Sawabe M, Arai T, Nagura H, Yamanouchi H, Hasegawa M, Iwatsubo T, Murayama S: Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003, 62:644-54.
4. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Kazama H, Hosoi T, Yamanouchi H, Murayama S: Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004, 63:742-9.
5. Yoshimi K, Ren YR, Seki T, Yamada M, Ooizumi H, Onodera M, Saito Y, Murayama S, Okano H, Mizuno Y, Mochizuki H: Possibility for neurogenesis in substantia nigra of parkinsonian brain. *Ann Neurol* 2005, 58:31-40.
6. Mitsui J, Saito Y, Momose T, Shimizu J, Arai N, Shibahara J, Ugawa Y, Kanazawa I, Tsuji S, Murayama S: Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences* 2006, 243:101-4.
7. Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T: Multiple candidate gene analysis identifies alpha-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2006, 15:1151-8.
8. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Mizusawa H, Murayama S: Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007, 66:354-62.
9. Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Mitani K, Murayama S, Mishina M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K, Inoue K: Presynaptic and postsynaptic

nigrostriatal dopaminergic functions in multiple system atrophy. *Neuroreport* 2008, 19:145-50.

10. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Murayama S: Lewy body pathology involves cutaneous nerves. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008, 67:945-53.

11. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Hatsuta H, Sakiyama Y, Kanemaru K, Arai T, Sawabe M, Tanaka N, Mochizuki H, Inoue K, Murayama S: Incidence and extent of Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging human olfactory bulb. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008, 67:1072-83.

12. Ishibashi K, Kanemaru K, Saito Y, Murayama S, Oda K, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K: Cerebrospinal fluid metabolite and nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2010, 122:46-51.

13. Ishibashi K, Saito Y, Murayama S, Kanemaru K, Oda K, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K: Validation of cardiac (123)I-MIBG scintigraphy in patients with Parkinson's disease who were diagnosed with dopamine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010, 37:3-11.

14. Shishido T, Ikemura M, Obi T, Yamazaki K, Terada T, Sugiura A, Saito Y, Murayama S, Mizoguchi K: alpha-synuclein accumulation in skin nerve fibers revealed by skin biopsy in pure autonomic failure. *Neurology* 2010, 74:608-10.

15. Seki N, Takahashi Y, Tomiyama H, Rogaeva E, Murayama S, Mizuno Y, Hattori N, Marras C, Lang AE, George-Hyslop PS, Goto J, Tsuji S: Comprehensive mutational analysis of LRRK2 reveals variants supporting association with autosomal dominant Parkinson's disease. *J Hum Genet* 2011, 56:671-5.

16. Takao M, Aoyama M, Ishikawa K, Sakiyama Y, Yomono H, Saito Y, Kurisaki H, Mihara B, Murayama S: Spinocerebellar ataxia type 2 is associated with Parkinsonism and Lewy body pathology. *BMJ case reports* 2011, 2011. bcr0120113685; DOI: 10.1136/bcr.01.2011.3685

17. Takao M, Murayama S, Yoshida Y, Mihara B: Superficial siderosis associated with abundant tau and alpha-synuclein accumulation. *BMJ Case Reports* Dec 2011, 2011 bcr1020114925; DOI: 10.1136/bcr.10.2011.4925

18. Kokubo Y, Taniguchi A, Hasegawa M, Hayakawa Y, Morimoto S, Yoneda M, Hirokawa Y, Shiraishi T, Saito Y, Murayama S, Kuzuhara S: alpha-Synuclein pathology in the amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex in the Kii Peninsula, Japan. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012, 71:625-30.

19. Miyakawa S, Ogino M, Funabe S, Uchino A, Shimo Y, Hattori N, Ichinoe M,

Mikami T, Saegusa M, Nishiyama K, Mori H, Mizuno Y, Murayama S, Mochizuki H: Lewy body pathology in a patient with a homozygous parkin deletion. *Mov Disord* 2013, 28:388-91.

20. Mizuta I, Takafuji K, Ando Y, Satake W, Kanagawa M, Kobayashi K, Nagamori S, Shinohara T, Ito C, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Kanai Y, Murayama S, Nakagawa M, Toda T: YY1 binds to alpha-synuclein 3'-flanking region SNP and stimulates antisense noncoding RNA expression. *J Hum Genet* 2013, 58:711-9.

21. Ito S, Takao M, Hatsuta H, Kanemaru K, Arai T, Saito Y, Fukayama M, Murayama S: Alpha-synuclein immunohistochemistry of gastrointestinal and biliary surgical specimens for diagnosis of Lewy body disease. *Int J Clin Exp Pathol* 2014, 7:1714-23.

22. Matsumoto H, Sengoku R, Saito Y, Kakuta Y, Murayama S, Imafuku I: Sudden death in Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *J Neurol Sci* 2014, 343:149-52.

23. Mitsui J, Matsukawa T, Sasaki H, Yabe I, Matsushima M, Durr A, Brice A, Takashima H, Kikuchi A, Aoki M, Ishiura H, Yasuda T, Date H, Ahsan B, Iwata A, Goto J, Ichikawa Y, Nakahara Y, Momose Y, Takahashi Y, Hara K, Kakita A, Yamada M, Takahashi H, Onodera O, Nishizawa M, Watanabe H, Ito M, Sobue G, Ishikawa K, Mizusawa H, Kanai K, Hattori T, Kuwabara S, Arai K, Koyano S, Kuroiwa Y, Hasegawa K, Yuasa T, Yasui K, Nakashima K, Ito H, Izumi Y, Kaji R, Kato T, Kusunoki S, Osaki Y, Horiuchi M, Kondo T, Murayama S, Hattori N, Yamamoto M, Murata M, Satake W, Toda T, Filla A, Klockgether T, Wullner U, Nicholson G, Gilman S, Tanner CM, Kukull WA, Stern MB, Lee VM, Trojanowski JQ, Masliah E, Low PA, Sandroni P, Ozelius LJ, Foroud T, Tsuji S: Variants associated with Gaucher disease

in multiple system atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015, 2:417-26.

24. Nishimura K, Murayama S, Takahashi J: Identification of neurexophilin 3 as a novel supportive factor for survival of induced pluripotent stem cell- derived dopaminergic progenitors. *Stem Cells Transl Med* 2015, 4:932-44.

25. Sumikura H, Takao M, Hatsuta H, Ito S, Nakano Y, Uchino A, Nogami A, Saito Y, Mochizuki H, Murayama S: Distribution of alpha-synuclein in the spinal cord and dorsal root ganglia in an autopsy cohort of elderly persons. *Acta Neuropathologica Communications* 2015, 3:57.

26. Araki, K., Sumikura, H., Matsudaira, T., Sugiura, A., Takao, M., Murayama, S. and Obi, T.: Progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease overlap: A clinicopathological case report. *Neuropathology*. 2016; 36(2): 187-91. doi:

10.1111/neup.12259. Epub 2015 Sep 21.

27. Hatsuta, H., Takao, M., Nakano, Y., Nogami, A., Uchino, A., Sumikura, H., Kanemaru, K., Arai, T., Itoh, Y. and Murayama, S.: Reduction of small fibers of thoracic ventral roots and neurons of intermediolateral nucleus in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *J Parkinsons Dis.* 2016; 6 (2): 325-34. doi: 10.3233/JPD-150773.

28. Nishimura, K., Doi, D., Samata, B., Murayama, S., Tahara, T., Onoe, H. and Takahashi, J.: Estradiol Facilitates Functional integration of iPSC- derived dopaminergic neurons into striatal neuronal circuits via activation of integrin alpha5beta1. *Stem Cell Reports.* 2016; 6 (4): 511-24. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.02.008. Epub 2016 Mar 17.

29. Saito, Y., Shioya, A., Sano, T., Sumikura, H., Murata, M. and Murayama, S.: Lewy body pathology involves the olfactory cells in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord.* 2016; 31(1): 135-8. doi: 10.1002/mds.26463. Epub 2016 Jan 8.

30. Dzamko N, Gysbers AM, Bandopadhyay R, Bolliger MF, Uchino A, Zhao Y, Takao M, Wauters S, van de Berg, WD, Takahashi-Fujigasaki J, Nichols RJ, Holton JL, Murayama S, Halliday GM: LRRK2 levels and phosphorylation in Parkinson's disease brain and cases with restricted Lewy bodies. *Mov Disord.* 2017; 32(3): 423-432. doi: 10.1002/mds.26892. Epub 2016 Dec 2.

31. Morimoto S, Takao M, Hatsuta H, Nishina Y, Komiya T, Sengoku R, Nakano Y, Uchino A, Sumikura H, Saito Y, Kanemaru K, Murayama S: Homovanillic acid and 5-hydroxyindole acetic acid as biomarkers for dementia with Lewy bodies and coincident Alzheimer's disease: An autopsy-confirmed study. *PLoS One* 2017; 12 (2) : e0171524. doi: 10.1371/journal.pone.0171524. eCollection 2017.

32. Sano, K., R. Atarashi, K. Satoh, D. Ishibashi, T. Nakagaki, Y. Iwasaki, M. Yoshida, S. Murayama, K. Mishima and N. Nishida (2018). "Prion-like seeding of misfolded alpha-synuclein in the brains of dementia with Lewy body patients in RT-QuIC." *Mol Neurobiol* 55(5): 3916-3930. DOI: 10.1007/s12035-017-0624-1

33. Zhao, Y., G. Perera, J. Takahashi-Fujigasaki, D. C. Mash, J. P. G. Vonsattel, A. Uchino,

K. Hasegawa, R. Jeremy Nichols, J. L. Holton, S. Murayama, N. Dzamko and G. M. Halliday (2018). "Reduced LRRK2 in association with retromer dysfunction in post- mortem brain tissue from LRRK2 mutation carriers." *Brain* 141(2): 486-495.

34. Lionnet, A., L. Leclair-Visonneau, M. Neunlist, S. Murayama, M. Takao, C. H. Adler, P. Derkinderen and T. G. Beach (2018). "Does Parkinson's disease start in

the gut?" *Acta Neuropathol* 135(1): 1-12.

35. Ren, Q., M. Ma, J. Yang, R. Nonaka, A. Yamaguchi, K. I. Ishikawa, K. Kobayashi, S. Murayama, Hwang, S.H., Saiki, S., Akamatsu, W., Hattori, N., B. D. Hammock, B.D., K. Hashimoto (2018). "Soluble epoxide hydrolase plays a key role in the pathogenesis of Parkinson's disease." *Proc Natl Acad Sci U S A*.

36. Tarutani, A., T. Arai, S. Murayama, S. I. Hisanaga and M. Hasegawa (2018). "Potent prion-like behaviors of pathogenic alpha-synuclein and evaluation of inactivation methods." *Acta Neuropathol Commun* 6(1): 29.

37. Tanei ZI, Saito Y, Ito S, Matsubara T, Motoda A, Yamazaki M, Sakashita Y, Kawakami I, Ikemura M, Tanaka S, Sengoku R, Arai T, Murayama S: Lewy pathology of the esophagus correlates with the progression of Lewy body disease: a Japanese cohort study of autopsy cases. *Acta Neuropathol* 2021, 141:25-37.

38. Borghammer P, Horsager J, Andersen K, Van Den Berge N, Raunio A, Murayama S, Parkkinen L, Myllykangas L: Neuropathological evidence of body-first vs. brain-first Lewy body disease. *Neurobiol Dis* 2021, 161:105557.

39. Drouyer M, Bolliger MF, Lobbstaël E, Van den Haute C, Emanuele M, Lefebvre R, Sibrán W, De Wit T, Leghay C, Mutez E, Dzamko N, Halliday GM, Murayama S, Martoriati A, Cailliau K, Bodart JF, Chartier-Harlin MC, Bäckelant V, Nichols RJ, Taymans JM: Protein phosphatase 2A holoenzymes regulate leucine-rich repeat kinase 2 phosphorylation and accumulation. *Neurobiol Dis* 2021, 157:105426.

40. Lovestam S, Schweighauser M, Matsubara T, Murayama S, Tomita T, Ando T, Hasegawa K, Yoshida M, Tarutani A, Hasegawa M, Goedert M, Scheres SHW: Seeded assembly in vitro does not replicate the structures of alpha-synuclein filaments from multiple system atrophy. *FEBS Open Bio* 2021, 11:999-1013.

41. Borghammer P, Just MK, Horsager J, Skjærbaek C, Raunio A, Kok EH, Savola S, Murayama S, Saito Y, Myllykangas L, Van Den Berge N: A postmortem study suggests a revision of the dual-hit hypothesis of Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2022, 8:166.

42. Cao Q, Luo S, Yao W, Qu Y, Wang N, Hong J, Murayama S, Zhang Z, Chen J, Hashimoto K, Qi Q, Zhang JC: Suppression of abnormal alpha-synuclein expression by activation of BDNF transcription ameliorates Parkinson's disease-like pathology. *Mol Ther Nucleic Acids* 2022, 29:1-15.

43. Cao Q, Zou Q, Zhao X, Zhang Y, Qu Y, Wang N, Murayama S, Qi Q, Hashimoto K, Lin S, Zhang JC: Regulation of BDNF transcription by Nrf2 and MeCP2 ameliorates MPTP-induced neurotoxicity. *Cell Death Discov* 2022, 8:267.

44. Fujiwara Y, Kabuta C, Sano T, Murayama S, Saito Y, Kabuta T: Pathology-associated change in levels and localization of SIDT2 in postmortem brains of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies patients. *Neurochem Int* 2022, 152:105243.
45. Matsubara T, Kameyama M, Tanaka N, Sengoku R, Orita M, Furuta K, Iwata A, Arai T, Maruyama H, Saito Y, Murayama S: Autopsy validation of the diagnostic accuracy of (123) I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for Lewy body disease. *Neurology* 2022; 98: e1648-e1659.
46. Oizumi H, Yamasaki K, Suzuki H, Ohshiro S, Saito Y, Murayama S, Sugimura Y, Hasegawa T, Fukunaga K, Takeda A: Phosphorylated alpha-synuclein in Iba1-positive macrophages in the skin of patients with Parkinson's disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2022, 9:1136-46.
47. Pascarella G, Hon CC, Hashimoto K, Busch A, Luginbuhl J, Parr C, Hin Yip W, Abe K, Kratz A, Bonetti A, Agostini F, Severin J, Murayama S, Suzuki Y, Gustincich S, Frith M, Carninci P: Recombination of repeat elements generates somatic complexity in human genomes. *Cell* 2022, 185:3025-40 e6.
48. Sano T, Kawazoe T, Shioya A, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Maruo K, Nishino I, Hoshino M, Murayama S, Saito Y: Unique Lewy pathology in myotonic dystrophy type 1. *Neuropathology* 2022, 42:104-16.
49. Sawamura M, Onoe H, Tsukada H, Isa K, Yamakado H, Okuda S, Ikuno M, Hatanaka Y, Murayama S, Uemura N, Isa T, Takahashi R: Lewy Body Disease Primate Model with alpha-Synuclein Propagation from the Olfactory Bulb. *Mov Disord* 2022.
50. Tarutani A, Adachi T, Akatsu H, Hashizume Y, Hasegawa K, Saito Y, Robinson AC, Mann DMA, Yoshida M, Murayama S, Hasegawa M: Correction to: Ultrastructural and biochemical classification of pathogenic tau, alpha-synuclein and TDP-43. *Acta Neuropathol* 2022, 144:165.
51. Yamashita R, Beck G, Yonenobu Y, Inoue K, Mitsutake A, Ishiura H, Hasegawa M, Murayama S, Mochizuki H: TDP-43 proteinopathy presenting with typical symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2022, 37:1561-3.
52. Yang Y, Shi Y, Schweighauser M, Zhang X, Kotecha A, Murzin AG, Garringer HJ, Cullinane PW, Saito Y, Foroud T, Warner TT, Hasegawa K, Vidal R, Murayama S, Revesz T, Ghetti B, Hasegawa M, Lashley T, Scheres SHW, Goedert M: Structures of alpha-synuclein filaments from human brains with Lewy pathology. *Nature* 2022; 7933: 791- 795.

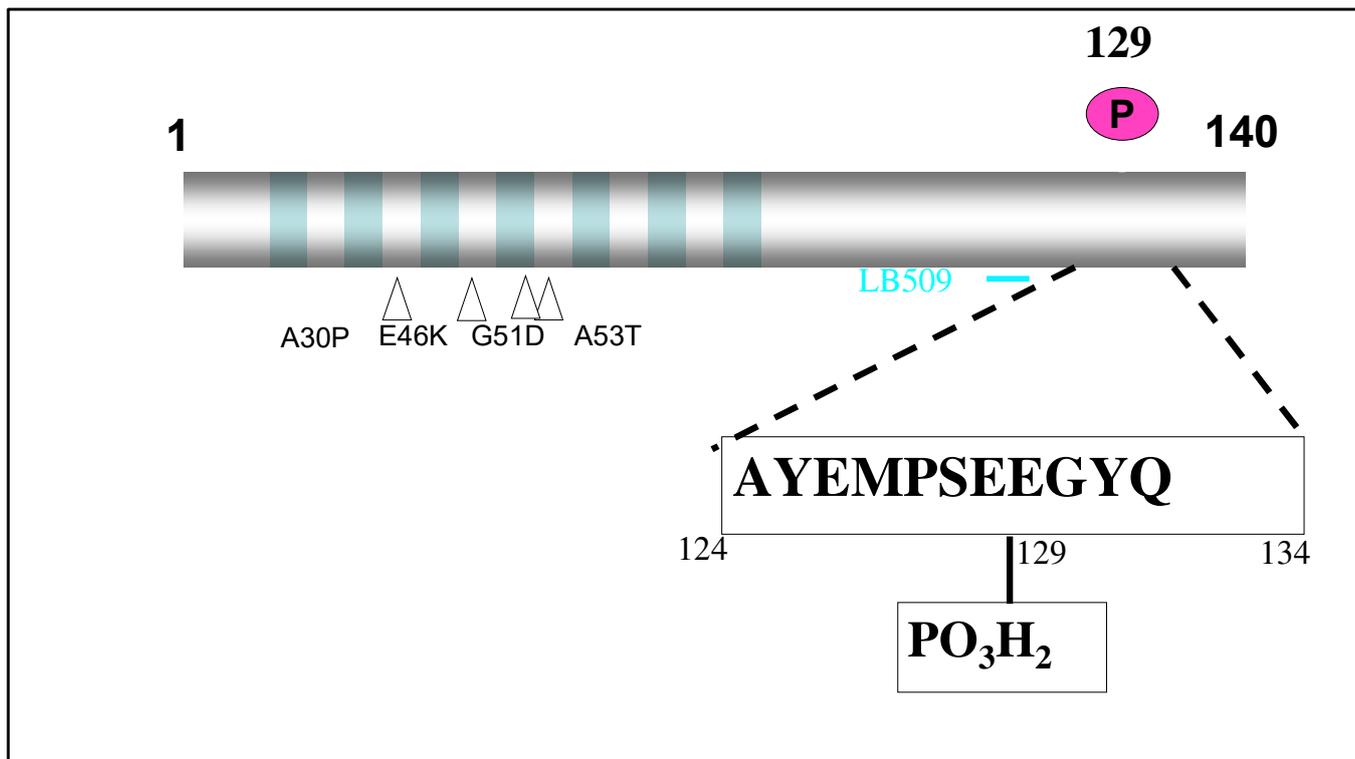


図1.  $\alpha$ シヌクレインは140アミノ酸残基よりなう。129位のserinがリン酸化され、不溶化し、組織に蓄積する。遺伝子変異は常染色体顕性遺伝を示すが、全てパーキンソン病の臨床型を取り、症例数は極めて少ない。本邦にはG51Dの報告のみである。

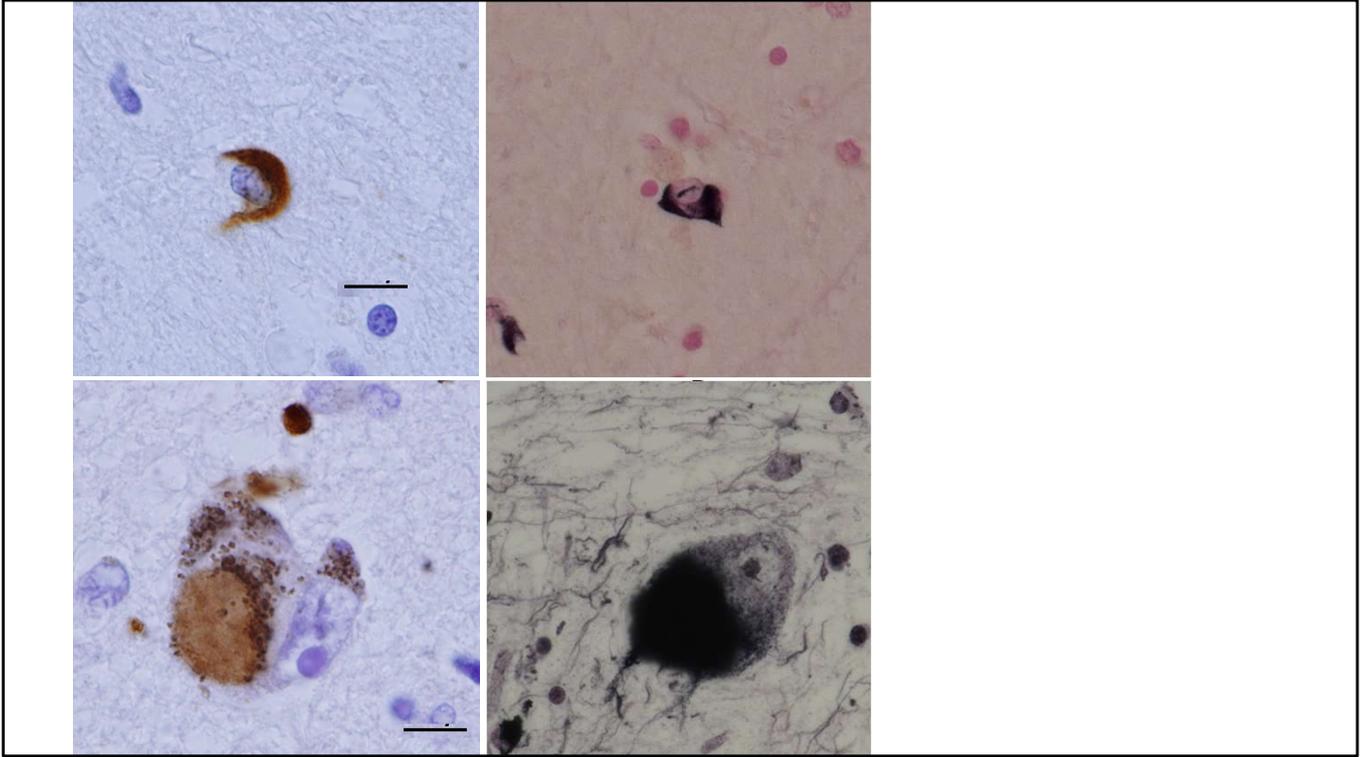


図2 多系統萎縮症 (multiple system atrophy: MSA) に出現する封入体。a. グリア細胞内封入体 (glial cytoplasmic inclusion: GCI, 抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体pSyn#64抗体免疫染色)。核の周囲をコイル状に取り囲む形態をとる。b. GCI と glial neuronal inclusion (GNI, Gallyas 鍍銀染色)。GCIは嗜銀性をもち、核内にも封入体をもつ。 $\alpha$ シヌクレインを主構成成分とする点は共通するが、レビー小体の場合はGallyas鍍銀染色では陽性にならず、核内封入体も出現しない。c. 神経細胞内封入体 (neuronal cytoplasmic inclusion: NCI, 抗pSyn抗体免疫染色、青斑核)。H.E.染色では鑑別可能だが、抗pSyn抗体単独ではレビー小体と類似する場合がある。d. NCI (Gallyas鍍銀染色)。嗜銀性を有する点で、Lewy小体とは区別される。

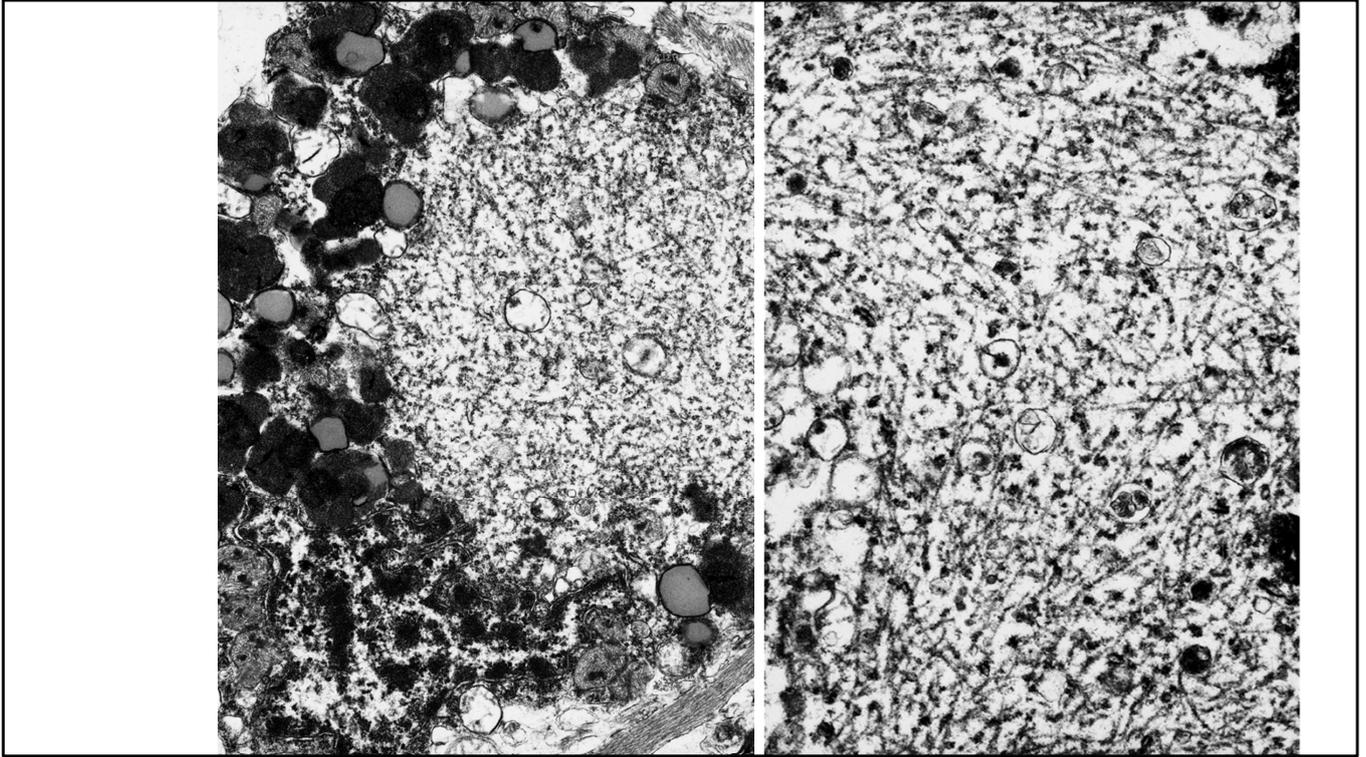


図3. 神経細胞質内封入体 (NCI) (a)とグリア細胞質内封入体 (GCI) (b) 超微形態像。顆粒が付着した線維構造の集簇よりなる。両者の電顕的形態鑑別は困難である(高齢者ブレインバンクホームページより引用)。

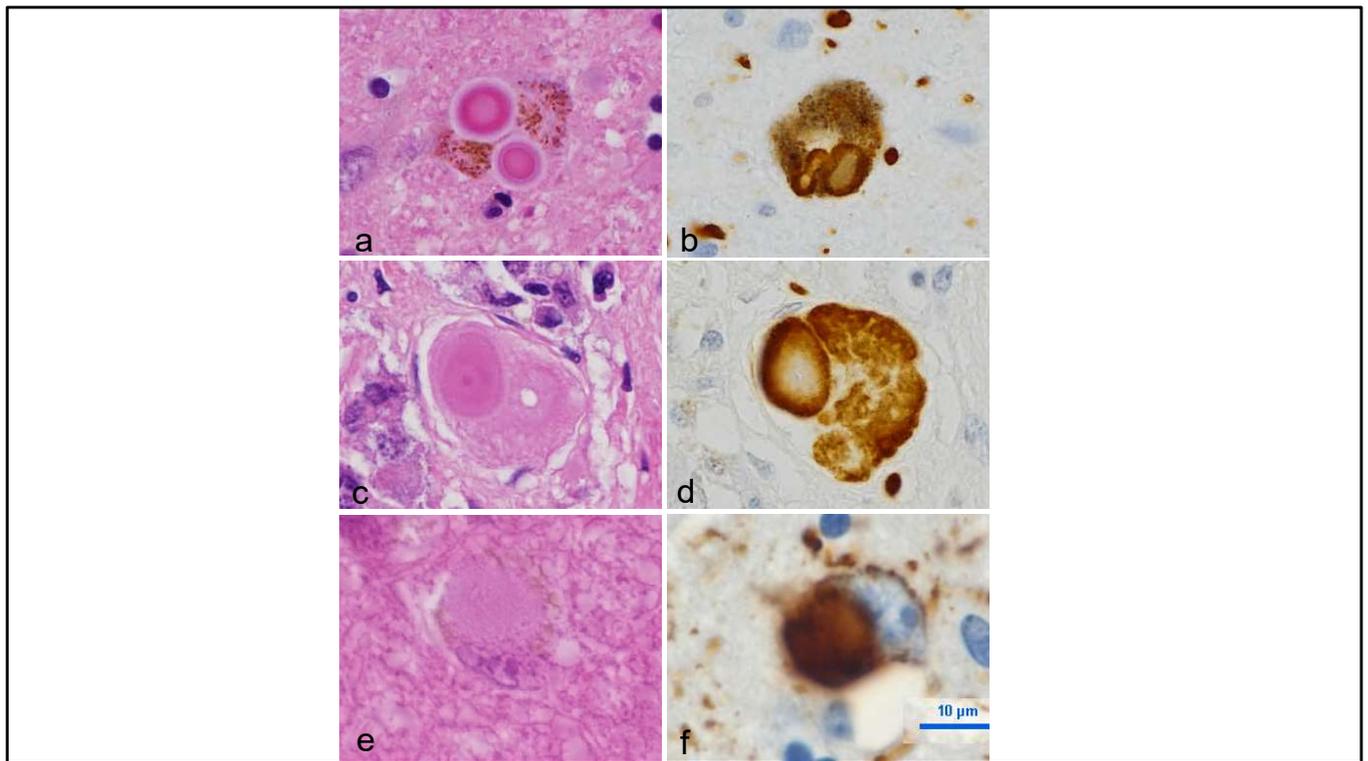


図4. レビー小体光顕所見。a.b. 脳幹型（青斑核）、c. d.末梢型（副腎周囲脂肪織内交感神経節）。e.f. 中枢型（扁桃核）（a.c.e. H.E.染色、b.d.f 抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体（pSyn#64）免疫染色）

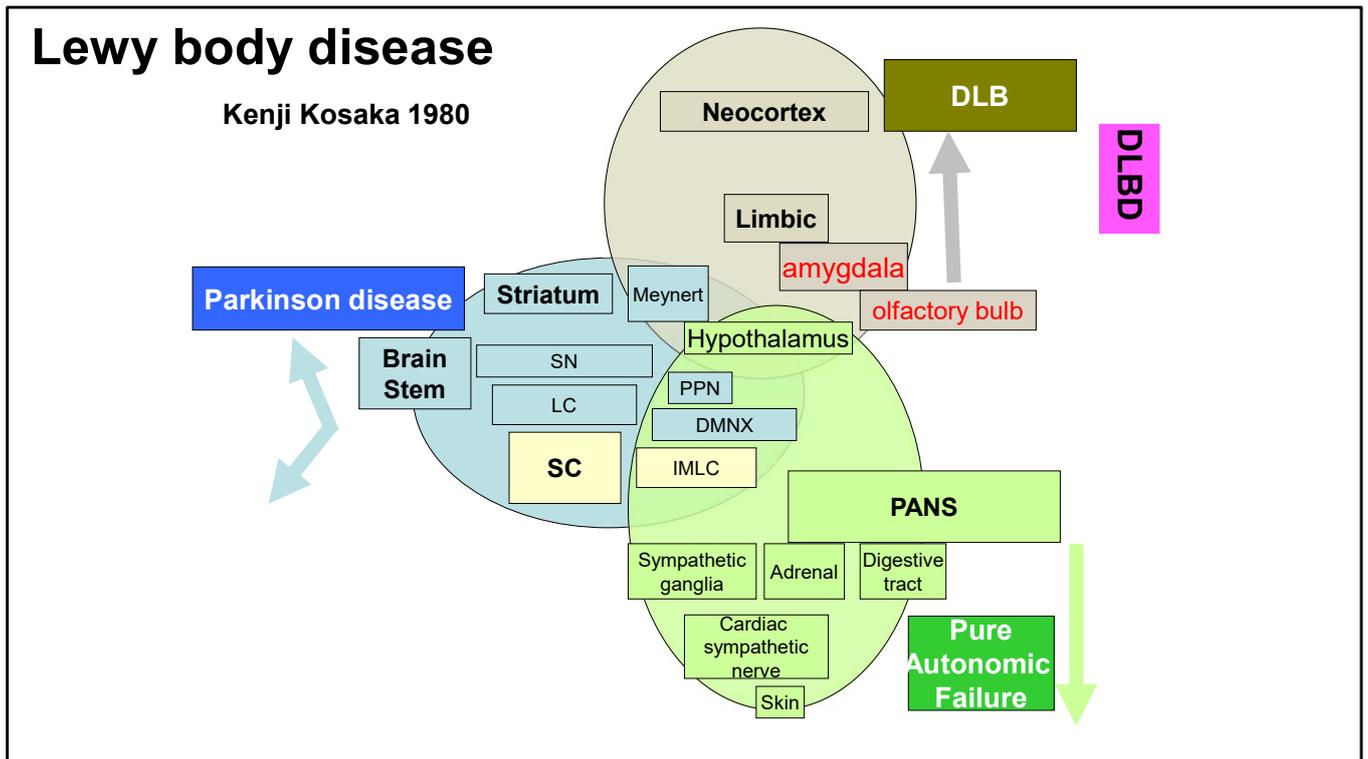


図5: Lewy小体病概念図。DLBD: diffuse Lewy body disease. DLB: dementia with Lewy bodies. SN: substantia nigra. LC: locus ceruleus. PPN: pedunculo-pontine nucleus. DMNX: dorsal motor nucleus of vagus. SC: spinal cord. IMLC: intermediolateral column of the spinal cord. Ggl: ganglion

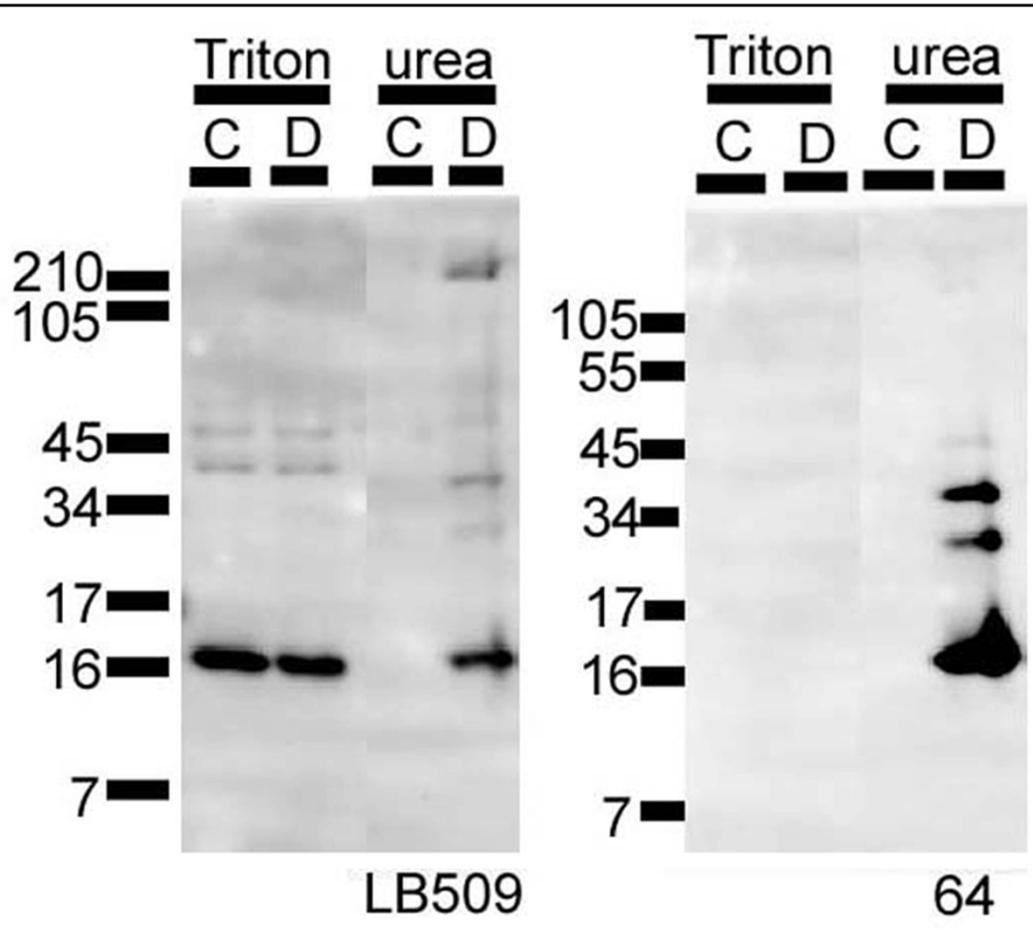


図6.免疫ブロット解析。LB509は非リン酸化 $\alpha$ シヌクレインを、64 (pSyn#64) はリン酸化 $\alpha$ シヌクレインを認識する。C: control。D: Lewy小体病。Triton可溶画分とurea不溶画分の結果を示す。コントロール例では可溶分画にのみ存在し、不溶画分ではLewy小体病にのみ反応物が存在する。リン酸化抗体を用いると、Lewy小体病にのみ陽性反応が得られる。梯子上になっているのはubiquitin修飾による。

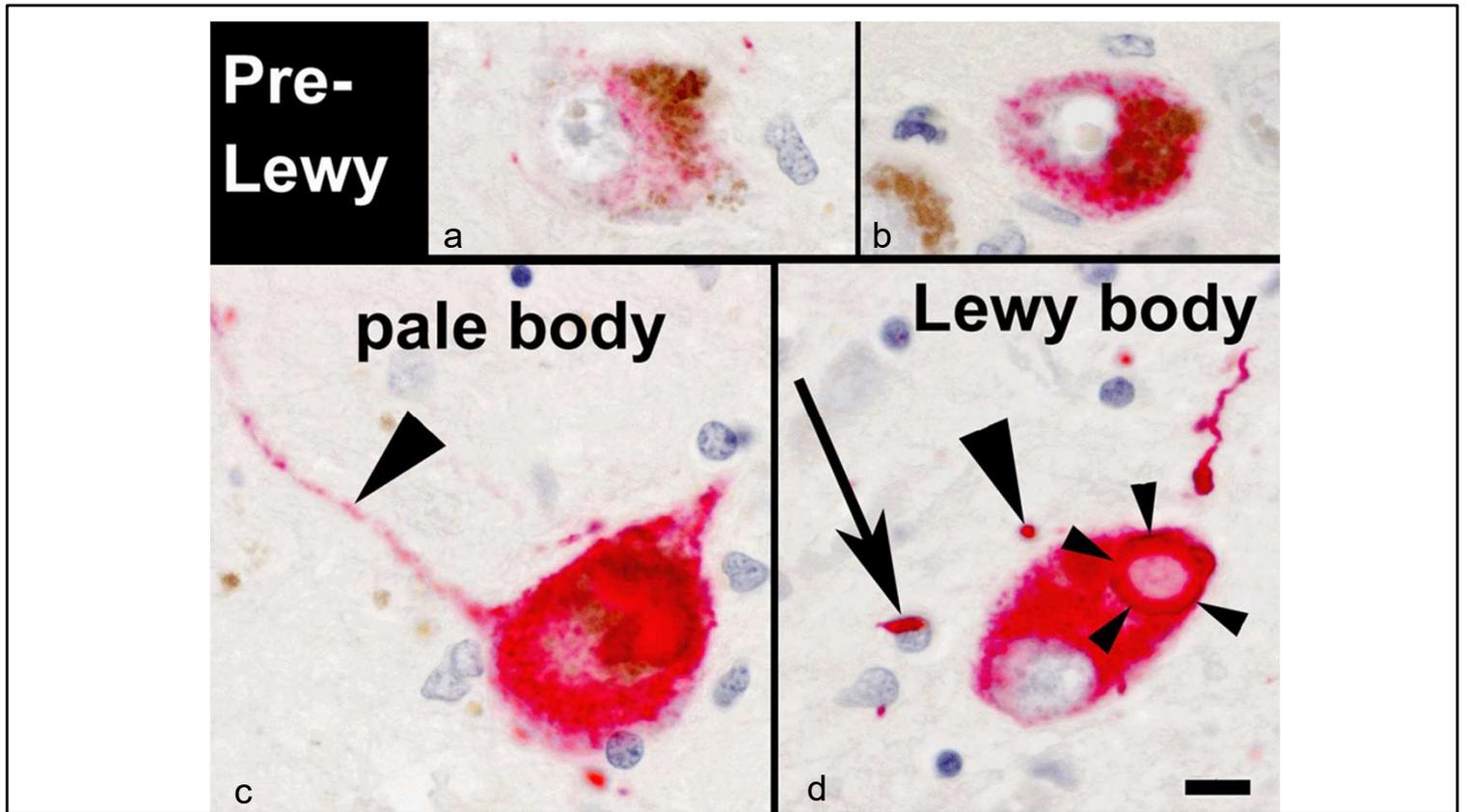


図7. Lewy小体の細胞内進展。a. 極初期像。b. 凝集像。c. Pale body相。軸索構造(矢尻)に陽性所見を認める。d. Lewy小体(4矢尻小)形成相。細胞内びまん性陽性像を認める。Lewy dot(矢尻大)、Lewy neuriteを認める。グリア細胞内陽性所見(矢印)も認められる。

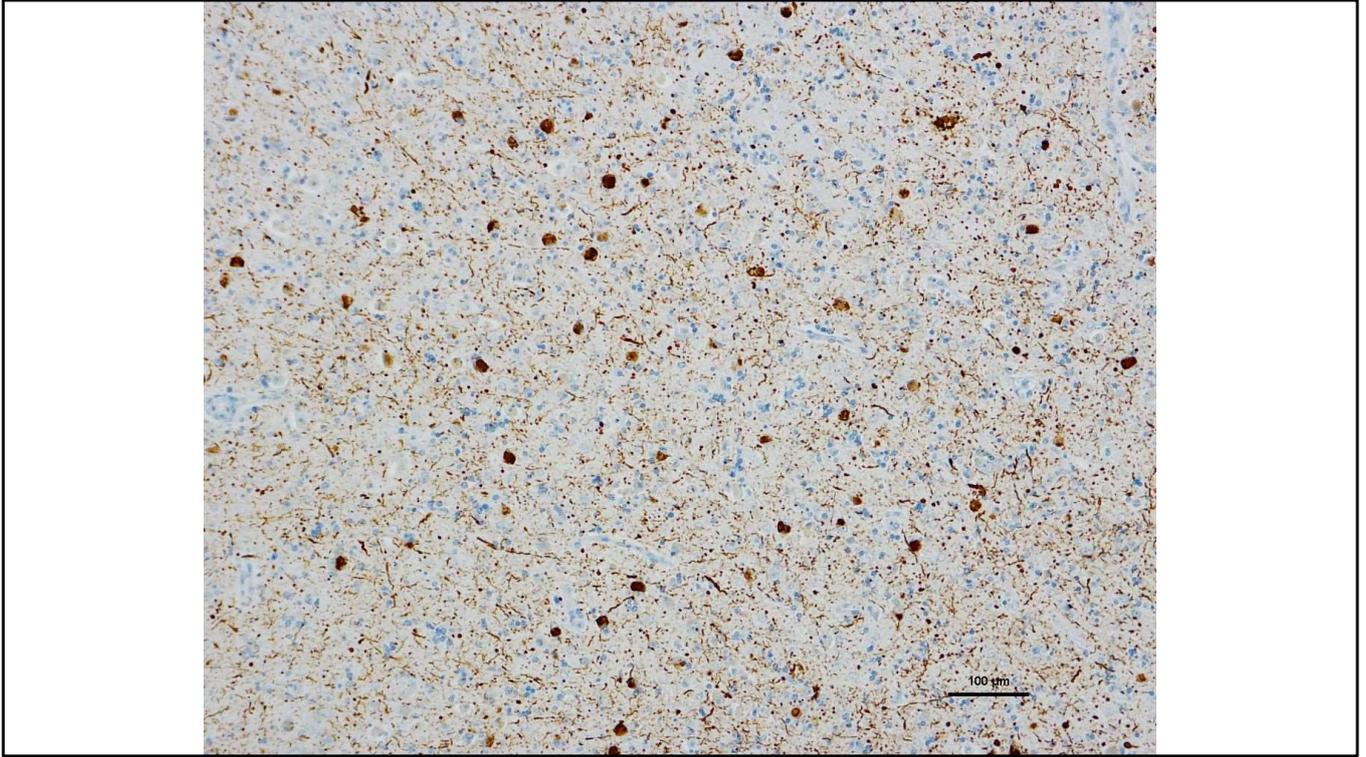


図8. びまん性Lewy小体病理（扁桃核、抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体pSyn#64免疫染色）。細胞内凝集所見以外に、Lewy dot、Lewy neuriteを多数認める。

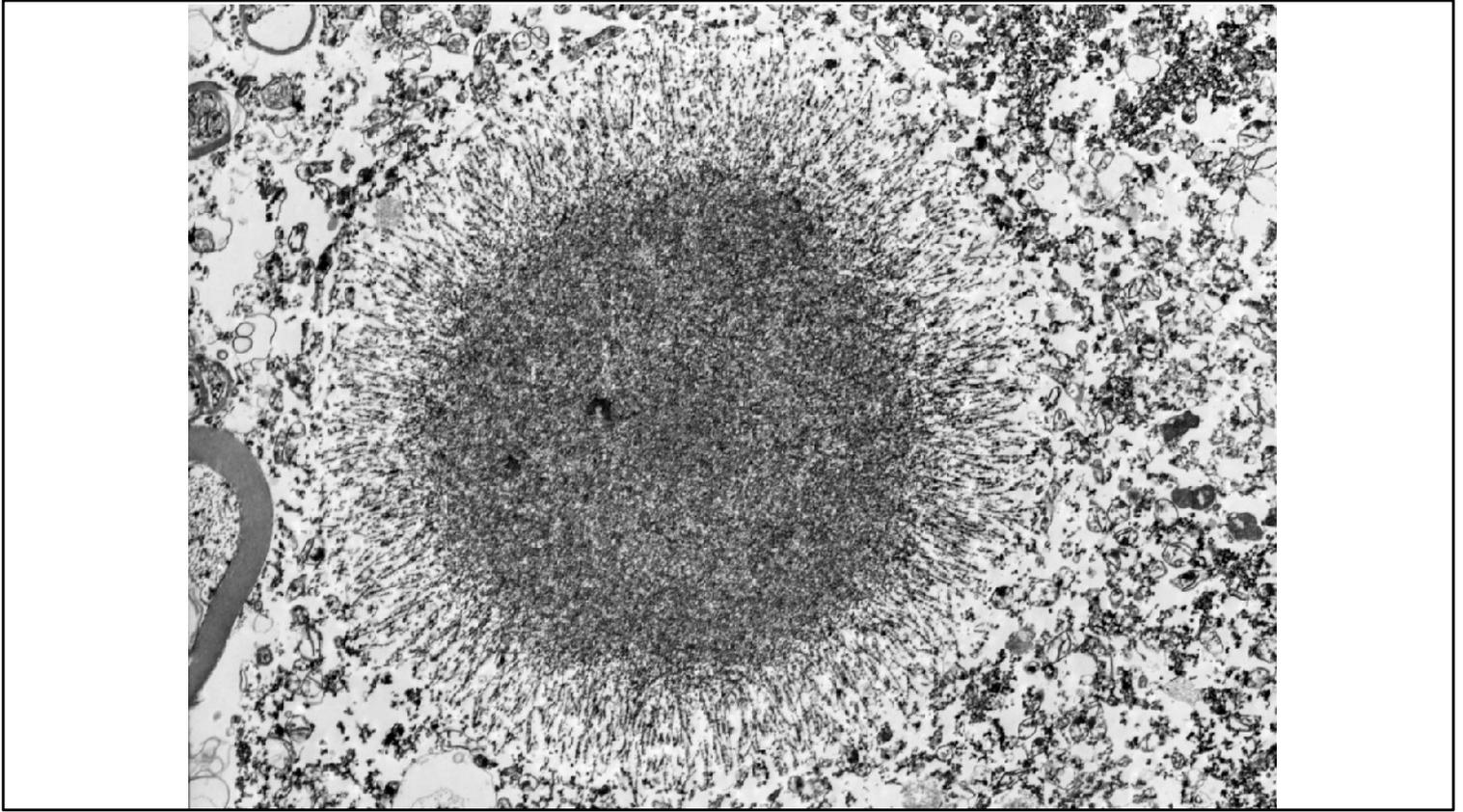


図9: 脳幹型Lewy小体の電顕像。構造が不明瞭な核の部分と、放射状に突出しているハローにあたる部分よりなる。

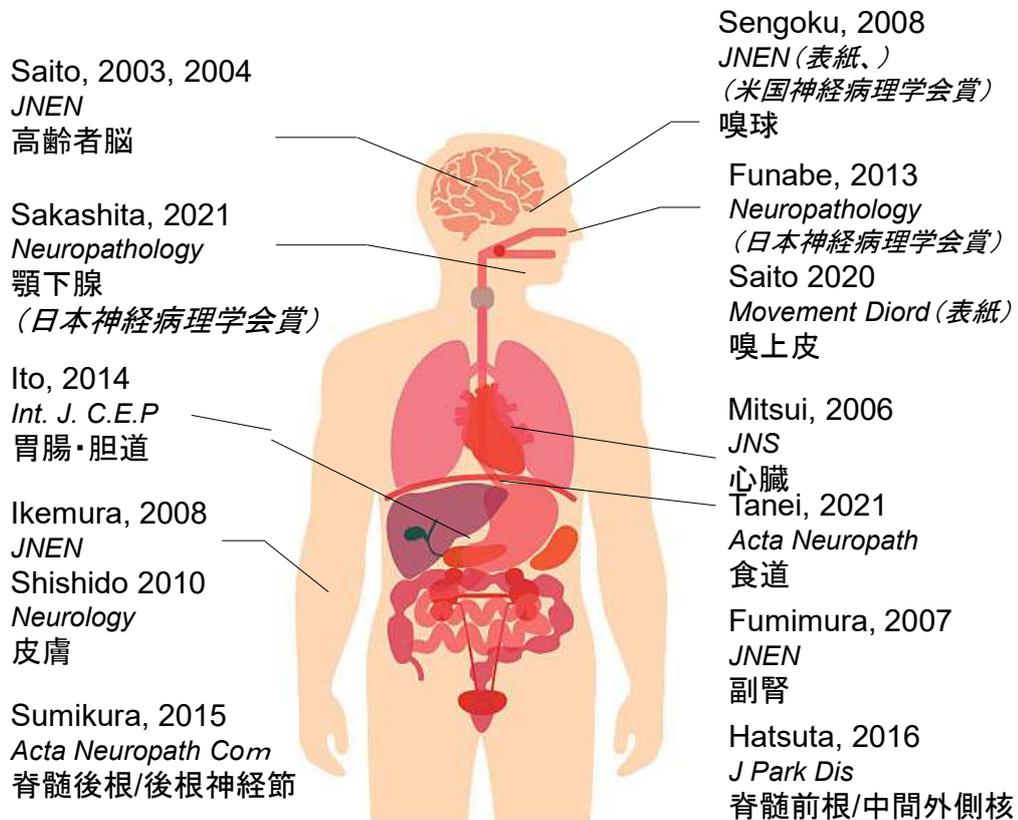


図10. 高齢者ブレインバンクのレビー小体病疫学病理研究。疫学病理研究はバイアスを出来る限り廃した多数例の蓄積から病態を明らかにしていく手法で、Braakの神経原線維変化進展ステージ分類がその代表である。欧米のブレインバンクが脳のみの蓄積であるのに対し、高齢者ブレインバンクは病理学会専門医と協力し、全身リソース構築を行い、これまでLewy小体病理の解明に貢献してきている。

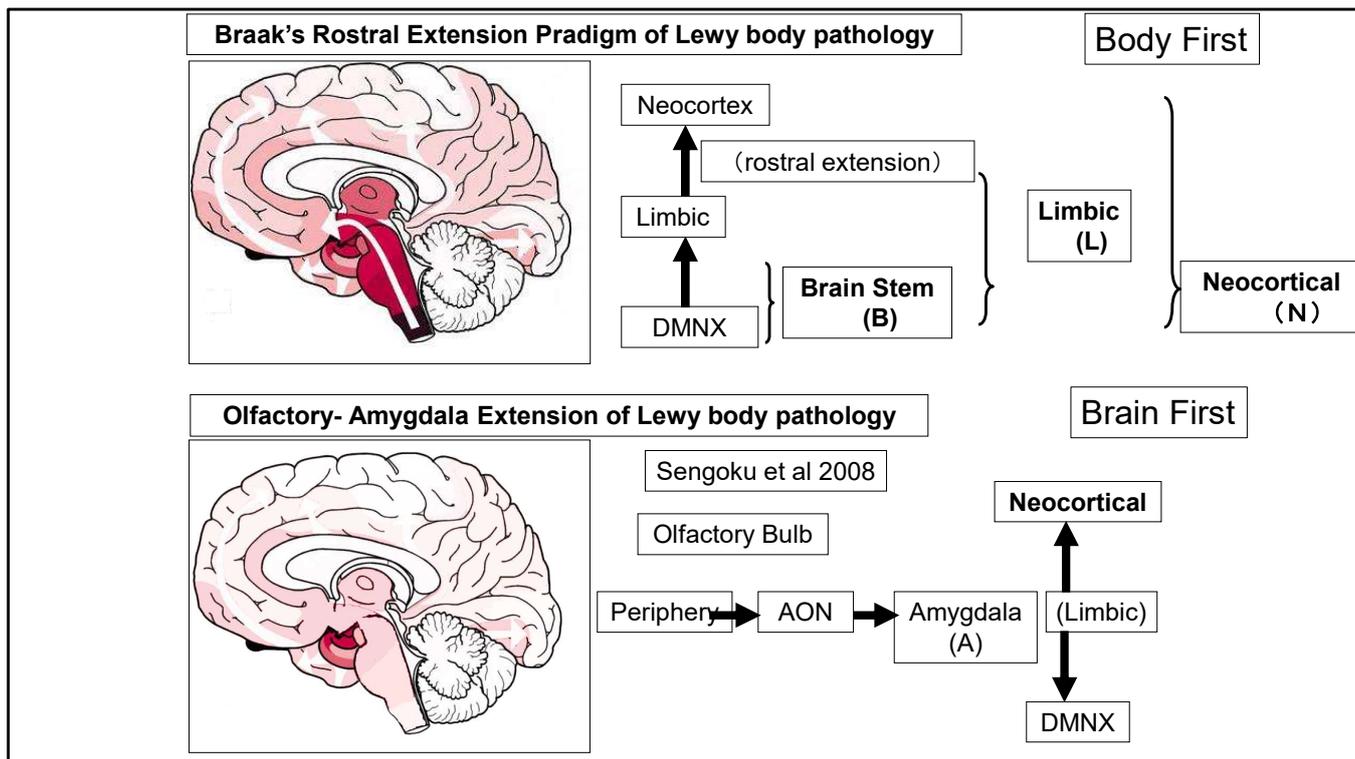


図11. Braak仮説とbody first, brain first仮説。Braakは末梢にはじまり、舌咽神経、迷走神経を逆行し、延髄に至り、脳幹を上行するとする、脳幹上行仮説を提唱し、大きなインパクトを与えた。これは、狂牛病プリオンが、牛で伝搬していく過程を参考に提唱されたものである。その後嗅球からはじまる経路を指摘し、最初にこの二箇所がやられるとして、dual hit仮説を提唱した。Par Borghammerは、前者をbody first、後者をbrain firstとして、パーキンソン病の最初のはじまりはいずれかであり、最終的に両方から拡がるとする仮説を提唱した。