

＜シンポジウム 8—2＞パーキンソン病の臨床，基礎の最前線

パーキンソン病の病理：レビー小体は悪玉か善玉か？

若林 孝一

(臨床神経, 48 : 981—983, 2008)

Key words : α シヌクレイン, レビー小体, パーキンソン病, 黒質

はじめに

神経変性疾患の多くは選択的に強く障害される部位，つまり「解剖学的系統性」を有する。一方，パーキンソン病 (PD) におけるレビー小体のように，多くの変性疾患では神経細胞の胞体内や核内，ニューロピルに特徴的な病的構造物(線維性凝集体)が出現する。近年，これらの「構成成分(標的蛋白)」として，タウ， β アミロイド， α シヌクレイン，ポリグルタミン，TDP-43 などがつきつきと同定され，神経変性疾患の多くは「蛋白凝集病」とみなされるようになってきた。

レビー小体とは？

レビー小体は神経細胞の胞体内または突起内にみとめられ，H&E 染色では好酸性のコア(芯)と周囲の明瞭なハローからなる封入体である。電顕的にはニューロフィラメントよりも太いフィラメントが集合し，脳幹型レビー小体のハローに相当する辺縁部では放射状に，一方コアに相当する中央部では不規則で密な配列を示す。皮質型レビー小体では，脳幹型とくらべフィラメントは不規則かつ疎に配列している。この異常フィラメントの主要構成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もちいると通常の染色では検出できない神経突起の異常が観察される¹⁾。これまでレビー小体の構成成分として報告された物質は α シヌクレインをふくめ70種以上にのぼる²⁾。

レビー小体が最初に出現するのはどこか？

PDでは黒質の細胞脱落がもっとも強く，運動障害の発現に関与しているため，レビー小体が最初に出現するのは黒質であると考えられてきた。しかし，この常識は覆された。Braakら³⁾によれば，PDの中樞神経系における 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おこり，その後，脳幹では延髄から中脳へと上行性に進行し，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，前頭前野へと広がってゆく。Saitoら¹⁾は157連続剖検例(48~100歳)の

詳細な検討により， α Sの蓄積は通常延髄に始まるが，アルツハイマー病を合併しているばあいには扁桃体に始まることを明らかにした。

レビー小体の形成過程

PDの黒質や青斑核を α シヌクレイン抗体で免疫染色し光顕観察することによりレビー小体の形成段階を追うことができる²⁾。正常な神経細胞の胞体は α シヌクレイン陰性である。まずもっとも早期の変化として胞体が淡くびまん性に陽性を呈する神経細胞がみとめられ，その染色性を増してゆく。やがて，類円形でレビー小体よりも大型の α シヌクレイン陽性構造物が形成される。この段階がpale bodyに相当する。興味深いのはpale bodyの辺縁部に小さなレビー小体が見とめられることであり，2個ないし3個のレビー小体が観察されることもある。その後，pale bodyから産生されたレビー小体はしだいに大きさを増してゆく。したがって，pale bodyはレビー小体の前段階あるいはレビー小体を産生する母地である。なお，H&E染色では黒質の残存神経細胞のうちレビー小体を有する細胞はわずか数%にすぎないが， α シヌクレイン抗体をもちいると，黒質では10%の神経細胞が，青斑核では55%の細胞が α シヌクレインの異常凝集(レビー小体，pale body，びまん性陽性像)を呈する⁴⁾。

レビー小体と神経細胞脱落の関係

黒質緻密帯の神経細胞はメラニンを含有しているが，その量は部位によりことなる。黒質の標準的な断面(動眼神経と上丘を通るレベル)では，黒質は内側から外側にかけて黒質傍核(paranigral nucleus)，内側部，腹外側部，背側部の4つに分けられる。このうち内側部と背側部の神経細胞はメラニンを多くふくみ，腹外側部はメラニンが少なく，黒質傍核はその中間である。興味深いことに，PDの黒質では神経細胞脱落は腹外側部に始まり，次いで黒質傍核におよび，その後，内側部から背側部へと広がってゆく⁵⁾。つまり，PDの黒質における神経細胞脱落の程度はメラニン含量と逆相関の関係にある。そして，PDの黒質ではレビー小体は腹外側部に最初に出現し，次いで黒質傍核におよび，その後，内側部から背側部へと広

がってゆく⁵⁾。つまり、黒質におけるレビー小体の出現は神経細胞脱落に関連した変化である。

レビー小体は悪玉か？善玉か？

レビー小体がPDの病態解明の鍵を握る構造物であるとされるのは、それが細胞障害性に作用すると考えられているからである。その理由として以下の点が挙げられる。1) 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みとめられる。2) 黒質や青斑核では細胞脱落が高度になるとレビー小体自身の数も減少するので、レビー小体含有神経細胞は細胞死をおこす細胞である。3) 軸索内に形成されるレビー小体は軸索輸送を障害する。4) 皮質型レビー小体の数と認知症の程度には相関がみとめられる。おそらく、これらの理由からレビー小体は神経細胞を死へと導く「悪玉」とみなされてきたように思われる。しかし、レビー小体が細胞変性の存在を示唆する構造物であるとしても、それは必ずしも封入体そのものが細胞死を導くことを意味しない。むしろ最近では、 α シヌクレインの protofibril や oligomer といった中間形成物が細胞障害性に作用し、レビー小体などの線維性構造物はこれら無毒化するために生じた産物であるとの仮説が提示されている。

レビー小体の形成過程を2段階に分けて考えることが可能である。第1段階は、可溶性の α シヌクレインが凝集し protofibril や oligomer を形成する段階、第2段階はフィラメントを形成し封入体が大きくなってゆく段階である。ユビキチンリガーゼ (E3) である SIAH はレビー小体の構成成分の一つであるが、SIAH によって α シヌクレインがモノユビキチン化されると、 α シヌクレインの凝集が促進される⁶⁾。この凝集 α シヌクレインは電顕的に無構造な物質であり、線維を形成しておらず、細胞毒性を示す⁶⁾。Drosophila においても凝集 α シヌクレインが神経毒性を示すことが報告されている⁷⁾。一方、Drosophila のPDモデルでは封入体形成が促進されると α シヌクレインの毒性が減弱する⁸⁾。ロテノン投与によるラット黒質の神経細胞死においても封入体形成が促進されると細胞死が抑制される⁹⁾。さらに、 α シヌクレインと synphilin-1 の共発現により形成されるアグリゾーム様封入体は細胞保護に作用する¹⁰⁾。これらの知見から細胞障害性に作用しているのはレビー小体形成の第1段階であり、線維性構造物であるレビー小体や pale body を形成する第2段階は、細胞毒性を

有する α シヌクレインを細胞内に封じ込め、無毒化する過程であると考えることが可能である。

文 献

- 1) Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, et al: Accumulation of phosphorylated α -synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 644—654
- 2) 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* 2007; 27: 494—506
- 3) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197—211
- 4) Mori F, Nishie M, Kakita A, et al: Relationship among α -synuclein accumulation, dopamine synthesis, and neurodegeneration in Parkinson disease substantia nigra. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65: 808—815
- 5) Wakabayashi K, Mori F, Takahashi H: Progression pattern of neuronal loss and Lewy body pathology in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: S92—S98
- 6) Rott R, Azargel R, Haskin J, et al: Monoubiquitylation of α -synuclein by seven in absentia homolog (SIAH) promotes its aggregation in dopaminergic cells. *J Biol Chem* 2008; 283: 3316—3328
- 7) Periquet M, Fulga T, Myllykangas L, et al: Aggregated α -synuclein mediates dopaminergic neurotoxicity in vivo. *J Neurosci* 2007; 27: 3338—3346
- 8) Chen L, Feany MB: α -Synuclein phosphorylation controls neurotoxicity and inclusion formation in a Drosophila model of Parkinson disease. *Nat Neurosci* 2005; 8: 657—663
- 9) Sawada H, Kohno R, Kihara T, et al: Proteasome mediates dopaminergic neuronal degeneration, and its inhibition causes α -synuclein inclusions. *J Biol Chem* 2004; 279: 10710—10719
- 10) Tanaka M, Kim YM, Lee G, et al: Aggresomes formed by α -synuclein and synphilin-1 are cytoprotective. *J Biol Chem* 2004; 279: 4625—4631

Abstract**Lewy body formation in Parkinson's disease: Neurodegeneration or neuroprotection?**

Koichi Wakabayashi, M.D.

Department of Neuropathology, Institute of Brain Science, Hirosaki University Graduate School of Medicine

The histological hallmark of Parkinson's disease (PD) is the presence of fibrillar aggregates called Lewy bodies (LBs). LB formation has been considered to be a marker for neuronal degeneration, because neuronal loss is found in the predilection sites for LBs. To date, more than 70 molecules have been identified in LBs, in which α -synuclein is a major constituent of LB fibrils. α -Synuclein immunohistochemistry reveals that diffuse cytoplasmic staining develops into pale bodies via compaction, and that LBs arise from the peripheral portion of pale bodies. Abnormal accumulation of α -synuclein (diffuse cytoplasmic staining, pale bodies and LBs) is found in 10% of pigmented neurons in the substantia nigra and more than 50% of those in the locus ceruleus in PD. Recent studies have suggested that oligomers and protofibrils of α -synuclein are cytotoxic, and that pale bodies and LBs may represent a cytoprotective mechanism in PD.

(Clin Neurol, 48: 981—983, 2008)

Key words: α -synuclein, Lewy body, Parkinson's disease, substantia nigra
