

## ＜シンポジウム 33—1＞パーキンソン病の病態から臨床 update

### 病態

長谷川隆文

(臨床神経 2011;51:1165-1167)

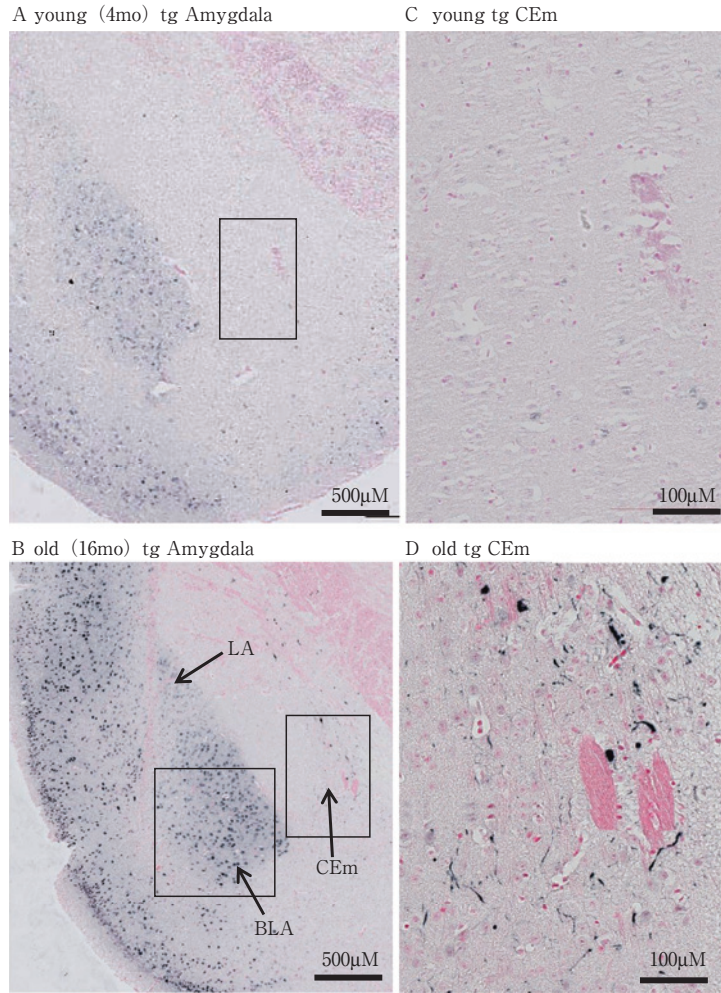
Key words : パーキンソン病,  $\alpha$ シヌクレイン, 運動症状, 非運動症状, プリオン仮説

パーキンソン病 (以下 PD) の 4 大徴候である振戦・固縮・無動・姿勢反射障害の発現には主に中脳黒質緻密部ドパミン (DA) 神経の変性・脱落が関与している。黒質 DA 神経はヒトにおいて約 45 万個存在するとされるが、PD 患者では指数関数的にドパミン神経数が減少し、運動症状発現時には細胞数で 40~60% 減少し線条体の DA は 80% 程度減少していることが知られている<sup>1)</sup>。PD の発症には環境要因と遺伝的素因の両者が関与するとされるが、家族性 PD のなかで最初に原因遺伝子が特定されたのが PARK1 ( $\alpha$ -シヌクレイン, 以下  $\alpha$ SYN) である。変性部位では神経細胞および突起内に異常凝集した  $\alpha$ SYN を主要構成成分とする Lewy 小体 (LB), あるいは Lewy neurite とよばれる異常構造物が出現する。Native な状態の  $\alpha$ SYN は  $\alpha$ ヘリックス構造をとり生体膜に結合するか、あるいは不定の構造をとり細胞質に存在しているが、点変異、酸化的ストレス、ミトコンドリア障害、金属イオンへの曝露などにより  $\alpha$ SYN は線維化・凝集化を生じる。 $\alpha$ SYN はフィブリル形成にいたる線維化の過程の中で、 $\alpha$ ヘリックス構造と  $\beta$ シート構造を種々の割合で併せ持つ様々な中間体を生じるが、成熟したフィブリルよりもプロトフィブリル (PF) をはじめとする可溶性中間体に強い細胞毒性があることが示されている<sup>2)</sup>。DA 酸化物である DA キノン は  $\alpha$ SYN を修飾し、細胞毒性の高い PF 産生をうながすことも報告されている<sup>3,4)</sup>。

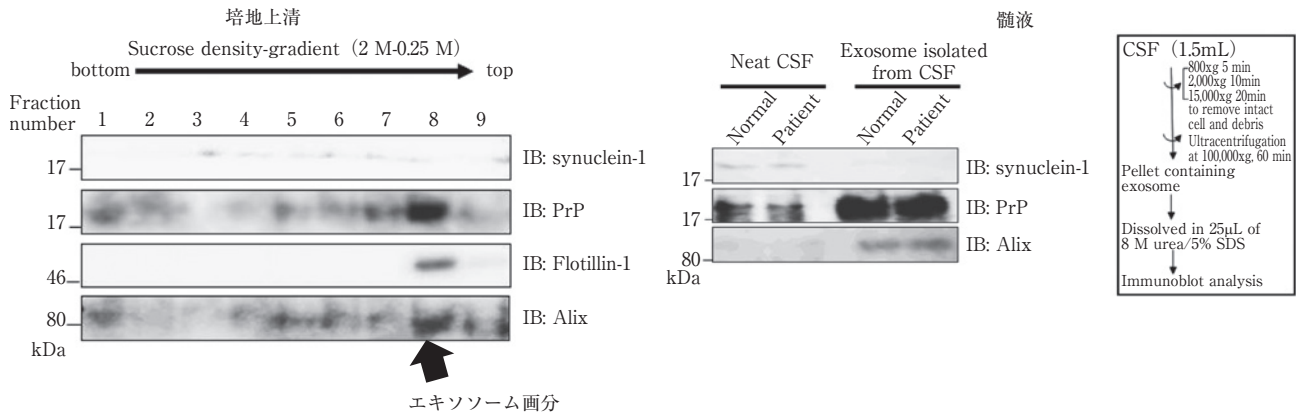
随意運動の発現と制御に関与する神経核群は PD の運動症状発現に密接に関与することが知られている。大脳基底核の神経回路には、入力部である線条体と出力部である淡蒼球内節や黒質網様部の間を繋ぐ間接路の 2 つが存在する。さらに直接路と間接路を形成する線条体細胞の活動性は、黒質緻密部からの DA 入力により相反的に修飾される。PD 患者脳では黒質緻密部のドパミン神経が変性・脱落する結果、直接路・間接路いずれにおいても淡蒼球内節の神経活動を上昇させる方向に作用し、最終的に大脳皮質運動野の活動性が低下することで無動・固縮が生じると推定されている。一方、振戦については淡蒼球外節と視床下核あるいは視床と大脳皮質における共振ループ形成がその発現に関与すると推察されている。運動症状とならび近年 PD において注目されているのが嗅覚低下、うつ、便秘などに代表される非運動症状である。われわれは早期 PD 患者において臨床症状のクラスター分析を

おこない、運動症状の対極に認知・嗅覚障害が存在し、とりわけ嗅覚障害は短期記憶や視覚認知機能と密接に相関することを確認した<sup>5)</sup>。以前から PD 患者脳において早期から扁桃体に病理変化を生じることが示されているが<sup>6)</sup>、同部位は嗅球と密な神経線維連絡を有しており、嗅覚情報処理に重要な役割をもつことが知られている。われわれは扁桃体における LB 病理変化と情動認知の関連を検討すべく、A30P 変異型  $\alpha$ SYN トランスジェニックをもちいた音・光刺激および電気刺激同時刺激による恐怖条件付け実験を実施し、学習障害の程度と扁桃体の出力部位である centromedial nucleus における  $\alpha$ SYN 病理の程度が相関することを報告した (Fig. 1)<sup>7)</sup>。

Braak らが提唱した LB 病理脳幹上行仮説や<sup>8)</sup>、先に述べた嗅球扁桃体進展といった連続的な病理変化の拡大は、臨床症状、病理所見の観察からも容易に推定される事実である。近年胎児ドパミン神経移植を受けた PD 患者剖検脳の検討において、患者脳内にみられるドナー由来の神経細胞内に  $\alpha$ SYN 陽性の LB 様封入体が確認されたという事実が報告され<sup>9)</sup>、細胞間での LB 病理伝播を示唆する物的証拠として注目を集めている。元来  $\alpha$ SYN は細胞内に局在すると考えられてきたが、末梢血や髄液あるいは神経細胞培地上清などにも  $\alpha$ SYN は検出されることが確認されている。細胞外にある老人斑に存在する NAC (non-amyloid b component) は  $\alpha$ SYN の一部であることや、PD 類縁疾患である多系統萎縮症において、本来  $\alpha$ SYN を発現していないオリゴデンドログリアに  $\alpha$ SYN 陽性のグリア細胞内封入体のみとめるという事実も<sup>10)</sup>、細胞外  $\alpha$ SYN の存在および細胞間伝播を示唆するものであるといえる。プリオンのばあい、エキソソームとよばれる分泌顆粒が細胞間伝播の輸送担体となっていることが示されているが、われわれの検討では髄液および神経細胞培地上清のエキソソーム画分には  $\alpha$ SYN はほとんど存在せず (Fig. 2)、シヌクレイノパチーにおける  $\alpha$ SYN の分泌・伝搬には、プリオンとはことなる細胞内輸送機構が関与する可能性も推定される。プリオン仮説に着目したばあい、ワクチン療法による細胞外異常タンパクの吸着分解、あるいは異常タンパクの細胞外分泌、細胞内吸収を阻害する薬剤などが新たな治療手段として期待されるかもしれない。



**Fig. 1** A30P 変異型  $\alpha$ SYN トランスジェニックマウスにおける扁桃体リン酸化  $\alpha$ SYN 病理所見. 学習障害のない若齢マウス (A, C) と比較して, 学習障害を呈している老令マウス (B, D) では扁桃体, とくに Centromedial nucleus (CEm) に強い病理変化が確認される. BLA : basolateral nucleus, LA : Lateral nucleus.



**Fig. 2** 神経細胞培地上清・髄液中エクソソームにおけるプリオンおよび  $\alpha$ SYN 検出. ヒト SH-SY5Y ドパミン神経細胞の培地上清 (右) および正常人および PD 患者髄液 (左) からエクソソーム画分 (黒矢印) を分離した. プリオンタンパク (PrP) はエクソソーム画分に濃縮して存在するが,  $\alpha$ SYN (synuclein-1 抗体で検出) にはそのような傾向はみられない. エクソソームマーカー: Flotillin-1 および Alix を使用.

## 文 献

- 1) Fearnley JM, Lees AJ. Aging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991;114:2283-2301.
- 2) Hasegawa T, Matsuzaki M, Takeda A, et al. Accelerated alpha-synuclein aggregation after differentiation of SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Brain Res* 2004;1013:51-59.
- 3) Hasegawa T. Tyrosinase-expressing neuronal cell line as in vitro model of Parkinson's disease. *Int J Mol Sci* 2010; 11:1082-1089.
- 4) Hasegawa T, Kobayashi-Matsuzaki M, Takeda A, et al. Alpha-synuclein facilitates the toxicity of oxidized catechol metabolites: Implications for selective neurodegeneration in Parkinson's disease. *FEBS Lett* 2006;580: 2147-2152.
- 5) Baba T, Takeda A, Kikuchi A, et al. Association of olfactory dysfunction and brain metabolism in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:621-628.
- 6) Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, et al. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002;125:2431-2445.
- 7) Schell H, Hasegawa T, Neumann M, et al. Nuclear and neuritic distribution of serine-129 phosphorylated alpha-synuclein in transgenic mice. *Neuroscience* 2009;160:796-780.
- 8) Braak H. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- 9) Li JY, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nature Med* 2008;14: 501-503.
- 10) Hasegawa T, Baba T, Kobayashi M, et al. Role of TPPP/p25 on alpha-synuclein-mediated oligodendroglial degeneration and the protective effect of SIRT2 inhibition in a cellular model of multiple system atrophy. *Neurochem Int* 2010;57:857-866.

## Abstract

**“Pathophysiology and clinical presentation of Parkinson's disease-up to date”  
pathomechanisms of Parkinson's disease**

Takafumi Hasegawa, M.D.

Division of Neurology, Department of Neuroscience & Sensory Organs, Tohoku University Graduate School of Medicine

The tetrad of Parkinson's disease (PD) including tremor, rigidity, akinesia and postural instability are attributed to the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Both environmental factors and genetic predisposition are supposed to be implicated in the initiation and progression of the disease. Particularly, much attention has been focused on  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ SYN) since  $\alpha$ SYN is not only found in Lewy bodies characteristic of PD, but also mutations in the gene for  $\alpha$ SYN can cause inherited forms of PD. Recent studies have shown that  $\alpha$ SYN can be secreted into the extracellular milieu, thereby propagate Lewy pathology to neighboring cells in a prion-like manner. This concept sounds attractive as an acceptable explanation for the stereotypic distribution of Lewy pathology in PD. In addition to the classic motor symptoms, a variety of non-motor manifestations may affect on the patient's quality of life. Of all, hyposmia is prevalent in PD and may precede the onset of motor symptoms. We found that odor identification test scores correlated positively with the impairment of short-term memory and visuospatial functions. Furthermore, our data from fear-conditioning experiment indicated that the key player in the processing of emotional memories appears to be the amygdala, which has tight connections to primary olfactory areas.

(Clin Neurol 2011;51:1165-1167)

**Key words:** Parkinson's disease,  $\alpha$ -synuclein, motor and non-motor symptoms, Prion hypothesis

---