

パーキンソン病における内臓自律神経系の病理

新潟大学脳研究所脳疾患解析センター

脳疾患標本解析学分野

若 林 孝 一

Pathology of Visceral Autonomic Nervous System in Parkinson's Disease

Koichi WAKABAYASHI

*Brain Disease Research Center, Brain Research Institute,
Niigata University*

Lewy body(LB) formation has been considered to be a marker for neuronal degeneration, because post-mortem studies of Parkinson's disease(PD) patients have shown loss of neurons in the predilection sites for LBs. In patients with PD, LBs are widely distributed in the hypothalamus, and sympathetic and parasympathetic nervous systems. Furthermore, LBs are also found in the enteric nervous system of the alimentary tract, the cardiac and pelvic plexuses, and the adrenal medulla. These findings indicate that both central and peripheral autonomic nervous systems are involved in the disease process in PD.

Key words: Parkinson's disease, Lewy body, autonomic nervous system,
パーキンソン病, レビー小体, 自律神経系

は じ め に

Parkinson 病 (PD) は 1817 年に英国の医師 James Parkinson によって最初の医学的記載がなされた神経疾患であり, 通常中年以降に発症し, 振戦・筋固縮・寡動・自律神経症状を主症状とする. 一説には産業革命以後に急増したというが, 本症に認められる症状は既にレ

オナルド・ダ・ヴィンチが記載しているという¹⁾. PD は神経細胞脱落に基づく神経伝達物質の減少が初めて明らかにされた疾患であり, その発見は後の L-Dopa 補充療法の先鞭をつけることになった. 病理学的に PD の主病変は中脳黒質におけるドーパミンニューロンの高度の脱落とレビー小体の出現にある. また, PD は神経難病の中で最も頻度の高い疾患の一つであるが, その原

Reprint requests to: Koichi WAKABAYASHI,
Brain Disease Research Center, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata
951-8585, JAPAN

別刷請求先: 〒951-8585 新潟市旭町通一番町
新潟大学脳研究所脳疾患解析センター

若 林 孝 一

因は未だ解き明かされていない。

本稿では、PD の病理、特に自律神経症状の発現に関与する病理学的所見を中心に述べる。

レビー小体とは

PD の黒質や青斑核ではメラニン含有神経細胞の胞体内に好酸性、円形のコア（芯）と周囲の明瞭なハローからなる封入体が認められ、レビー小体と呼ばれている（図 1A）。さらに、レビー小体は視床下部、マイネルト核、迷走神経背側核、脊髄中間質外側核、仙髄、末梢交感神経節にも広く分布している²⁻⁵。なお、レビー小体は神経細胞の胞体のみならず突起内にも形成されるが、その多くは軸索である⁶。少数のレビー小体は大脳皮質にも出現し、前頭葉・側頭葉・帯状回・島回に好発する。痴呆を伴う PD では、ときに多数の皮質型レビー小体を認めることがある⁷。その多くは皮質深層の萎縮した錐体神経細胞である⁸。

電顕的にレビー小体はフィラメントの集積を主体とする構造物である。このフィラメントは7~20nm の径を有し、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に配列し顆粒状物質や円環状構造を混じている⁹。

レビー小体には多くの免疫原性が報告されている¹⁰。これまでの知見から、レビー小体を形成しているフィラメントはニューロフィラメントを核としていと思われる。そして、リン酸化に加え、さらに別の機構により（後述する α -synuclein もその一つであろう）、レビー小体を構成するフィラメントは難溶性となり、フィラメントの集合体を形成してゆくと考えられる。

消化管神経叢におけるレビー小体

PD は高頻度に種々の自律神経症状（便秘、嚥下困難、排尿障害、陰萎、起立性低血圧など）を呈する疾患でもある。著者らはこれまでに30例以上の PD 患者の内臓自律神経系を含む検索を行っているが、その端緒となったのは1例の PD 患者の食道アウエルバッハ神経叢にレビー小体と考えられる構造物を認めたことである。すなわち、消化管神経叢においても光顕的に好酸性、円形で、周囲に明瞭なハローを有する封入体が認められ（図 1B）、それは中枢神経系に出現するレビー小体と同様、電顕的にフィラメントが集合した構造物である。（図 1C）。そして、PD の消化管神経叢を系統的に検索したところ、PD では全例にレビー小体が出現しており、それは食道上部から直腸まで広く分布しているが、食道下

部アウエルバッハ神経叢に最も好発することを見出した¹¹。

PD の脳幹ではレビー小体の好発核の多くがモノアミンニューロンであることが知られており³、さらにヒト消化管神経叢にもカテコラミンニューロンが存在することを見出していた頃でもあり¹²、我々は当初消化管神経叢のレビー小体含有神経細胞はカテコラミンニューロンではないかと推測し免疫組織化学的検討を進めた。その結果、確かにカテコラミンニューロンにレビー小体は認められたが、それはごく一部であり、レビー小体含有神経細胞の多くは vasoactive intestinal polypeptide (VIP) 含有神経細胞であった¹³。VIP 含有神経細胞は消化管神経叢の intrinsic neuron であることが知られている。そして、VIP は機能的に平滑筋の弛緩や血管拡張、そして消化管の分泌亢進に作用しているとされる。したがって、パーキンソン病の消化管では蠕動の低下や分泌の障害が起こっているのかもしれない。

心臓の神経支配とレビー小体

最近、PD ではノルエピネフリンのアナログである¹²³I-metaiodobenzyl-guanidine を用いた心筋シンチによって交感神経機能の低下が早期から生じていることが報告されている¹⁴。我々は PD 患者の検索から、心臓神経叢にもレビー小体の出現を認めている¹⁵。心臓は頸部交感神経節由来の noradrenergic fiber（交感神経系）と延髄の迷走神経背側核由来の adrenergic fiber（副交感神経系）による二重支配を受けている。さらに、心臓自体にも内在性の神経細胞体が認められ（心臓神経節）、これらの多くは cholinergic neuron である。PD の心臓では心筋内の動脈周囲や心外膜下に分布している神経線維の他、心臓神経節にもレビー小体が認められる（図 1D）。我々が最近、カテコラミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素（TH）に対する抗体を用い検索したところ、心臓のレビー小体は TH 陽性および陰性の神経突起内に形成されていた。交感神経節と迷走神経背側核は共にレビー小体の好発部位であり、TH 陽性の神経突起内に認められたレビー小体はこの両部位に由来するものと考えられる。一方、TH 陰性の神経突起内に認められたレビー小体は内在性の心臓神経節ニューロンに由来するものであろう。つまり、PD の心臓に認められるレビー小体は外来性（交感および副交感）ならびに内在性ニューロンに生じていることになる。

さらにレビー小体は骨盤神経叢や副腎髄質にも出現す

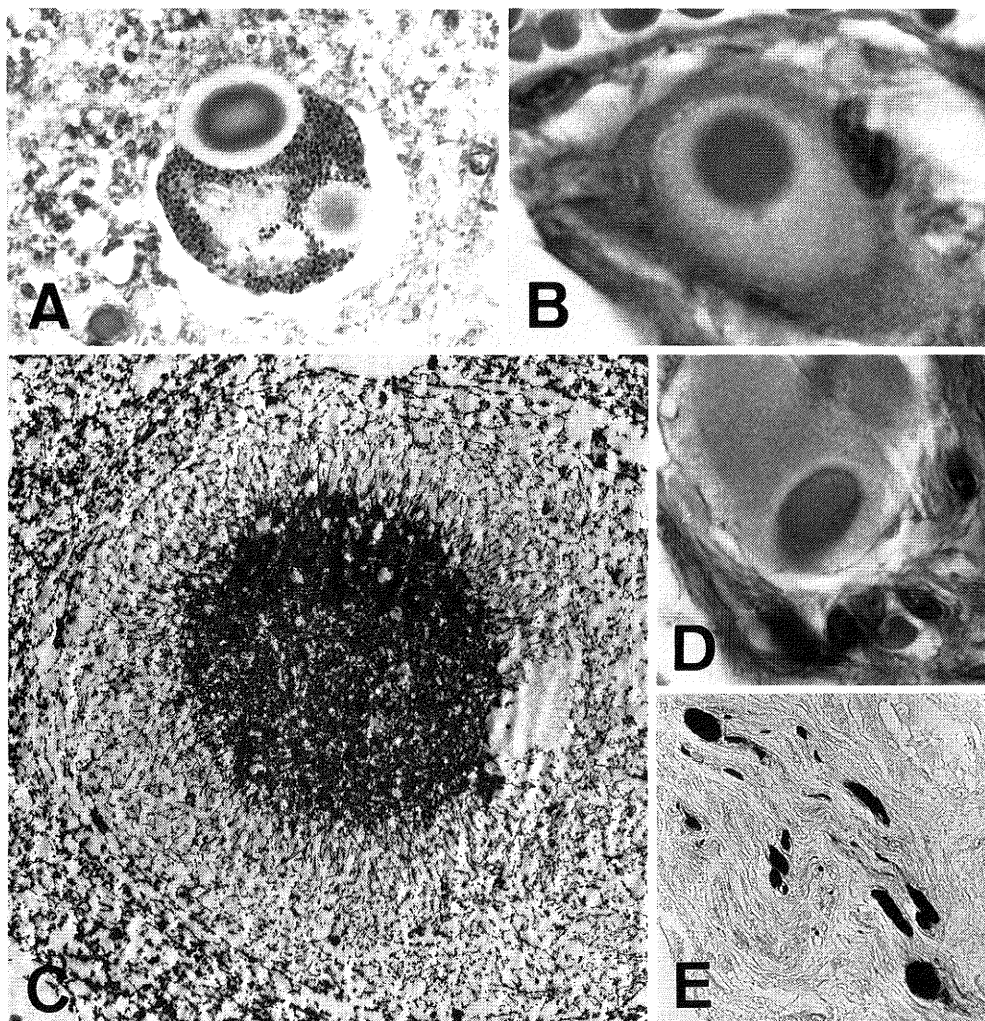


図1 脳幹および内臓自律神経系におけるレビー小体.

A: 青斑核. HE 染色, X1000.

B: 消化管神経叢 (食道下部アウエルバッハ神経叢). HE 染色, X1500.

C: 消化管神経叢のレビー小体 (B) のもどし電顕像. X5500.

D: 心臓神経叢. HE 染色, X1100.

E: 心臓神経叢の α -synuclein 陽性の腫大神経突起. X280.

る¹⁵⁾. レビー小体は神経細胞変性の指標と見なしうる重要な構造物であるが、その最大の理由はレビー小体の出現部位では神経細胞脱落が認められることによる。レビー小体が神経細胞変性に密接に関連する構造物であることを併せ考えると、PD の病変は内臓自律神経系に広範に及んでいる¹⁶⁾. PD は全身病である。

レビー小体の出現と加齢

上記したように PD ではレビー小体は constant に認められる。言い換えると、レビー小体の出現しない PD はない、と言える。一方、レビー小体はパーキンソニズムを示さない高齢者の脳および末梢自律神経系にも偶発的に見出されることがある^{17,18)}. 我々の検討では60

歳台では4.4%, 70歳台では4.7%, 80歳台では6.5%と高率にレビー小体が認められている。そして、これらの例でも軽度ながら黒質や青斑核に神経細胞脱落が認められ、黒質の脱落のパターンはPDと同様腹外側部に最も強い¹⁹⁾。したがって、偶発的レビー小体出現例はsubclinicalなPDであると考えられる。

パーキンソン病と α -Synuclein

PDの大多数は孤発性であるが、最近、常染色体優性遺伝形式を呈するPDにおいて α -Synuclein遺伝子の変異が原因と考えられる家系が報告された²⁰⁾。この α -Synucleinという蛋白はアルツハイマー病においてnon-A β componentとして見出されたアミロイドの前駆体(NACP)と同一であり、正常脳ではシナプス前終末に局在している。さらに最近、この蛋白がレビー小体の構成成分のひとつであることが明らかにされ²¹⁻²⁴⁾、注目を集めている。実際この蛋白に対する抗体を用いPDの神経系を染めると、すべてのレビー小体が α -synuclein陽性となる。同様のメカニズムは軸索内にも生じており、 α -synuclein陽性の腫大神経突起の形で脳幹や内臓自律神経系に広範な異常を生じている(図1E)。

おわりに

もし、PDにおいて変性、脱落してゆく神経細胞が必ずレビー小体の形成を随伴するならば、PDはまさにレビー小体病であると言える。つまり、レビー小体の生成機転を明らかにすることはPDの神経細胞変性機序を解明することに通ずると信じている。そして、現在の病理学的手法により病態の本質に迫るとともに、将来の多岐にわたる研究を見越した凍結組織の保存など、病理解剖の必要性は今後益々増してゆくに違いない。

謝辞

本稿は1998年4月18日の第538回新潟医学会における講演内容をまとめたものです。研究を進めるに当たり、脳研究所実験神経病理学部門、生田房弘前教授(現:名誉教授)ならびに病理学分野、高橋均教授をはじめ多くの方々にご指導、ご協力いただきました。ここに記し感謝致します。

参考文献

1) 平山恵造, 高橋昭, 東儀英夫, 今井壽正: パーキンソン病の過去・現在・未来. 治療学, 22: 317~331, 1989.

- 2) den Hartog Jager, W.A. and Bethlem, J.: The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous systems in idiopathic paralysis agitans. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 23: 283~290, 1960.
- 3) Ohama, E. and Ikuta, F.: Parkinson's disease: distribution of Lewy bodies and monoamine neuron system. Acta Neuropathol., 34: 311~319, 1976.
- 4) Wakabayashi, K. and Takahashi, H.: The intermedialateral nucleus and Clarke's column in Parkinson's disease. Acta Neuropathol., 94: 287~289, 1997.
- 5) Oyanagi, K., Wakabayashi, K., Ohama, E., Takeda, S., Horikawa, Y., Morita, T. and Ikuta, F.: Lewy bodies in the lower sacral parasympathetic neurons of a patient with Parkinson's disease. Acta Neuropathol., 80: 558~559, 1990.
- 6) Wakabayashi, K., Takahashi, H., Obata, K. and Ikuta, F.: Immunocytochemical localization of synaptic vesicle-specific protein in Lewy body containing neurons in Parkinson's disease. Neurosci. Lett., 138: 237~240, 1992.
- 7) Wakabayashi, K., Kakita, A., Hayashi, S., Okuizumi, K., Onodera, O., Tanaka, H., Ishikawa, A., Tsuji, S. and Takahashi, H.: Apolipoprotein E ϵ 4 allele and progression of cortical Lewy body pathology in Parkinson's disease. Acta Neuropathol., 95: 450~454, 1998.
- 8) Wakabayashi, K., Hansen, L. A. and Masliah, E.: Cortical Lewy body-containing neurons are pyramidal cells: laser confocal imaging of double-immunolabeled sections with anti-ubiquitin and SMI32. Acta Neuropathol., 89: 404~408, 1995.
- 9) Duffy, P. E. and Tennyson, V. M.: Phase and electron microscopic observations of Lewy bodies and melanin granules in the substantia nigra and locus caeruleus in Parkinson's disease. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 24: 398~414, 1965.
- 10) Pollanen, M. S., Dickson, D. W. and Bergeron, C.: Pathology and biology of the Lewy body. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 52: 183~191, 1993.
- 11) Wakabayashi, K., Takahashi, H., Takeda, S., Ohama, E. and Ikuta, F.: Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and

- Meissner's plexuses. *Acta Neuropathol.*, **76**: 217~221, 1988.
- 12) Wakabayashi, K., Takahashi, H., Ohama, E. and Ikuta, F.: Tyrosine hydroxylase-immunoreactive intrinsic neurons in the Auerbach's and Meissner's plexuses of humans. *Neurosci. Lett.*, **96**: 259~263, 1989.
- 13) Wakabayashi, K., Takahashi, H., Ohama, E. and Ikuta, F.: Parkinson's disease: an immunohistochemical study of Lewy body-containing neurons in the enteric nervous system. *Acta Neuropathol.*, **79**: 581~583, 1990.
- 14) 佐藤聡, 芹田巧, 辻畑光宏: Parkinson 病の「自律神経障害」検出に対する心筋 ^{123}I -MIBG シンチグラフィーの有用性. *日本臨床*, **55**: 202~206, 1997.
- 15) Wakabayashi, K., Takahashi, H., Ohama, E., Takeda, S. and Ikuta, F.: Lewy bodies in the visceral autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.*, **60**: 609~612, 1993.
- 16) Wakabayashi, K. and Takahashi, H.: Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur. Neurol.*, **38** (suppl 2): 2~7, 1997.
- 17) 若林孝一, 高橋均, 小柳清光, 生田房弘: 老年者剖検例におけるレビー小体の偶発的出現の意義—加齢およびパーキンソン病との関連について. *脳神経*, **45**: 1033~1038, 1993.
- 18) 若林孝一: Parkinson 病: 末梢神経系における Lewy 小体の出現とその意義. *脳神経*, **41**: 965~971, 1989.
- 19) Fearnley, J. M. and Less, A. J.: Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, **114**: 2283~2301, 1991.
- 20) Polymeropoulos, M. H., Lavedan, C., Leroy, E., Ide, S. E., Dehejia, A., Dutra, A., Pike, B., Root, H., Rubenstein, J., Boyer, R., Stenroos, E. S., Chandrasekharappa, S., Athanassiadou, A., Papapetropoulos, T., Johnson, W. G., Lazzarini, A. M., Duvoisin, R. C., Di Iorio, G., Golbe, L. I. and Nussbaum, R. L.: Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*, **276**: 2045~2047, 1997.
- 21) Spillantini, M. G., Schmidt, M. L., Lee, V. M. -Y., Trojanowski, J. Q., Jakes, R. and Goedert, M.: α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature*, **388**: 839~840, 1997.
- 22) Wakabayashi, K., Matsumoto, K., Takayama, K., Yoshimoto, M. and Takahashi, H.: NACP, a presynaptic protein, immunoreactivity in Lewy bodies in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.*, **239**: 45~48, 1997.
- 23) Takeda, A., Mallory, M., Sundsmo, M., Honer, W., Hansen, L. and Masliah, E.: Abnormal accumulation of NACP/ α -synuclein in neurodegenerative disorders. *Am. J. Pathol.*, **152**: 367~372, 1998.
- 24) Baba, M., Nakajo, S., Tu, P.-H., Tomita, T., Nakaya, K., Lee, V. M. -Y., Trojanowski, J. Q. and Iwatsubo, T.: Aggregation of α -synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am. J. Pathol.*, **152**: 879~884, 1998.