

シンポジウム

1. 認知症の病態解明の進歩—認知症と蛋白異常による分類と病態

3) α シヌクレイン

山田 正仁

Key words : α シヌクレイン, Lewy小体, Lewy小体型認知症, Parkinson病, 多系統萎縮症

はじめに

多くの神経変性疾患は脳における蛋白質のミスフォールディング, 凝集, 蓄積を特徴としている。脳における α シヌクレインの凝集と蓄積によって特徴づけられる疾患群は α シヌクレイノパチー(α シヌクレイン異常症)と総称される。本稿では, α シヌクレイノパチーについて認知症を呈する疾患を中心に概説する。

1. α シヌクレインと α シヌクレイノパチー

1) α シヌクレインの構造と機能

脳のシヌクレインはシナプス機能などの神経機構に関連する蛋白質のファミリーとして同定され, α , β , γ シヌクレインの3種が知られている¹⁾。 α シヌクレインは140個のアミノ酸からなる酸性蛋白質である。N末端側は不完全な11アミノ酸のリピード構造を有し, 中央部(第61-95アミノ酸)疎水性で凝集や β シート形成に関係し, 一

方, C末端側は酸性アミノ酸を豊富に有し凝集を制御することが示されている(図1)。

α シヌクレインはシナプス前終末に豊富に発現し, シナプス小胞と関連しており, シナプス小胞のリサイクリング, シナプス伝達の制御, シナプスの可塑性に関与しているものと考えられている。 α シヌクレイノパチーでは, α シヌクレインの異常凝集により α シヌクレインがシナプスで果たしている生理的機能が失われ, 病態を促進している可能性がある。

2) 神経変性疾患と α シヌクレイン

Lewy小体の出現を特徴とする疾患はLewy小体病(LBD)と総称される。LBDにはパーキンソニズムで発症するParkinson病(PD), 認知症で発症するLewy小体型認知症(DLB), 自律神経症状で発症する純粋自律神経不全症(PAF)等がある。1997年, 家族性PDの家系に α シヌクレイン遺伝子のミスセンス変異(図1)が発見されたこと²⁾を契機に, 通常の孤発性PDでみられるLewy小体の主成分が α シヌクレインであることが判明した³⁾(図2A, 2B)。また, ミスセンス変

金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(神経内科学)

108th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Symposium: 1. Progress in dementia research—Dementia disorders and protein; 3) α -Synuclein, α -synucleinopathies, and dementia.

Masahito Yamada : Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Japan.

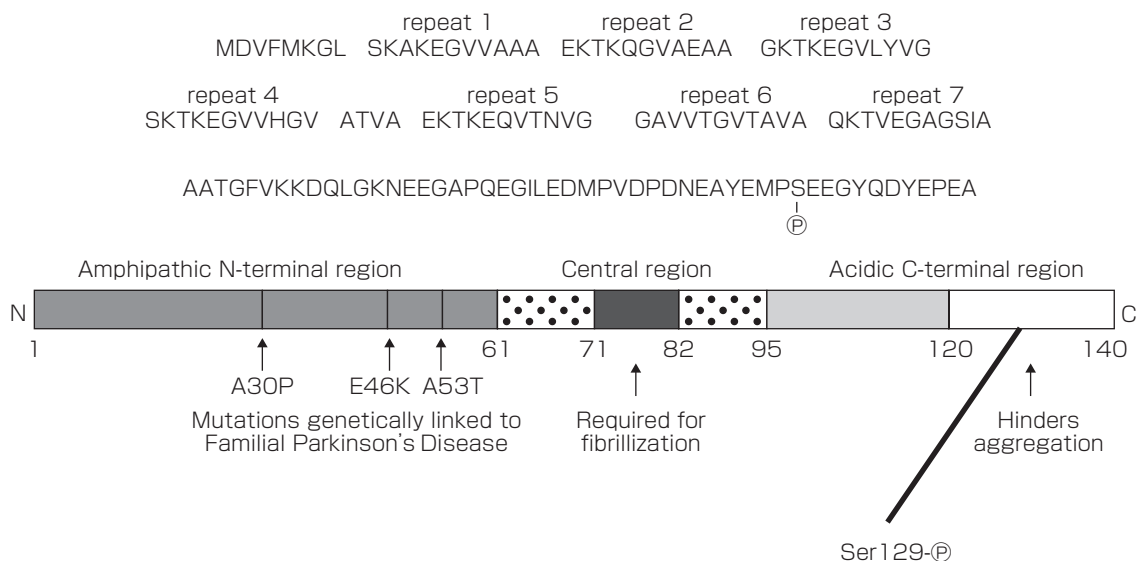


図 1. α シヌクレインの一次構造. N末端部, 中央部, C末端部からなる. N末端側にある3つの変異は常染色体優性の家族性Parkinson病と関連している. 中央部 (NAC) は凝集を促進し, 一方, C末端部は凝集を抑制する. α シヌクレイノパチー患者脳に蓄積する α シヌクレインの大部分はC末端部のSer129が異常にリン酸化(-P)されている. (文献1から引用, 改変)

異以外にも α シヌクレイン遺伝子の重複でも疾患がおこることが報告された⁴⁾. LBDでは α シヌクレインが神経細胞の細胞質 (Lewy小体) や神経突起 (Lewy神経突起) に蓄積している.

その後, 多系統萎縮症 (MSA) では α シヌクレインが主にオリゴドンドログリアの細胞質にグリア細胞質封入体 (GCI) として蓄積していることが明らかとなった (図2C). また, 鉄蓄積を伴う神経変性症1型 (neurodegeneration with brain iron accumulation type I: NBIA I) (旧称 Hallervorden-Spatz病) などでも α シヌクレインの異常蓄積が報告された. これらの α シヌクレインの異常蓄積を特徴とする疾患群は α シヌクレイノパチーと総称されるようになった. これらの疾患で異常蓄積している α シヌクレインは翻訳後修飾を受けており, 129番目のセリンが異常にリン酸化されている (図1).

α シヌクレインは自然な状態では2次構造をあまりもたないunfolded proteinである. α シヌクレインのモノマーが, 立体構造を変化させ (ミス

フォールド), 凝集してオリゴマーを形成し, さらにプロトフィブリルを経て線維化し, 最終的にLewy小体やGCIとして沈着する (図3). その凝集プロセス及びそれに伴う神経障害のメカニズムの解明が研究の焦点となっている¹⁾. 遺伝性LBDでみられる α シヌクレイン異常 (ミスセンス変異による1アミノ酸置換や遺伝子重複による過剰産生) や翻訳後修飾 (リン酸化, ニトロ化など) が凝集に影響することなどが報告されている. 著者らは, DLB及びMSA患者の脳脊髄液環境下では α シヌクレイン凝集が促進されることを見出した^{5,6)}. また, 最近の研究では, 最終的な不溶性沈着物である線維ではなく, より小さい可溶性のオリゴマーが神経障害性に作用していることが示唆されている⁷⁾.

2. α シヌクレイノパチーと認知症

α シヌクレイノパチーの中で認知症を主症状とするのはDLBである. PDの経過中に認知症を合

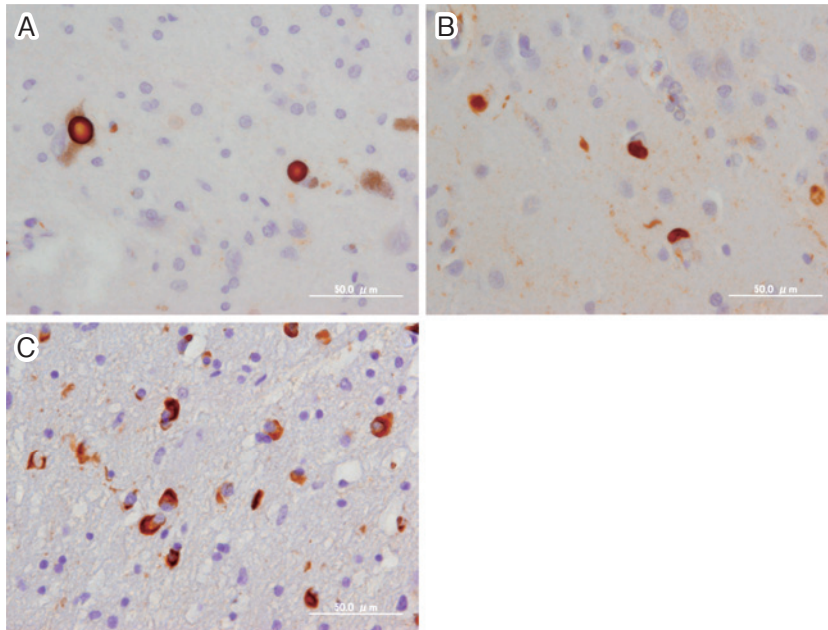


図 2. Lewy小体病 (A, B) および多系統萎縮症 (C) にみられる α シヌクレインの蓄積. Lewy小体病の中脳黒質 (A), 大脳皮質 (B) の神経細胞にリン酸化 α シヌクレイン抗体陽性のLewy小体 (A, B) 及びLewy神経突起 (B) がみられる. 多系統萎縮症の大脳白質のオリゴデンドロサイトの細胞質にリン酸化 α シヌクレイン抗体陽性のグリア細胞質封入体 (GCI) がみられる. (抗リン酸化 α シヌクレイン抗体による免疫染色)

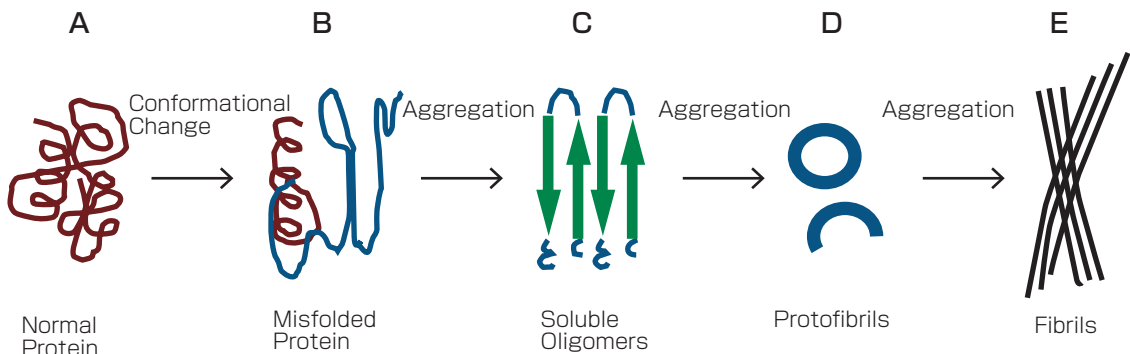


図 3. α シヌクレインの凝集過程.

併する場合、認知症を伴うPD (PDD) とよばれる。DLBとPDDの違いは、LBDにおけるLewy小体関連病変の進展形式の違いによるもので、両者の間に本質的な違いはないものと考えられる。

LBDにおける認知症症状の出現は大脳病変に

関連している。LBDの病変進展形式として、(1) 延髄から上行するタイプ、(2) 扁桃核から大脳皮質あるいは脳幹へ進展するタイプ、(3) 大脳皮質から脳幹方向に下降していくタイプの少なくとも3つが考えられている⁸⁾。LBDにおける病変進展形式の多様性が、認知症を含む臨床症状

表. Lewy小体型認知症 (DLB) の臨床診断基準改訂版 (第3回DLB国際ワークショップ) (文献11より引用)

- (1) 中心的特徴 (DLBほぼ確実 (probable) あるいは疑い (possible) の診断に必要)
正常な社会および職業活動を妨げる進行性の認知機能低下として定義される認知症。顕著で持続的な記憶障害は病初期には必ずしも起こらない場合があるが、通常、進行すると明らかになる。
- (2) 中核的特徴 (2つを満たせばDLBほぼ確実, 1つではDLB疑い)
 - a. 注意や覚醒レベルの顕著な変動を伴う動揺性の認知機能
 - b. 典型的には具体的で詳細な内容の、繰り返し出現する幻視
 - c. 自然発生の (誘因のない) パーキンソニズム
- (3) 示唆的特徴 (中核的特徴 1つ以上に加え示唆的特徴 1つ以上が存在する場合, DLBほぼ確実. 中核的特徴がないが示唆的特徴が 1つ以上あればDLB疑いとする. 示唆的特徴のみではDLBほぼ確実とは診断できない)
 - a. REM睡眠行動障害 (RBD)
 - b. 顕著な抗精神病薬に対する感受性
 - c. SPECTあるいはPETイメージングによって示される大脳基底核におけるドパミントランスポーター取り込み低下
- (4) 支持的特徴 (通常存在するが診断的特異性は証明されていない)
 - a. 繰り返す転倒・失神
 - b. 一過性で原因不明の意識障害
 - c. 高度の自律神経障害 (起立性低血圧, 尿失禁など)
 - d. 幻視以外の幻覚
 - e. 系統化された妄想
 - f. うつ症状
 - g. CT/MRIで内側側頭葉が比較的保たれる
 - h. 脳血流SPECT/PETで後頭葉にめだつ取り込み低下
 - i. MIBG心筋シンチグラフィで取り込み低下
 - j. 脳波で徐波化及び側頭葉の一過性鋭波
- (5) DLBの診断を支持しない特徴
 - a. 局在性神経徴候や脳画像上明らかな脳血管障害の存在
 - b. 臨床像の一部あるいは全体を説明できる他の身体的あるいは脳疾患の存在
 - c. 高度の認知症の段階になって初めてパーキンソニズムが出現する場合
- (6) 症状の時間的経過
(パーキンソニズムが存在する場合) パーキンソニズム発症前あるいは同時に認知症が生じている場合, DLBと診断する. 認知症を伴うParkinson病 (Parkinson disease dementia : PDD) という用語は, 確固たるParkinson病の経過中に認知症を生じた場合に用いられる. 実用的には, 臨床的に最も適切な用語が用いられるべきであり, Lewy小体病のような包括的用語がしばしば有用である. DLBとPDD間の鑑別が必要な研究では, 認知症の発症がパーキンソニズムの発症後の1年以内の場合をDLBとする "1年ルール" を用いることが推奨される. それ以外の期間を採用した場合, データの蓄積や比較に混乱を生じることが予想される. 臨床病理学的研究や臨床試験を含む, それ以外の研究の場合は, DLBとPDDの両者は, Lewy小体病あるいは α -シヌクレイン異常症のようなカテゴリーによって統合的に捉えることが可能である.

の発現順序, 剖検時にみられるLewy小体関連病理の分布等に反映され, LBDの表現型のスペクトラムの拡がりをもたらしている. 興味深いことには, (1) の上行タイプでは腸管神経叢等の末梢自律神経系から, (2) の扁桃核経路では嗅球から中枢方向への進展が推測されている. Lewy小体関連の α -シヌクレイン異常蓄積が神経経路に沿って伝播しようとする報告等から, α -シヌクレインパチーはプリオン類似のメカニズムにより神経系内を進展していくことが示唆され⁹⁾, これらの経路は消化管自律神経系や嗅神経系から

の α -シヌクレイン異常凝集の波及・伝播を示している可能性がある.

MSAの一部において全般的認知機能および遂行機能の低下がみられることが報告されている¹⁰⁾.

3. Lewy小体型認知症の臨床

DLBは進行性認知障害を中心に, 認知機能の変動, パーキンソニズム, 繰り返す具体的な幻視, うつ症状, 妄想, アパシーなどの精神症状,

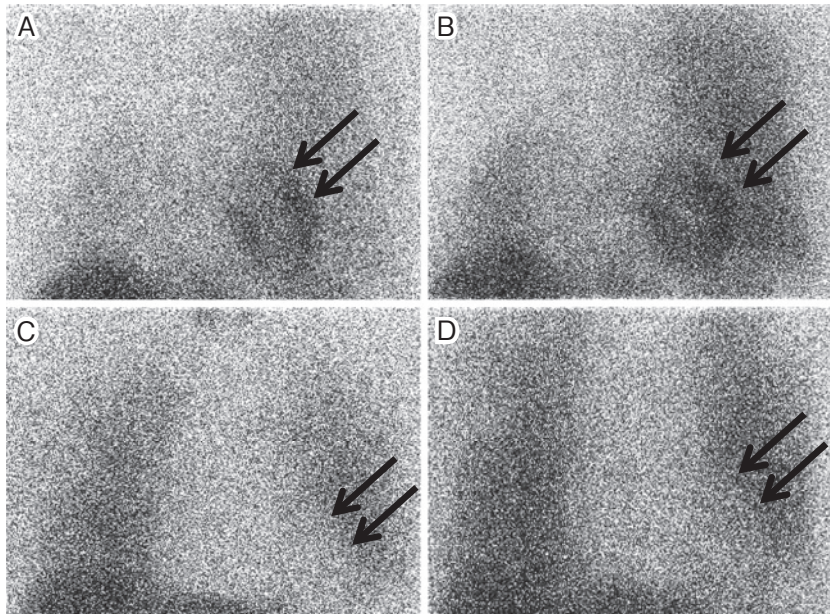


図4. Alzheimer病 (AD) (A, B) とLewy小体型認知症 (DLB) (C, D) の¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ。AD患者では、正常に集積を示すが (A, B), DLB患者では初期像, 後期像ともにMIBGの心筋への集積を認めない(C, D)。 (A: AD患者の初期像, B: AD患者の後期像, C: DLB患者の初期像, D: DLB患者の後期像。初期像: ¹²³I-MIBG静注後20分後のplanar正面像, 後期像: ¹²³I-MIBG静注後3時間後のplanar正面像。)

転倒や失神の病歴, レム睡眠行動障害, 抗精神病薬に対する過敏性, 自律神経障害などの特徴を示す。認知障害はAlzheimer病と比較して遂行機能や問題解決能力の低下がめだち, 注意障害, 構成障害, 視空間障害など前頭葉・頭頂葉機能障害に由来する症状が強い。認知症はDLBの中心的な症状ではあるが, 病初期には必ずしも認知症症状は前景に立たず, うつ症状などの精神症状がめだつことがある。

検査では, 血液等の一般検査, 頭部MRI (magnetic resonance imaging) (DLB以外の認知障害や神経精神症候の原因を除外), ¹²³I-MIBG (¹²³I-meta-iodobenzyl guanidine) 心筋シンチグラフィ (MIBG取り込み低下), 脳血流SPECT (single photon emission computed tomography) (後頭葉血流低下), 糖代謝PET (positron emission tomography) (後頭葉代謝低下/保険適応外),

ドパミントランスポーター画像 (線条体ドパミン終末の減少/保険適応外) が含まれる。

現在使われているDLBの臨床診断基準は, 第3回DLB国際ワークショップ(2003)に基づくDLB臨床診断基準改訂版である(表)¹¹⁾。わが国では, 心臓交感神経検査である¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィが診断上の有用性が高い検査法として頻用されている(図4)¹²⁾。認知症を主徴とする神経疾患の中で, 交感神経節後線維の障害を伴う疾患はDLBにほぼ限定されるからである。将来的には, α シヌクレインのイメージングや生化学マーカー等によりLewy関連病変をより直接的に評価できる検査法の確立が期待される。

DLBの治療では, Lewy関連病理そのものを修飾する根本的治療法は現在なく対症療法に限定される。DLBではドパミン系, アセチルコリン系, セロトニン系などの神経システムが障害さ

れやすく、それらに基づく神経精神症候をきたすことから、それらの神経伝達機能を修飾するような薬物が用いられる。認知障害及びBPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia) に対する薬物療法の第1選択は、コリン作動性ニューロンを賦活するコリンエステラーゼ阻害薬である。また、DLBにおいて非薬物療法は重要な役割を担っている。詳細は『認知症疾患治療ガイドライン 2010』¹³⁾を参照されたい。

おわりに— α シヌクレイノパチーの根本的治療法開発に向けて—

α シヌクレイン凝集及びそれによる神経障害を標的とした根本的治療法 (disease-modifying therapy) の研究開発が進行している。前述したように、封入体として蓄積している α シヌクレインの線維ではなく、可溶性のオリゴマーがより毒性が強いことが示され⁷⁾、アミロイド β 蛋白やタウ蛋白と同様に、 α シヌクレインについてもオリゴマー形成を抑制することが治療薬開発の主要な目標となっている。今後、*in vitro*の試験管内モデル、*in vivo*の α シヌクレイノパチーモデル動物においてオリゴマー形成抑制能を有する化合物が選択され、根本的治療薬候補として臨床試験が推進されることになろう。研究の一層の進展を期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に

関連して特に申告なし

文 献

- 1) Bisaglia M, et al: Structural insights on physiological functions and pathological effects of α -synuclein. *FASEB J* 23: 329–340, 2009.
- 2) Polymeropoulos MH, et al: Mutation in the α -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276: 2045–2047, 1997.
- 3) Spillantini MG, et al: α -Synuclein in Lewy bodies. *Nature* 388: 839–840, 1997.
- 4) Singleton AB, et al: α -Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302: 841, 2003.
- 5) Ono K, et al: Cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies patients enhances α -synuclein fibril formation in vitro. *Exp Neurol* 203: 579–583, 2007.
- 6) Hirohata M, et al: Cerebrospinal fluid from patients with multiple system atrophy promotes in vitro α -synuclein fibril formation. *Neurosci Lett* 491: 48–52, 2011.
- 7) Winner B, et al: In vivo demonstration that α -synuclein oligomers are toxic. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 4194–4199, 2011.
- 8) Zaccari J, et al: Patterns and stages of α -synucleinopathy: relevance in a population-based cohort. *Neurology* 70: 1042–1048, 2008.
- 9) Angot E, et al: Are synucleinopathies prion-like disorders? *Lancet Neurol* 9: 1128–1138, 2010.
- 10) Brown RG, et al: Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain* 133: 2382–2393, 2010.
- 11) McKeith IG, et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65: 1863–1872, 2005.
- 12) Yoshita M, et al: Value of ¹²³I-MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology* 66: 1850–1854, 2006.
- 13) 日本神経学会監修：認知症疾患治療ガイドライン 2010. 医学書院, 東京, 2010.