

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 池 村 雅 子

本研究は、都市型在宅高齢者をほぼ代表する、高齢者ブレインバンク連続剖検例を用いて、中枢神経系のレヴィー小体関連病理、アルツハイマー型老年性変化、高齢者タウオパチー病理を網羅的に評価したうえで、①全身剖検における必須検索部位である副腎、②生検による検索が可能である皮膚、③末梢自律神経系の代表と歴史的にされてきた交感神経節の三箇所におけるレヴィー小体関連病理を、レヴィー小体の主要構成成分であるリン酸化 α シヌクレインに対する抗体を用いて検索する事により、レヴィー小体病が全身疾患であるという概念の確立を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 副腎にはパーキンソン病では認知障害の有無にかかわらず全例、レヴィー小体型認知症では高度のアルツハイマー病変やタウ病変を合併する少数例を除き、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体陽性レヴィー小体関連病理が出現し、レヴィー小体病の末梢自律神経系病理検索に副腎が有用であることが示された。副腎は剖検時に通常必ず採取され組織学的に評価される臓器であるため、一般的剖検手技でレヴィー小体病の末梢自律神経系の病理評価が可能だけでなく、これまでの蓄積剖検例の副腎パラフィンブロックを用い、レヴィー小体病の末梢神経病理の再検討が可能であることが明らかとなった。
2. レヴィー小体病では、皮膚に分布する交感神経節後線維にも、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体陽性構造が出現することを、初めて明らかにした。パーキンソン病の発汗障害の原因病巣に関する研究は乏しく、中枢神経系か末梢神経系のどちらが原因かは議論があるが、本研究により、皮膚神経束へのリン酸化 α シヌクレインの沈着による一次的な障害も、一因となっている可能性が示された。皮膚のLewy小体関連病変を認める場合、中枢神経系にLewy小体病変が存在する特異度は100%であるが、感度が低いためそれを高める工夫が必要である。重要な点は、皮膚は生前に検索が可能な部位であり、レヴィー小体病の診断に皮膚生検が用いられる可能性が示された。
3. 交感神経節はレヴィー小体関連病理の好発部位であり、パーキンソン病やレヴィー小体型認知症のみならず、扁桃核亜型を除く黒質変性を伴うが臨床症状の記載がない発症前レヴィー小体病においても全例に、レヴィー小体関連病理が出現する事が明らかとなった。
4. 中枢神経系、交感神経節、副腎、皮膚を総合的に検索する事により、中枢神経系にはレヴィー小体関連病理がないか極軽微であるのに、交感神経節や副腎にレヴィー小体関連病理が明らかに出現する、末梢自律神経系優位例が少数ながら存在する事が明らかとなった。

かとなった。レヴィー小体を伴う自律神経不全症の初期病理を検出した可能性がある。

5. 交感神経節、副腎、皮膚をすべて検索することにより、中枢神経系に高度なアルツハイマー型老年性変化や嗜銀顆粒疾患が存在すると、レヴィー小体関連病理が末梢神経系に広がりにくい傾向を示すことが確認された。特に、上記二病変に合併し、扁桃核優位の病変分布をとる扁桃核亜型において、末梢自律神経系にレヴィー小体関連病理を認める症例はなかった。レヴィー小体病関連 α シヌクレイノパチーは、脳幹・辺縁系をともに侵し、脊髄・新皮質に広がる進展パターンをとる一次性 α シヌクレイノパチーと、扁桃核亜型に代表される二次性 α シヌクレイノパチーに分類されるが、末梢自律神経系、特に副腎を評価する事で、この両者の鑑別が容易に行えることが示された。

以上、本研究は、レヴィー小体病において末梢自律神経系にも高率にレヴィー小体関連病理が広がっている事、全身剖検時必ず検索される副腎を用いてその評価が可能であること、これまで指摘されていなかった皮膚神経束にも病変が及んでいて生検診断の可能性あることを明らかにした。レヴィー小体病が全身疾患であるという概念を確立し、レヴィー小体病の病態解明や、診断法に重要な貢献をなす新知見が提供されており、学位の授与に値するものと考えられる。