
プリオンとプリオン様タンパク質の伝播

Transmission of prion and prion-like protein

金沢大学附属病院神経内科／講師¹⁾

濱口 毅*

金沢大学大学院医学系研究科脳病態医学講座
脳老化・神経病態学（神経内科学）／教授²⁾

山田正仁

はじめに

Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) に代表されるプリオン病は、脳における海綿状変化と異常プリオン蛋白蓄積を特徴とする神経変性疾患である。ウシ海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy: BSE) からヒトへ伝播したと考えられる変異型 CJD やヒト乾燥屍体硬膜移植や成長ホルモン療法、脳外科手術等によって伝播したと考えられる医原性 CJD のように、プリオン病は同種間あるいは異種間で伝播するという特徴を有し、それらはしばしば大きな社会問題となっている¹⁾。プリオン病の伝播は、通常の感染症のように細菌、真菌、ウイルスといった核酸を持つ生物が媒介するのではなく、正常なプリオン蛋白 (PrP^C) とは異なる構造を持つ異常プリオン蛋白 (PrP^{Sc}) が関与していると考えられている²⁾。PrP^{Sc} は PrP^C と全く同じアミノ酸配列を持つが、その立体構造は大きく異なる。PrP^C は α -helixes 構造に富み、 β -sheet 構造をほとんど持たないが、逆に PrP^{Sc} は α -helixes が少なく、 β -sheet 構造を豊富に含んでいる²⁾。この立体構造上の違いにより、PrP^{Sc} は、蛋白分解酵素による分解に抵抗性を示し、アミロイド線維化しやすいといった PrP^C とは異なる特徴を有し²⁾、そのことがプリオン病発症メカニズムに関与していると考えられている。PrP^{Sc} が PrP^C に何らかの理由で接触すると、その PrP^{Sc} を鋳型として PrP^C のフォールディング異常が引き起

こされ PrP^{Sc} に変化していくことによって、PrP^{Sc} は複製・増殖していくと考えられている²⁾。

また、近年、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD)、パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) / Lewy 小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB)、ハンチントン舞踏病 (Huntington's disease)、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) といった他の神経変性疾患においても、プリオン病と同様に特定の蛋白の構造異常あるいはフォールディング異常によって、蛋白がミスフォールディング、即ち立体構造 (コンフォメーション) を変化させて凝集することによって疾患が引き起こされると考えられている (protein conformational disorders)³⁾。さらに、これらの神経変性疾患も、プリオン病と同様に原因となる異常蛋白の伝播が1個体の中枢神経系内のみならず、個体間でも可能であるという実験的報告が増加してきている⁴⁾。本稿では、これらの神経変性疾患の中でも特に、ADに関連するアミロイド β 蛋白 (amyloid β protein: A β) やタウおよびPD/DLBに関連する α -シヌクレインの個体間の伝播について概説する。

1. AD 関連遺伝子変異を導入した遺伝子改変モデルマウスを用いた脳 β アミロイドーシスの個体間伝播の試み

AD は最も頻度の高い神経変性疾患で、その中心的な神経病理学的特徴が A β の脳への沈着である。

1) Tsuyoshi Hamaguchi*, M.D., Ph.D.: Associate professor, Department of Neurology, Kanazawa University Hospital

2) Masahito Yamada, M.D., Ph.D.: Professor, Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

Aβ凝集体に神経毒性があることや、家族性ADの原因遺伝子としてAβの前駆体蛋白 (amyloid precursor protein: APP) やAPPからAβの切り出しにかかわるγセクレターゼの活性部位を構成するpresenilin 1および2が報告されたことにより、AβがAD発症機序の最上流にあるとするAβカスケード仮説が広く受け入れられてきた⁵⁾。

今までに多数のAPP遺伝子あるいはpresenilin 1または2遺伝子の変異を導入した遺伝子改変モデルマウスが作成され、多くのモデルマウスで脳へのAβ沈着が再現されている⁶⁾。1980年、1990年代にもAD脳病理変化の個体間伝播の試みは行われていたが、何れも失敗に終わっていた⁴⁾。しかし、2000年にKaneらは、AD患者脳ホモジネートを3ヶ月齢のAPP遺伝子改変マウス (Tg2576) の脳に注入したところ、何も注入しなかった群や対照症例の脳ホモジネートを注入した群と比較して、5カ月後(8ヶ月齢)に脳実質および脳血管へのAβ沈着が有意に多いことを示し、脳Aβアミロイドーシスが個体から個体への伝播する可能性を初めて報告した⁷⁾。その後、異なるADモデルマウス (APP23, APPS1) でもこの結果が再現された⁸⁾。また、この伝播はAβを注入してからの時間と注入したAβ濃度に依存するこ

と、免疫沈降法にて脳ホモジネートからAβを取り除くとAβの伝播は起こらなくなることから、この伝播にはAβが不可欠であることが示された⁸⁾。その後の研究では、合成Aβから作成したAβ線維を遺伝子改変モデルマウス脳に注入しても脳にAβ沈着を引き起こすことが報告されている^{9, 10)}。さらに、神経病理学的な表現型や沈着したAβの生化学的な特徴は、宿主のADモデルマウスと注入する脳ホモジネートの種類に依存することを示し、このことはプリオン病の表現型がPrP^{Sc}の株の違いに依存していることと類似していた^{8, 11, 12)}。さらに、試験管内の様々な異なった条件下では、電子顕微鏡による形態が異なるAβ線維を作成でき、その異なるAβ線維をADモデルマウスの脳に注入すると、病理学的な脳βアミロイドーシスの特徴が異なっていた¹⁰⁾。また、異なるAPP遺伝子変異を持つ患者剖検脳のホモジネートをADモデルマウスの脳に注入した時にも異なる病理学的特徴を呈していた¹²⁾。これらの報告からは、AβもPrP^{Sc}と同様に株が存在すると考えられている。また、proteinase K (PK) で分解されないAβ線維の不溶性分画やPKで分解される可溶性分画のAβの両方で伝播を引き起こすことが可能であることが示され、伝播を引き起こすAβの形態は1つ

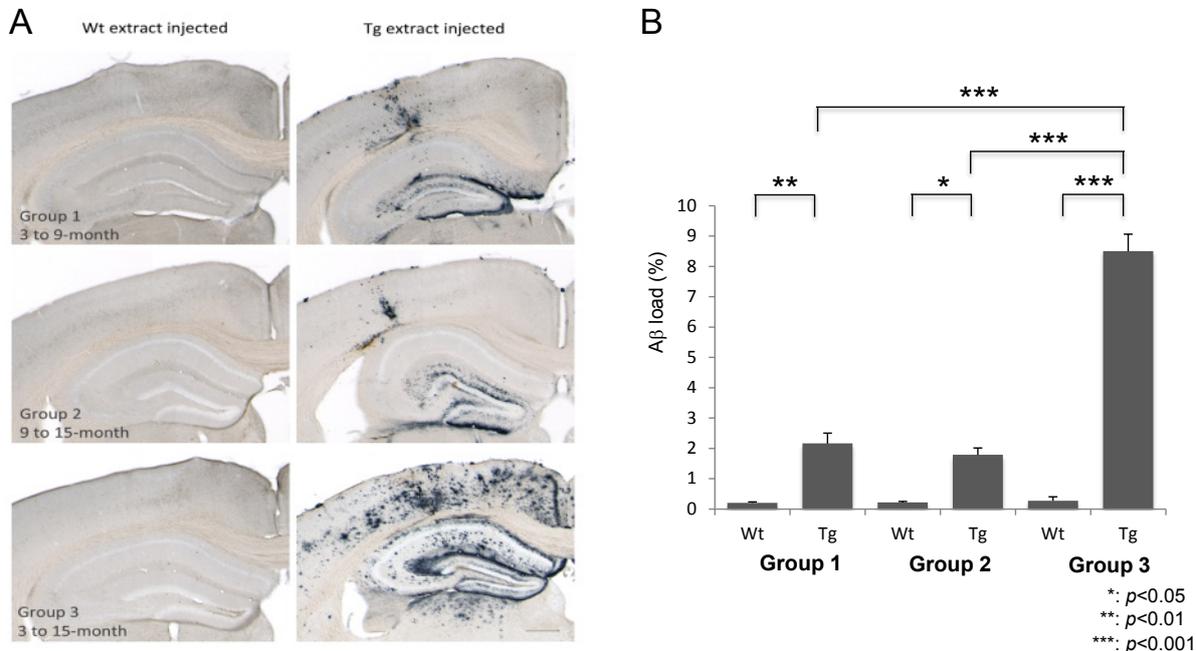


図1 異なる年齢や潜伏期間による脳βアミロイドーシス伝播の違い¹⁷⁾

Group 1とGroup 3は脳ホモジネートを3ヶ月齢で脳へ注入し、Group 2は9ヶ月齢にて注入した。Group 1とGroup 2は6ヶ月後に、Group 3は12ヶ月後に評価を行った。Wtマウス脳ホモジネートを脳に注入した群では、何れのGroupでも脳へのAβ沈着を認めなかった(A, B)。Tgマウス脳ホモジネートを脳に注入した群では、Group 1とGroup 2は脳へのAβ沈着の程度に差は無かったが、Group 3では他の群と比較して有意にAβ沈着の程度が多かった(A, B)。

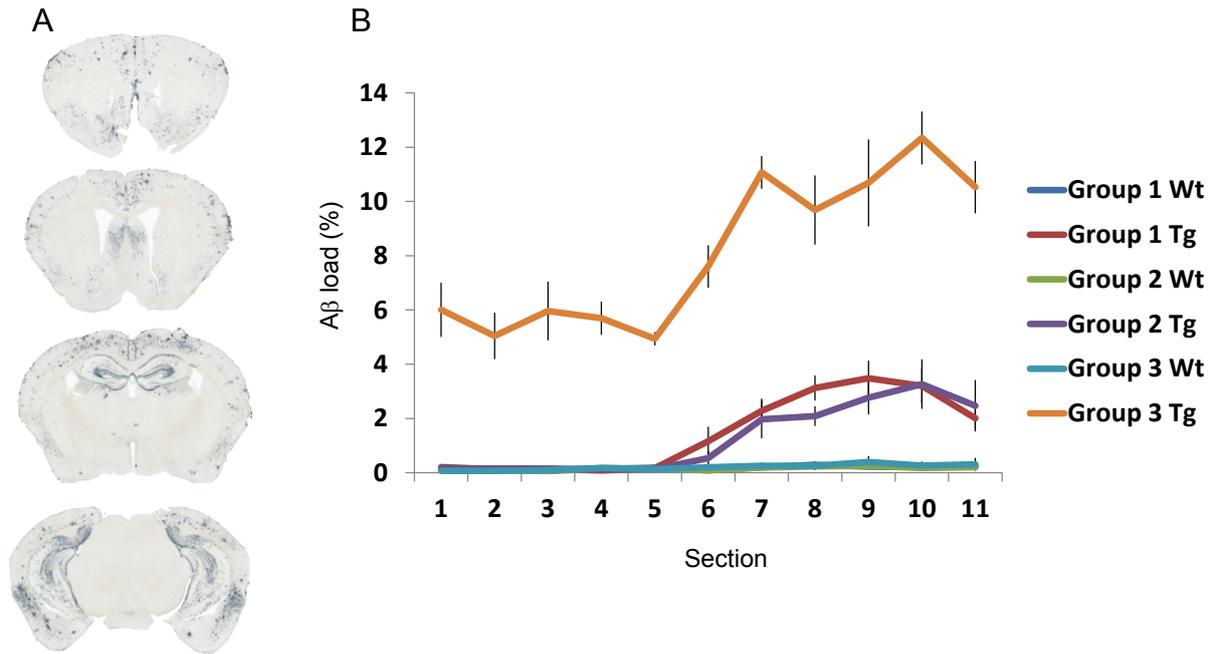


図2 伝播した脳βアミロイドーシスの個体内での広がり¹⁷⁾

A 脳ホモジネートを3ヶ月齢で脳へ注入し、12ヶ月後に評価した (Group 3 Tg)。両側海馬とその上層の皮質に少量 (3.5μl) の脳ホモジネートを注入したところ、12ヶ月後には注入した部位のみだけでなく、海馬および大脳皮質全体にAβ沈着が広がった。B 前頭部より脳を25μmで冠状断に切り、12スライス毎にAβ沈着の程度を評価した。Wtマウスの脳を注入したマウスではほとんどAβ沈着を認めなかった。Tgマウス脳を注入した群を、6ヶ月後に評価した群では海馬とその近傍にAβ沈着が限局しているが (Group 1 Tg, Group 2 Tg)、12ヶ月後に評価した群ではAβ沈着が脳全体に広がっていた (Group 3 Tg)。

ではないことが示された^{4, 13)}。この報告では、不溶性分画のAβを超音波でより小さな可溶性のものに破碎すると伝播の効率が上がることも報告されている^{4, 13)}。

その後、末梢ルートからのAβ脳アミロイドーシスの伝播についての検討が行われ、脳ホモジネートの腹腔内投与にてAβ脳アミロイドーシスが伝播することを報告し、Aβ脳アミロイドーシスもプリオンと同様に末梢からの投与にて伝播しうることが示された^{14, 15)}。これらの報告では、末梢から伝播したAβは、まず血管壁に沈着し、その後脳実質に広がっていったことが報告されている^{14, 15)}。

2. 個体内での脳βアミロイドーシスの拡散

APP23マウスを用いた実験では、嗅内皮質にAβを含む脳ホモジネートを注入すると、3ヶ月後には注入した嗅内皮質へのAβ沈着が始まり、6ヶ月後には注入した局所だけでなく隣接する海馬へもAβ沈着が広がることが示された¹⁶⁾。しかし、APP23マウスでは6-8ヶ月齢で内因性のAβ沈着が始まってしまうため、Aβを含む脳ホモジネートを注入後6ヶ月以上待つて評価することが難しく、それ以上の個体内の進展

を評価することが困難であった。そこで筆者らは、内因性のAβ沈着が13-15ヶ月で始まるAPP遺伝子改変マウスであるR1.40マウスを用いて実験を行った¹⁷⁾。この実験では、海馬とその上層の皮質に微量のAβを含む脳ホモジネートを注入したところ、6ヶ月後には注入した海馬とその上層の皮質にAβ沈着は限局していたが、12ヶ月後にはAβ沈着は脳全体に広がっており、伝播した脳βアミロイドーシスが、個体内で拡散した (図1、図2)¹⁷⁾。更に、異なる年齢のマウスにAβを含む脳ホモジネートを注入し、加齢によって脳βアミロイドーシス伝播が促進されるかを調べたところ、脳へのAβ沈着の程度は、異なる年齢の宿主間でも差はなく、Aβを含む脳ホモジネートが脳内に存在した期間に依存することを示した (図2)¹⁷⁾。

3. 変異のないヒトAPP遺伝子導入マウスを用いた脳βアミロイドーシス個体間伝播の試み

ここまでは、遺伝子変異を導入したマウスを用いた個体間伝播の実験について述べてきたが、最近、遺伝子変異を持たないヒトAPP遺伝子が導入されたマウスでも個体間の伝播が可能であることが示された¹⁸⁾。このマウスでは、自然に脳にAβ沈着を認

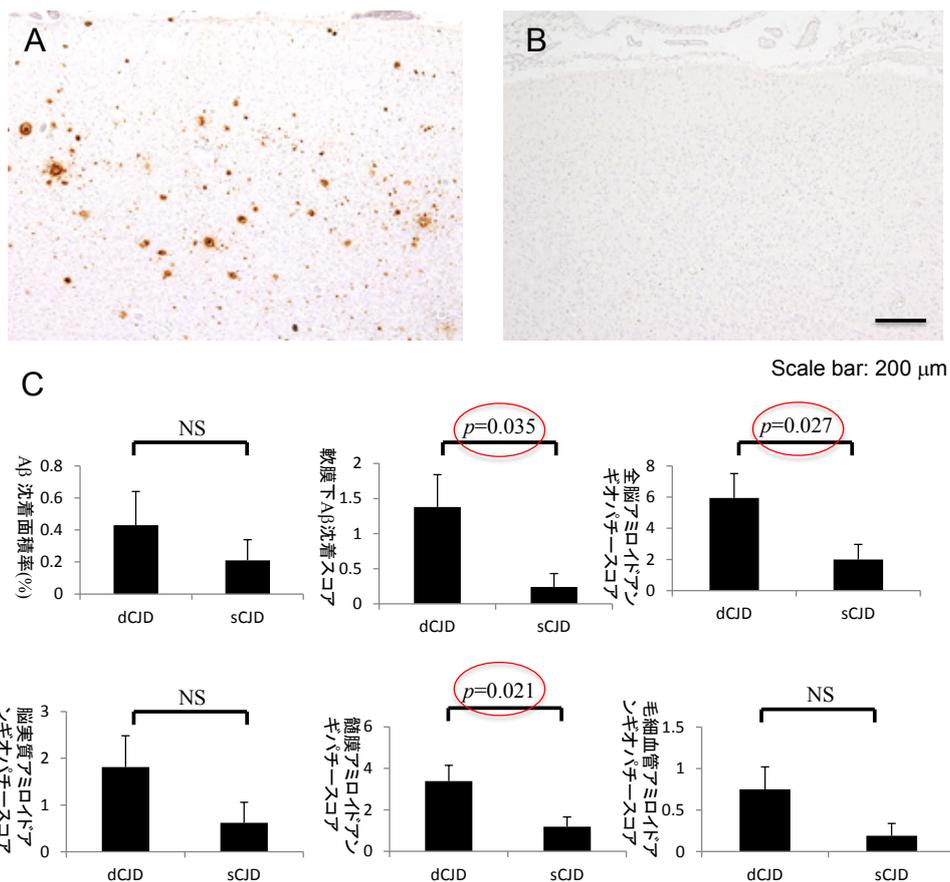


図3 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) と孤発性 CJD の脳βアミロイドーシス²³⁾

A 硬膜移植後 CJD、死亡時 39 歳、男性、脳実質にアミロイドβ蛋白 (amyloid β protein: Aβ) 沈着を認める。
 B 孤発性 CJD、死亡時 35 歳、男性、Aβ沈着を認めない。C 硬膜移植後 CJD (16 例) と孤発性 CJD (21 例) の脳βアミロイドーシスの程度の比較。軟膜下 Aβ沈着スコア、全脳アミロイドアンギオパチースコア、髄膜脳アミロイドアンギオパチースコアは、孤発性 CJD と比較して硬膜移植後 CJD で有意に高かった。

めることはないが、AD 患者の脳ホモジネートを脳内接種すると、接種 285 日後には脳に Aβ 沈着を認めた¹⁸⁾。また、接種 450 日後までは Thioflavin S 陽性の Aβ 沈着ははっきりしないが、585 日後には Thioflavin S 陽性の Aβ 沈着を認めるようになった¹⁸⁾。この報告によって、プリオン病と同様に、脳βアミロイドーシスの個体間伝播には遺伝子変異は必要ないことが示された。

4. マウス以外の動物を用いた脳βアミロイドーシス伝播の試み

これまでマウスを用いた実験について述べてきたが、マウス以外の動物を用いた研究の報告も存在する。1つは人間と同じ霊長類であるマーモセットを用いた研究で、脳内に AD 患者の脳ホモジネートを接種後 3 年 5 ヶ月経過した全てのマーモセットで脳に Aβ 沈着を認めたと報告されている¹⁹⁾。さらに、筆者を含むグループは、APP 遺伝子改変ラットでもマウスと同様

に個体間の伝播が成立することを報告した²⁰⁾。

5. ヒトでの AD の個体間伝播

近年、医原性プリオン病症例の検討で、脳βアミロイドーシスのヒトからヒトへの伝播の可能性が報告されている。成長ホルモン製剤関連 CJD 剖検脳を用いた検討では、8 例の若い症例 (36-51 歳) のうち 4 例で中等から高度の脳実質および脳血管への Aβ 沈着を認め、19 例の若い他のプリオン病症例 (36-51 歳) と比較すると、成長ホルモン製剤関連 CJD 群で有意に Aβ 沈着が高度であった²¹⁾。また、7 例の硬膜移植後 CJD (28-63 歳) のうち 5 例で脳実質および脳血管への Aβ 沈着を認め、その頻度は孤発性 CJD と比較して有意に高頻度であった²²⁾。わが国の硬膜移植後 CJD 剖検脳を用いた検討でも、硬膜移植後 CJD 症例は孤発性 CJD 症例に比べて髄膜 CAA や軟膜下 Aβ 沈着の程度が高度で (図 3)、その程度は硬膜移植から死亡までの期間と正の相関があり、移植

硬膜が脳の表面に置かれたことによって脳の表面から A β 沈着が広がったと推測した²³⁾。更に、高齢者 84 例 (年齢の中間値 84.9 歳) の硬膜を免疫染色したところ、13% の症例で硬膜に A β 沈着を認めていたことが報告された²⁴⁾。これらの報告は、医療行為によって脳 β アミロイドーシスが伝播した可能性を示しており、今後もより多数例での検討が必要である。

6. タウの個体間伝播

タウは神経細胞に存在する微小管結合蛋白で、AD の病理学的特徴の 1 つである神経原線維変化の主要構成成分である。また、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、パーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症、ピック病、ニーマン・ピック病タイプ C といった他の神経変性疾患においても、その異常蓄積が報告されており、それらをまとめてタウオパチーと呼ばれる²⁵⁾。1998 年に常染色体優性遺伝形式を示すパーキンソン症候群を伴う前頭側頭型認知症の原因遺伝子としてタウ遺伝子の点突然変異が報告され、タウ遺伝子変異によって神経変性が引き起こされることが明らかとなった²⁶⁾。それ以降、多くのタウ遺伝子変異による神経変性疾患例が報告され、多くのタウ遺伝子改変動物が作成されている²⁷⁾。

タウについても、ヒトのタウ遺伝子を発現したマウスを用いた研究によって、A β と同様に個体間を伝播することが報告されている^{28,29)}。しかし、我々の硬膜移植後 CJD 剖検脳を用いた検討では、硬膜移植後 CJD 症例 (16 例) および孤発性 CJD 症例 (21 例) の両群でタウ沈着の程度に差は認めなかった²³⁾。更に別の研究でも、28 歳と 33 歳の硬膜移植後 CJD では、脳実質および血管に著明な A β 沈着を認めていたが、タウ蛋白の沈着は認めていなかったと報告されており²⁴⁾、これまでヒトにおいて個体間伝播の可能性が報告されたことはない。まだ検討症例が少なく、今後も更なる検討が必要である。

7. α -シヌクレインの個体間伝播

PD、DLB、多系統萎縮症といった神経変性疾患に共通する特徴として、 α -シヌクレインの神経細胞内への沈着が挙げられ、これらの疾患は α -シヌクレイノパチーと総称される³⁰⁾。A β やタウと同様に、 α -シヌクレインについても遺伝性の PD/DLB 家系に α -シヌクレイン遺伝子の点変異や重複が見つかり³¹⁻³³⁾、 α -シヌクレイン遺伝子変異によって神経変性が引き起こされることが示されている。

α -シヌクレインについては、遺伝子変異を持った

α -シヌクレインを過剰発現したマウスや遺伝子変異を持たない野生型マウスを用いた研究で、A β と同様に個体間を伝播することが報告されている³⁴⁻³⁶⁾。さらに、PD ではドーパミン神経伝達修復を目的とした、胎児のドーパミン神経細胞移植が、ヒトの患者に対して 1987 年から臨床研究が行われている³⁷⁾。この胎児ドーパミン神経細胞移植については、二重盲検試験では明らかな臨床的な改善を証明出来なかったが^{38,39)}、移植 11-16 年後と長期生存した症例の剖検所見にて、移植した胎児神経細胞内に PD の Lewy 小体と同様に α -シヌクレインが沈着していることが報告された⁴⁰⁻⁴²⁾。これらの症例は、 α -シヌクレイノパチーが宿主から移植された細胞へ伝播することを示しており、蛋白コンフォメーション病の発症および伝播の機序という観点で非常に興味深い所見として注目を集めている。

また、Braak らは、ヒトの α -シヌクレイン沈着は、鼻粘膜や食道、胃、十二指腸といった消化管から無髄神経線維を介して中枢神経に広がっていくという仮説を提唱している⁴³⁻⁴⁵⁾。この仮説によると、まだ同定されていない病原物質が鼻粘膜や消化管から生体へ吸収され、それがプリオン蛋白と類似した機序で神経線維を伝播していき、中枢神経まで到達している^{46,47)}。実際に Lewy 小体が PD 患者の嗅球や嗅神経経路、あるいは消化管壁の神経細胞などで確認されている^{44,48-51)}。迷走神経切断術を受けた症例を 20 年以上追跡した疫学研究では、全迷走神経切断術を受けた症例は、選択的迷走神経切断術を受けた症例や迷走神経切断術を受けなかった症例に比べると、PD 発症の危険が有意に低下していた⁵²⁾。この結果は、全迷走神経切断術によって、 α -シヌクレインの無髄神経線維を介した中枢神経への伝播が抑制されている可能性を示しており、注目されている。中枢神経に到達した後は、 α -シヌクレイン沈着は延髄、中脳を上行し、辺縁系から大脳皮質全般に伝播していくという説が提唱されている⁴³⁻⁴⁵⁾。

医療行為と PD 発症の関係については、過去に幾つかの症例対照研究が報告されている。1989 年に報告されたオランダでの症例対照研究では、全身麻酔を伴う外科手術は PD 発症の有意な危険因子では無かったと報告されているが⁵³⁾、その後、子宮摘出術や卵巣摘出術が PD の危険因子であったとする報告もされている^{54,55)}。しかし、女性ホルモンのエストロゲンは動物モデルのドーパミン神経細胞に保護的に働く⁵⁶⁾、若年の閉経は PD の危険が高まる⁵⁴⁾など、女性ホルモンと PD 発症との間の関係を示唆する報

告もあり、これらの症例対照研究の結果から直ちに手術による α -シヌクレイノパチーの伝播を疑うことは出来ない。

おわりに

A β 、タウ、 α -シヌクレインの脳への沈着の個体間伝播について概説した。動物実験では、A β 、タウ、 α -シヌクレインの脳への沈着の個体間伝播が可能であるという報告が積み上げられてきている。プリオン病の教訓から考えると、ADやPDについても医療行為や食品等によるヒトでの伝播の可能性が問題となることが予想できる。最近、脳 β アミロイドーシスについては、ヒトで個体間伝播が起こっている可能性が報告され始めている。今後、詳細な症例検討や疫学研究などを注意深く行っていく必要がある。

文 献

- 1) Johnson RT. Prion diseases. *Lancet Neurol* 2005;4:635-642.
- 2) Poggiolini I, Saverioni D, Parchi P. Prion protein misfolding, strains, and neurotoxicity: an update from studies on Mammalian prions. *Int J Cell Biol* 2013;2013:910314.
- 3) Soto C. Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:49-60.
- 4) Jucker M, Walker LC. Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Annals of neurology* 2011;70:532-540.
- 5) Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002;297:353-356.
- 6) Woodruff-Pak DS. Animal models of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2008;15:507-521.
- 7) Kane MD, Lipinski WJ, Callahan MJ, et al. Evidence for seeding of beta -amyloid by intracerebral infusion of Alzheimer brain extracts in beta -amyloid precursor protein-transgenic mice. *J Neurosci* 2000;20:3606-3611.
- 8) Meyer-Luehmann M, Coomaraswamy J, Bolmont T, et al. Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host. *Science* 2006;313:1781-1784.
- 9) Stohr J, Watts JC, Mensinger ZL, et al. Purified and synthetic Alzheimer's amyloid beta (A β) prions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:11025-11030.
- 10) Stohr J, Condello C, Watts JC, et al. Distinct synthetic A β prion strains producing different amyloid deposits in bigenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:10329-10334.
- 11) Heilbronner G, Eisele YS, Langer F, et al. Seeded strain-like transmission of beta-amyloid morphotypes in APP transgenic mice. *EMBO Rep* 2013;14:1017-1022.
- 12) Watts JC, Condello C, Stohr J, et al. Serial propagation of distinct strains of A β prions from Alzheimer's disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:10323-10328.
- 13) Langer F, Eisele YS, Fritschi SK, Staufenbiel M, Walker LC, Jucker M. Soluble A β seeds are potent inducers of cerebral beta-amyloid deposition. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2011;31:14488-14495.
- 14) Eisele YS, Obermuller U, Heilbronner G, et al. Peripherally Applied A {beta}-Containing Inoculates Induce Cerebral {beta}-Amyloidosis. *Science* 2010.
- 15) Eisele YS, Fritschi SK, Hamaguchi T, et al. Multiple factors contribute to the peripheral induction of cerebral beta-amyloidosis. *J Neurosci* 2014;34:10264-10273.
- 16) Eisele YS, Bolmont T, Heikenwalder M, et al. Induction of cerebral beta-amyloidosis: intracerebral versus systemic A β inoculation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:12926-12931.
- 17) Hamaguchi T, Eisele YS, Varvel NH, Lamb BT, Walker LC, Jucker M. The presence of A β seeds, and not age per se, is critical to the initiation of A β deposition in the brain. *Acta Neuropathol* 2012;123:31-37.
- 18) Morales R, Duran-Aniotz C, Castilla J, Estrada LD, Soto C. De novo induction of amyloid-beta deposition in vivo. *Mol Psychiatry* 2012;17:1347-1353.
- 19) Ridley RM, Baker HF, Windle CP, Cummings RM. Very long term studies of the seeding of beta-amyloidosis in primates. *J Neural Transm* 2006;113:1243-1251.
- 20) Rosen RF, Fritz JJ, Dooyema J, et al. Exogenous seeding of cerebral beta-amyloid deposition in

- betaAPP-transgenic rats. *J Neurochem* 2012;120:660-666.
- 21) Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, et al. Evidence for human transmission of amyloid-beta pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature* 2015;525:247-250.
 - 22) Frontzek K, Lutz MI, Aguzzi A, Kovacs GG, Budka H. Amyloid-beta pathology and cerebral amyloid angiopathy are frequent in iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dural grafting. *Swiss Med Wkly* 2016;146:w14287.
 - 23) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, et al. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial Aβ deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 2016;132:313-315.
 - 24) Kovacs GG, Lutz MI, Ricken G, et al. Dura mater is a potential source of Aβ seeds. *Acta Neuropathol* 2016.
 - 25) Ludolph AC, Kassubek J, Landwehrmeyer BG, et al. Tauopathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options. *Eur J Neurol* 2009;16:297-309.
 - 26) Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998;393:702-705.
 - 27) Denk F, Wade-Martins R. Knock-out and transgenic mouse models of tauopathies. *Neurobiol Aging* 2009;30:1-13.
 - 28) Clavaguera F, Bolmont T, Crowther RA, et al. Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nat Cell Biol* 2009;11:909-913.
 - 29) Iba M, Guo JL, McBride JD, Zhang B, Trojanowski JQ, Lee VM. Synthetic tau fibrils mediate transmission of neurofibrillary tangles in a transgenic mouse model of Alzheimer's-like tauopathy. *J Neurosci* 2013;33:1024-1037.
 - 30) Beyer K, Ariza A. Protein aggregation mechanisms in synucleinopathies: commonalities and differences. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:965-974.
 - 31) Kruger R, Kuhn W, Muller T, et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998;18:106-108.
 - 32) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045-2047.
 - 33) Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003;302:841.
 - 34) Luk KC, Kehm V, Carroll J, et al. Pathological alpha-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science* 2012;338:949-953.
 - 35) Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, et al. Prion-like spreading of pathological alpha-synuclein in brain. *Brain* 2013;136:1128-1138.
 - 36) Mougenot AL, Nicot S, Bencsik A, et al. Prion-like acceleration of a synucleinopathy in a transgenic mouse model. *Neurobiol Aging* 2012;33:2225-2228.
 - 37) Bjorklund A, Dunnett SB, Brundin P, et al. Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:437-445.
 - 38) Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;344:710-719.
 - 39) Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;54:403-414.
 - 40) Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 2008;14:504-506.
 - 41) Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Olanow CW, Freeman TB. Transplanted dopaminergic neurons develop PD pathologic changes: a second case report. *Mov Disord* 2008;23:2303-2306.
 - 42) 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. *Nat Med* 2008;14:501-503.
 - 43) Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and

- clinical stages). *J Neurol* 2002;249 Suppl 3:III/1-5.
- 44) Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- 45) Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318:121-134.
- 46) Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007;33:599-614.
- 47) Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1170:615-622.
- 48) Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006;396:67-72.
- 49) Daniel SE, Hawkes CH. Preliminary diagnosis of Parkinson's disease by olfactory bulb pathology. *Lancet* 1992;340:186.
- 50) Duda JE, Shah U, Arnold SE, Lee VM, Trojanowski JQ. The expression of alpha-, beta-, and gamma-synucleins in olfactory mucosa from patients with and without neurodegenerative diseases. *Exp Neurol* 1999;160:515-522.
- 51) Ubeda-Banon I, Saiz-Sanchez D, de la Rosa-Prieto C, Argandona-Palacios L, Garcia-Munozguren S, Martinez-Marcos A. alpha-Synucleinopathy in the human olfactory system in Parkinson's disease: involvement of calcium-binding protein- and substance P-positive cells. *Acta Neuropathol* 2010;119:723-735.
- 52) Svensson E, Horvath-Puho E, Thomsen RW, et al. Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2015;78:522-529.
- 53) Hofman A, Collette HJ, Bartelds AI. Incidence and risk factors of Parkinson's disease in The Netherlands. *Neuroepidemiology* 1989;8:296-299.
- 54) Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, et al. Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Mov Disord* 2001;16:830-837.
- 55) Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2008;70:200-209.
- 56) Gillies GE, Murray HE, Dexter D, McArthur S. Sex dimorphisms in the neuroprotective effects of estrogen in an animal model of Parkinson's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;78:513-522.

この論文は、平成30年12月1日(土)第22回中部老年期認知症研究会で発表された内容です。