

退官記念講演  
**James Parkinsonの末裔**

山 村 安 弘

広島大学医学部保健学科 地域・老人看護学教授

平成14年3月15日

(於：広島大学医学部第5講義室)



### 山村 安弘 教授 略歴

昭和14年生	
昭和38年	名古屋大学医学部卒業
昭和38年	名古屋大学医学部附属病院にて実地修練
昭和39年	名古屋大学大学院入学（内科学第一）
昭和44年	医学博士 学位論文「n-Hexane polyneuropathy」
昭和45年4月	新潟大学脳研究所神経病理学部門にて研究に従事
昭和47年4月	新潟大学助手（脳研究所）
昭和50年－51年	ドイツ連邦共和国 Max-Planck 脳研究所（Frankfurt/M）神経病理部門に出張
昭和51年4月	京都府立医大助手
昭和51年7月	京都府立医大講師（病理学教室）
昭和53年4月	広島大学講師（医学部附属病院）
平成2年8月	広島大学助教授（医学部）
平成7年4月	広島大学教授（医学部保健学科）

学会活動：日本神経学会，日本神経病理学会，日本神経治療学会，日本痴呆学会，日本神経学会，日本自律神経学会の評議員，日本内科学会，World Federation of Neurology, International Federation of Neuropathologyの会員

専門分野：神経学，神経病理学，地域・老人看護学

主要テーマ：常染色体劣性若年発症パーキンソンニズム

著書数9冊，論文数192編

広島大学での25年間、医学科（第三内科）で神経内科学、保健学科では地域老人看護学の教育・研究に携わり、退官を迎えました。神経内科医として私はいろいろ経験しましたが、「日内変動を呈する常染色体劣性若年発症パーキンソン症候群(EPDF)」が中心課題でした。パーキンソン病はアルツハイマー病とならんで最も頻度の高い神経変性疾患であり、病態の解明と治療に多くの研究者が努力してきました。その一人として、私のライフワークとなったEPDFについてお話して、最終講義にしたいと思います。

パーキンソン病。本疾患を最初に記述した James Parkinson は1755年 London 郊外に出生しました。彼が薬剤師・外科医師であった父の跡を継いだのは1784年で、時あたかも海峡を隔てたフランスにおける革命前夜の騒然とした社会情勢が英国にも波及していたためか、政治活動に参加した時期もありましたが、1795年から一転して科学に傾倒していきます。精神病院の改善を訴え、医学教育の近代化を提唱し、化学、地質学、古生物学の分野で革新的な活躍の足跡を残しています。『An Essay on the Shaking Palsy』を出版したのは1817年、63歳でした。彼がこの病気の存在に気付くに至った経緯はあきらかではありませんが、大学での研究ではなくて、日常診療の中で独力でなしとげたことは確かです。そこに著者の卓越した観察力と並はずれた努力がうかがわれます。しかも彼は論文の最後に記しています。

Before concluding these pages, it may be proper to observe once more, that an important object .....is, the leading the attention of those who humanely employ anatomical examination in detecting the causes and nature of diseases, particularly to this malady. By their benevolent labours its real nature may be ascertained, and appropriate models of relief, or even of cure, pointed out.

19世紀初頭、まだ神経病学も神経病理学も芽生えていない時代に病理、病因を解明し、治療法を見つけることを後進に託すこの message には、学問的関心とともに、患者を治したいという彼のあつい思いが込められています。そして彼の期待は末裔に連なる研究者によって果たされてきました。James Parkinson の業績が神経学者に認められたのは没後半世紀余り経た1888年で、Charcotがmaladie de Parkinson として紹介しました。Lewy (1914)は無名質と迷走神経核に封入体 (Lewy 小体) を発見し、Tretiakoff (1919) は黒質細胞の減少を病理として特定し、治療面では Kleemann (1929) がアトロピン治療を開始しました。病態に関する画期的な発見は Sano et al (1959) と Ehringer & Hornykiewicz (1960) による線条体ドパミンの減少の報告でした。この発見を受けて Birkmayer & Hornykiewicz (1961) と Barbeau et al (1962) が開始したレボドパ治療が、治療に新しい時代を開いたのです。

1964年私が院生として入局した名古屋大学第一内科（日比野教授）では、祖父江逸郎先生はじめ優れた神経学者が活発で creative な研究室を作っていました。EPDF の歴史は、'65年に一姉妹を調査する機会を得て、'68年『臨床神経』に報告したことに始まります。'60~'70年代は parkinsonism-dementia complex, SMON, Shy-Drager 症候群、進行性核上性麻痺、線条体黒質変性症、歯状核赤核蒼蒼球ルイ体萎縮症、福山型筋ジストロフィー、瀬川病などが次々と発表され、いま思えば、神経学はまさに時代の風に乗っていました。私の論文は当初は注目されませんでした。その後類似の家系を相次いで経験した私は、新しい疾患であるとの確信を持ちました。

'69年秋、かねて希望していた神経病理研修のために新潟大学脳研究所に移りました。神経病理部門（小宅教授、生田教授）の研修は充実して、神経内科（椿教授）、脳神経外科（植木教授）との交流や内外の研究者の来訪もあり、刺激の多い環境でした。病理の知識は EPDF のイメージを描くのに役立ち、論文作成を楽しいものにしました。こうして'73年「paralysis agitans of early-onset with marked diurnal fluctuation of symptoms」を『Neurology』に発表しました。特徴は、遺伝家族性、若年発症、主徴は睡眠により軽快するパーキンソン症状で、自律神経症状は軽度、痴呆はなく予後良好、抗パーキンソン病薬とくにレボドパが有効、でした。遺伝、若年発症、症状の日内変動から帰結するところは先天性代謝障害です。dopamine 代謝関連の物質の消耗と回復の可逆性過程と進行性の変性過程を反映している、と考えました。

Max-Planck 脳研究所 (Krücke 教授) 留学、京都府立医大病理 (米沢教授) を経て、'78年に広島大学第三内科 (鬼頭教授) に赴任しました。その後12年間は教育と診療に追われて EPDF の研究は凍結状態でしたが、症例蒐集は続けていて、第二内科山本戸教授から紹介していただいた症例が後に遺伝子 Parkin の発見に繋がったのでした。

'90年、瀬川小児神経学クリニックで開かれたシンポジウムで「著明な日内変動を有する遺伝性進行性ジストニア、瀬川病」との対比で EPDF が取り上げられたのを機に、私は EPDF 研究を再開しました。EPDF と瀬川病との相違は明確になりましたが、遺伝的にも病理学的にも異質な疾患を包含する若年性パーキンソン病という名が使用されているのが問題でした。そこで、EPDF の臨床像をより明確にするために、静岡、愛知、岐阜、広島などに点在

する患者を幾度も訪問調査して、その結果を第三内科の郡山先生らと発表しました(表1)。もう一つの課題は病理でしたが、'93年にEPDFの2症例の剖検の機会を得て、第二病理の末広先生と共同で最初の報告を行って、Lewy小体を伴わない黒質神経細胞変性であることを証明し(図1)、EPDFを臨床病理学的な疾患単位として確立しました。

表1 EPDF 臨床像のまとめ

常染色体劣性を示唆する家族歴をもつ家族(72.7%)  
 発症年齢9~42(平均26.1±7.8)歳  
 男性:女性=1:1.7, 性差なし  
 日内変動(睡眠による症状の改善)(95.3%)  
 下肢ジストニアのための歩行障害で発症することが多い(61%)  
 足部(77%)と頸・体幹(25.8%)のジストニア  
 腱反射亢進(92.5%)  
 自律神経症状は軽微にとどまる。  
 痴呆はなく、うつは稀、むしろ high tension の傾向がある。  
 抗パーキンソン薬とくにレボドパが有効  
 薬剤によるジスキネジア, 精神症状が生じやすい。  
 緩徐な進行, 良好な予後

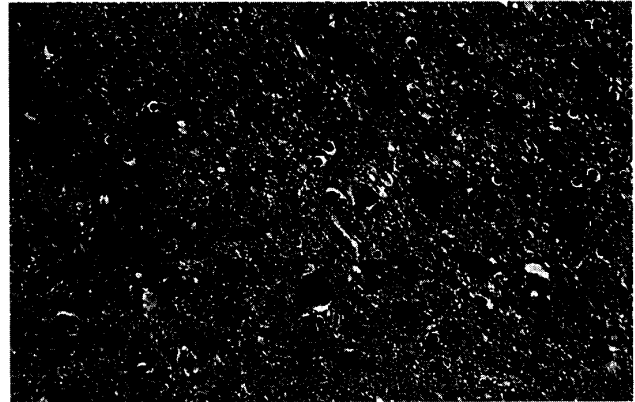


図1 EPDFの病理

黒質緻密部の神経細胞数は減少し、残存するものも小型で、メラニン色素が少ない。レビー小体の形成は認められない。右上方の部分は nucleus parabrachialis pigmentosus.

'80年代後半から幾種類ものパーキンソン病ないしはパーキンソニズム家系が欧米で報告されましたが、多くは優性遺伝でした。EPDFが外国にないのが不思議でしたが、'96年トルコ Hacetepe 大学の Elibol 博士に Vienna の Movement Disorders 学会で逢ったのが縁で Ankala に行き、トルコ人の EPDF 家族を診ました。この時、EPDF が世界に広がったと思いました。

'90年代に入ると神経疾患の遺伝子研究が急速に進みました。'94年に順天堂大学・水野美邦教授との共同研究で遺伝子探索が始まり、'97年遺伝子座が決定されると、世界各地で EPDF の存在が報告されました。そして、'98年には水野教授と慶應大学・清水信義教授によって遺伝子 Parkin が発見されました。院生時代に一人の患者さんとの遭遇に始まった研究が、30年余り後に遺伝子の発見で完結するとは当初は予想もしなかったことでした。分子遺伝学のインパクトに驚嘆しました。

EPDF は遺伝性パーキンソニズムとしては世界で始めて報告され、分子遺伝学に至るまでの全てが日本の科学者によって解明されました。これはわが国の誇るべき業績です。現在 EPDF は PARK2 と称されています。遺伝子が判明した遺伝性パーキンソニズムはこれまでに数種類が知られていますが、PARK2 は広く多民族に存在して最も頻度の高いものです。遺伝子 Parkin は ubiquitin ligase (E3) であることが判明して、その生理機能も解明されつつあり、孤発性パーキンソン病の病態解明に繋がる可能性もあって、最も注目される神経疾患の一つです。神経疾患の研究は遺伝子治療や再生医学を組みこんでさらに発展するでしょうが、臨床神経学は重要ですし、研究から得られた成果を患者さんのために、という考え方は変わらないでしょう。これからの私は、『パーキンソン病患者を支える医療ネット』を作るために努力したいと考えています。

広島大学を去るにあたって私が若い研究者諸君に望むことは、高邁な精神をもって、自分の道を進むことです。「子曰く、人能く道を弘む。道の人を弘むるに非ず」。中国古典の教えることは、ハイテク時代でも、政治、芸術、学問いづれの分野でも真実でしょう。最後になりましたが、これまでにご指導、ご支援を頂いた多くの方々から感謝を申し上げます。皆様のますますのご活躍とご発展を祈念しております。