

受賞対象論文

Ikeda C, Yokota O, Nagao S, Ishizu H, Oshima E, Hasegawa M, Okahisa Y, Terada S, Yamada N : The Relationship Between Development of Neuronal and Astrocytic Tau Pathologies in Subcortical Nuclei and Progression of Argyrophilic Grain Disease. Brain Pathol (2016) 26, 488-505.

池田 智香子

Chikako Ikeda



慈恵病院, 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 精神神経病態学

Zikei Institute of Psychiatry, Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

<プロフィール>

昭和56年生まれ

平成18年3月 岡山大学医学部医学科卒業

平成18年4月 津山中央病院 初期研修医

平成20年4月 岡山赤十字病院 精神神経科 後期研修医

平成21年8月 慈恵病院 精神科

平成23年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学

平成28年9月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了

平成28年10月 慈恵病院 精神科

現在に至る

研究の背景と経緯

嗜銀顆粒病 (argyrophilic grain disease : AGD) は70歳以上の連続剖検例の約10%に認められる高齢者が多い神経変性疾患である¹⁾。辺縁系と新皮質に好発するグレインとも呼ばれる嗜銀顆粒が、その病理診断マーカーである。嗜銀顆粒には神経軸索内の微小管結合蛋白であるタウ蛋白が蓄積する。タウ蛋白はC末端側に存在する微小管結合領域の繰り返しの数により3リピート (3R) タウと4リピート (4R) タウに大別されるが、嗜銀顆粒には4R タウが選択的に蓄積する事が特徴である。

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP) は病理学的に皮質下諸核における神経原線維変化 (NFT) の量と分布に基づいて診断される。また、前頭葉と線条体に好発する tufted astrocyte (TA) と呼ばれる Gallyas 銀染色陽性、タウ陽性アストロサイト病変も PSP に特異的な所見とされる。PSP のこれらの病変には嗜銀顆粒と同様に4R タウが選択的に蓄積する。

AGD と PSP は4R タウが蓄積する点で分子病理学的に類似している。しかし、病理診断の根拠となる病変の形態や臨床像は全く異なるため、異なる疾患単位と考えられている。一方で、PSP に特異的とされる TA を少数認めた AGD 症例や、PSP の様に皮質下諸核に

NFT を有した AGD 症例が過去に報告されてきた²⁻⁴⁾。しかし、今まで AGD において PSP 類似のタウ病理の有無を網羅的に検討した報告はなかった。そこで我々は AGD 例の前頭葉や皮質下諸核におけるタウ病理の出現頻度、分布、形態を明らかにし、これらの病変の形態や出現量を PSP と比較検討する事にした。

まず岡山大学精神科の剖検シリーズから PSP の病理診断基準を満たさない AGD20例を抽出し、前頭葉皮質と皮質下諸核において① AT8 (タウ) 陽性 Gallyas 陽性 TA, ②形態的に TA に類似した AT8 陽性 Gallyas 陰性 アストロサイト封入体 (TA-like astrocytic inclusion : TAI), ③皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration : CBD) の病理である astrocytic plaque の有無を検索した。その結果1例で少数の astrocytic plaque が認められ、この例は以後の検討から除外した。残りの19例中5例 (26.3%) が少数の TA と TAI を、6例 (31.6%) が少数の TAI のみを有していた。この結果を踏まえて本研究では(1) TA や TAI を欠く AGD 群 (8例), (2) TA 又は TAI を有す AGD-TA 群 (11例), (3)病理学的 PSP 群 (9例), (4) 対照群 (20例) の4群を設定した。これら4群間で各解剖学的部位におけるタウ病理の重症度、及び AGD stage との関係と比較検討した。更に AGD 例と PSP 例のタウ病理を免疫染色、共焦点レーザー顕微鏡、タウイムノプロットで検討した。

研究成果の内容

1. AGD, AGD-TA, PSP, 対照各群における NFT の分布

AGD 群と AGD-TA 群で NFT を有する症例の頻度が最も高かったのは黒質で、次いで被殻、淡蒼球、視床下核、動眼神経核、橋核であった。NFT 量を対照群と比較すると AGD 群では淡蒼球と橋核で、AGD-TA 群では前頭葉、線条体、淡蒼球、視床下核、動眼神経核、橋核、下オリーブ核、小脳歯状核で、PSP 群では全ての部位で有意に多かった。

以上の結果から、AGD では皮質下諸核に PSP より量は少ないものの、PSP と同じ分布で NFT が出現しており、これらの NFT は黒質、次いで線条体、淡蒼球、視床下核、動眼神経核、橋核に出現し、更に下オリーブ核と小脳歯状核に形成される可能性が考えられた。

2. TA と TAI の分布と形態・免疫組織化学的特徴

AGD-TA 群における TA は皮質下諸核に NFT をより広範囲に有する例に出現する傾向があった。TA と TAI は共に PSP と同じく被殻、尾状核、前頭葉皮質に好発していた。

更に AGD-TA、PSP 例における TA 及び TAI に対して免疫染色を行い比較した。AT8 単染色において TA を欠く AGD-TA 例では微細なタウ陽性顆粒状構造がアストロサイトの核周囲に均一又は放射状に散在する一方、TA を有する AGD-TA 例では核に近い部位にタウが多く蓄積する傾向を認め、形態的に PSP の TA と類似していた。AT8-Gallyas 銀二重染色では TA と TAI は AGD-TA 例と PSP 例の両方に認められた。これらの TA の嗜銀性の程度は様々であった。

以上の結果から、AGD の一部には PSP と同じ分布でタウ陽性アストロサイト病変が形成される可能性、及び AGD と PSP のタウ陽性アストロサイト病変には形成過程があり、TAI は TA に先行して出現する可能性が示唆された。

3. AGD と AGD-TA 群における AGD stage, Braak NFT stage, 皮質下の NFT 量, 及びタウ陽性アストロサイト病変 (TA/TAI) の関係

まず、AGD 群と AGD-TA 群を一群とし、AGD stage ごとの NFT 及びタウ陽性アストロサイト病変量に関して検討した。その結果、AGD stage の進行と共に皮質下諸核の NFT 及びタウ陽性アストロサイト病変の量は増加し、一部のステージ間で有意差があった(図)。

次に、病変間の相関を Spearman の順位相関係数で検討した。AGD stage と皮質下の NFT 量 (尾状核、被殻、淡蒼球、視床下核、黒質)、AGD stage とタウ陽性アストロサイト病変量 (尾状核、被殻、視床下核)、及び皮質下 NFT 量とタウ陽性アストロサイト病変量 (尾状核、被殻) の間には有意な正の相関を認めた。一方、アルツハイマー病変である Braak NFT stage と他の変量の間には有意な相関を認めなかった。

以上の結果から、形態も解剖学的分布も異なるグレインと皮質下タウ病理の形成には共通の病態が存在する可能性、及びグレイン進行は PSP 病変の出現と高度化に関係する可能性が示唆された。

4. 共焦点レーザー顕微鏡によるタウ陽性アストロサイト病変の観察, 及びタウのウェスタンブロット解析

AT8 と抗 GFAP 抗体を用いた蛍光 2 重染色下にてタウ陽性アストロサイト病変を観察したところ、TA を欠く AGD-TA 例では GFAP 発現が弱くタウとの共存は稀であった。TA を有する AGD-TA 例ではタウは核に近いアストロサイト突起近位部で、PSP 例ではタウは同突起の近位・遠位部の両方で、GFAP としばしば共存していた。AGD 例と AGD-TA 例のウェスタンブロット解析では、4 R タウを代表する 64, 68kDa バンドと PSP に特異的とされる 33kDa バンドを検出した。

研究成果の意義と今後の展開や展望

AGD と PSP は臨床病理学的に異なる疾患であると考えられてきた。しかし、本研究では 2 つの疾患の病態の連続性を、病変の重複頻度、病変の量、及び神経細胞病変とグリア細胞病変の出現順序により、初めて定量的な形で示した。今回の検討では AGD における PSP の病変量は非常に多いわけではないが頻度は高かった。AGD の臨床像は記憶障害や易怒性などの情動障害が中心にこれまで報告されてきたが、運動機能への影響については不明である。一方、PSP は核上性眼球運動障害、易転倒性、頸部や体幹部の固縮等の運動障害が古典的な臨床像とされる。AGD 症例が長期に経過すると PSP 病理が緩徐に形成されるという今回の結果は、AGD の臨床像や自然経過を PSP の特徴である運動障害の視点から見直し、AGD の臨床病理学的概念を再検討する必要性を示している。記憶障害や精神症状から AGD を疑う場合、PSP の症状が経過と共に出現する可能性を考えて眼球運動障害、パーキ

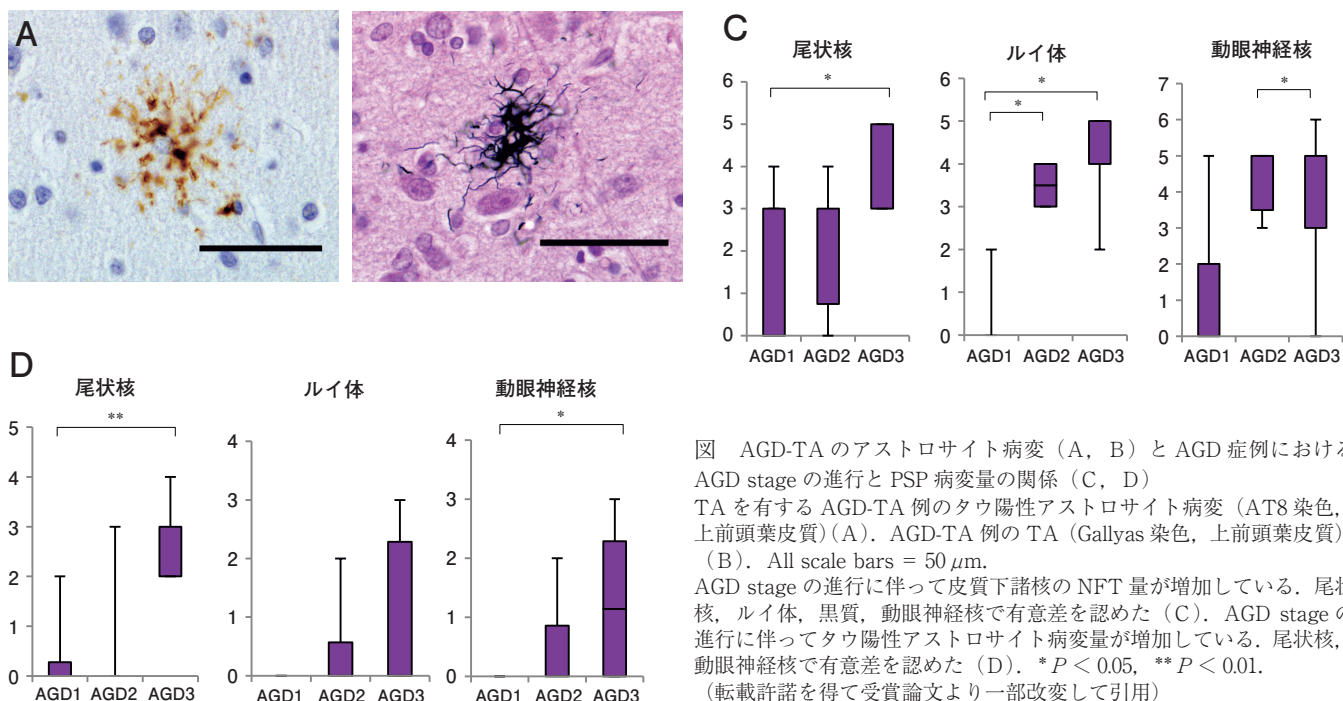


図 AGD-TAのアストロサイト病変 (A, B) と AGD 症例における AGD stage の進行と PSP 病変量の関係 (C, D)
 TA を有する AGD-TA 例のタウ陽性アストロサイト病変 (AT8 染色, 上前頭葉皮質) (A). AGD-TA 例の TA (Gallyas 染色, 上前頭葉皮質) (B). All scale bars = 50 μ m.
 AGD stage の進行に伴って皮質下諸核の NFT 量が増加している. 尾状核, ルイ体, 黒質, 動眼神経核で有意差を認めた (C). AGD stage の進行に伴ってタウ陽性アストロサイト病変量が増加している. 尾状核, 動眼神経核で有意差を認めた (D). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.
 (転載許諾を得て受賞論文より一部改変して引用)

ンソニズム, 錐体路徴候, 易転倒性の出現に注意すべきかもしれない. 本研究では症例の臨床症状の情報少く, 臨床像と病理との関連性について検討しなかった. 今後は AGD の臨床的知見の蓄積が望まれる.

以前より, AGD が AGD と同じく 4R タウが蓄積する PSP や CBD に高頻度に合併する事は報告されてきた. PSP30剖検例の検討では AGD は 26.7% に認められたと報告されており⁵⁾, PSP の約 70% は AGD を有さない症例でも発症する事になる. このため今回の結果と併せると, PSP 病理が形成される状況には, PSP が単独で形成される場合と, AGD を合併している場合には PSP 病理が先行する場合と AGD 病理が先行して PSP 病理が二次的に形成される場合の二つが存在する可能性を示している. 一方, CBD35剖検例の検討では全例が AGD を有していたという報告⁵⁾ から, CBD 症例では経過の早い段階か, あるいは CBD 病理の形成と同時に, AGD が出現する事が考えられる. 更に, 我々の AGD20 例の 25% の症例が Gallyas 陽性タウ陽性の少数の TA を, 30% の症例は Gallyas 陰性タウ陽性の TA 様病変を有していた. しかし, CBD の病理である astrocytic plaque の AGD 例における頻度は 5% (1/20 例) であったという結果から, AGD では PSP 病理は二次的に形成され易いが, CBD 病理の二次的な形成は稀であると考えられた. 以上の知見は, 嗜銀顆粒が二次的に出現する病態は PSP と CBD では異なる

事を示唆しており, CBD に関しても今後更なる剖検シリーズでの確認が必要であると考えられた.

文 献

- 1) Braak H, Braak E : Argyrophilic grain disease : frequency of occurrence in different age categories and neuropathological diagnostic criteria. J Neural Transm (1998) 105, 801-819.
- 2) Santpere G, Ferrer I : Delineation of early changes in cases with progressive supranuclear palsy-like pathology. Astrocytes in striatum are primary targets of tau phosphorylation and GFAP oxidation. Brain Pathol (2009) 19, 177-187.
- 3) Kovacs GG, Molnár K, László L, Ströbel T, Botond G, et al : A peculiar constellation of tau pathology defines a subset of dementia in the elderly. Acta Neuropathol (2011) 122, 205-222.
- 4) Mattila P, Togo T, Dickson DW : The subthalamic nucleus has neurofibrillary tangles in argyrophilic grain disease and advanced Alzheimer's disease. Neurosci Lett (2002) 320, 81-85.
- 5) Tatsumi S, Mimuro M, Iwasaki Y, Takahashi R, Kakita A, et al : Argyrophilic grains are reliable disease-specific features of corticobasal degeneration. J Neuropathol Exp Neurol (2014) 73, 30-38.