

平成10年度

厚生科学研究費補助金研究報告書

長寿科学総合研究事業

脳の老化に関連する疾患の
病態解明に関する研究

主任研究者 小阪憲司（横浜市立大学医学部精神医学教室）
分担研究者 橋詰良夫（愛知医科大学加齢医科学研究所老化形態部門）
池田研二（東京都精神医学総合研究所神経病理研究室）
山田正仁（東京都医科歯科大学医学部神経内科学教室）
石津秀樹（岡山大学医学部精神医学教室）

脳の老化に関連する疾患の病態解明に関する研究

主任研究者 小阪憲司（横浜市立大学医学部精神医学教授）

研究要旨 DLBDの脳辺縁系病変を α -シヌクレイン免疫組織化学で検討した。
ALS-Dの臨床病理診断基準案を作成した。 CBDの病理診断基準案
を作成した。 SD-NFTの海馬病変の検討と病理診断基準案を作成した。
DNTCに伴う血管病変を検討した。

分担研究者

小阪憲司 横浜市立大学医学部精神医学教授
橋詰良夫 愛知医大加齢医科学研究所教授
池田研二 東京都精神医学総合研究所参事
山田正仁 東京医科歯科大学医学部神経内
科学講師
石津秀樹 岡山大学医学部精神医学助手

A. 研究目的

脳の老化と関連した疾患は多様であるが、このうちアルツハイマー型痴呆（ATD）に関する研究は近年急速に進み、また脳血管障害の研究も盛んである。しかし、その他の脳の老化と関連した疾患、とくに非アルツハイマー型変性性痴呆疾患は、重要な疾患が多いにもかかわらず研究が遅れており、これらの疾患についての系統的研究は急を要する課題である。今年度は、非アルツハイマー型変性性痴呆疾患のうち、最も頻度が高くレビー小体型痴呆（DLB）とも呼ばれて世界的に注目されている“びまん性レビー小体病（DLBD）”、前頭側頭型痴呆（FTD）の運動ニューロン型としても注目されている“痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症（ALS-D）”、進行性核上性麻痺（PSP）との関連で注目されている“皮質基底核変性症（CBD）”、生理的老化とアルツハイマー型老年痴呆（SDAT）との関連で注目さ

れている“神経原線維変化型老年痴呆（SD-NFT）”、アルツハイマー病（AD）とピック病とを結ぶ変性性痴呆疾患として注目されている“石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病（DNTC）”と、いずれも本邦の研究者により提唱ないし研究の端緒がつけられ、近年その重要性から世界的に研究が進められている5疾患に焦点を絞り、その病態機序の研究と臨床病理学的診断基準案の作成を試み、最終年度には引き続いてこれらの疾患の病態機序の解明と的確な臨床病理診断を可能にすることを目的とする。

B. 研究方法

- 1) 小阪は、DLBD 14 剖検例の脳辺縁系病変について、抗 α -シヌクレイン、抗ユビキチン、抗タウその他の抗体で免疫染色を行い、抗 α -シヌクレイン抗体と抗ユビキチンないし抗タウ抗体との二重免疫染色を行った。また、脳辺縁系において α -シヌクレインとタウの共存細胞の割合を定量的に検討した。さらに、 α -シヌクレインによる免疫電顕を行った。
- 2) 橋詰は、臨床・病理診断ともALS-Dであった12例と臨床診断は異なるが病理診断はALS-Dであった2例

の計14剖検例から中核となる診断的特徴を要約し、臨床病理診断基準案を作成した。鑑別診断として臨床診断はALS-Dだが病理診断が異なっていた症例も検討した。

- 3) 池田は、病理診断が確定したCBD8例、進行性核上性麻痺10例、ピック病10例の計28剖検例について、病理診断に有用とされるすべての項目を検索し、点数化した上で統計処理し、有意性の高い項目から3段階に分け、CBDの病理診断基準案を作成した。
- 4) 山田は、SD-NFT5例、SDAT5例、正常対照5例の計15剖検例の海馬領域について、抗シナプトフィジン、抗GFAP、抗Ki-M1P抗体で免疫染色を行った。また、SD-NFT2例についてタウ遺伝子の検索を行った。さらに、自験例と文献例からSD-NFTの病理診断基準案を作成した。
- 5) 石津は、DNTC4剖検例について、前頭・側頭葉の深部白質の血管病変について、血管壁の肥厚率を正常対照と比較検討し、抗タウ、抗A β などの抗体による免疫染色により血管に関連する異常構造物の検討を行った。また血管病変の電顕観察も行った。

C. 研究結果

- 1) DLBDのperforant pathwayの海馬内線維路の変性終末であるユビキチン陽性顆粒状構造物(UPG)、ユビキチン陽性神経突起(UPN)、スフェロイドは、いずれも α -シヌクレイン陽性であり、免疫電顕でもLBと同様のgranulofilamentous componentsを含んでいた。大脳辺縁系においては α -シヌクレイ

ンとタウが同一細胞内に高い共存率を示し、免疫電顕では、 α -シヌクレイン陽性物質とpaired helical filaments (PHF)とは連続性がなく、 α -シヌクレインとタウの混在細胞ではPHFの大線維束の間に α -シヌクレイン陽性のnon-filamentous componentsが認められた。

- 2) ALS-Dの典型例から抽出された臨床病理所見の特徴と鑑別例からの除外事項に基づいて、ALS-Dの診断基準案が作成された。臨床症候としては、孤発性、初老期主体の発症、初発症状は精神症状と運動ニューロン障害、緩徐進行性の経過、2~3年の罹病期間、などの他、精神症状として性格変化、脱抑制的行動、自発語の減少など、前頭葉徴候として保続、滞続言語など、痴呆の程度は軽度から中等度、球麻痺と上肢優位の低位運動ニューロン障害、検査所見の特徴などが示された。病理学的所見としては、肉眼的所見として前頭・側頭葉前方部の軽度の萎縮、組織学的所見として萎縮部に強い皮質II-III層の海綿状態を伴う神経細胞の脱落とグリオーシス、ALSと同質の運動ニューロン系変性、などの特徴、ユビキチン陽性神経細胞内封入体の存在などが示された。

- 3) 大脳皮質および皮質下核の各部位において、スクリーニングとして大脳皮質に非特異的変性がみられるか、皮質下核の少なくとも2カ所に変性がみられる場合、第2段階に進む。ここでは、A. CBDに特異性の高い項目としてastrocytic plaquesが存在する。ガリヤス法で多数のpretangleがみられ、NFTとの間に乖離がある。coiled bodiesを伴う大量のargyr

ophilic threadsが存在する。B. Aに次いで診断に有用な項目。C. 診断を支持する項目、が上げられ、Definite CBD, Probable CBD, Possible CBDの判定基準が定められた。

- 4) SD-NFTでは海馬領域にシナプトフィジン陽性シナプス密度の低下、GFAP陽性アストロサイトの増生がみられたがSDATと比較し軽度であった。Ki-M1P陽性ミクログリアの増加がみられたが、老人斑への集簇像はなかった。検索したタウ遺伝子の配列に変異、多型を認めなかった。病理診断基準案として、NFTの特異的分布と老人斑の欠如、他の痴呆性疾患、特にNFTの出現を特徴とする疾患の除外、を骨子として作成した。
- 5) DNTC 4例のうち3例で40%前後の血管の狭窄がみられ血管壁の肥厚・線維化が認められた。血管に関連した構造物ではタウ陽性の変性突起様構造物を含む老人斑様構造物が観察され、これらは海馬、前頭・側頭葉の皮髄境界から白質に多くみられた。超微形態では、2種類の線維構造が観察され、一つは密な線維が束状になり、ここにはタウ陽性で周期的狭窄のある線維構造が観察された。

D. 考察

- 1) perforant pathwayの海馬内線維路の変性終末であるユビキチン陽性構造物はいずれもLBと同様 α -シヌクレイン陽性で、超微形態的にもLBと共通の構成成分を有していることが示された。perforant pathwayの起始細胞である嗅内野皮質のLBは少数であり、 α -シヌクレインは軸索流の障害による“dying back

変性”によって、軸索末端からニューロフィラメント等に蓄積するものと考えられた。一方、DLBDの脳辺縁系ではLBとNFTとが同一神経細胞内にしばしば共存するが、超微形態的に両者は連続性を持たず、 α -シヌクレイン陽性non-filamentous componentsはLB形成の初期段階を示していると考えられた。

- 2) ALS-Dの臨床病理像は均質であるが、錐体路変性のスペクトラムは従来考えられていたものより広く、ALSと同様ALS-Dでも広範型と限局型の運動ニューロン変性の相違が存在すること、広範型を示す非典型例では高度な大脳皮質病変を示し、脊髄病変との間に相関がみられること、が示された。鑑別疾患として、ALS、錐体路変性を伴うピック病、ALSと合併するアルツハイマー病、argyrophilic grain dementia、進行性核上性麻痺、大脳基底核変性症、びまん性レビー小体病、があり、運動ニューロン疾患を伴う前頭側頭葉型痴呆はALS-Dと同一疾患をみていると考えられる。
- 3) 診断基準案でピックアップした項目は、組織変性に関する項目とタウ陽性を示す細胞病理所見に関する項目に分けられる。前者には、大脳皮質、とくに中心回近傍～前頭葉の左右差ある萎縮、黒質・淡蒼球を含む皮質下神経核の変性があり、後者には、ballooned neurons, astrocytic plaques, argyrophilic threads, coiled bodies, pretanglesが報告されている。これらに統計学的操作を加えた結果は、細胞病理所見がより特異性が高いA項目で、組織変性所見は特異性が低くB項目であ

った。

4) SD-NFTの海馬領域にはSDATと比較して有意に高密度にNFTが存在するが、本研究でシナプトフィジン陽性シナプス密度の低下やグリアの反応がSDATより軽いことが示された。また、SD-NFTではSDATと比較して海馬領域の萎縮が比較的軽く、これらはSD-NFTでは海馬領域でNFTがSDATより高密度に存在するにもかかわらず、神経ネットワークの破壊が軽いことを示している。病理診断基準案では、他の痴呆性疾患との鑑別は容易であるが、痴呆の有無が問題となる境界領域の高齢者脳のNFT病変との定量的差異が問題となる。SD-NFTは脳の加齢過程が加速された病態である可能性があるため、両者は連続した病変形成過程をみている可能性がある。

5) DNTCの血管病変が単なる合併であるのか病変の一部であるのかはDNTCの診断と病態の研究において重要である。今回の研究で髄鞘の淡明化に血管病変は関与せず、皮質病変による二次性変化であると考えられること、DNTCでは正常加齢変化と比較して動脈硬化を起こしやすいこと示唆された。老人斑様構造物はその意義は不明であるが、血管に関連した構造物であると考えられ、病理診断上のマーカーになると思われる。

E. 結論

非アルツハイマー型変性性痴呆疾患のうち、今回の研究で扱った5疾患はその頻度や特徴的病態の点でとくに重要な疾患といえる。今回の研究で、DLBDのperforant pathwayの海馬内線維末端は α -シヌクレイン陽性でLBと同様の構造物を含んでおり、大脳辺縁系ではLBとNFTとが同一細胞内に高頻度に共存していた。ALS-Dの臨床病理学的特徴と疾患のスペクトラムを明らかにし、臨床病理診断基準案が作成された。また鑑別を要すべき疾

患が上げられた。CBDの病理診断基準案を作成し、この際、診断に有用とされるすべての病理項目について点数化し、統計学的に判定した。SD-NFTの海馬領域にはシナプス密度の低下やアストロサイトの増生、ミクログリアの活性化がみられるが、SDATと比較して軽度であった。さらに、病理学的診断基準案が作成された。DNTCの血管には線維化と肥厚がみられ、血管に関連して老人斑様構造物が観察された。

びまん性レビー小体病における大脳辺縁系病変の α -シヌクレイン免疫組織化学的検討

分担研究者 小阪憲司 (横浜市立大学医学部精神医学教授)

研究協力者 井関栄三 (横浜市立大学医学部精神医学助教授)

研究要旨 びまん性レビー小体病 (DLBD) の大脳辺縁系病変を α -シヌクレイン免疫組織化学を用いて検討し、DLBDのperforant pathwayの海馬内線維末端の変性部位は α -シヌクレイン陽性であり、超微形態的にもレビー小体と同様の構造物を含んでいること、DLBDの大脳辺縁系ではレビー小体と神経原線維変化とが同一細胞内に高頻度に共存し、超微形態的に両者の構成成分は連続性をもたないことを示した。

キーワード : びまん性レビー小体病、レビー小体、perforant pathway、大脳辺縁系、 α -シヌクレイン

A. 研究目的

びまん性レビー小体病 (diffuse Lewy body disease: DLBD) は、パーキンソン症候群とともに記憶障害を主症状とし、大脳辺縁系におけるレビー小体 (LB) の出現を形態的特徴とする変性性痴呆疾患であり、DLBDの病態機序の解明にとって海馬を中心とする大脳辺縁系の神経病理学的検討は重要である。LBおよび関連構造物の生成機序はこれまでユビキチンやリン酸化ニューロフィラメントの免疫組織化学により検討されてきたが、最近アルツハイマー病 amyloid の non-A β component の前駆体 (NACP) と同一蛋白である α -シヌクレインがLBおよび関連構造物のより特異的な構成成分であることが示された。

今回の研究の目的は、DLBDの剖検例を用いて、嗅内野皮質から海馬に投射し記憶障害と密接に関連するperforant pathwayの海馬内線維路の変性を α -シヌクレイン免疫組織化学を用いて検討すること、またLBと神経原線維変化 (NFT) とが同一神経細胞内に共存することは稀とされているが、DLBDの大脳辺縁系は両者に共通する好発部位であることか

ら、 α -シヌクレインとタウの二重免疫組織化学を用いて大脳辺縁系におけるLBとNFTの同一細胞内の共存の有無を検討した。

B. 研究方法

対象はDLBD 14剖検例(通常型12例、純粋型2例)である。海馬と扁桃核を含む側頭葉の4%PFA固定8ミクロン厚パラフィン切片上で、通常の中樞神経系の病理染色に加えて、抗 α -シヌクレイン (MDV2)、抗ユビキチン (MAB1510)、抗タウ (Human tau)、抗リン酸化ニューロフィラメント (SMI31)、および抗A β 、抗GFAP、抗HLA-DR抗体を用いたABC法による免疫染色を行い、DABで発色した。さらに、抗 α -シヌクレイン抗体と抗ユビキチンないし抗タウ抗体との二重免疫染色を行い、それぞれDABとfast blueで発色した。また、大脳辺縁系の各部位において α -シヌクレイン陽性細胞、タウ陽性細胞および両者の共存細胞の数を定量的に評価し、共存細胞の割合を%で表した。また、側頭葉組織の40ミクロン厚ピラトーム切片を用いて、 α -シヌクレインのABC法による免疫染色を行いDABで発色し、後固定後エボンに包埋し、電顕

で観察した。

C. 研究結果

DLBDの海馬では抗HLA-DRおよび抗GFAP抗体により二つの海馬内線維路の変性が示され、一つは海馬支脚を貫通し歯状回に終わり、他方は海馬支脚を貫通せずCA2-4および鉤支脚に終わるが、DLBDでは後者の変性がより顕著であった。海馬のユビキチン陽性構造物はユビキチン陽性顆粒状構造物(UPG)、ユビキチン陽性神経突起(UPN)、スフェロイド、LBおよびNFTよりなる。抗 α -シヌクレインと抗ユビキチン抗体による二重免疫染色では、LBとスフェロイドの全て、UPGとUPNの多数が α -シヌクレイン陽性であり、NFTは陰性であった。これらの α -シヌクレイン陽性構造物は一部のみが磷酸化ニューロフィラメント陽性であり、NFTのみがタウ陽性であった。LBは主にCA2-4や鉤および嗅内野皮質にみられ、スフェロイドはCA2-4やstratum lacunosum-moleculareに分布し、UPGおよびUPNはCA2-4および鉤支脚に認められた。 α -シヌクレイン免疫電顕では、LBは径10-20nmのgranulo-filamentousないし径50nmのvesiculo-tubular componentsの集合よりなっていた。UPGおよびUPNは同様のcomponentsを含んでおり、UPGはしばしばUPNに連続し、synaptic vesiclesを伴っていた。スフェロイドはLBに類似したgranulo-filamentous componentsで満たされていた。

また、DLBDの海馬を含む大脳辺縁系には α -シヌクレイン陽性のLBが多数分布しており、 α -シヌクレインとタウの共存細胞の割合は純粋型2例では扁桃核と嗅内野皮質を除いてほとんどゼロであったが、通常型のうち10例では扁桃核、CA2-3、嗅内野皮質、島回などの大脳

辺縁系で高い共存率を示した。残る2例は連合野にも多数のNFTを有する非定型例で、同部でも比較的高い共存率を示した。共存細胞は多くは同一細胞内で α -シヌクレインとタウの混在した形態を示したが、嗅内野皮質では成熟したLBの周囲をタウ陽性物質が囲んでいる像もみられた。 α -シヌクレイン免疫電顕では、 α -シヌクレイン陽性物質と α -シヌクレイン陰性paired helical filaments(PHF)は異なる細胞内局在を示した。成熟したLBは前述したgranulo-filamentousないしvesiculo-tubular componentsの密な集合よりなり、PHFの小線維束がLBの周囲にみられるがLB内部には認められなかった。未熟なLBは α -シヌクレイン陽性のgranular or amorphous componentsよりなっており、周囲にはPHFの小線維束が認められ、LBの中にもPHFが散在性に認められた。 α -シヌクレインとタウ陽性物質の混在した細胞ではPHFの大線維束の間に α -シヌクレイン陽性のamorphous or ribosome-like componentsがみられ、filamentous componentsは認められなかった。

D. 考察

今回の研究で、perforant pathwayの海馬内線維路は、DLBDではアルツハイマー病と異なり非貫通路が貫通路より顕著に変性することが確認された。しかし、二つの海馬内線維路の変性終末であるユビキチン陽性構造物はいずれもLBと同様 α -シヌクレイン陽性で、超微形態的にもLBと共通の構成成分を有していることが示された。perforant pathwayの起始細胞である嗅内野皮質神経細胞のLBは少数であり、 α -シヌクレインは軸索流の障害による“dying back”変性過程によって、軸索末端からニューロフィラメ

ント等に蓄積するものと考えられた¹⁾。

一方、DLBDの脳辺縁系ではLBとNFTとが同一神経細胞内にしばしば共存することが示された。しかし、超微形態的に α -シヌクレイン陽性物質とPHFとは連続性を持たず、 α -シヌクレイン陽性non-filamentous componentsはLB形成の初期段階を示していると考えられた²⁾。

E. 結論

今回の研究で、 α -シヌクレイン免疫組織化学を用いて、DLBDの脳辺縁系病変を検討した結果、perforant pathwayの変性と海馬内LB関連構造物の生成とが密接に関連していること、脳辺縁系ではLBとNFTとが高頻度に共存しているが、これらの細胞骨格異常の間に形態的連続性はみられないことを示した。今後、LBの形成機序についての研究を進めるにあたって、 α -シヌクレイン免疫組織化学は有用な手段となることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iseki E, Marui W, Kosaka K, et al: Degenerative terminals of the perforant pathway are human α -synuclein-immunoreactive in the hippocampus of diffuse Lewy body disease. *Neurosci Lett*, 258, 81-84, 1998
- 2) Iseki E, Marui W, Kosaka K, et al: Frequent coexistence of Lewy bodies and neurofibrillary tangle

s in the same neurons of patients with diffuse Lewy body disease. *Neurosci Lett*, 1999 (in press)

- 3) Iseki E, Li F, Kosaka K, et al: Ubiquitin-immunohistochemical investigation of atypical Pick's disease without Pick bodies. *J Neurol Sci*, 159, 194-201, 1998
- 4) Li F, Iseki E, Kosaka K, et al: Regional quantitative analysis of tau-positive neurons in progressive supranuclear palsy: comparison with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, 159, 73-81, 1998
- 5) Li F, Iseki E, Kosaka K, et al: Immunohistochemical and immunoelectron microscopic investigation of tau-positive neurons lacking tangle-formation in progressive supranuclear palsy. *Biomed Res*, 19, 145-149, 1998
- 6) Odawara T, Iseki E, Kosaka K, et al: Heparan sulfate proteoglycans recognize host Pick bodies. *Ne*

urosci Lett, 242, 120-122, 1998

- 7) 井関栄三、小阪憲司：びまん性レビー小体病の海馬病変。脳と神経、50, 907-912, 1998
2. 学会発表
- 8) 角田貞治、井関栄三、小阪憲司他、前頭側頭葉の萎縮を伴う純粋型びまん性レビー小体病の一部検例、第39回日本神経病理学会、1998
- 9) 李鋒、井関栄三、小阪憲司他、進行性核上性麻痺における線維形成を欠くタウ陽性神経細胞の免疫組織化学と免疫電顕による検討、第39回日本神経病理学会、1998
- 10) 加藤雅紀、井関栄三、小阪憲司他、家族性大脳石灰化症の一部検例、第39回日本神経病理学会、1998
- 11) 日野博昭、井関栄三、小阪憲司他、進行性痴呆を呈した脳アミロイドアンギオパチー症、第39回日本神経病理学会、1998
- 12) 金井晶子、井関栄三、小阪憲司他、錐体路変性を伴う非定型ピック病の一部検例、第39回日本神経病理学会、1998
- 13) 井関栄三、李鋒、小阪憲司他、嗜銀球を欠く非定型的ピック病の前頭側頭型痴呆での位置づけ、第39回日本神経病理学会、1998
- 14) 高橋恵、井関栄三、小阪憲司他、アルツハイマー型痴呆およびびまん性レビー小体病脳におけるcdk5の局在、第17回日本地方学会、1998

その他、省略

痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS-D)の 臨床病理学的診断基準(案)と問題

橋詰良夫(愛知医科大学加齢医科学研究所教授)
吉田眞理(愛知医科大学加齢医科学研究所助手)

研究要旨 非アルツハイマー型痴呆のひとつである痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症の臨床病理学的特徴と疾患のスペクトラムを明らかにし、臨床病理学的診断基準案を作成した。鑑別が問題となる疾患として広範な変性を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS)、原発性側索硬化症、argyrophilic grain dementia、Alzheimer病とALSの合併、Pick病、皮質基底核萎縮症など多彩な疾患が存在する事を示した。

キーワード: 非アルツハイマー型痴呆、痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症
前頭葉側頭葉萎縮、ubiquitin陽性神経細胞内封入体

A. 研究目的

非アルツハイマー型痴呆のひとつである痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALS-D)の臨床病理学的特徴と疾患のスペクトラムを明らかにし、臨床病理学的診断基準案を作成することを目的とした。

B. 研究方法

1. 臨床的にも病理学的にもALS-Dと確定された自験剖検例12例から中核となる診断的特徴を要約する。ALS-Dの疾患のスペクトラムを考える上で問題となる症例として、臨床診断はALS-Dではないが、病理学的にはALS-Dと診断された2例を、ALS-Dの非定型例として加えた合計14剖検例から臨床診断基準案を作成する。鑑別疾患として臨床診断はALS-Dだが病理診断が異なった症例を検討する。

C. 研究結果

1. 典型的ALS-D12例と非定型例2例の概要を表1に示す。典型例の中で症例9は、人工呼吸器装着(7年4ヶ月)による全経過9年の長期例である。非定型例は、人工呼吸器を装着して広範型ALSの病像を示した症例13と原

発性側索硬化症と診断された症例14である。

(1)典型的ALS-D12例の臨床像の特徴

①全例孤発性(12/12)。②発症年齢は平均59±10歳(44~78歳)。③男女比は7:5。④初発症状 精神症状は6/12(50%)、運動ニューロン症状は4/12(33%)、精神症状と運動ニューロン障害が同時に出現したものは2/12(17%)。⑤罹病期間は、平均27±9ヶ月(12~47ヶ月)で、人工呼吸器装着例は人工呼吸器装着までを罹病期間とした。⑥精神症状と運動ニューロン症状出現の間隔は、1年前後が多く、同時に出現する例から最長は23ヶ月である。

(2)典型的ALS-D12例の精神症状の特徴

①精神症状の特徴は、記憶力障害、性格変化、自発語の減少、自発性の低下、脱抑制的行動、多幸的、病識の欠如であった。②前頭葉症候として、保続、滞続言語、強制把握、模倣行動、利用行動が観察された。③痴呆の程度は軽度から中等度で、末期まで意志疎通は可能な場合が多かった。④精神症状の臨床診断は、典型的なPick病とされた例が3例、非典型的Alzheimer病とされた例が1例存在したが、

大部分は従来のPick病やAlzheimer病と診断するには困難な非定型的痴呆とされていた。

⑤失行や失認などの頭頂葉、後頭葉の症候はみられなかった。

(3)ALS-Dの神経学的症候の特徴

①運動ニューロン障害は、球麻痺型ALSの病像が8/12 (67%)と多く、上肢・上肢帯に優位の低位運動ニューロン障害(筋萎縮、筋力低下、線維束性収縮)と球麻痺(嚥下障害、構音障害)が主体で、末期まで下肢は保たれ、歩行可能な場合が多かった。錐体路徴候(腱反射亢進、病的反射、痙縮)はALSに比して軽度だった。②錐体外路徴候の頻度は少なく、Parkinsonismは2例にのみ認められた。③核上性眼球運動障害は軽度の上方注視障害を認める症例が多かった。④小脳症状、自律神経障害、感覚障害、痙攣やミオクローヌスは全経過を通じて認められなかった。

(4)ALS-Dの臨床検査所見

①血液、生化学、検尿、髄液には特異的所見はない。②筋電図では神経原性変化を認める。③脳波は、末期まで正常の場合が多い。④CT/MRIでは前頭葉、側頭葉の前方優位の萎縮を認める。⑤脳血流シンチでは前頭葉、側頭葉の血流低下を認める。。

(5)ALS-Dの神経病理学的所見の特徴(表2)

①脳重は、平均1180±180g (900~1470g)。②萎縮部位は、前頭葉側頭葉の前方優位にみられ、前頭葉優位の萎縮は4/12 (33%)、側頭葉優位の萎縮は2/12 (17%)、前頭葉と側頭に同等の萎縮を認める例は6/12 (50%)であった。③大脳皮質病変は、皮質2~3層の海綿状態、神経細胞の萎縮・濃染が主体で、細胞脱落と

グリオーススは軽いことが特徴で、非特異的な所見である。明瞭な変性を認める部位は、側頭葉極の皮質2~3層の神経細胞脱落、海馬支脚(前方優位)、扁桃核であるが、前頭葉に病変が強い例では、側頭葉の極、海馬支脚、扁桃核の変性は明確ではなかった。④大脳白質の線維性グリオースス。⑤大脳基底核では黒質の変性が高頻度にみられた。淡蒼球や尾状核にはグリア細胞の増加が目立つが、強い細胞脱落はみられなかった。⑥Pick bodyやLewy bodyの出現した症例はなかった。⑦老人性変化は、びまん性老人斑、海馬・海馬傍回に限局したNFT出現を認める症例が6/12 (50%)あった。この6例は、死亡時平均年齢が70歳とやや高齢で、いずれも生理的範囲内の老人性変化と考えられた。⑧神経細胞内ubiquitin陽性封入体は、全例に認められ、海馬歯状回顆粒細胞、内嗅野、側頭葉・前頭葉の小型ニューロンにみられた。この封入体は、tau免疫染色やGallyas-Braak染色では陰性であった。また、tau免疫染色やGallyas-Braak染色では、老人斑やNFTに関連した陽性所見を除くとALS-Dに特異的な所見はみられなかった。⑨運動ニューロン系の変性は、古典的ALSと同質の病変であり、脊髓前角、脳幹下位運動神経核の細胞脱落とグリオーススを認めた。頸髄前角の変性が強く、腰髄の変性は軽度であり、中心前回と錐体路変性は、軽度までの例が10/12 (83%)、高度な例が2/12 (17%)であり、通常のALSより軽い傾向を示した。Bunina小体は11/12 (92%)にみられ、脊髓前角ubiquitin陽性封入体は、skein-like inclusionを含め12/12

(100%)に確認された。

(6)非定型例について

①死亡時69歳女性(症例13)：Parkinsonismと軽度痴呆で発症し、人工呼吸器管理(2年4ヶ月)を受けた経過中、指示による開閉眼不能、追視が消失し、全経過約3年で死亡。臨床診断は非定型的ALSであった。神経病理学的には、大脳皮質の細胞脱落が強く、広範型ALSの病理像を示しながら、ubiquitin陽性封入体を海馬歯状回顆粒細胞、前頭側頭葉、頭頂葉、扁桃核に認めたことよりALS-Dとの関連を示した。

②死亡時78歳男性(症例14)：76歳動作緩慢と構音障害で発症。進行性の仮性球麻痺と痙縮を主徴とし、上位運動ニューロン障害が高度で、下位運動ニューロン障害は軽度だった。意志疎通は可能で、全経過2年10ヶ月。臨床診断は原発性側索硬化症だった。神経病理学的には、前頭葉と左側頭葉極の高度変性を示し、Pick body(-)。中心前回と皮質脊髄路は著明に変性し、脊髄前角細胞の脱落は軽度で、Bunina小体(+)、skein-like inclusion(+)。Ubiquitin陽性封入体は、海馬歯状回顆粒細胞、前頭側頭葉、中心前回の皮質神経細胞に出現し、ALS-Dと診断した。

D. 考察

典型例では、前頭葉、側頭葉での病変分布の違い、皮質、黒質、脊髄前角、錐体路の変性の程度の多様性はみられるが、基本的な臨床病理像は極めて均質である。非典型例の症例14、臨床的に原発性側索硬化症と診断された症例は、中心前回を含む上位運動ニュー

ロン障害が強いALS-Dの存在を示すと考えられ、ALS-Dの錐体路変性のスペクトラムは、従来考えられているより広いと理解される。一方、いわゆる広範型ALSの病理像を示した非典型例の症例13を、直ちにALS-Dと同一疾患とすべきかどうかは慎重に検討を要する問題である。典型例12例の中に人工呼吸器を長期間装着したにもかかわらず、ALSの限局した病理像を示した症例9が存在するからである。広範型と限局型ALSの問題は、痴呆のみられないALSで議論されていて、両者が同一疾患かどうかの結論は出ていない。ALS-Dにおいても古典的ALSと同様の広範型と限局型の運動ニューロン変性の相違が存在すること、広範型を示す非典型例①は、高度な大脳皮質病変を示し、脊髄病変と大脳病変の相関がみられることは重要だと考えられた。広範型ALSの病理像を示す症例の中にALS-Dが含まれている可能性があり、今後、広範型ALSとALS-Dのubiquitin免疫染色などでの比較検討が必要である。

鑑別すべき疾患としては、①ALSの中でも球麻痺型ALS、原発性側索硬化症、広範型ALSの病変を示す例。②Pick病、特に高度の錐体路変性を伴うPick病。③Alzheimer病、Alzheimer型老年痴呆とALSの合併。④Argyrophilic grain dementia (AGD)は、側頭葉内側面、扁桃核などの病変分布がALS-Dと類似しており、Gallyas-Braak染色での確認が必要である。臨床的にはALS-Dと診断されたが病理学的にはAGDと診断された症例が存在した。⑤進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症は、高度の錐体路変性を伴

う症例ではGallyas-Braak染色での確認が必要である。臨床的にはALS-Dと診断されたが、病理学的にはCBDと診断された症例が存在した。⑥びまん性Lewy小体病。⑦前頭側頭葉型痴呆との関連は、今後の検討課題であるが、基本的には「運動ニューロン疾患を伴った前頭側頭葉型痴呆」とALS-Dは同一の疾患をみていると理解される。鑑別のためには、現時点ではubiquitin, tauの免疫染色、Gallyas-Braak染色が必要と考えられた。

E. 結論

ALS-Dの典型例12例、非典型例2例の合計14例と鑑別が問題となった症例の検討から以下の診断基準案を提示する。

(1)ALS-Dの診断基準案 臨床症候

①孤発性。②発症年齢：初老期発症が主体だが、初老期以前から老年期まで広く存在。③初発症状：精神症状あるいは運動ニューロン障害、またはその両者。精神症状と運動ニューロン障害は同時ないし1,2年の間隔でともに顕在化。④経過：精神症状と運動ニューロン障害は 緩徐進行性⑤罹病期間：2~3年で運動ニューロン障害による呼吸筋麻痺に陥る。⑥精神症状：性格変化、脱抑制的行動異常、自発語の減少、自発性低下、軽度の記憶力障害、多幸的、病識欠如。高度の記憶力障害や失行、失認はない。⑦前頭葉徴候：保続、滯続言語、強制把握、利用行動、模倣行動⑧痴呆の程度：軽度から中等度、末期まで意志疎通可能な場合が多いが、高度障害例も存在。⑨運動ニューロン障害：球麻痺と上肢・上肢帯に優位の下位運動ニューロン障害。上位運動ニューロン障害は軽度な場合が多いが、高

度障害例も存在。⑩Parkinsonismの出現は少数。⑪検査所見：特異的所見はない。CT/MRIでは軽度の前頭葉、側頭葉萎縮を認め、脳血流シンチでは前頭側頭葉の血流低下がみられる。

(2)ALS-Dの診断基準案 神経病理学的所見

①肉眼的所見：前頭葉、側頭葉前方部の軽度萎縮。Pick病のような強い葉性萎縮はない。側脳室下角の拡大と扁桃核萎縮を伴う例が存在。②組織学的所見：前頭葉、側頭葉前方に強い皮質II~III層の海綿状態と神経細胞の萎縮/軽度の脱落とグリオーシス。皮質の細胞脱落は軽い例が中心であるが、高度の皮質病変を示す例が存在。扁桃核、海馬支脚（前方優位）の変性。黒質の変性。前頭葉、側頭葉の白質の線維性グリオーシス。運動ニューロン系変性はALSと同質。舌下神経核、頸髄前角の変性が強く、腰髄の変性は軽度。中心前回、錐体路の変性はALSより通常は軽度だが、高度障害例も存在。③Ubiquitin陽性神経細胞内封入体：海馬歯状回顆粒細胞、前頭側頭葉皮質2~3層小型神経細胞、扁桃核に出現。この封入体はtau染色やGallyas-Braak染色では陰性。④Pick body(-)、Lewy小体(-)、Prion蛋白(-)、生理的加齢の範囲を越えるSP,NFTの出現はみられない。

F. 引用文献

- 1) 湯浅亮一：痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症について、臨床神経、4：529 - 534、1964
- 2) Y. Mitsuyama, S. Takamiya : Presenile dementia with motor neuron disease in Japan. A new entity ? Arch Neurol 36 : 592 - 593, 1979

- 3) 吉田眞理、村上信之他：痴呆を伴う運動ニューロン疾患 13 例の臨床病理学的検討、臨床神経、32：1193 — 1202, 1992
- 4) 村上信之、吉田眞理：痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症 臨床像・病理像の再評価、臨床神経、36：1560 — 1562, 1995
- 5) K. Okamoto, N. Murakami, et al : Ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extramotor cortices of presenile dementia patients with motor neuron disease, J Neurol 239 : 426-430, 1992
- 6) JS. Snowden, D. Neary, et al : Frontotemporal lobar degeneration: Frontotemporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia, Churchill Livingstone, New York, 1996
- 7) I. Nakano, T. Iwatubo, et al: Amyotrophic lateral sclerosis: Lesions in the apical cortex and some deeper structures of the temporal lobes. Neuropathol 12:69-77, 1992
- G. 研究発表
- 8) 論文発表
- ① 氏平伸子、橋詰良夫、脳の石灰化と tangle を伴う痴呆、神経内科、49：407-415, 1998.
- ② M. Konagaya, M. Sakai, Y. Matuoka, Y. Konagaya, Y. Hashizume, Upper motor neuron predominant degeneration with frontal and temporal lobe atrophy, Acta Neuropathol, 96: 532-536, 1998.
- ③ 橋詰良夫、吉田眞理、汪寅、稲垣俊明、品川長夫、今井田克己、日本の百寿者—生命の医学的究極像を探る—、病理剖検所見、諸臓器 中枢神経系 脳、中山書店、242-252, 1998.
- ④ 吉田眞理、橋詰良夫、運動ニューロン疾患-update 長期生存例の病理—古典的病理所見を示す群、Clinical Neuroscience, 16：72-75, 1998.

表1. 臨床病理学的にALS-Dと診断された症例

症例	発症年齢	性	罹病期間 (月)	初発症状
1	52	M	28	D
2	59	F	31	M
3	64	F	12	D、M
4	63	M	47	D
5	44	M	31	D
6	45	M	18	D
7	59	M	28	M
8	78	F	24	M
9	56	F	19 (R108)	D
10	66	M	24	M
11	52	F	32	M
12	74	M	23	D
13	66	F	8 (R36)	M
14	76	M	34	M

症例1～12：典型例、症例13、14：非定型例
 D:dementia, M: motor neuron disturbance, J
 人工呼吸器装着例の罹病期間は呼吸器装着までとした。
 R:人工呼吸器装着を含めた全罹病期間

表2. ALS-Dの神経病理学的所見のまとめ

症例	死亡年齢	脳重(g)	肉眼的萎縮	Pick body	Lewy body	NFT	SP	Ubiquitin	Tau	G-B
1	54	1470	F+, T-	-	-	-	-	+	-	-
2	61	1090	F++, T+	-	-	-	-	+	-	-
3	65	1110	F+, T+	-	-	-	-	+	-	-
4	67	1230	F+, T+++	-	-	+	+	+	-	-
5	46	1190	F++, T++	-	-	-	-	+	-	-
6	46	1280	F+++、T++	-	-	-	-	+	-	-
7	62	1230	F+, T+	-	-	+	+	+	-	-
8	80	1070	F+, T+	-	-	+	+	+	-	-
9	65	925	F+++、T+++	-	-	+	+	+	-	-
10	68	1225	F+, T+++	-	-	+	+	+	-	-
11	54	900	F++, T±	-	-	-	-	+	-	-
12	76	1450	F+, T+	-	-	+	+	+	-	-
13	69	不明	F+++、T+++	-	-	+	+	+	-	-
14	78	1230	F++, T+++	-	-	+	+	+	-	-

SP: senile plaque, F: frontal, T: temporal
 +++: 高度、++: 中等度、+: 軽度、±: きわめて軽度、-: 萎縮なし

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業） 分担研究報告書

皮質基底核変性症の病理診断基準の作成

分担研究者 池田研二 東京都精神医学総合研究所参事研究員

研究要旨

皮質基底核変性症 (CBD) の神経病理診断基準を作成した。作成に当たっては、CBD症例に加えて、鑑別診断上、問題となる進行性核上性麻痺、ピック球を伴うピック病を含め、これまでにCBD診断に有用とされているすべて病理の項目について点数化し、統計学的に判定し、信頼性のある診断基準を作成した。

A. 研究目的

皮質基底核変性症 (CBD) の神経病理診断基準を作成する。作成にあたって、操作が容易であること、信頼性が高いことに重点を置いた。

B. 研究方法

第一段階として、通常の染色 (HE) によるスクリーニングでCBDである可能性がある症例すべてをピックアップし、第二段階に進む形式とした。この目的のために、病理診断が確定したCBD 8例、進行性核上性麻痺 (PSP) 10例、ピック球を伴うピック病 (PD) 10例を対象とし、自験と文献検討から選ばれた診断に有用とされるすべての項目を検索し、0, +1, +2, +3の4段階に点数化し、加重平均を出し、統計処理をし、有意性の高い項目から順にA, B, Cの3段階に分けた。

C. 研究結果

診断基準案は以下の通りである。

病理診断手順

検索部位

大脳：上、中前頭回、側頭葉 (海馬領域+近接等皮質) および個々の症例で萎縮変性の認められる領域
皮質下神経核として以下の神経核を含む領域：視床、尾状核、被殻、淡蒼球、ルイ体、扁桃核、黒質、歯状核

スクリーニング (HE染色標本で判定)

大脳皮質に非特異的変性が見られるか、皮質に変性がなくても、上記の皮質下神経核の少なくとも2カ所以上に変性が見られる場合→第二段階へ

第二段階 (A項目はGallyas-Braak, Bodian染色, B, C項目は肉眼およびHE染色標本で判定で判定)

A: 特異性の高い項目

- ・ astrocytic plaquesが存在する
- ・ G-Bで多量のG-B葉性pretangleが存在し、Bodian標本で検出されるNFTとの間に解離がある
- ・ Coild bodiesを伴う多量のargyrophilic threadsが存在する

B: Aについて診断に有用な項目

- ・ 前頭葉及び、あるいは頭頂葉に変性が存在する
- ・ 視床、淡蒼球、黒質に他の皮質下神経核よりも強い変性が存在する

C: 診断を支持する参考所見

- ・ ballooned neurons
- ・ 左右差

CBDであることを否定する要件

- ・ アルツハイマー病のCERAD判定基準を満たす所見がある
- ・ 限局性葉性萎縮と側頭葉にピック球が存在する

【暫定的判定基準】

Definite CBD: A 3項目+B 1項目以上

Probable CBD: A 3項目あるいはA 2項目とB 1項目あるいはA 1項目とB 2項目

Possible CBD: A 1項目+B 1項目あるいはB 2項目+C

D. 考察

自験と文献検討でピックアップされた病理診断に有用な項目は、組織変性に関する項目と、おもにタウ/G-B陽性を示す細胞病理所見に関する項目に分けら

れる。組織変性に関する項目として、大脳皮質、とくに中心回近傍～前頭葉の左右差を示す萎縮、黒質、淡蒼球を含む皮質下神経核の変性があり、細胞病理変化としては、ballooned neurons, astrocytic plaques, argyrophilic threads, coiled bodies, pretanglesが報告されている。これらについての統計学的操作を加えた結果は、細胞病理変化がより特異性が高いA項目にランクされ、組織変性所見は特異性が低く、B項目であった。ニューロンとグリアのタウ/G-B陽性所見が発見される以前、有力な診断所見であった脳萎縮の左右差とballooned neuronsの存在は、PD, PSPにも認められることから有用性は低かった。

E. 結論

現時点で、CBDに関する病理診断基準はないので、今回作成した診断基準はCBD診断に有用である。さらに、今後、さらに診断基準案の信頼性について調査し、より洗練された診断基準とする。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ①Li F, Iseki E, Kosaka K, Ikeda K: Immunohistochemical and immunoelectron microscopical investigation of tau-positive neurons lacking tangle-formation in progressive supranuclear palsy. *Biomedical Research* 19: 145-149, 1998
- ②池田研二: 神経疾患と精神症状. 進行性核上性麻痺と皮質基底核変性症. *老年精神医学雑誌* 9: 629-635, 1998
- ③池田研二: アストロサイトの細胞骨格異常. *脳の科学* 20: 393-401, 1998
- ④Odawara T, Iseki E, Li F, Kosaka K, Ikeda K: Heparan sulfate proteoglycans recognize ghost Pick bodies. *Neurosci Lett* 242: 120-122, 1998
- ⑤Niizato K, Arai T, Kuroki N, Kase K, Iritani S, Ikeda K: Autopsy study of Alzheimer's disease brain pathology in schizophrenia. *Schizophr Res* 31: 177-184, 1998
- ⑥池田研二: 最近注目されているアルツハイマー病近縁疾患. 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変異型痴呆. *現代医療* 30: 2890-2895, 1998
- ⑦池田研二: 痴呆をきたす特異な疾患. Lewy小体型痴呆. *神経内科* 49: 421-425, 1998
- ⑧Tsuchiya K, Ishikawa K, Watabiki S, Tone O, Taki K, Haga C, Takashima M, Ito U, Okeda R, Mizusawa H, Ikeda K: A clinical, genetic, neuropathological study in Japanese family with SCA 6 and review of Japanese

autopsy cases of autosomal dominant cortical cerebellar atrophy. *J Neurol Sci* 160: 54-59, 1998

- ⑨Conrad C, Amano N, Andreadis A, Xia Yu, Namekataf K, Oyama F, Ikeda K, Wakabayashi K, Takahashi H, Thal LJ, Katzman R, Shackelford A, Matsushita M, Masliah E, Sawa A: Differences in a dinucleotide repeat polymorphism in the tau gene between Caucasian and Japanese populations: implication for progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett* 250: 135-137, 1998
- ⑩池田研二, 秋山治彦, 新井哲明, 松下正明, 新里和弘, 黒木規臣, 入谷修司, 土谷邦秋: Argyrophilic grain dementia (Braak) — 3 症例の臨床病理学的検討 — 神経進歩 42: 855-866, 1998
- ⑪Matsusaka H, Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Inoue M, Yagishita S: Astrocytic pathology in progressive supranuclear palsy: significance for neuropathological diagnosis. *Acta Neuropathol* 96: 248-252, 1998
- ⑫Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Kondo H, Haga C, Iritani S, Tsuchiya K: Alz-50/Gallyas-positive lysosome-like intraneuronal granules in Alzheimer's disease and control brains. *Neurosci Lett* 258: 113-116, 1998
- ⑬Iseki E, Li F, Odawara T, Hino H, Suzuki K, Kosaka K, Akiyama H, Ikeda K, Kato M: Ubiquitin-immunohistochemical investigation of atypical Pick's disease without Pick bodies. *J Neurol Sci* 159: 194-201, 1998
- ⑭Tsuchiya K, Oyanagi S, Arima K, Ikeda K, Akashi T, Ando S, Kurosawa T, Ikeuchi T, Tsuji S: Dentatorubropallidolusian atrophy: clinicopathological study of dementia and involvement of the nucleus basalis Meynert in seven autopsy cases. *Acta Neuropathol* 96: 502-508, 1998
- ⑮Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Oda T, Kato M, Iseki E, Kosaka K, Wakabayashi K, Takahashi H: Clinical aspects of 'Senile dementia of tangle-type' — A subset of dementia in senium separable from late-onset Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10: 6-11, 1999
- ⑯Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Haga C, Usami M, Sahara N, Iritani S, Mori H: A high incidence of apolipoprotein E ε 4 allele in middle-aged non-demented subjects with cerebral amyloid β protein deposits. *Acta Neuropathol* 97: 82-84, 1999
- ⑰Akiyama H, Mori H, Saido T, Kondo H, Ikeda K, McGeer PL: Occurrence of the diffuse amyloid β protein (Aβ) deposits with numerous Aβ-containing glial cells in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Glia* 25: 324-331, 1999

神経原線維変化型老年痴呆(SD-NFT/LNTD)の病因・病態に関する研究 および神経病理学的診断基準案の作成

山田正仁 (東京医科歯科大学医学部神経内科講師)

アルツハイマー型痴呆(DAT)と同様に海馬領域を中心に多数の神経原線維変化(NFT)を有するが、老人斑に乏しい老年期痴呆[NFT型老年痴呆(SD-NFTあるいはLNTD)]の病因・病態解明のため、SD-NFTにおけるシナプスとグリアの変化をDATと比較検討し、更にSD-NFTにおけるタウ遺伝子の変異・多型を検索した。また、SD-NFTの神経病理学的診断基準案を検討した。SD-NFTの海馬領域ではシナプス密度の低下やアストロサイト増生、ミクログリアの活性化がみられるが、DATと比較し軽度であり、SD-NFTとDATの神経変性過程の違いが示唆された。検索した範囲では、SD-NFTにタウ遺伝子変異を認めなかった。SD-NFTの神経病理学的診断基準案を(1)特徴的な神経病理所見、(2)他の痴呆性疾患の除外を骨子として作成した。

A. 研究目的

神経原線維変化(NFT)型老年痴呆(SD-NFTあるいはLNTD)は、アルツハイマー型痴呆(DAT)と同様に海馬領域を中心に多数のNFTを有するが、老人斑(SP)に乏しい老年期痴呆であり¹⁾、DATで見られるアポリポ蛋白E遺伝子ε4アリルとの関連を認めない¹⁻³⁾。

一方、第17番染色体に連鎖する痴呆症(FTDP-17)ではNFTの主成分であるタウ遺伝子に変異がみられ⁴⁾、SD-NFT類似の脳病変を示す家系がある⁵⁾。

本年度は、SD-NFTの病因・病態の解明のため、SD-NFTにおけるシナプスとグリアの変化をDATと比較検討し、更にSD-NFTにおけるタウ遺伝子の変異・多型を検索した。また、SD-NFTの神経病理学的診断基準案を検討した。

B. 研究方法

(1)シナプス・グリアの変化：SD-NFT 5例、DAT 5例、正常対照 5例を対象とした。海馬および海馬傍回を含む切片を抗シナプトフィジン抗体(Dako、ウサギポリクローナル抗体)、抗GFAP抗体(Dako、マウスモノクローナル抗体)、Ki-M1P

(生化学、マウスモノクローナル抗体；ミクログリア/マクロファージ系細胞を認識)でABC法で免疫染色した。

(2)タウ遺伝子の検索：SD-NFT2例から抽出したDNAを用いた。微小管との結合部位を構成するリピート部分を含むタウのC端側をコードするタウ遺伝子のエクソン9から14およびそれに接するイントロン領域をPCRで増幅し、シーケンサーを用い全塩基配列を決定した。

(3)神経病理学的診断基準案：自験例^{1,6)}および文献例^{2,7,8)}をもとに、神経病理学的診断基準案の作成を試みた。

C. 研究結果

(1)シナプス・グリアの変化：SD-NFTでは海馬領域にシナプトフィジン陽性シナプス密度の低下、GFAP陽性アストロサイトの増生がみられたが、DATと比較していずれも軽度であった。また、SD-NFTではKi-M1P陽性ミクログリアの増加がみられるが、DATにみられるようなSPにミクログリアが多数集簇する像はなかった。

(2)タウ遺伝子の検索：検索したシーケンスに変異・多型を認めなかった。

(3)神経病理学的診断基準案：①NFTの特徴的分布とSPの欠如、②他の痴呆性疾患、特にNFTの出現を特徴とする疾患の除外を骨子として、神経病理学的診断基準案(表1)を作成した。

D. 考察

(1)シナプス・グリアの変化：我々はSD-NFTとDATの比較研究で、SD-NFTの海馬領域にはDATと比較して有意に高密度にNFTが存在することを示した¹⁾。本研究で、SD-NFTでは、海馬領域のシナプトフィジン陽性シナプス密度の低下やグリアの反応はDATより軽いことが示された。また、SD-NFTではDATと比較して海馬領域の萎縮が比較的軽い傾向がある。これらのことは、SD-NFTでは海馬領域にNFTがDATより高密度に存在するにもかかわらず、神経ネットワークの破壊がDATより軽いことを示している。SD-NFTとDATとの神経変性過程には違いがあり、その解明は今後の研究課題である。

(2)タウ遺伝子の検索：検索したシーケンスに変異・多型を認めなかった。タウ遺伝子の多型がSD-NFTや加齢に伴う海馬領域のNFT出現に関与している可能性があり、更に検索する症例の範囲を拡げていく予定である。

(3)神経病理学的診断基準案：他の痴呆性疾患と

の鑑別は比較的容易だが、明らかな痴呆があるとはいえない超高齢者の脳にみられるNFT病変のパターンと類似する^{9,10)}ことから、痴呆の有無が問題となるような境界領域の高齢者の脳にみられるNFT病変との定量的差異が問題になる場合があると思われる。既に報告したように、SD-NFTは脳のエイジング過程が非常に加速された病態である可能性があり^{9,10)}、これらの高齢者のNFT病変とSD-NFTとは連続した病変形成過程をみているものと思われる。

E. 結論

SD-NFTの海馬領域ではシナプス密度の低下やアストロサイト増生、ミクログリアの活性化がみられるが、DATと比較し軽度であり、SD-NFTとDATの神経変性過程に違いがあることが示唆された。検索した範囲では、SD-NFTにタウ遺伝子変異を認めなかった。SD-NFTの神経病理学的診断基準案を作成した。

研究協力者：袖山信幸、鎌田智幸、水澤英洋(東京医科歯科大学神経内科)、伊藤嘉憲、末松直美、大友英一(浴風会病院)、松下正明(東京都精神医学総合研究所)

表1. 神経原線維変化型老年痴呆の神経病理学的診断基準(案)

A. 老年期に発症する痴呆性疾患であり、下記の神経病理学的特徴を有する：

1. 海馬～海馬傍回(特にCA1/subiculum/entorhinal & transentorhinal cortex)に非常に多量の神経原線維変化(NFT)を認め、神経細胞脱落を伴う。NFTは扁桃核、島回、マイネルト核等にもみられるが、新皮質では稀である。即ち、NFTの分布はBraak & Braak分類のIIIからIV(limbic stage)に相当するが、NFTの量ははるかにそれを凌駕する。

2. 老人斑はAb免疫染色やメセナミン-Bodian染色を用いて検索してもほとんどないか、極めて少数である。

B.他の痴呆性疾患、特にNFTの出現を特徴とする疾患(下記)を除外できる：

アルツハイマー型痴呆(アルツハイマー病)、進行性核上性麻痺(PSP)、Dementia pugilistica (拳闘家の痴呆)、Diffuse NFTs with calcification (DNFC)、Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17)、筋萎縮性側索硬化症/パーキンソンニズム-痴呆コンプレックス(ALS/PDC)、他。

F. 引用文献

- 1) Yamada M, Itoh Y, Otomo E, Suematsu N, Matsushita M: Dementia of the Alzheimer type (DAT) and related dementias in the aged: DAT subgroups and senile dementia of the neurofibrillary tangle type, *Neuropathology*, 16:89-98, 1996.
- 2) Ikeda K, Akiyama H, Arai T, et al: A subset of senile dementia with high incidence of the apolipoprotein E ϵ 2 allele, *Ann Neurol*, 41:693-695, 1997.
- 3) Bancher C, Egensperger R, Kosel S, et al: Low prevalence of apolipoprotein E ϵ 4 allele in the neurofibrillary tangle predominant form of senile dementia, *Acta Neuropathol*, 94:403-409, 1997.
- 4) 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*, 393:702-705, 1998.
- 5) Reed LA, Grabowski TJ, Schmidt ML, et al: Autosomal dominant dementia with widespread neurofibrillary tangles, *Ann Neurol*, 42:564-572, 1997.
- 6) Itoh Y, Yamada M, Yoshida R, et al: Dementia characterized by abundant neurofibrillary tangles and scarce senile plaques: a quantitative pathological study, *Eur Neurol*, 36:94-97, 1996.
- 7) Bancher C, Jellinger KA: Neurofibrillary tangle predominant form of senile dementia of Alzheimer's type: a rare subtype in very old subjects, *Acta Neuropathol*, 88:565-570, 1994.
- 8) Ulrich J, Spillantini MG, Goedert M, Dukas L, Stahelin HB: Abundant neurofibrillary tangles without senile plaques in a subset of patients with senile dementia, *Neurodegeneration*, 1:257-264, 1992.
- 9) Yamada M, Itoh Y, Sodeyama N, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H: Aging of the human limbic system: observations of the

centenarian brains and analyses of genetic risk factors for the senile changes, *Neuropathology*, 18:228-234, 1998.

- 10) Itoh Y, Yamada M, Suematsu N, Matsushita M, Otomo E: Centenarian brains: an immunohistochemical study in comparison with Alzheimer's disease, *J Neurol Sci*, 157:73-81, 1998.

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Sodeyama N, Itoh Y, Suematsu N, Matsushita M, Otomo E, Mizusawa H, Yamada M. The presenilin 1 intronic polymorphism is not associated with Alzheimer type neuropathological changes or sporadic Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:548-551, 1998.
- (2) Yamada M, Itoh Y, Sodeyama N, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H. Aging of the human limbic system: observations of the centenarian brains and analyses of genetic risk factors for the senile changes. *Neuropathology* 18:228-234, 1998.
- (3) Itoh Y, Yamada M, Suematsu N, Matsushita M, Otomo E. An immunohistochemical study of centenarian brains: A comparison. *J Neurol Sci* 157:73-81, 1998.
- (4) Yamada M, Sodeyama N, Itoh Y, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H. Association of α 1-antichymotrypsin polymorphism with cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 44:129-131, 1998.
- (5) Yamada M, Sodeyama N, Itoh Y, Suematsu N, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H. Butyrylcholinesterase K variant and cerebral amyloid angiopathy. *Stroke* 29:2488-2490, 1998.
- (6) Sodeyama N, Ishida K, Jaeckle KA, Zhang L, Azuma A, Yamada M, Mizusawa H, Wada Y. Epitope mapping of Hu antigen in paraneoplastic