

胞分裂を経て伝達される遺伝子機能の変化やその仕組み、およびそれを研究する学問」のことである<sup>7)</sup>。DNA メチル化とヒストン修飾による遺伝子発現の調整が、その代表的なものとして知られている。たとえば、DNA メチル化が起こると、クロマチン構造が密になり、遺伝子の転写が抑制される。またヒストンのアセチル化が盛んになると、ヒストンを取り巻くクロマチンがゆるみ、遺伝子の転写は亢進する。

養育環境は、うつ病の脆弱性・レジリエンスに大きく影響を及ぼす<sup>16)</sup>。幼少時の虐待・ネグレクトなどが、うつ病や PTSD などの精神疾患のリスクを高めることだけでなく、良好な家庭環境がストレス抵抗性を高め、脆弱性を改善することも知られている。Meaney ら (2004) のグループは、ラットの成熟後の母性行動やストレスに対する脆弱性が養育環境によって影響され、これが非遺伝的に伝達されることを明らかにし、そのメカニズムについて研究を行った。そして、好ましくない養育環境では、グルココルチコイド受容体の遺伝子上流のメチル化が長期的に起こり、これがラットにストレス脆弱性を作ることを示した。この発見は、エピジェネティックな遺伝子修飾が脆弱性あるいはレジリエンスの基盤となる可能性を示すものであり、うつ病でみられる HPA 系の反応異常と関連するのかもしれない。

一方、抗うつ薬や ECT を慢性に処置したところ、ラットの海馬で、BDNF のプロモーター領域のアセチル化ヒストン H3 が増加し、これが BDNF の増加と関連していたという<sup>8-10)</sup>。また抗うつ薬の慢性投与は、ヒストンの脱アセチル化酵素 HDAC5 をダウンレギュレートする。逆に HDAC5 を over expression させると、抗うつ薬の効果が阻害される。以上の結果から、抗うつ薬はヒストンのアセチル化を促進し、あるいはヒストンの脱アセチル化を阻害し、エピジェネティック・メカニズムを介して BDNF の増加を促進する可能性が示唆される。

## 今後の課題

うつ病を精神生物学的に研究するにあたり、いくつかの課題を挙げてみたい。冒頭に述べたように、昨今の動物モデル研究では、過剰なストレス負荷によって脳内でどのような変化が生じるかが議論されている。本論で紹介した最近のうつ病仮説は、多かれ少なかれ心因性うつ病の研究である<sup>5)</sup>。場合によっては PTSD のモデルなのかもしれない。この違いを見極めるには、齧歯類で得られる結果をさらに高次の動物で確認する研究へと進む必要があるだろう。

SSRI などの抗うつ薬には抗不安障害効果もあるので、SSRI の薬理作用がただちにうつ病の病態と直結する、と考えるのは危険である。人にうつ状態を惹起する薬物を動物に投与してうつ状態を作り、うつ病の物質的基盤と責任回路を少しずつ明らかにしていく研究も相補的に必要であろう。

次に、DSM/ICD 診断とは別に、精神生物学のための診断があってよいのだと思う<sup>5,6)</sup>。神経傷害仮説を検証しようとするれば、たとえばデキサメタゾン抑制試験陽性群に限定して、脳画像、髄液 BDNF、抗うつ薬の反応性などを調べるほうがより仮説検証的である。また内因性うつ病の研究を進めるのであれば、大うつ病ではなく、内因性うつ病の中核的な特徴で診断されるうつ病を対象にする工夫も必要であろう。

最後に、特定の臨床症状に対応する脳の状態を微細なレベルで数値化できる技術の進歩が待ち望まれる。正常の抑うつ反応といわゆる内因性うつ病とは連続した状態なのか、あるいは質的に異なる状態なのか。精神運動抑制はどのような変化の末に昏迷に至るのか、うつ病に現れる幻覚・妄想は統合失調症のそれとはどこがどう違うのか。臨床症状を、中間表現型としての脳の機能と構造の変化に対応させて理解できるようになれば<sup>15)</sup>、うつ病の研究は一段と進歩するに違いない。

## 文献

- 1) Belmaker RH, Agam G : Major Depressive Disorder. N Engl J Med 358 : 55-68, 2008
- 2) Castrén E : Is mood chemistry? Nature Rev Neuroscience 6 : 241-246, 2005
- 3) Castrén E, Rantamä T : The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action : Reactivation of developmental plasticity. Developmental Neurobiology 70 : 289-297, 2010
- 4) Holden C : Future brightening for depression treatments. Science 302 : 810-813, 2003
- 5) 神庭重信 : うつ病の生物学. 松下正明, 加藤敏, 神庭重信 編, 精神医学対話. 弘文堂, pp 143-155, 2008
- 6) 神庭重信 : うつ病の臨床精神病理学 : 笠原嘉臨床論集をよむ. 臨精医 39 : 363-371, 2010
- 7) 神庭重信, 加藤忠史 編 : 専門医のための精神科臨床リュミエール 16 脳科学エッセンシャル—精神疾患の生物学的理解のために. 中山書店, 2010
- 8) Krishnan V, Nestler EJ : The molecular neurobiology of depression. Nature 455 : 894-902, 2008
- 9) Krishnan V, Nestler EJ : Linking molecules to mood : New insight into the biology of depression. Am J Psychiatry 167 : 1305-1320, 2010
- 10) Lee S, Jeong J, Kwak Y, et al : Depression research : Where are we now? Molecular Brain 3 : 3-12, 2010
- 11) 門司晃 : 精神疾患における神経免疫仮説. 神谷篤, 神庭重信 企画, 精神疾患への統合的アプローチ. 実験医学 28 : 2218-2223, 2010
- 12) Nestler EJ, Barrot M, Dileone RJ, et al : Neurobiology of Depression. Neuron 34 : 13-25, 2002
- 13) Radley JJ, Rocher AB, Rodriguez A, et al : Repeated stress alters dendritic spine morphology in the rat medial prefrontal cortex. J Comparative Neurology 507 : 1141-1150, 2007
- 14) Ruhé HG, Mason NS, Schene AH : Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans : A meta-analysis of monoamine depletion studies. Molecular Psychiatry 12 : 331-359, 2007
- 15) 澤 明 : 精神疾患研究の世界的動向. 神谷篤, 神庭重信 企画, 特集 精神疾患への統合的アプローチ. 実験医学 28 : 2229-2235, 2010
- 16) 高田篤, 川寄弘詔, 神庭重信 : うつ病における脆弱性とレジリエンス—その遺伝・生物学的基盤. 加藤敏, 八木剛平 編, レジリエンス—現代精神医学の新しいパラダイム. 金原出版, pp 111-130, 2009

## MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

## &lt;神経心理学コレクション&gt;

脳を繙く 歴史でみる認知神経科学  
HISTORY OF COGNITIVE NEUROSCIENCE

著 M.R. Bennett, P.M.S. Hacker

訳 河村 満

シリーズ編集 山鳥 重・河村 満・池田 学

●A5 頁432 2010年

定価5,040円(本体4,800円+税5%)

[ISBN978-4-260-01146-4]

認知神経科学について「歴史」を切り口に解説するもの。認知(記憶など)、言語、運動といった神経心理学領域で扱われる一通りのテーマについて、過去から現在までの歴史的な流れが押さえられるとともに、用語や人名などを網羅的に収載しているため、教科書的・辞書的に使うことも可能。神経内科医・精神科医はもちろん、初学者やコメディカルが神経心理学領域を理解するためのサブテキストとしても有用な1冊。

## 早期精神病の診断と治療

The Recognition and Management of Early Psychosis

A preventive approach

編集 Jackson H.J., McGorry P.D.

監訳 水野雅文・鈴木道雄・岩田仲生

●B5 頁432 2010年

定価9,450円(本体9,000円+税5%)

[ISBN978-4-260-01059-7]

近年、注目を集めている早期精神病、あるいは統合失調症の早期発見・早期介入について、一歩先を行く欧米の最新スタンダードを紹介。早期精神病の基本的概念から具体的な診療技法までを網羅的に解説。この1冊で注目の早期精神病概念の全貌がわかる。遺伝的脆弱性、精神病発症危険状態 (ARMS)、精神病未治療期間 (DUP)、初回エピソード精神病、家族介入、自殺予防、治療抵抗性など、トピックテーマ満載。

## II. 基礎編

## 認知症の神経病理学 各論

## 嗜銀顆粒

Argyrophilic grains

齊藤祐子<sup>1</sup> 足立 正<sup>2</sup> 村山繁雄<sup>3</sup>**Key words** : 嗜銀顆粒性認知症, 高齢者, 左右差, 迂回回, 前頭側頭型認知症

## はじめに

嗜銀顆粒 (argyrophilic grains: AGs) (図 1) とは, 1987 年 Braak らにより, Gallyas-Braak 鍍銀染色にてコンマ型あるいは紡錘型に描出される構造として病理学的に記載され, それのみで認知症をきたした症例の報告がなされたのが初めである<sup>1)</sup>. その後, それらの構造はリン酸化タウで構成されることが明らかとなり<sup>2)</sup>, 更に微小管結合能を 4 つ有する 4 リピードタウが蓄積することが明らかとなり<sup>3)</sup>, 病的な意義が明らかとなった. また病理学的に特徴的な bush-like astrocyte や ballooned neuron, coiled body などの特徴的な構造を伴うことが知られている (図 2). 現在では, 認知症の原因が AGs のみと考えられる場合を AGs 性認知症 (dementia with grain), 病理学的に AGs を認め, 認知症へのかかわりが不明瞭な場合を AGs 病 (argyrophilic grain disease) と呼ぶ傾向にあるが, 後者が前者を含むニュアンスで使われることも少なくない.

本稿では, AGs について病理学的な検討から明らかとなったことを中心に述べ, 認知症医療における AGs の位置づけについて触れたい.

## 1. 高齢者剖検例における AGs

著者らは, AGs 性認知症の症例の病変最強部位が迂回回であることを報告<sup>4)</sup>するとともに, 高齢者連続剖検例において, AGs の好発部位であることを報告した<sup>5)</sup>. これは, アルツハイマー病 (AD) の病理変化の一つであり, 同様に異常リン酸化タウの蓄積による神経原線維変化が, より後方の嗅内野から経嗅内野を萎縮の最強点とし, その部位が好発部位である点と, 明らかに異なる点が重要である.

高齢者連続開頭剖検例の検討からは, AGs 自体は Gallyas-Braak 鍍銀染色で 672 例中 323 例 (48.1%), 免疫染色では 443 例 (65.9%) に出現し, 神経原線維変化, 老人斑に次ぐ頻度である. また高齢になるほど頻度, 程度ともに増す<sup>6)</sup>. AGs の分布を網羅的に検討することで, 側頭葉内側面の迂回回から前方および後方に進展する傾向が明らかとなった. この観察に基づき, 著者らは以下の進展ステージ分類を提唱し, 国際的にも承認されている<sup>7)</sup>. I. 側頭葉・扁桃核移行部を最好発部位とする段階 (迂回回ステージ, 高齢者ブレインバンク (Brain Bank for Aging Research: BBAR) Stage I), II. 側頭葉内側面を後方・前方に進展する段階 (側頭葉ステージ,

II

基礎編

<sup>1</sup>Yuko Saito: Department of Pathology and Laboratory Medicine, National Center of Neurology and Psychiatry 国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部 <sup>2</sup>Tadashi Adachi: Department of Neurology, Tottori University Hospital 鳥取大学 神経内科 <sup>3</sup>Shigeo Murayama: Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology 東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク

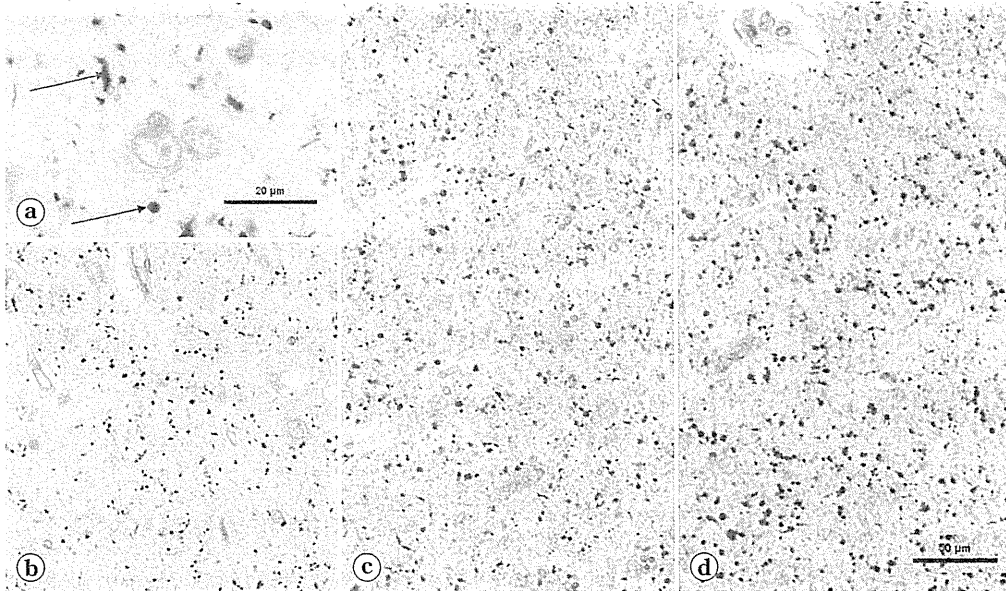


図1 AGsの組織像

a, bはGallys-Braak 鍍銀染色. cは抗リン酸化タウ抗体免疫染色. dは抗4リピートタウ抗体免疫染色. aはAGs(矢印)の強拡大. b-dは同倍の弱拡大であるが, 抗4リピートタウ抗体で, 最も明瞭に描出される.

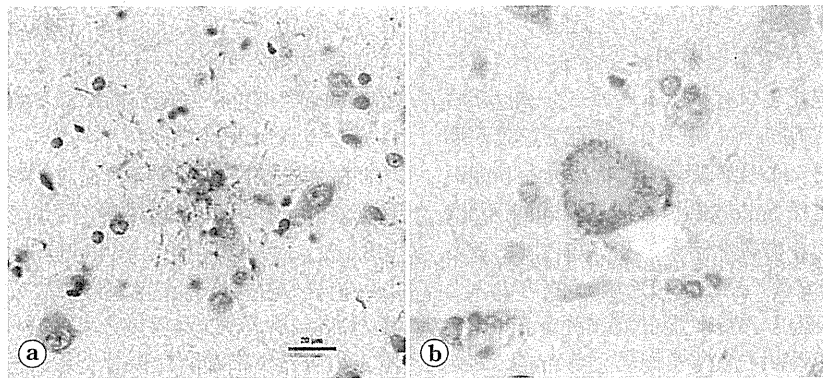


図2 AGsに伴ってみられる特徴的な構造

a. リン酸化タウおよび4リピートタウ陽性, Gallys-Braak 鍍銀染色陰性~弱陽性の bush-like astrocyte. 抗リン酸化タウ(AT8)抗体免疫染色. b. リン酸化タウ陽性, 4リピートタウ陽性, Gallys-Braak 鍍銀染色陽性の ballooned neuron, およびc. リン酸化タウ陽性, 4リピートタウ陽性, Gallys-Braak 鍍銀染色陽性のオリゴエンドログリア内の coiled body. (b, cはGallys-Braak 鍍銀染色)

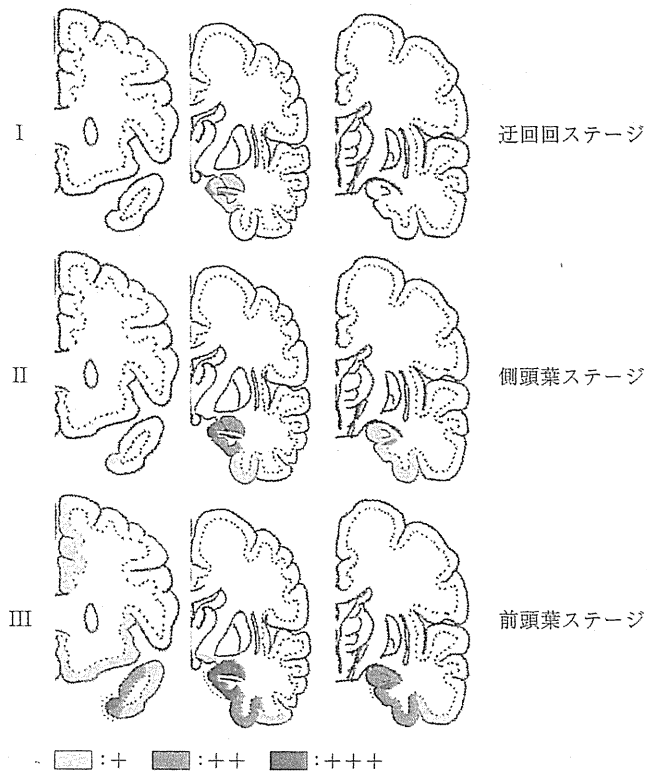


図3 AGsの進展ステージ(文献<sup>9)</sup>より改変)

AGsは初期には迂回路周辺にみられ(Stage I), その後, 前後の側頭葉に広がり(Stage II), 更に前頭葉に広がる(Stage III). Stage IIIの段階では高率に臨床的に認知障害を認める.

BBAR Stage II), III. 前脳基底部, 帯状回に及ぶ段階(前頭葉ステージ, BBAR Stage III). Stage IIIで, 迂回路の萎縮・変性を伴う症例では, 高率にそれのみで認知症をきたすことが明らかとなった(図3).

更に, AGsの出現には左右差が目立ち, 重症例では死後脳の肉眼的観察においても明瞭である(図4). これまでの検討で, ①AGsは90%以上の頻度で左右差をもって出現する, ②AGsステージ進行期においては, 全例で側頭葉内側面前方の限局性萎縮を認め, 半数近くで左右差を伴う, ③機能画像撮像例では全例に左右差を認める, ④左優位の方が認知症の程度が重度である, ⑤記憶障害のみならず, 易怒性, 暴力行動, 性格変化, 被害妄想などを呈することが明らかとなってきた<sup>9)</sup>.

## 2. 臨床との関連

近年, AGsは, 老人斑, 神経原線維変化, レビー小体, TDP43陽性封入体と並び, 認知症発症のコンポーネントの一つと見なされるようになった.

AGs性認知症は, 今のところ神経病理診断に依らざるを得ないが, 後方視的な臨床像の報告がなされてきており, おおまかに2つの視点からの報告がある. 一つは, 前頭側頭型認知症の像を呈するというもので, 精神科からの報告である<sup>9,10)</sup>. もう一方は amnesic MCI(軽度認知障害)からAD類似の像を呈するというもので, メモリークリニックや神経内科からの症例である<sup>11,12)</sup>. ただ後者の症例も詳細にみると, 前頭側頭型認知症の臨床像を共有し, 後者も初期は物忘れである点など類似点があり, 診療科選択バ

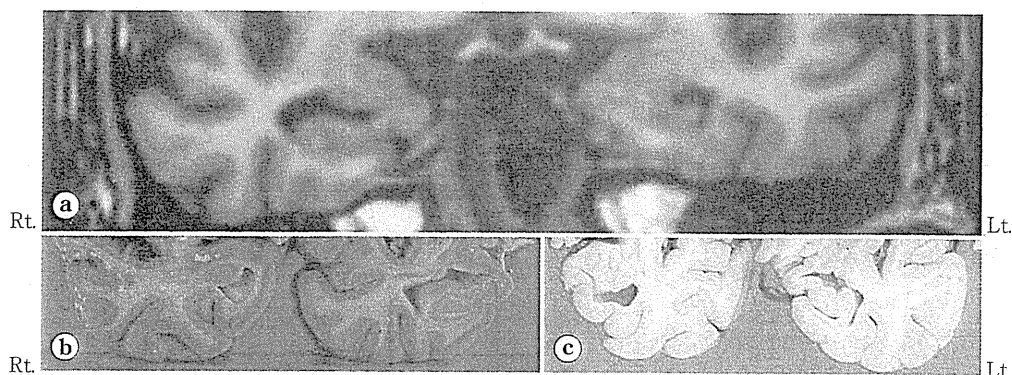


図4 萎縮の左右差

a. AGs性認知症の80歳男性の生前MRI画像. b. 右半球冠状断スライス(左が扁桃体を通る断面, 右が前方海馬を通る断面). c. 左半球冠状断スライス(左が扁桃体を通る断面, 右が前方海馬を通る断面). 右優位に側頭葉内側面の萎縮を認める. 側脳室下角の拡大に注意.

イアスの可能性が高い. この, 臨床像と病理学的な相違に関しては, 臨床診断に基づく縦断研究と, 病理学的な重症度評価を含めた, 今後の検討が必要である.

### 3. AGs性認知症の臨床診断への試み

これまでの後方視的な臨床像から以下の特徴があると思われる. ①高齢発症であること, ②初発は物忘れの症例が多いが, ADと比べ, 頑固さ, 易怒性などの前頭側頭型認知症との共通点があること, ③進行は緩徐でMCIに比較的長期間とどまり, 日常生活動作(activity of daily living: ADL)も保たれる傾向があることが特徴である. またこれは前方視的検討での結果の範囲であるが, 塩酸ドネペジルの効果は限定的で, いわゆるノンレスポonderのことが多い.

また検査所見として, ①形態画像では, 左右差を伴う, 迂回回を中心とする, 側頭葉内

側面前方の萎縮を伴い, ADと異なる, また②Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease(VSRAD)のZ scoreがMini Mental State Examination(MMSE)に比し高い, ③機能画像では, 左右差を伴う側頭葉内側面の低下が特徴的で, 基底核のdiaschisisを伴うことがあり, ADと異なる, ④髄液バイオマーカーではtau・p-tauのごく軽度上昇をみることがあるが, ADに比べ軽い, ⑤PIB PETでは沈着を認めないことが多く, 認める場合もADとは分布・程度が異なる点で, 鑑別可能である.

### おわりに

AGsを伴う疾患は, 現時点では病理診断でしかわからない. 詳細な臨床のデータと, 剖検データの積み重ねが必要である.

### 文献

- 1) Braak H, Braak E: Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett* 78: 124-127, 1987.
- 2) Tolnay M, et al: Argyrophilic grains of Braak: occurrence in dendrites of neurons containing hyperphosphorylated tau protein. *Neuropathol Appl Neurobiol* 24: 53-59, 1998.
- 3) Togo T, et al: Argyrophilic grain disease is a sporadic 4-repeat tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 547-556, 2002.
- 4) Saito Y, et al: Severe involvement of the ambient gyrus in a case of dementia with argyrophilic grain disease. *J Neurol Sci* 196: 71-75, 2002.

- 5) Saito Y, et al: Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 789-796, 2002.
- 6) Saito Y, et al: Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 63: 911-918, 2004.
- 7) Kovacs GG, Budka H: Current concepts of neuropathological diagnostics in practice: neurodegenerative diseases. *Clin Neuropathol* 29: 271-288, 2010.
- 8) Adachi T, et al: Neuropathological asymmetry in argyrophilic grain disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 69: 737-744, 2010.
- 9) Ikeda K, et al: Clinical aspects of argyrophilic grain disease. *Clin Neuropathol* 19: 278-284, 2000.
- 10) Togo T, et al: Clinical features of argyrophilic grain disease: a retrospective survey of cases with neuropsychiatric symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry* 13: 1083-1091, 2005.
- 11) Petersen R, et al: Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 63: 665-672, 2006.
- 12) Saito Y, Murayama S: Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology* 27: 578-584, 2007.

II

基  
礎  
編

## II. 基礎編

認知症の神経病理学 各論

## Braak 分類

Braak staging

村山繁雄<sup>1</sup> 齊藤祐子<sup>2</sup>

Key words : アミロイドβタンパク, タウ, 老人斑, 神経原線維変化, αシヌクレイン

## はじめに

Braak 夫妻は、元々は解剖学者であるが、独フランクフルト市連続剖検例より特定の部位を研究用途で受け取り、彼が改良した Gallyas-Braak (GB) 法で神経原線維変化 (NFT) を、またその染色過程が一部異なる Campbell-Switzer (CS) 法を用いることで老人斑 (SP) を検索した。用いた方法は 100 μm の厚切り浮遊切片の染色であり、解剖学的層構造の同定に用いていた方法で、病理学で普通用いるパラフィン切片ではなく、我が国では再現不能である。本人の言によると、アルツハイマー型神経原線維変化 (ADNFT)、SP のステージ分類にはおよそ 6,500 例を検討のうえ、厳密に全部位が満足のいくかたちで検討できた 85 例を用いたとして、Braak の NFT、SP のステージ分類を提唱した<sup>1)</sup>。

アルツハイマー病 (AD) に関しては、CERAD 基準<sup>2)</sup>が米国では用いられており、Bielschowsky 鍍銀染色、あるいは thioflavin S 蛍光染色で neuritic plaque を数える方法であるが、上記のような実証的エビデンスがなく、Bradley Hyman 博士と Suzanne Mirra 博士が決めたという以上の根拠をもたない。Bielschowsky 鍍銀染色は簡便だが、技師間の差、施設間差、検者間差が大きく、ごみが多いこと、高温多湿の我が国

ではしばしば退色することで、標準検査とするには問題が多い。また、thioflavin S 蛍光染色は、メイヨークリニックジャクソンビルの Dennis Dickson 博士が標準染色法に採用しているが、蛍光顕微鏡が必要で、教育的伝達が難しく、かつ標本に永続性はない。

現在 US-ADNI2 病理コアで用いられている、Khachaturian 分類<sup>3)</sup>は、びまん性であろうが古典的であろうが、ともかく SP が一定密度あり認知症があれば AD と病理診断するもので、レビー小体型認知症 (DLB) の中で小阪憲司博士の提唱するいわゆる SP を伴う common form や、びまん性 SP を伴う嗜銀顆粒性認知症 (AGD) もすべて AD と診断される。これについては、AD 診断を広くすることで症例数を多くし、重要性を強調することで研究費獲得の材料にしようとする米国特有の戦略がうかがえる。

これに対し Braak 分類は、連続性である老化性変化を、バイアスのかからない連続剖検例の横断研究から、縦断的变化を読み取ろうとした点で、新しいアプローチである。またいわゆる欧州流の、正確な事実を記載し、真実を追究したいという姿勢が基本となっている点に共感もてる。

ただ、Braak の方法論に対しては、同一人の連続変化をみているのではなく、横並びにした

<sup>1</sup>Shigeo Murayama: Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology 東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク <sup>2</sup>Yuko Saito: Department of Pathology and Laboratory Medicine, National Center for Neurology and Psychiatry 国立精神・神経医療研究センター 臨床検査部



多数例からの類推にすぎないとの批判もある。現在 SP の進展に関しては、アミロイドアンギオパチーとの分離はできないながら、アミロイド PET ( $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh Compound B (PIB)) で経時変化を追求できるようになった。アミロイド PET リガンドはすべて、上記 thioflavin S の誘導体である。認知症例の経時変化を観察すると、陰性であった患者が陽転することはしばしば観察される。これらは恐らく DLB か、高齢者タウオパチー (主に AGD と NFT 優位型老年期認知症よりなる) と考えられる。ADNFT に関しては、現在開発中の tau probe による PET が成功すれば、回答が得られる可能性はある。ただその場合も、死後脳を用いた病理学的検索による確認が必須である点は、言うまでもない。

## 1. Braak 分類

前述したように、Braak 夫妻は、ヒト脳を用いた解剖学的研究の過程で、ADNFT の進展が、解剖学的構造と極めてよく関連することに気づいた。彼らは Gallyas 染色を改良した GB 法を、100  $\mu\text{m}$  厚切り切片の浮遊標本に適用した。GB 法は、染色の濃さの調整に途中検鏡を必要とするため、パラフィン切片に適用した方法では、現在でも日・独の技師以外、染色は困難である。しかし熟練した技師が行えば、再現性は極めて高い。Braak 夫妻は当初はこの方法を、解剖学的構造の部位の同定、例えば古皮質、旧皮質、新皮質の境界の同定に用いていた。しかし、これら老化構造物の進展パターンが一定の傾向をもち、ステージ分類を当てはめることが可能であり、更に、ADNFT においては、進展ステージと認知障害が、非常によく相関することに気づいた (図 1-a~c)。

一方 SP に関しては、GB 法のわずかな変法である CS 法を用い、やはり進展分類を構築し、SP ステージと認知機能との関連はないと結論した (図 1-d~f)。彼らの用いた CS 法は、アミロイド  $\beta$  タンパク ( $A\beta$ ) 免疫染色と極めてよく一致しており、 $A\beta$  の蓄積と認知機能は相関しないという、これまでいわれてきた事実の再確認となっている。これは、CERAD 基準が neu-

ritic plaque を基準としており、実際はタウ病変を基準としていることと、混同しないよう注意が必要である。

## 2. 高齢者ブレインバンク (Brain Bank for Aging Research: BBAR) 連続剖検例への Braak 分類の適用

GB 法は、パラフィン包埋切片にも応用可能である点は Braak らにより確認されている。著者らは、多数例の検討によるエビデンスに基づいていること、我が国の神経病理専門技師であればまず問題なく染色できることより、BBAR では GB 法を基準染色に採用した。

一方我が国では山口晴保博士が、病理で普通に用いられているメセナミン銀染色から重クロム酸カリウムによる前処置を省くことで、SP を特異度・感度ともに極めてよく染色する、改良メセナミン銀染色 (modified methenamine silver: MMS) 法<sup>4)</sup>を開発しておられ、CS 法よりはるかに簡便であるため、BBAR ではこちらを採用した。 $A\beta$  免疫染色での確認を必ず行っているが、染色むらが特に血管周囲に生じやすいこと、血管アミロイドは検出不可能であることを除いては、一般病理でも容易に施行可能で、ghost tangle がよく染色される点で、GB 法とも相補性を有する。

BBAR 蓄積例中、凍結組織より DNA が採取されている連続剖検例で、ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い、GB 法と MMS 法で、ADNFT と SP の Braak 分類を施した結果を示す (表 1)。検者 2 人が独立して rating を行い、その結果を最終決定者が確認する方法を、すべてで踏襲した。この結果より以下の点が明らかとなった。

(1) 老年性変化は連続性であり、加齢の影響を受ける。

(2) Braak SP ステージ 0 か A で、NFT ステージ V 以上 (isocortical stage) に至る症例は、極めてまれである。

アルツハイマー型老年性変化が年齢の影響を受けるのは当然といえば当然である。しかし、老化研究においては、疾患研究の常道である、

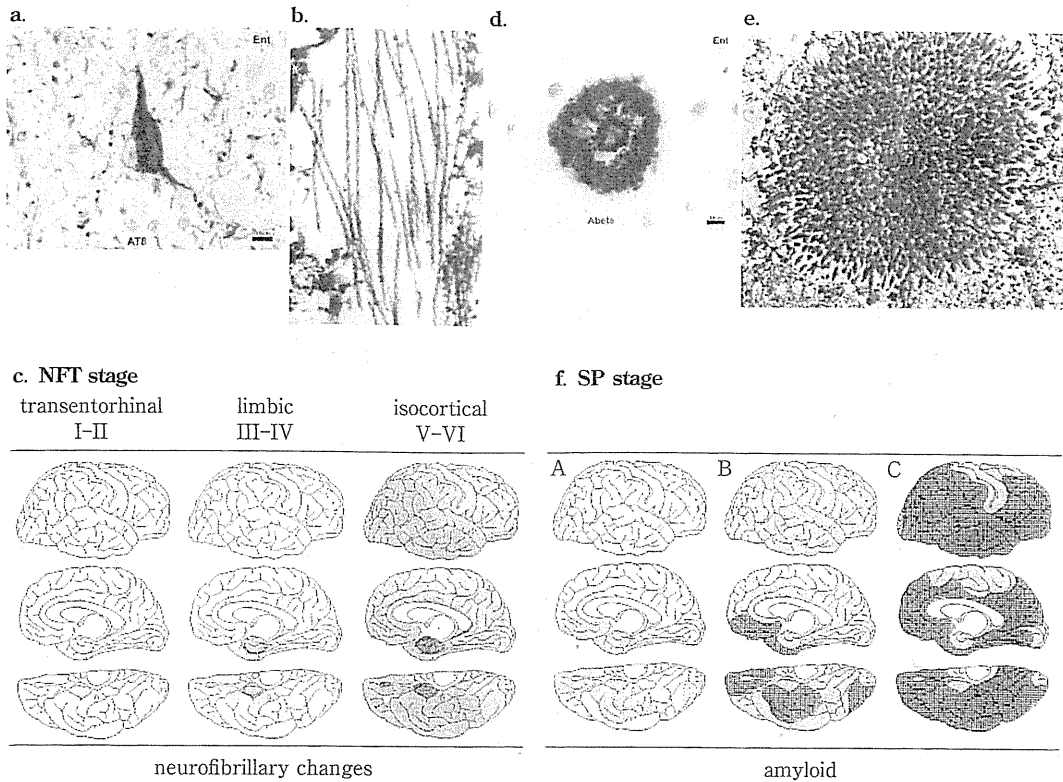


図1 Braakのアルツハイマー型老年変化ステージ分類(文献<sup>9)</sup>より改変, 高齢者ブレインバンクホームページ[www.mci.gr.jp/BrainBank/]より引用)

- a. AT8免疫染色によるアルツハイマー型神経原線維変化(ADNFT). 線維状構造の同定に加え, Gallyas-Braak (GB)法による確認が, 基礎研究においては要求される.
- b. ADNFTの構成成分である paired helical filament. ADNFTの厳密な同定には必須とされる.
- c. ADNFTの, GB法による進展ステージ分類. 嗅内野(transentorhinal)ステージでは認知機能には影響はなく, 辺縁系(limbic)ステージで認知機能障害を示しはじめ, 新皮質(isocortical)ステージで認知症を呈するとされた.
- d. 抗アミロイドβタンパク(Aβ)抗体免疫染色における, 古典的の老人斑(SP). Braakらは本論文ではCampbell-Switzer(CS)法を用いているが, 脳実質内アミロイドの検出では極めてよく一致すると記載されている. 著者らはより簡便で同様に一致度の高い, 改良メセナミン銀染色(MMS)法を用いている.
- e. SPの電顕像. アミロイド線維により構成されている.
- f. SPのステージであるが, アミロイドの進展分類としてはこの分類しか存在しない. CERAD基準は, あくまで neuritic plaque の, 数による分類であり, 実証性をもたない点が問題である.

疾患群とコントロール群の比較で検討する方法論が, 必ずしも適用できないことを示している.

これまでADは, 進行性の認知機能障害で, 記憶障害のドメインを含む2つ以上の皮質症状をもち, 日常生活が障害され, 他の疾患が除外できることを診断基準としてきた(図2-a). 著者らの検討では, Braak NFTステージIV以上, SPステージCで, 特異度・感度が最も高くなるので, この基準を採用している<sup>9)</sup>.

しかし, 2010年度米国で新診断基準が提唱された. これまでのADは, Alzheimer dementia (ADD)と再定義された. また, 何らかの認知機能障害を有し, バイオマーカーがADを支持する症例は, prodromal Alzheimer disease (pAD)とされた. これは, 従来の軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)からバイオマーカーにより分離するかたちをとっている. 一方研究基準ではあるが, SPが蓄積し, ADに進展す

表 1 高齢者ブレインバンク DNA リソース (1,890 cases)

SP \ NFT	0	I	II	III	IV	V	VI	計
0	34 66.3	314 75.8	102 81.8	46 85.6	12 85.4	1 81.0	0 —	509 77.5
A	16 75.5	350 78.0	149 83.6	74 86.2	23 88.6	1 99.0	0 —	613 80.6
B	8 76.1	169 79.9	91 82.8	70 85.6	23 91.2	2 82.0	1 94.0	364 82.4
C	3 76.0	50 79.4	51 83.0	80 84.5	80 86.6	100 86.4	40 83.9	404 84.4
計	61 70.5	883 77.7	393 82.9	270 85.4	138 87.6	104 86.4	41 84.1	1,890 80.9

上段が症例数, 下段が平均年齢. Braak の神経原線維変化(NFT)と老人斑(SP)のステージ分類を全例に施しており, これら連続性変化を研究対象にすることが可能である. この中で, アルツハイマー病と病理形態学的に診断しているのは, Braak NFTステージIV以上, SPステージCであり, 全剖検例に占める割合は, 220/1,890=11.6%である.

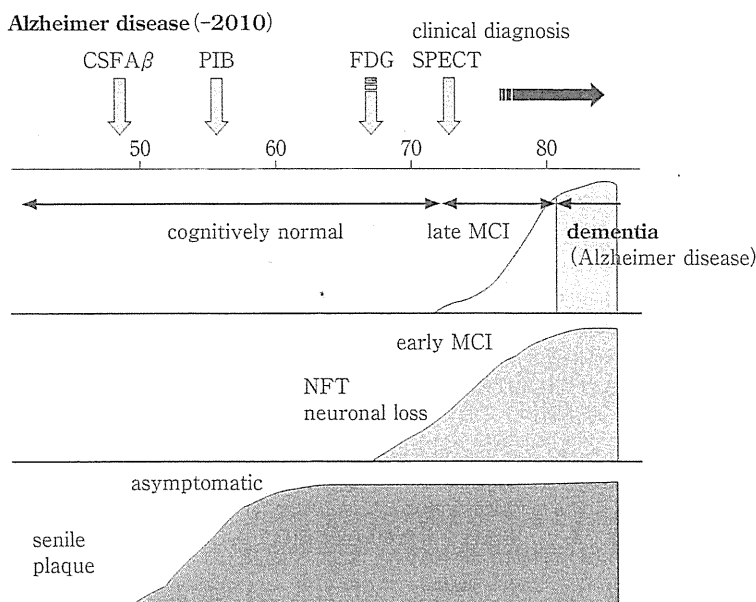


図 2-a 従来のアルツハイマー病の概念(井原康夫原図より改変, 高齢者ブレインバンクホームページ[www.mci.gr.jp/BrainBank/]より引用)

老人斑がたまりはじめ, 神経原線維変化(NFT)の蓄積が開始すると, 神経細胞脱落をきたし, 一定の期間を経ると, 認知症を発症する. 髄液(CSF)のアミロイドβタンパク(Aβ)の低下が最も早期の指標となりうることも, 米国ADNI研究で示された. またアミロイドPET(現在<sup>11</sup>C標識 Pittsburgh Compound B (PIB)が国際標準)が最も簡便なバイオマーカーと位置づけられている. 糖代謝PET(FDG)は, 認知機能の低下のごく初期をとらえうると考えられており, これがearly MCI(mild cognitive impairment)の時期と考えられる. 何らかの認知障害が臨床でつかまる時期はlate MCIと考えられる.

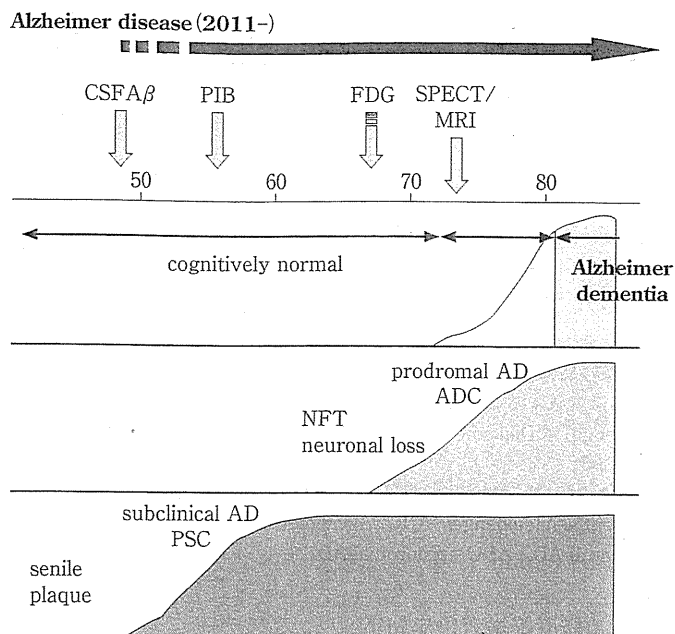


図2-b アルツハイマー病新診断基準(高齢者ブレインバンク  
ホームページ[www.mci.gr.jp/BrainBank/]より引用)

従来のアルツハイマー病(AD)は、アルツハイマー認知症(Alzheimer dementia)とされ、何らかの認知機能障害を呈し、バイオマーカーがADを支持するものを、prodromal ADと定義する。一方老人斑の蓄積だけであっても、将来ADに進行する群を、subclinical AD(sAD)と定義する。現在のUS-ADNI2の主たる目的にsAD群の同定基準の選定があげられている。

ることが決定づけられている症例群は、subclinical Alzheimer disease(sAD)と定義された(図2-b)。

これは、Aβ軽減のための、γ、βセクレターゼ阻害剤、Aβ能動・受動ワクチン療法が、すべて無効であることが明らかとなったことについて、ADDの段階では既に遅すぎるとの反省が生まれたことによる。アミロイドが蓄積した後に、タウの沈着が誘導されるという、Aβ cascading 仮説に基づき、タウの沈着が起きた段階ではタウの除去が有効であるとの観点で、現在AD治療はタウにシフトしており、その場合pADが治療対象となる。一方、Aβ除去は、ADの進展予防にむしろ有用で、sADを的確に診断し、介入することが重要であろうと提言されている。

この新診断基準にあてはまるよう、著者らの症例群を、ADNFTステージII/III、SPステージ

A/Bをカットオフ値として分類した(表2)。アルツハイマー病変化(Alzheimer disease change: ADC)がpADに、SP優位老年性変化(plaque dominant senile change: PSC)がsADにほぼ該当すると考えられる。PSCは、Dicksonらはpathological agingと呼称している。

著者らの検討は、Aβ cascading 仮説を支持するものである。ただし、辺縁系までの沈着は、Aβ蓄積とは相関せず<sup>9)</sup>、むしろ加齢が大きな影響を与える。ADNFTステージIII以上、SPステージA以下を、神経原線維変化優位型老年性変化(neurofibrillary tangle-predominant senile change: NFTC)と分類したが、これらの症例群は、記憶障害以外のドメインは侵されず、記憶障害型MCIのレベルにとどまり、90歳以上の高齢になり全身症状が加わるか、脳血管障害を併発しないかぎり、認知症レベルには至らない。

SPがA以下で、ADNFTがV以上の症例は、

表2 新しいアルツハイマー病診断基準に沿った, Braak  
ステージ分類に基づく老年性変化のカテゴリー

		NFT stage					
		0	I	II	III	IV	V
SP stage	0	MSC			NFTC		
	A	(49.9%)			(8.0%)		
	B	PSC			ADC		
	C	(21.9%)			(20.1%)		

カットオフを老人斑(SP)ステージA/B, 神経原線維変化(NFT)ステージII/IIIに定めると, 理解が容易になる。アルツハイマー病変化(ADC)は prodromal Alzheimer disease(AD)にほぼ合致することが予想される。一方, SP優位老年性変化(plaque dominant senile change)は Dickson らは病的老化と呼んでおり, subclinical AD と合致することが予想される。

MSC: minimal senile change, NFTC: NFT-prodominant senile change, PSC: plaque-dominant senile change, ADC: Alzheimer disease change.

PSC=subclinical AD, ADC=prodromal AD.

石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化症(diffuse neurofibrillary tangle with calcification)か, 広範脳梗塞を伴い, 同側にNFTの新皮質までの進展を伴った, いずれも特殊例である。ただ, BraakのNFT分類単独では, 少数ながらタウの沈着を主体とする, ADとは明らかに異なる症例が迷入してくるので, 著者らはSPステージもAD病変のカテゴリー分類には加えている。

### 3. AT8免疫染色を用いた Braak ステージ

GB法は技師の能力に依存するため, Braakは現時点でADNFTを最も鋭敏に検出できる, 抗リン酸化タウ抗体(AT8, Innogenetics社)免疫染色を用いたステージ分類を新たに提唱した。前方・後方海馬と第一側頭回, 視覚領・視覚連合野でステージ分類をする方法で, 移行嗅内野ステージ(I), 嗅内野ステージ(II), 海馬ステージ(III)は変わらないが, 第一側頭回まで進展していればIV, 視覚連合野にあればV, 視覚領にあればVIとするものである。また, 細胞質内NFTのみを評価対象とし, neuropil threadや, びまん性陽性であるpretangleは除外することを原則とする。この染色は, より厳密性を欠くかたちで, BrainNet EuropeでAlafuzoffらにより標準化されている<sup>7)</sup>。

BBARでは, Braakの論文に基づき, GB法に

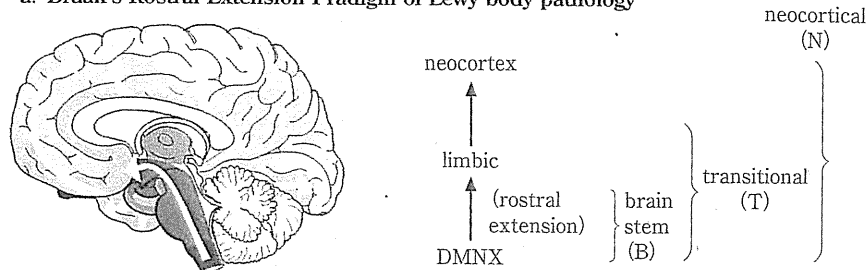
よるステージ分類との対比を行った。全般にAT8ステージ分類の方が, GBステージ分類より高くなる傾向が明らかにある。しかし国際標準化のためには, 特に英・米の技術者が染色できないGB法は, 説得力を保てない。ただ, ADNFTとpretangleの区別, neuropil threadは評価対象としないという点が, 技師間の差, 施設間差, 検者間差を生む可能性はある。BBARでは全例BraakのGBステージとAT8ステージで評価することで, 基礎データ提供の努力を継続している。

### 4. レビー小体病理の Braak ステージ

Braakは同様の手法をレビー小体病理に適用することで, 有名な脳幹上行仮説を提唱した(図3-a)<sup>8)</sup>。100 $\mu$ m厚浮遊切片を用い, 抗 $\alpha$ シヌクレイン抗体免疫染色で行ったが, AD変化への適用と異なり, 2つの大きな問題点を有する。

(1) 連続剖検例より認知症例を除外したとしており, バイアスのかかった集団の検索結果である。これは上記のADNFT, SPの全連続剖検例を用いた結果と異なる。この結果, ADだけでなく, DLBでパーキンソン症状が臨床的に記載されていなかった群を除外する結果を招いている。

a. Braak's Rostral Extension Pradigm of Lewy body pathology



b. Olfactory-Amygdala Extension of Lewy body pathology

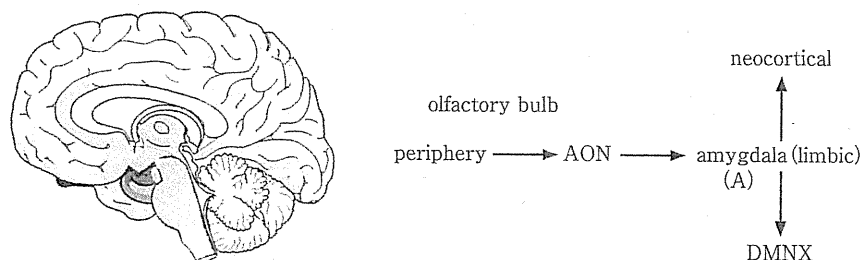


図3 レビー小体の進展形式(高齢者ブレインバンクホームページ[www.mci.gr.jp/BrainBank/]より引用)

a. Braakの有名な脳幹上行仮説. b. 著者らは高齢者連続剖検例を用い、嗅球・扁桃核進展経路が独立して存在することを明らかにした<sup>9)</sup>.

II  
基礎編

(2) 免疫染色を用いている点で、レビー小体病理を正確にとらえているかどうか不明である。本来100 $\mu$ m厚切片ではH. E.染色が不可能であるため、レビー小体の本来の定義であるH. E.染色による確認は一切行えない。また、著者らがリン酸化 $\alpha$ シヌクレイン抗体をBraak博士の要望に応えお送りしたが、判断できないとの回答であった。これは、リン酸化抗体は感度・特異度も高いこと、しかし検体の固定に大きく影響を受けることが、採用できない理由と考えられる。

この2つの方法論的問題に加え、著者らが指摘した嗅球・扁桃核進展経路が存在すること(図3-b)<sup>9)</sup>、ADNFT、SPと異なり、レビー小体の場合は末梢神経系に出現するため、中枢神経系のステージ分類だけでは全体が評価できないことが問題となる(図4)。

現在著者らの非難を受けて、Braakらは dual

hit hypothesisを提唱している<sup>10)</sup>。病因(恐らくウイルス)が、口から入り、嗅粘膜より嗅球、口蓋扁桃・消化管より舌咽・迷走神経を通り延髄に至る2経路で、中枢神経系に到達している。これについては、末梢を含めた網羅的検討をBBARでは継続しているが、彼らの仮説をサポートするデータは得られていない。

おわりに

Braakのアルツハイマー病理ステージ分類について述べ、認知症診療とのかかわりを述べた。バイアスのかからない多数例を検索し、老化を連続性変化で、閾値を超えたときに症状が出現すること、技師間の差、施設間差、検者間差の生じにくい進展分類を採用したことが、オリジナルである。一方、レビー小体病理ステージは、更なる検討が必要である。

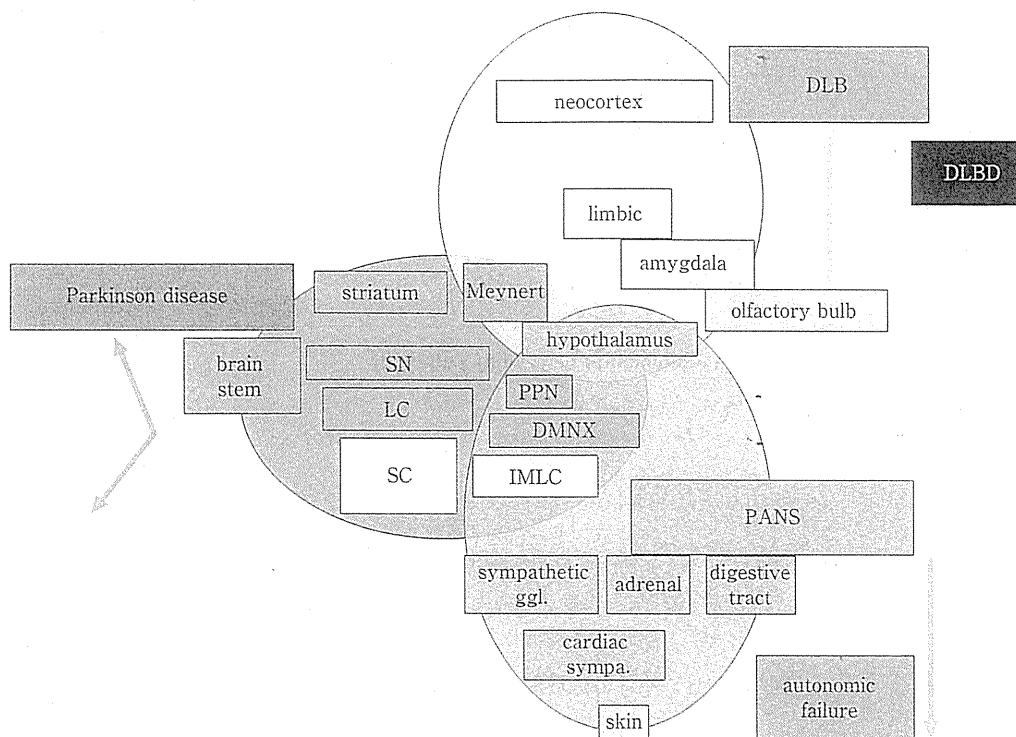


図4 レビー小体病(高齢者ブレインバンクホームページ[www.mci.gr.jp/BrainBank/]より引用)

レビー小体病は全身疾患である。アルツハイマー病とは異なり、末梢自律神経系にも出現する。多系統萎縮症のように、病変の主座により、病型が異なるが、オーバーラップが当然存在し、高齢者においては、病変は一般的に、どの症状で初発しようと既に広範であるとの理解が必要である。

#### ■ 文 献

- 1) Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82: 239-259, 1991.
- 2) Mirra SS: The CERAD neuropathology protocol and consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease: a commentary. *Neurobiol Aging* 18: S91-94, 1997.
- 3) Khachaturian ZS: Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 42: 1097-1105, 1985.
- 4) Yamaguchi H, et al: Distinctive, rapid, and easy labeling of diffuse plaques in the Alzheimer brains by a new methenamine silver stain. *Acta Neuropathol* 79: 569-572, 1990.
- 5) Murayama S, Saito Y: Neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neuropathology* 24: 254-260, 2004.
- 6) Katsuno T, et al: Independent accumulations of tau and amyloid beta-protein in the human entorhinal cortex. *Neurology* 64: 687-692, 2005.
- 7) Alafuzoff I, et al: Staging of neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Brain Pathol* 18: 484-496, 2008.
- 8) Braak H, et al: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24: 197-211, 2003.
- 9) Sengoku R, et al: Incidence and extent of Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging human olfactory bulb. *J Neuropathol Exp Neurol* 67: 1072-1083, 2008.
- 10) Hawkes CH, et al: Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33: 599-614, 2007.

## 認知症の病理学

Neuropathology of dementia



村山 繁雄 齊藤 祐子\*  
MURAYAMA Shigeo SAITO Yuko

認知症

Key words タウ 迂回回 記憶障害型軽度認知障害 前頭側頭型認知症  
機能画像

認知症の病理学は多岐にわたるため、われわれが現在最も注目している嗜銀顆粒性認知症について述べる。嗜銀顆粒(AG)は Gallyas-Braak (GB) 鍍銀染色で、高齢者に高頻度に認められ、アルツハイマー型神経原線維変化(ADNFT)とも neuropil thread (NT) とも異なる構造として発見された<sup>1)</sup>。AG 以外に認知症の原因が認められない群を、嗜銀顆粒性認知症(AGD)と呼称し、高齢者連続剖検例においては、アルツハイマー病に次ぐ頻度を占める<sup>2)</sup>。その後タウパチーとして再定義され<sup>3)</sup>、4 リピートタウから形成されることが明らかとなった<sup>4)</sup>。本稿では、認知症、運動障害の臨床的縦断研究後、極力剖検を得、臨床情報と病理所見の統合を行う、高齢者ブレインバンクプロジェクトよりの AGD の知見を述べ、連続的变化を示す認知症病理への、臨床・画像・病理の統合的アプローチを紹介する。



## 神経病理所見

AG は neuropil に出現する、GB 染色で確認されるコマ状あるいは紡錘状の形態をとる構造物である(図1)。存在の確認には、抗リン酸化タウ抗体(AT8は国際標準)免疫染色の感度が高いが、抗4R タウ抗体(市販抗体はRD4のみ)、3R タウ抗体(RD3)免疫染色の特異度が高い。また腫大神経細胞、bush like astrocyte、oligodendroglial coiled body 等、4R タウ陽性構造を伴う。

AG の出現頻度は高齢者ブレインバンク(平均

年齢およそ80歳)のほぼ2/3で、60代から出現を認め、頻度、程度ともに、年齢とともに増加傾向を示す。また変性型老化性変化として、65歳以上では、ほぼ100%である ADNFT、80%近い老人斑(SP)に次ぎ、第3位を占める。

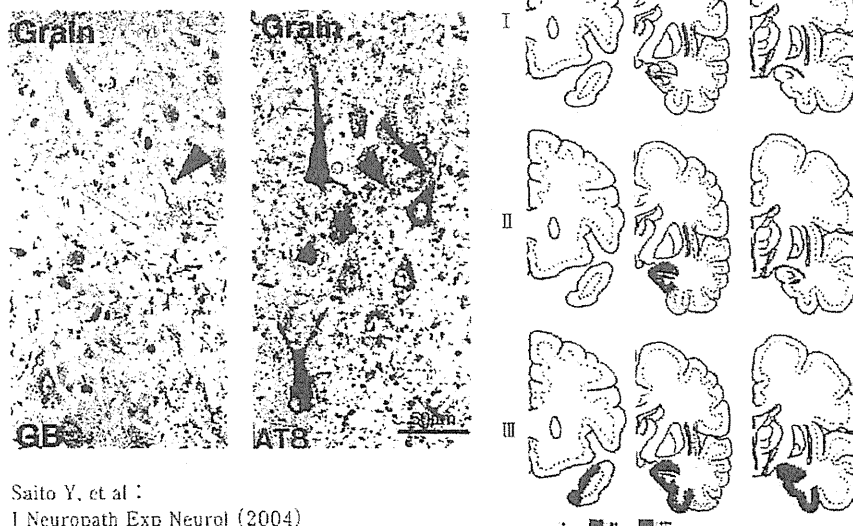
われわれは、AG の進展分類を提唱しており(齊藤分類<sup>5)</sup>)、ヨーロッパ神経病理学会で承認されている<sup>6)</sup>。すなわち、迂回回ステージ(Stage I)、側頭葉ステージ(Stage II)、前頭葉ステージ(Stage III)で、Stage III で認知機能障害を高率に呈する<sup>5)</sup>。また、剖検時軽度認知障害に対応すると考えられる CDR 0.5 の症例では、AGD の頻度が最も高い<sup>7)</sup>。

AG の進展レベルと老人斑の進展レベルとの相

東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク \*国立精神・神経医療研究センター臨床検査部



Staging of Argyrophilic Grains (BBAR)



Saito Y. et al :  
J Neuropath Exp Neurol (2004)

図1 嗜銀顆粒性認知症進展ステージ分類

左：Gallyas Braak 染色での嗜銀顆粒(矢尻)。  
中央：AT8免疫染色による嗜銀顆粒(矢尻)と pretangle(矢印)。  
右：嗜銀顆粒性認知症進展ステージ分類。Ⅰ：迂回回ステージ、Ⅱ：側頭葉ステージ、Ⅲ：前頭葉ステージに分類され、ステージⅢが認知障害と関連する(高齢者ブレインバンクホームページ <http://www.mci.gr.jp/BrainBank> より引用)。(Approved by European Society of Neuropathology as the Staging Standard in 2010)

関はなく<sup>9)</sup>、びまん性老人斑が多い点で、AD とは区別される。また、神経原線維変化優位型変化を伴うことが多い。

AGの進展に伴い、最好発部位である迂回回の萎縮が特徴となる(図2)<sup>9)</sup>。また、AGは同じ4R タウオパチーである皮質基底核変性症と同様、高率に左右差を伴う<sup>9)</sup>。

### 病理から臨床への還元

高齢者ブレインバンクでの検討では、臨床症状としては、記憶障害が前景に立つ点でADとの鑑別が難しいが、易怒性、性格変化等の、前頭側頭型認知症(FTD)様の症状を軽いながら伴うことが一般的である<sup>9)</sup>。また進行が緩徐である点は、ADとは明らかに異なる。一方、精神科でフォローされている例では、FTD症状が前景に立つ場合が多いことが報告されており<sup>10)</sup>、疾患のスペクトラムと考えられる。

画像上は、病理学的に確認される迂回回の左右



図2 嗜銀顆粒性認知症の肉眼像

(静岡てんかん神経医療研究センター小尾智一博士提供)  
迂回回の著明な萎縮と、側脳室下角の拡大が特徴的である。本例は診断困難認知症とされており、われわれが再検索し、嗜銀顆粒性認知症と診断した症例である。

差を持った萎縮を反映し、形態・機能統計画像(図3)で、左右差を持った側頭葉内側面の萎縮・代謝血流低下が診断上有用である<sup>9)</sup>。われわれはMRI VSRAD と ECD SPECT eZis 3.0, <sup>18</sup>F-FDG PET を用いているが、機能画像がより鋭敏である。また VSRAD の旧版は、迂回回病変を強く反映するため、MMSE の割に VSRAD の Z score

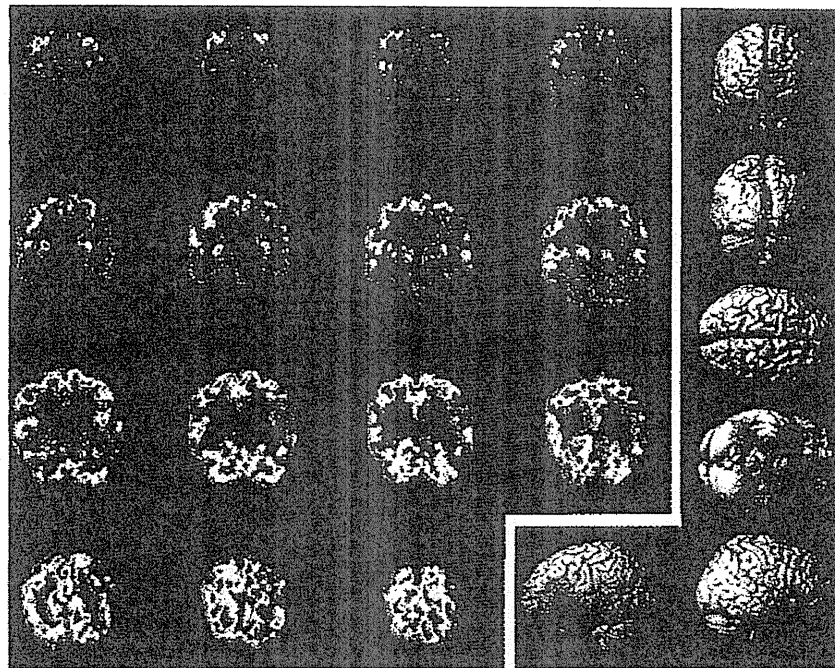


図3 嗜銀顆粒性認知症(剖検確定例)の、FDG PET 画像

左が原画像。右がSPM 処理統計画像(p<0.01で代謝低下部位を赤で表示)。左側頭葉内側面前方の代謝低下が、統計画像でより明瞭に認められる。(石井賢二博士提供、高齢者ブレインバンクホームページ <http://www.mci.gr.jp/BrainBank> より引用)。

が高い特徴を有する。

髄液バイオマーカーは、剖検確定診断例の検討からは、タウ、リン酸化タウがわずかに高値をとる場合がある。Aβ値は原則として正常であるが、Aβ沈着と相関し低下する場合がある。

バイオマーカーとして最も有用なのは、<sup>11</sup>C-PIB (Pittsburgh Compound B) PET である。多くの症例で陰性となるが、一部 Aβ沈着と相関し、陽性となる場合もある。しかし、最も多く蓄積する例でも、AD とはパターンが明らかに異なる。

治療について、塩酸ドネペジルは原則として不応であり、高齢者が多いため、鑑別診断なき投与は、錐体外路症状による、歩行障害、転倒を誘発する危険がある。

新皮質連合野が比較的保たれることを反映し、遂行機能障害は軽い。したがって、記憶障害と性

格異常を適切に管理すれば、ADL が長く保たれる点は AD とは異なる。

### まとめ

AGD は、神経病理学的に高齢者変性型認知症では AD に次ぐ頻度であるが、臨床症状からは、AD との鑑別が困難である。髄液バイオマーカー、構造・機能画像を用いることで、今後見逃さない配慮が必要である。

認知症の病理学で最も重要な点は、進行していく病態を評価するには、連続性を持ったコホートのデータを持つことが必要である点である。さらに、臨床・画像・病理連関の重要性を強調し、結びとしたい。

### 文 献

- 1) Braak H, Braak E : Argyrophilic grains : characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *NeurosciLetters* 76 : 124-127, 1987.
- 2) Braak H, Braak E : Argyrophilic grain disease : frequency of occurrence in different age categor-

- ies and neuropathological diagnostic criteria. *Journal Neural Transm* 105 : 801-819, 1998.
- 3) Tolnay M, et al : Argyrophilic grain disease : widespread hyperphosphorylation of tau protein in limbic neurons. *Acta Neuropath* 93 : 477-484, 1997.
  - 4) Togo T, et al : Argyrophilic grain disease is a sporadic 4-repeat tauopathy. *J Neuropath Exp Neurol* 61 : 547-556, 2002.
  - 5) Saito Y, et al : Staging of argyrophilic grains : an age-associated tauopathy. *J Neuropath Exp Neurol* 63 : 911-918, 2004.
  - 6) Kovacs GG, Budka H : Current concepts of neuropathological diagnostics in practice : neurodegenerative diseases. *Clin Neuropath* 29 : 271-288, 2010.
  - 7) Saito Y, Murayama S : Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology* 27 : 578-584, 2007.
  - 8) Saito Y, et al : Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *J Neuropath Exp Neurol* 61 : 789-796, 2002.
  - 9) Adachi T, et al : Neuropathological asymmetry in argyrophilic grain disease. *J Neuropath Exp Neurol* 69 : 737-744, 2010.
  - 10) Togo T, et al : Clinical features of argyrophilic grain disease : a retrospective survey of cases with neuropsychiatric symptoms. *Am J Geriatr Psy* 13 : 1083-1091, 2005.

