

Tau

解説編

村山繁雄*

I. タウ研究の歴史

タウ tau は、微小管 microtubulus に結合し安定化する蛋白で、17番染色体短腕に存在する。エクソン2, エクソン3, エクソン10の alternative splicing により6つの isoform (図1) が存在するが、エクソン10の splicing の有無で、微小管結合部位を3つもつ3リピート (3R) タウと、4R タウの2種に分類される。ヒトでは胎児期には3R 優位だが、成人になると6つのアイソフォームが均等に発現する。

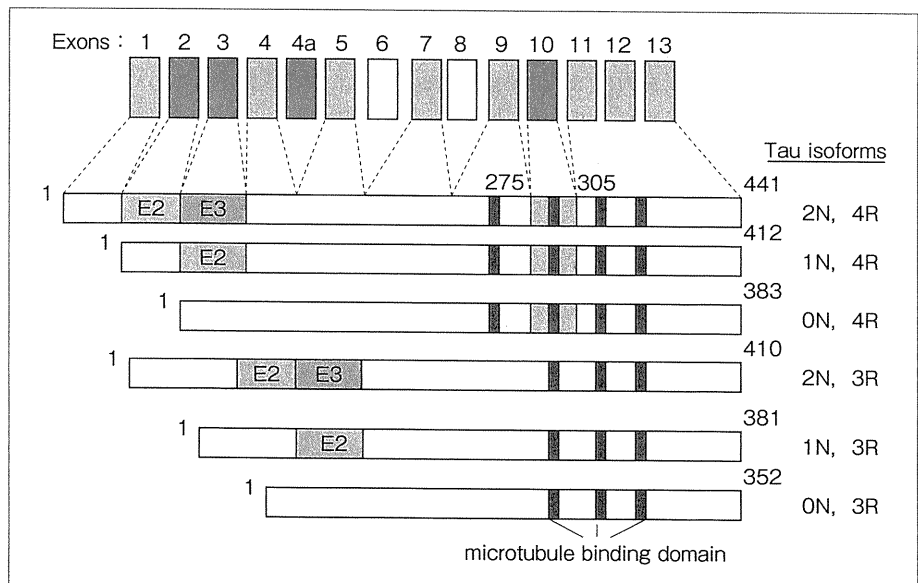
タウは生理的にリン酸化を受けているが、病的状態では過剰リン酸化、異所性リン酸化を受け¹⁾、さらにユビキチン化を受け²⁾、かつN末端、C末端の truncation を受け³⁾、不溶化を獲得し、蓄積すると考えられている。また、タウが異常リン酸化されると微小管より離れ、微小管が崩壊し、細胞骨格が壊れ、細胞死に至ることが想定されていたが、最近反するデータも

出されている。タウについても、他の翻訳後異常集積蛋白と同様、オリゴマーの細胞毒性が注目されているが、どのステージでリン酸化を受けるのかが現在問題となっている。

神経原線維変化の主成分の同定については、貫名・井原博士のグループが、アルツハイマー病 (AD) 死後脳を用いた神経原線維変化の主成分である paired helical filament (PHF) の単離と可溶化、抗体作製により、抗 PHF 抗体を作製したことにはじまる⁴⁾。この抗 PHF 抗体に反応するバンドが、ダウン症の脳に認められ、それがタウ蛋白であることが同定された⁵⁾。

しかし、神経原線維変化が出現する疾患は AD に限らないことが知られていた。グアム島筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、パーキンソン病認知症複合 (PDC)⁶⁾、紀伊 ALS/PDC⁷⁾、ボクサー認知症、進行性核上性麻痺、先天性代謝異常等である。さらに、タウは神経細胞だけでなく、体細胞すべてに発現しており、中枢神経系特異性病変をタウのみで説明することにも問題があった。

図1 タウは6つのアイソフォーム (同じ遺伝子からつくられる産物) からなる。



*東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

表1 DNA リソース (1,890 cases)

Braak NFT/SP	0	I	II	III	IV	V	VI	計
0	34	314	102	46	12	1	0	509
A	66.3	75.8	81.8	85.6	85.4	81.0	-	77.5
	16	350	149	74	23	1	0	613
	75.5	78.0	83.6	86.2	88.6	99.0	-	80.6
B	8	169	91	70	23	2	1	364
	76.1	79.9	82.8	85.6	91.2	82.0	94.0	82.4
C	3	50	51	80	80	100	40	404
	76.0	79.4	83.0	84.5	86.6	86.4	83.9	84.4
計	61	883	393	270	138	104	41	1890
	70.5	77.7	82.9	85.4	87.6	86.4	84.1	80.9

Alzheimer Pathology : 220/1890 = 11.6%

診断編で解説する Braak ステージ分類で、横軸がアルツハイマー型神経原線維変化 (ADNFT) 進展ステージ分類、縦軸が老人斑進展ステージ分類。少数の例外を除き、老人斑ステージがCでない、ADNFT が新皮質ステージ (V, VI) に至らない。(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)

そのため、もう一つのコンポーネントである老人斑の主成分として、アミロイドβ蛋白 (Aβ) が同定され、その前駆体であるアミロイド前駆蛋白 (APP) のコード遺伝子の変異により、家族性 AD が発症すること、40歳以上だと AD 病理必発のダウン症候群が、

染色体重複部位に APP 遺伝子を含有し、APP 発現が 1.5 倍になっていることより、AD の原因は Aβ から構成される老人斑であり、タウはその下流にあるとする amyloid cascading hypothesis が信じられるに至り、タウは AD 研究の傍流とされるに至った。

一方、前頭側頭葉型認知症 (FTD) のプロトタイプとされる Pick 病でもタウ沈着が起きることが明らかとされてきた⁸⁾。その後、FTD で、さまざまな程度のパーキンソン症状を伴う家族性認知症の一群が、17 番染色体にリンクすることが明らかとなり、FTDP-17 と総称されるようになった。そして、この群の大部分がタウ遺伝子変異によることが明らかとなった。

この発見により、これまで二次的と考えられていたタウ自体の障害で、認知症が原発的に起こることが示され、タウの復権をきたす端緒となった。

さらに、タウ蓄積において、アミロイド仮説はタウの皮質への蓄積には影響があることは確かだが(表 1)、辺縁系への早期蓄積には影響を与えていないことも示された⁹⁾。

さらに重要なのは、Aβ が一次的であるとして行われた AD 根治療法の試みが、すべて失敗したことである。認知症症状をきたしている場合、既に病理としては進行段階にあることが予想され(図 2)、その段階では Aβ ではなくタウを標的にしないと、治療への反応は期待できないのではないかとの反省が、現在説得

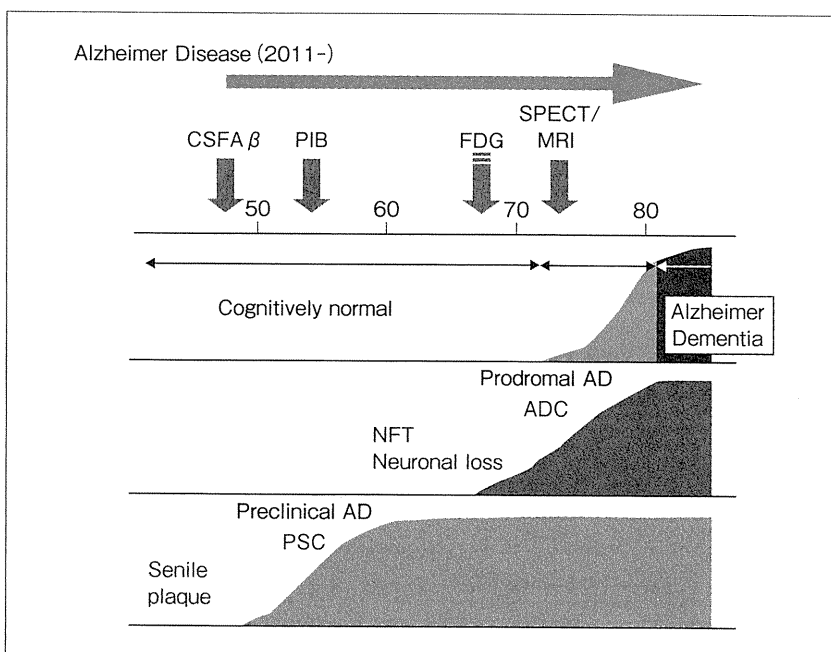


図2 アルツハイマー病の病理所見の進展と、検査所見、臨床症状の対応 アミロイド仮説によれば、老人斑 (Aβ) が蓄積し、神経原線維変化 (タウの異常蓄積) が形成され、細胞脱落が一定の閾値に達した時、臨床症状を呈し、診断されると考えられている。抗アミロイドβ治療がことごとく失敗したことを受け、タウを標的とする治療が再考されており、その場合、タウの蓄積が開始した時点で治療することが望ましいとの観点より、ごく初期 (prodromal) アルツハイマー病の概念が生まれた。さらに、抗アミロイドβ治療は、アミロイドβ蛋白が蓄積しはじめた時でない、発症予防効果はないとの観点より、発症前 (preclinical) アルツハイマー病の概念が提唱された。CSF Aβ : 髄液中 Aβ 濃度, PIB : 11C-Pittsburgh Compound B PET, FDG : 18F-fluorodeoxy glucose PET, ADC : Alzheimer disease change, PSC : plaque-dominant senile change.

力を有している。しかしながら、 $A\beta$ に比べ、タウ研究の進みは十分ではなく、今後さらなる研究が必要である(2011.2.26タウミーティング, 井原康夫, 私信)。

II. タウ蓄積機構

1. 不溶化機構

タウは、先述のように3Rと4Rよりなる。ADに認められる神経原線維変化は3R+4Rよりなり、Pick病では3Rタウが蓄積するため3Rタウオパチーと呼ばれ、PSP、皮質基底核変性症、嗜銀顆粒性認知症では4Rタウが蓄積するため、4Rタウオパチーと呼ばれる。FTDP17の研究で、イントロンに存在するループドメインの一塩基置換により、exon 5のsplicingが影響を受け、4Rタウの発現が更新するため、4Rタウオパチーをきたす群が明らかとなった。しかし、孤発性と考えられるPick病やPSPで、スプライシングが変化している事実は示されていない。また、ADにおいても、なぜ3R+4Rが蓄積するかの機構は不明である。タウのリン酸化酵素としても、GSK 3 β 等候補はあるが、完全には確定していないし、 $A\beta$ のsecretase群のように、構造解析を含め、治療標的となるレベルには至っていない。

2. 伝搬機構

現在老化関連変性型認知症の、翻訳後修飾蛋白については、プリオンのように、seed, aggregation, propagationが主因であるとする、変性疾患プリオン仮説が提唱されている。タウにおいても凝集が伝搬することが、タウ変異マウスで示されており¹⁰⁾、今後の

新たな治療法の標的となる可能性がある。

文 献

- 1) Hasegawa, M., Morishima-Kawashima, M., Takio, K. et al. : Protein sequence and mass spectrometric analyses of tau in the Alzheimer's disease brain. *J Biol Chem* 1992, **267** : 17047-17054
- 2) Mori, H., Kondo, J., Ihara, Y. : Ubiquitin is a component of paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Science* 1987, **235** : 1641-1464
- 3) Morishima-Kawashima, M., Hasegawa, M., Takio, K. et al. : Ubiquitin is conjugated with amino-terminally processed tau in paired helical filaments. *Neuron* 1993, **10** : 1151-1160
- 4) Ihara, Y., Abraham, C., Selkoe, D.J. : Antibodies to paired helical filaments in Alzheimer's disease do not recognize normal brain proteins. *Nature* 1983, **304** : 727-730
- 5) Nukina, N., Ihara, Y. : One of the antigenic determinants of paired helical filaments is related to tau protein. *J Biochem* 1986, **99** : 1541-1544
- 6) Hirano, A., Malamud, N., Kurland, L.T. : Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam. II. Pathological features. *Brain . J Neurology* 1961, **84** : 662-679
- 7) Yase, Y., Matsumoto, N., Azuma, K. et al. : Amyotrophic lateral sclerosis ; Association with schizophrenic symptoms and showing Alzheimer's tangles. *Archi Neurol* 1972, **27** : 118-128
- 8) Murayama, S., Mori, H., Ihara, Y. et al. : Immunocytochemical and ultrastructural studies of Pick's disease. *Annal Neurol* 1990, **27** : 394-405
- 9) Katsuno, T., Morishima-Kawashima, M., Saito, Y. et al. : Independent accumulations of tau and amyloid beta-protein in the human entorhinal cortex. *Neurology* 2005, **64** : 687-692
- 10) Goedert, M., Clavaguera, F., Tolnay, M. : The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases. *Trend Neurosciences* 2010, **33** : 317-325

特集：緩徐進行性高次脳機能障害の病態

進行性非流暢性失語

村山 繁雄 齊藤 祐子

BRAIN and NERVE

第63巻 第10号 別刷
2011年10月1日 発行

医学書院



進行性非流暢性失語

Progressive Nonfluent Aphasia

村山 繁雄¹⁾ 齊藤 祐子²⁾

Shigeo Murayama¹⁾, Yuko Saito²⁾

Abstract

Progressive nonfluent aphasia (PNFA) is one of the three clinically defined phenotypes of pathologically determined frontotemporal lobar degeneration (FTLD); the other 2 phenotypes are semantic dementia (SD) and behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD). FTLD is classified on the basis of the accumulated proteins-tau, TDP-43, and FUS. FTLD-TDP-43 is further subclassified into 4 types, including cases with progranulin mutation in type 3, on the basis of immunocytochemical and immunochemical properties. FTLD-tau is classified into the following 4 types: Pick's disease (accumulation of three-repeat tau); corticobasal degeneration (CBD, accumulation of CBD-type four-repeat tau); progressive supranuclear palsy (PSP, accumulation of PSP-type four-repeat tau); and frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17, mutation of the *tau* gene). Because the Cambridge group included CBD, PSP, and FTDP-17 in FTLD-tau and the Manchester group excluded these 3 disorders from FTLD-tau, different descriptions of the PNFA background pathology are present in the literature.

Clinical and pathological correlations have been well established between SD and FTLD-TDP-43 type 3, similar to those observed between Yuasa-Mitsuyama-type amyotrophic lateral sclerosis with dementia (ALSD) and TDP-43 proteinopathy type 2. However, no such correlation has been established between PNFA and bvFTD; the pathological background of PNFA includes PSP, CBD, Pick's disease, FTDP-17, FTLD-TDP-43 type 3, and even Alzheimer disease (AD).

Surrogate biomarkers including CSF tau, phosphorylated tau, and A β as well as carbon-11-labeled Pittsburgh compound-B (¹¹C-PIB) positron emission tomography (PET) scans can be used to differentiate between AD and FTLD. Further clinical, radiological, and pathological studies (dynamic neuropathology) are necessary for elucidating PNFA and bvFTD, which will help in establishing clinical and pathological correlations between these conditions.

Key words : tau, TDP-43, Pick's disease, Alzheimer disease, frontotemporal lobar degeneration

I. 進行性非流暢性失語の研究史

1. 前頭側頭葉変性症と進行性非流暢性失語

進行性非流暢性失語 (progressive nonfluent aphasia : PNFA) は、非流暢性言語表出の進行性障害を特徴とし、病理学的に前頭側頭葉変性症 (frontotemporal

lobar degeneration : FTLD) に分類される疾患群の、3つの臨床亜型の1つに分類される。

本稿は、PNFAの臨床症状から、背景病理が多彩であること、また、その原因疾患に関し、異なった報告があることの整理を主眼としたい。

FTLDの他の病型である、行動異常を伴う前頭側頭葉型認知症 (behavioral variant of frontotemporal

- 1) 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク [〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2] Department of Neuropathology and the Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, 35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, Japan
- 2) 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部 Department of Clinical Laboratory, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry

dementia : bvFTD), 意味性認知症 (semantic dementia : SD) と比較したとき, 典型的症状を示す SD については, すべて FTLD-TDP-43 type 1 組織病理を示すことが, 本邦研究者の間では定着している¹⁾。Alzheimer 病 (Alzheimer disease : AD) あるいは Pick 球を伴う Pick 病で SD と報告されている例は, 神経病理学的に萎縮している部位が極めて類似していることは繰り返し報告されているが, 例えば故田邊敬貴博士は 2007 年の第 48 回日本神経学会総会の教育講演で, 症状を厳密に評価した場合は, 診断を間違えることはあり得ないと発言されている。これは, そもそも進行性失語の疾患概念に関わる問題点である。例えば進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP) と, 皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration : CBD) の鑑別に関して, 神経学的症状の経時的変化に, バイオマーカーを加えた場合, 後方視的に剖検確定例を再検討すれば, 明らかに誤診の理由がわかる症例が多い。したがって, そのような変化を鋭敏に感じると臨床眼があれば, 疾患が異なれば鑑別が可能であることは, 変性疾患の性格からは, 十分理解可能である。

2. PNLF と PPA

FTLD は, 進行性の変性疾患に関する病理学的分類である。言語障害に関して, Mesulam が臨床的概念として, 原発性進行性失語 (primary progressive aphasia) の提出時に定義したように, 発症後 2 年間, 言語障害の領域に症状がとどまるという定義に関しては, なぜ 2 年間に区切らなければならないのかの根拠はない。欧米と日本との差は, 神経内科専門医の専門性の問題と, 言語病理学者という専門家の存在で, おそらく言語障害を呈した場合, 発症後 2 年以内に, 専門家に到達する率が欧米では高率であるのに対し, 本邦の場合は必ずしもそうではないことが大きいと思われる。しかし, 臨床病型を規定するのが仮に 2 年間という初期病変の存在であるとしても, 典型的な SD の組織病理が FTLD-TDP-43 type 1 を示すという, 臨床型と病理が極めてよく一致する点は, 特筆すべき点である。

3. PNFA と発語失行

一方 PNFA の場合, このような臨床型と病理型との間に明確な対応が記載されていない。これには 2 つの問題がある。

われわれの施設では伝統的に, PNFA と aphemia あるいは発語失行 (apraxia of speech : AOS) を厳密に区別しており²⁾, 言語野 (Brodmann の 44・45 野) を主体

とする変化なのか, 4 野運動領との disconnection が問題なのかを, 血管障害の解析においては問題としてきた。この背景を踏まえ, われわれは前頭弁蓋を全剖検例で網羅的に検索している。これは, 今後の脳科学の発展を考えたときに, この部位の左右差が, 脳の局在機能研究レベルに物質レベルでの回答を与え得ると信じているからである。

実際, 進行性変性疾患を背景病理とする場合, 両者の鑑別は病初期でないと困難であろう。ただ, 例えば, AOS で, 内言語障害が目立たないのであれば, 発声コンピュータに書字入力することで, 代替のコミュニケーションの手段にする試みが海外からは報告されており, 的確に診断することは, 診断や, 発症機構の解明のみならず, 本人のケアの面でも違いを生じさせる可能性がある。個人的経験では, aphemia は PSP に, PNFA は CBD によくみる³⁾ 印象を持っており, これは, PSP の新皮質病変は中心前回を主体とするのに対し, CBD の場合, 病変がより広く, PNFA の臨床型をとりやすいのではないかと予測している。ただし, 欧米の報告で, PNFA と AOS を厳密に分類しているかどうか判断できない。

4. PNFA とタウオパチー

もう 1 つは PSP と CBD の扱いである。CBD は, Gibb ら⁴⁾ によって Parkinson 病類似疾患として報告されたが, それよりはるか以前に, Pick 病 II 型⁵⁾ と報告されてきたものと, 神経病理的に同一であることが, 免疫組織学的・免疫化学的研究成果より明らかとなっている。また PNFA と診断された例に, CBD が存在することも明らかとなった⁶⁾。これは, 同一疾患を, 病変の初期の首座によって分類した結果, 生じたことである。

これを踏まえ, Cambridge のグループは, Mesulam の定義に従い, PNFA の原因疾患として, PSP, CBD を含めているため, タウオパチーが最も頻度が高いと報告している⁶⁾。実際新しい分類での FTLD-tau には, PSP, CBD は含有されている。

しかし, Manchester のグループは, PSP と CBD を除外し, Pick 球を伴う Pick 病と, FTLD-TDP-43, 封入体を伴わない FTLD-null の 3 者で議論しており, FTLD-TDP-43 の頻度が最も高いと報告している⁷⁾。

5. 今後の研究への展望 — 分子病理

かつて, PSP と CBD は同一疾患の臨床的区分に過ぎないという議論があったが, 現在は蓄積するタウの生化学的性格が異なることが, 神経病理学的差異を規定していると結論されている⁸⁾。SD と FTLD-TDP-43 type 1

については、神経病理学的に確定した症候群からの疾患概念の構成が行われており、今後の根治治療の開発には重要であると考えられる。これは、例えば Charcot-Marie Tooth 病の場合、PMP22 の重複を伴う症例が極めて特徴的臨床像を呈する結果、疾患概念がこの遺伝子型を中心に組み立てられたのと同様の、疾患概念の構成である。

PNFA の場合、当然、症候学的に類似する、Pick 球を伴う Pick 病、AD もあり得るかも知れないが、全経過を、サロゲートバイオマーカーを含めて正確に臨床的にフォローしていけば、鑑別診断は可能であろう。例えば AD であれば、アミロイド PET (11C-PIB) が陽性であることで、疾患としての鑑別は可能であろう。表面的類似をとりあげて、分類を議論することは、本来進行性の変性疾患に伴う徴候を議論するうえでは、畢竟意味がないことではないだろうか。

6. 今後の研究への展望 — 動的神経病理

現在までのところ bvFTD と PNFLA については、SD の領域にまでは至っていない。しかし、同様に生物学的背景をもとに整理している立場からは、剖検確定症例における病変部位とバイオマーカーを、臨床・画像・バイオマーカーと、死後脳研究を組み合わせる、動的神経病理 (dynamic neuropathology) の手法で明らかにしていくことが、今後は重要である。

異なる生物学的背景を持ちながら、臨床的に鑑別がつかない事例について、bvFTD としての Pick 病と、FTLD-TDP-43 type 3 で、病初期に鑑別がつかなかった事例を筆者らは経験している。しかし、進行期の臨床像をみたとき、FTLD-TDP-43 type 3 においては、左右差を伴う極めて高度の関節拘縮のため、左上肢を切断することが必要となった。このような経過は、Pick 球を伴う Pick 病との鑑別において、有用であった可能性がある。

言語病理においては、新皮質言語野およびその近傍の局在病変が強調されているが、進行性変性疾患で障害されるのは、新皮質だけではない。現在臨床症状と 3D-MRI の統計処理に基づく新皮質の萎縮の分布と進行のデータによって、進行性失語の病変の進行をみていく研究が、Mayo Clinic などで行われており、われわれも神経放射線科と協力し、現在データを蓄積している。今後の方向性としては、大脳新皮質に加え、さらに、大脳白質、基底核、視床、脳幹、小脳などを、構造画像 (MRI)、機能画像 (PET) による検討を行っていくことが要求される。さらに、バイオマーカーとして、FTLD-TDP-43 の場合は髄液や血漿中の TDP-43、Pick 病においては 3 リペー

トタウが、鑑別診断上重要な意味を持つようになることが、今後予想される。

II. 進行性非流暢性失語の臨床像と背景病理

PNFA は、発語、構音の障害を、さまざまな組み合わせで伴う。(1)すくみ発語、すなわち努力性の発話の開始、(2)発語失行、(3)吃音、(4)失名詞、(5)錯音。失文法はよくみられる症状であるが、前 2 者が PNFA の特徴を構成すると考えられる。病期の進行とともに発話量は減少し、多くの患者は語啞の状態となる。Mesulam の定義では、言語以外の認知機能のドメインは最低 2 年間はおかされないことが、診断定義上要求される。しかし、先述したように、2 年と定める根拠はなく、あくまで操作的な定義である。進行性変性疾患を病理学的背景に有するわけであるから、進行とともに他のドメインの障害が起きるのが一般的である。言語においても発語、構音の障害のほかに、書字、読字障害、言語理解の障害も合併することが一般的である。また、FTD に類似した、行動異常を伴うことが、ほとんどの症例で認められ、本疾患が FTLD の一亜型として分類されている根拠を形成する。

PNFA は、Neary ら⁹⁾による、FTLD のサブタイプとしての臨床診断基準が有用である。しかし、Mesulam の PPA は、言語病理の視点のみから構成されていること、PPA と PNFA を同じ意味で使う神経学者がいることに、注意が必要である。

III. 進行性非流暢性失語の *in situ* 病理としてのサロゲートバイオマーカー

現時点では、FTLD の鑑別診断上有用な髄液バイオマーカーはなく、今後の課題である。現在最も有用性が高いことが予想されるのは、構造 (MRI)・機能 (PET) 統計画像である。しかし、現在の画像の解像度からは、Brodmann 4 野、44 野、45 野を厳密に区別することは不可能で、これについても今後の課題である。

IV. 症例提示

以下に、神経病理学的に病初期に PNFA と診断され、神経病理学的に CBD と診断された症例を記載する。本例は、ご家族による高齢者ブレインバンク生前同意登録例であるが、記載の重点を病理に置き、言語症状の詳細には触れない。

症例 死亡時 69 歳女性。主訴は言葉が出ないこと。家

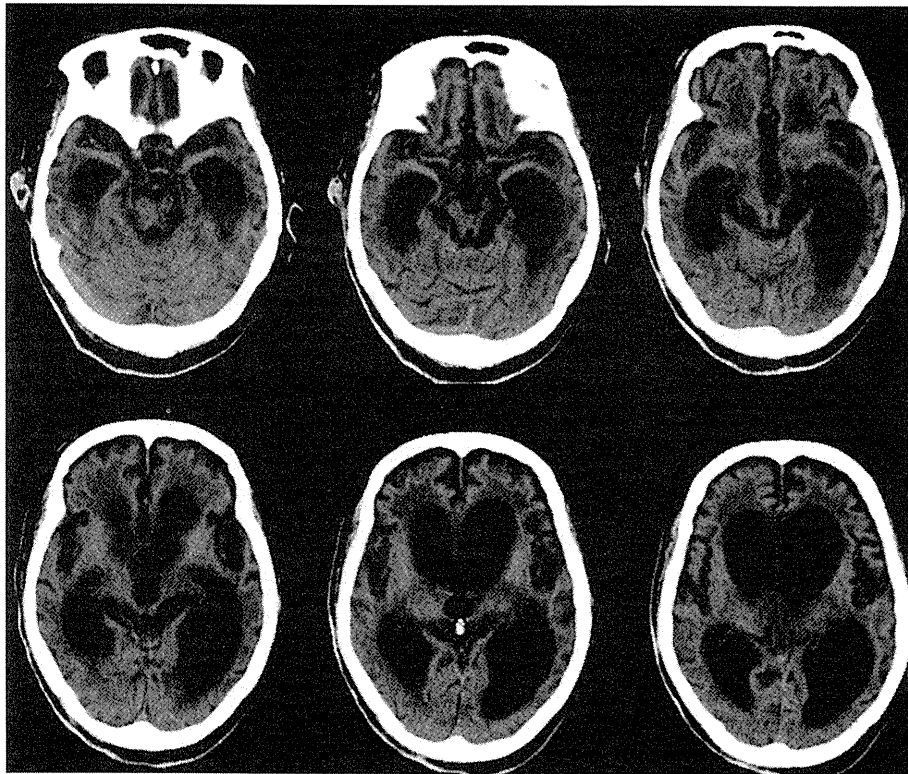


Fig.1 当施設入院時 CT スキャン
左優位の高度の萎縮を示しており、
鑑別診断は難しい。

族歴・既往歴に特記すべきことなし。

現病歴 59歳時、言葉が出にくくなった。多幸的ではなかった。A大学附属病院で、言語専門神経内科医に、緩徐進行性非流暢性失語と診断された。1カ月後より、B病院で言語リハビリテーションを受けた。発語は困難だが、聞くと理解でき、書字は可能であった。当初は1人で通院していた。MRIでは左前頭葉の萎縮、SPECTでは左優位に前頭側頭葉の集積低下を認めた。言語障害は徐々に進行した。

61歳時、不潔恐怖がひどく、またこだわりが強くなった。同じところを歩き回る症状が顕著となった。62歳時、通院の帰りに迷子になり警察に保護された。この頃から書字もできなくなった。同年A大学病院を再受診し、診断がPick病に変更された。62歳時C病院精神科に入院した。徘徊・常同行動・不潔恐怖が強く、この時点での診断は、FTDであった。63歳時、D介護老人保健施設に入所した。64歳時E特別養護老人ホーム(特養)に入所した。除々に運動障害が進行し、移動に車椅子が必要となり、食事も減ってきた。65歳時、C病院でPEGを造設した。全身性痙攣が起き、リボトリールとバルプロ酸ナトリウムを処方された。

66歳時、肺炎を契機に、家族が献脳を希望され、当院受診。ご家族と話し合い、治療目的で入院、抗生剤点滴

で軽快した。このときのCTスキャン(Fig.1)では、高度の萎縮を呈しており、画像上の鑑別診断は不可能であった。E特養に復帰した。以後、4カ月後、8カ月後に肺炎で入院。さらに15カ月後再入院するも、無呼吸・舌根沈下を認め頻回の吸引を必要としたが、家族が泊まり込みで吸引を行う方針で、E特養に帰った。帰所後10日で呼吸停止となり死亡確認した。ご家族の希望で、当院で剖検、高齢者ブレインバンクに登録した。

神経病理所見 高齢者ブレインバンクプロトコールに従い、左脳を20%中性ホルマリン1週間固定、右脳の限定部位(前頭・側頭・後頭極、前方扁桃核、後方海馬、中心前回、黒質)を4%パラフォルム48時間固定し、パラフィン包埋、6 μ m厚切片を、ヘマトキシリン・エオジン染色、Kluver-Barrera染色、Gallyas-Braak(GB)鍍銀染色で検討した。免疫組織学的には、抗Abeta 11-28抗体、抗リン酸化タウ(AT8)、3リピート(R)(RD3)、4Rタウ(RD4)、抗リン酸化 α シヌクレイン(psyn #64)、抗リン酸化(p)TDP-43 C末(PSer409/410:pTDP-43)、抗FUS/TLS(Sigma)、抗ユビキチン(DAKO)抗体免疫染色で検討した。

肉眼所見 脳重量 819 g。右固定前脳と、左固定後脳の比較では、萎縮は左に強調されていた(Fig.2)。皮質に比べ白質の萎縮が強く、前頭葉に強調されていた(Fig.3、

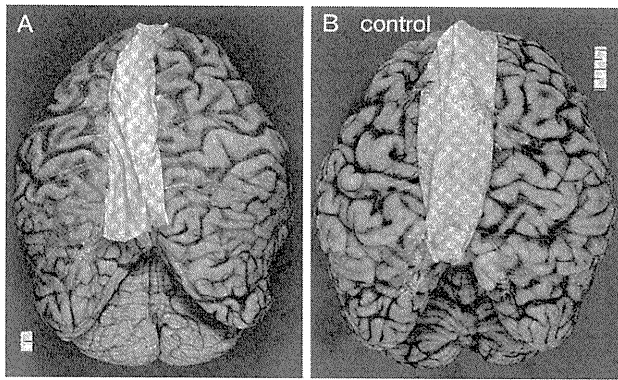


Fig. 2 外表所見（固定前）

A：本例，B：コントロール。左優位の前頭弁蓋の萎縮が明らかである。1目盛5mm。

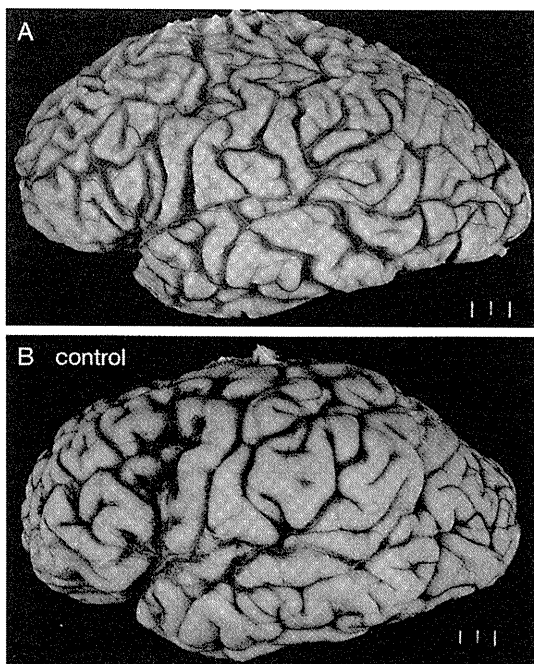


Fig. 3 左側面固定後外表所見

A：本例，B：コントロール。皮質の萎縮は中心前回より前方の弓隆部に認め、中心前回下行脚，三角部に強調されている。Bar=1cm

4, 5)。扁桃核・海馬は前方優位に萎縮し，尾状核も萎縮していた。淡蒼球は褐色沈着と萎縮を認めた。視床にも強い変性を認めた。黒質と赤核の高度の変性を認めた。

組織所見 骨格筋では，横隔膜に type IIb 萎縮を，大腿直筋に大群集萎縮を認めた。腓腹神経には著しい変化はなく，横隔神経には大径・小径有髄線維の著明な脱落と，ミエリン球を散見した。

脊髄では，前角優位に，AT8, RD4 陽性の thread, dot, pretangle を豊富に認めた。また抗 pTDP-43 抗体陽性突起を前角・後角に認めた。前根に AT8 陽性所見を認め

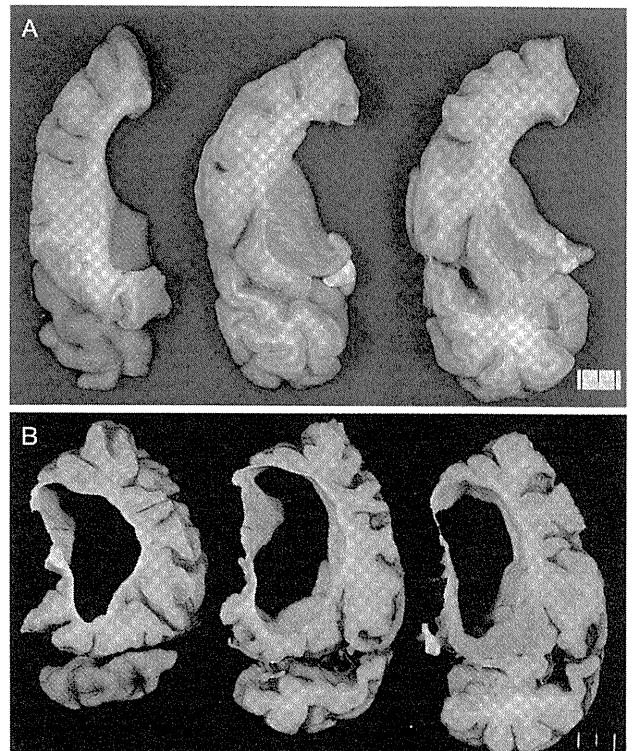


Fig. 4 前頭葉冠状断面

A：固定前右半球。B：固定後左半球。白質の萎縮は左半球優位である。

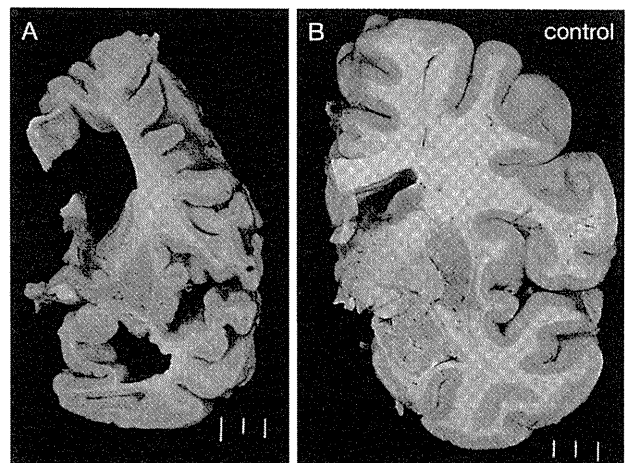


Fig. 5 本例とコントロールの乳頭体を通る断面

皮質に比べ白質の著明な萎縮と，脳室の拡大が強い。前頭弁蓋部の変性は，皮質の他の部位と比べ，強調されているとはいえない。Bar=1cm

た。また，前索・側索に AT8 陽性 dot を散見した。

延髄では，下オリブ核は AT8 でび慢性限局性陽性所見を呈し (Fig. 6)，延髄網様体にも pretangle を多数認めた。舌下神経核には neuropil のび慢性 AT8 陽性所見を認めた。延髄錐体にも AT8 陽性の細かい thread と

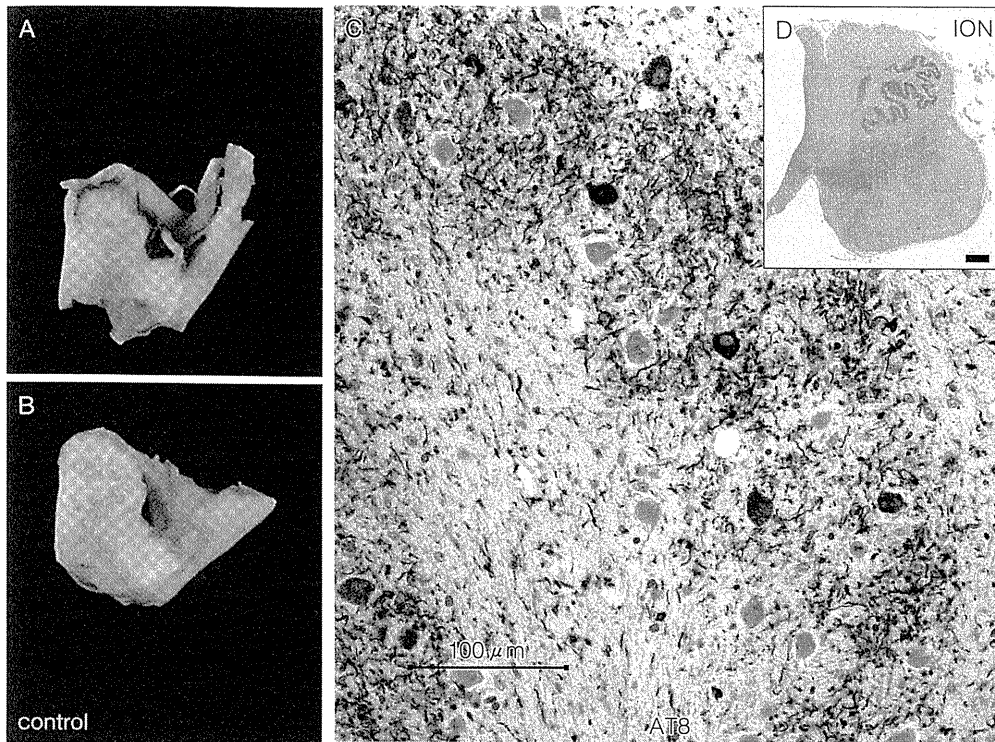


Fig. 6 延髄の所見
 A: 本例, B: コントロール,
 C: 抗リン酸化タウ免疫染色,
 D: セミマクロ像。下オリブ核に局限し, pretangle と thread を多数認める。

dot を多数認めた。CD68 抗体免疫染色で、マクロファージの浸潤を認めた。

橋では、pretangle と thread を橋核に散見した。Coiled body や dot を橋縦束に認め、CD68 抗体免疫染色で、マクロファージの浸潤を認めた。青斑核には著明な神経細胞脱落とメラニン貪食に加え、AT8 陽性 pretangle を残存ニューロンに、さらに嗜銀顆粒の出現を認めた。上小脳脚はよく保たれていた。

中脳では、黒質は内側優位の粗鬆化とグリオシスを認めた。メラニン含有細胞は著明に減少し、AT8 免疫染色では残存神経細胞内陽性所見に加え、thread と grain を多数認めた。RD4 免疫染色では AT8 より細かい陽性構造を認めた。抗 pTDP-43 抗体免疫染色では、残存神経細胞内に円形陽性封入体を散見し、その一部は抗ユビキチン抗体陽性であった。赤核では、内側優位の変性と、AT8 陽性 pretangle を豊富に認め、赤核周囲に dots, thread を多数認めた。抗 pTDP-43 抗体、抗ユビキチン抗体陽性の神経細胞質内円形封入体を、赤核内側面に散見した。中脳水道付近灰白質にも AT8 陽性 pretangle を多数認め、背景に豊富な thread と dot を伴っていた。Edinger-Westphal 核の神経細胞はよく保たれていたが、AT8 陽性 pretangle を散見した。

小脳では、白質の限局性染色性の低下を認め、AT8 陽性 thread と coiled body を伴っていた。歯状核の神経細

胞脱落とグルモース変性を認め、後者は AT8 にび慢性に陽性を呈し、豊富な thread, pretangle を認めた。

視床では、内側核優位の変性を認め、AT8 陽性 pretangle と星状膠細胞内 tangle を散見した。

線条体では、尾状核は左側優位の萎縮と AT8 のび慢性陽性所見を認め、pretangle, coiled body, astrocytic plaque を散見した。被殻はび慢性 AT8 陽性を呈し、星状膠細胞内陽性所見を認めるが、astrocytic plaque は稀であった。RD4 では dot と thread が陽性であったが、RD3 陽性所見は認められなかった。左優位に抗 pTDP-43 抗体陽性で、抗ユビキチン抗体弱陽性の神経細胞質内封入体を散見した。

淡蒼球では、AT8 陽性構造は他の部位に比べ少ない傾向を示したが、神経細胞内封入体を認め、比較的大きな dot を散見した。腫大神経細胞を認め、その中に弱い抗 pTDP-43 抗体陽性所見を認めた。

Claustrum では AT8 陽性腫大神経細胞を散見し、pretangle, thread, dot を多数認めた。Meynert 基底核では pretangle, 神経原線維変化 (neurofibrillary tangle: NFT) を散見したが、明瞭な細胞脱落は認めなかった。

扁桃核では組織は粗鬆化し、著明な神経細胞脱落とグリオシスを認め、腫大神経細胞を散見した。AT8/GB 染色陽性 astrocytic plaque を多数認めた。AT8 より

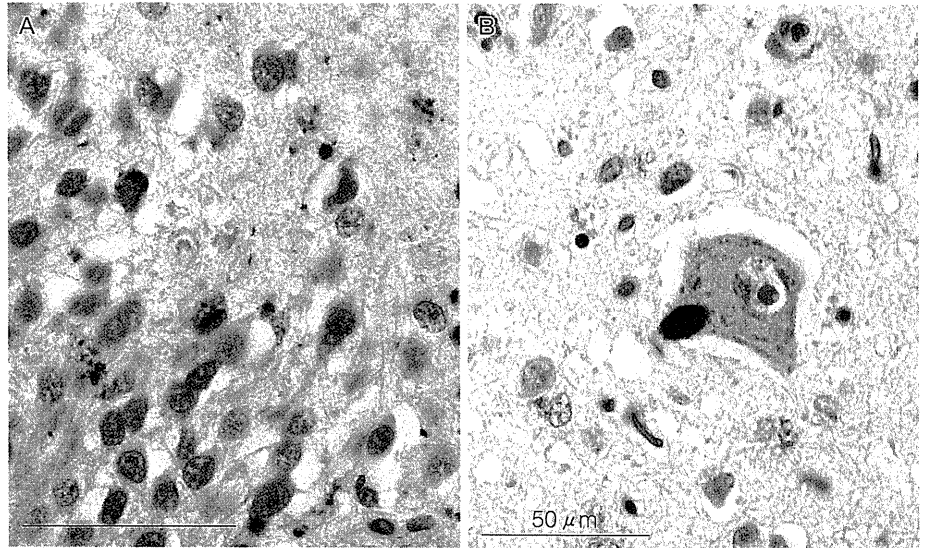


Fig. 7 TDP-43 プロテノパチー
A: 抗ユビキチン抗体免疫染色。海馬
歯状回顆粒細胞に陽性所見を認め、
核内にネコの目様封入体を伴う。B:
リン酸化C末 TDP-43 抗体 (pSer409/
410) 免疫染色。Betz 細胞内に、楕円
形の陽性所見を認める。

RD4 でより明瞭に, pretangle, thread, 嗜銀顆粒が描出された。少量の抗 pTDP-43 抗体陽性の dot, 神経細胞質内顆粒状封入体を散見し, 少量の抗ユビキチン抗体陽性神経細胞質内封入体も散見された。前交連には thread 様のび漫性陽性所見が認められた。

嗅球には thread を豊富に認めたが, coiled body はわずかであった。内包には豊富な AT8 陽性 thread と coiled body を認めた。

海馬は, 左優位の著明な萎縮を認め, 神経細胞脱落とグリオーシスは, CA2 より海馬支脚の部位に強調されていた。AT8 陽性 pretangle を歯状回に散見した。抗ユビキチン抗体陽性封入体は左側にのみ認めた。抗 pTDP-43 抗体陽性核内封入体を歯状回に認めた (Fig. 7 A)。CA4 には, AT8 陽性 pretangle, dot に加え, 抗 pTDP-43 抗体陽性神経細胞質内封入体を認めた。CA2, CA1, 海馬支脚では, AT8 で neuropil のび漫性陽性所見を認め, 細かい dot, thread を伴っていた。極少数の pretangle と NFT を海馬支脚に認め, 抗 pTDP-43 抗体陽性核内封入体との共存を認めた。抗ユビキチン抗体陽性封入体を, 右の CA3 と海馬支脚に認めた。

大脳では, 後頭葉を除き, 極めて強い皮質・白質の萎縮を認め, 皮質髄質境界は不明瞭になっていた (Fig. 8 矢印)。左前頭葉弓隆部と前頭弁蓋には, 組織の粗鬆化と表層の海绵状変化を認め, 強い神経細胞脱落とグリオーシスを伴っていた。皮質深部優位に, AT8 陽性腫大神経細胞を散見した (Fig. 9)。Astrocytic plaque (Fig. 10), pretangle, thread を散見した。嗜銀顆粒は表層に認められた。白質には無数の thread (Fig. 11), coiled body を認めた。Astrocytic tangle は左頭頂葉の分水嶺の皮質髄



Fig. 8 左前頭極髄鞘染色標本
白質はび漫性に退色し, 一部U線維に及んでいる。Bar = 5 mm

質境界に多発していた。中心前回では著明な神経細胞脱落とグリオーシスを認めたが, Betz 巨細胞は比較的保たれており, Betz 神経細胞貪食の所見は認められなかった。AT8 陽性 astrocytic plaques, thread, pretangle を多数認めたが, Betz 細胞には極めて少数かつ極弱い陽性所見を認めるのみであった。白質の AT8 陽性所見は左側優位であった。CD68 陽性活動型ミクログリア/マクローファージは, 中心後回より中心前回に多く認め, 直下白

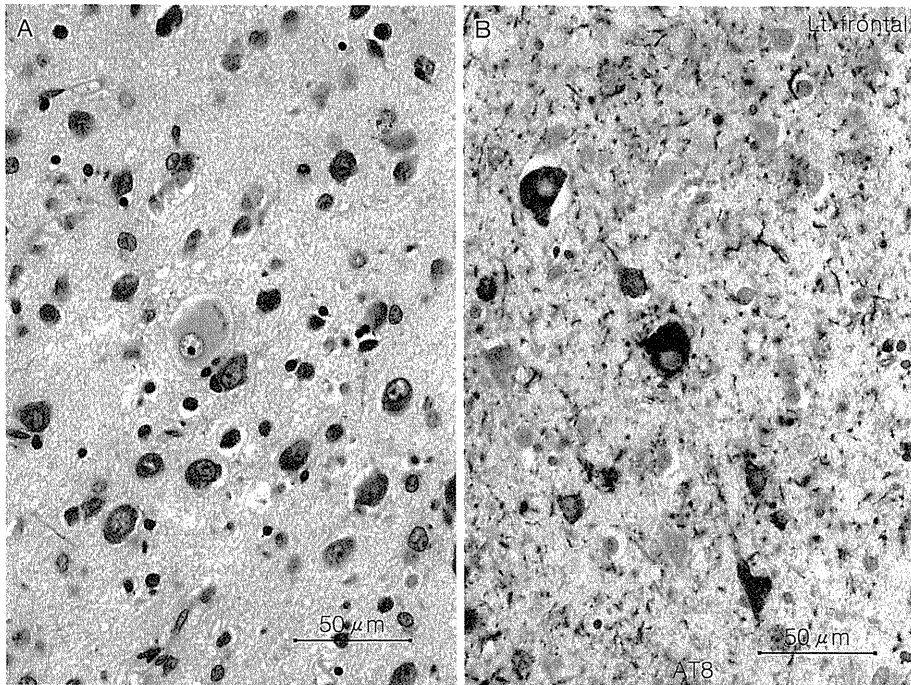


Fig. 9 左前頭弁蓋に認められた腫大神経細胞

A: Kluever-Barrera 染色, Nissl 顆粒が辺縁に押しやられた腫大神経細胞を認める。B: AT8 免疫染色。腫大神経細胞は陽性である。Grain を背景に認める。

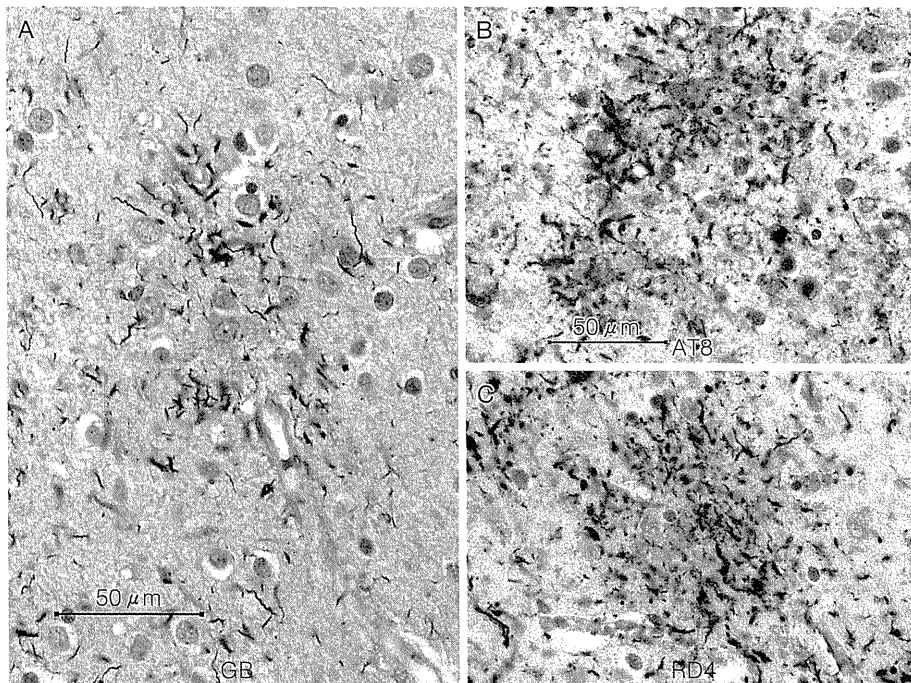


Fig. 10 左前頭弁蓋に認められた, astrocytic plaque

A: Gallyas-Braak 鍍銀染色。B: AT8 免疫染色。C: RD4 免疫染色。

質にも多数認めた。抗 GFAP 抗体免疫染色では、中心前回・後回、および前頭回の白質優位に陽性所見が強調されており、中心前回では Betz 巨細胞層に強調されていた。抗 pTDP-43 抗体は極少数の短い突起や神経細胞核内封入体を認め、AT8 陽性所見と共存していた。Betz 細胞内に楕円形の抗 pTDP-43 抗体陽性円形封入体を認めた (Fig. 7 B)。少数の pTDP-43 抗体陽性核内封入体は、前頭・側頭葉に認められた。

他の老年性変化として、老人斑は、新皮質にび慢性老人斑を散見し、海馬支脚に少数認めた。古典的の老人斑は、楔前部に少数認めるのみであった。Braak の老人斑ステージでは A (軽度) と評価された。

アミロイドアンギオパチー (AA) としては、抗アミロイド β 蛋白陽性所見を頭頂・後頭葉のくも膜下腔の小血管と、大脳皮質内血管に限局性に認めた。極少数の AA を小脳と海馬に認め、一部血管の splitting を伴っていた。

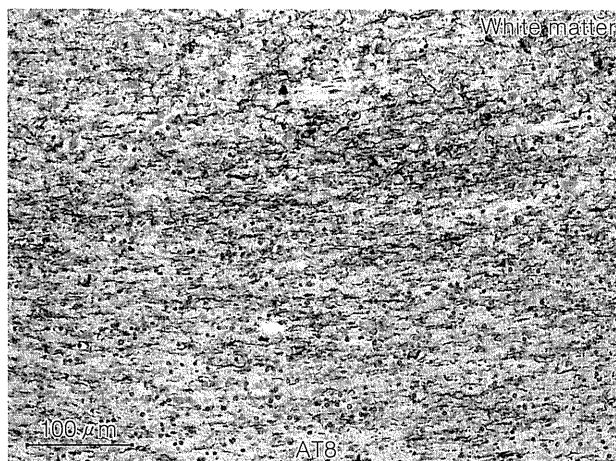


Fig. 11 左前頭葉白質病変
抗リン酸化タウ抗体 (AT8) 免疫染色。多数の thread を認める。

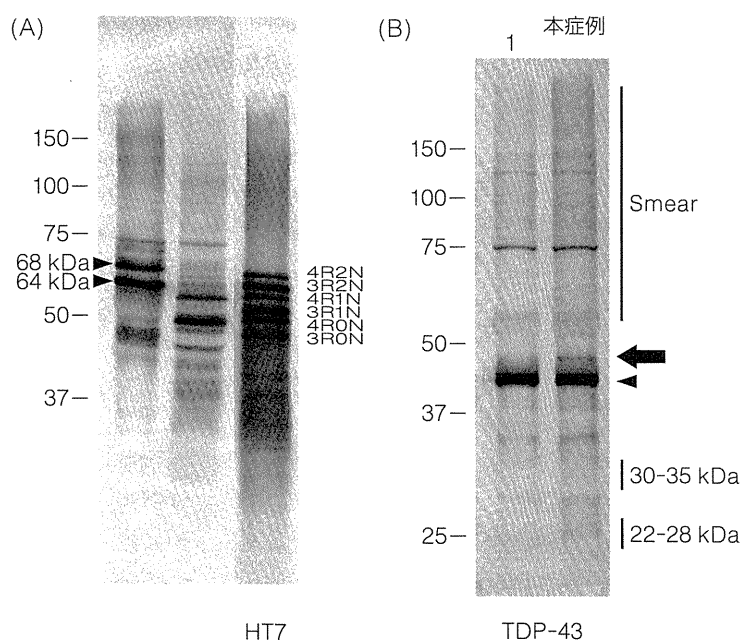


Fig. 12 本例の側頭葉のウエスタンブロット (長谷川成人博士供与)

A: HT7: 抗タウ抗体, B: TDP-43. A: 左レーン。アルカフォスファターゼ処理前。64 kDa, 68kDa の 2 本のバンドを認める。真ん中レーン。アルカフォスファターゼ処理後。4 R タウのバンドより構成されている。右レーン: molecular size marker. B: 抗 TDP-43 抗体ブロット。High molecular band と smear を伴っている。

Lewy 小体は、皮膚、交感神経節、副腎、胸髄中間外側核、迷走神経背側核、青斑核、黒質、嗅球、Meynert 基底核、扁桃核、海馬、嗅内野には認められなかった。

分子病理所見 東京都医学総合研究所の長谷川成人博士による側頭葉のウエスタンブロットでは、4 リピートタウのバンドに加え、TDP-43 type 3 のバンドを認めた (Fig. 12)。

新潟大学脳研究所の桑野良三教授による遺伝子解析では、progranulin, タウ遺伝子変異は認められなかった。

考察 本例は、PNFA で発症し、3 年後に FTD 様症状を認め、全経過 10 年で死亡した症例である。発症初期にとられた画像はすべて axial image であり、前頭弁蓋の評価は不可能である。また、われわれの施設に入院した時点では、無言無動状態であり、画像上も高度の萎縮

を伴っており、診断は不可能であった。

本例の場合、皮質基底核変性症の特徴的所見に加え、TDP-43 proteinopathy type3 の所見を合併していた。SD は TDP-43 proteinopathy type 1 であるのに対し、PNFA は type 3 を示し、ALSD の場合は type2 を示す。これは、プリオン蛋白が糖鎖結合型により、I 型、II 型に分類され、プリオン遺伝子 129 位のメチオニン、バリンの多型と合わせ、臨床症状が決定されることが考えられている。ただし、進行した AD あるいはタウオパチーの場合、TDP-43 proteinopathy type3 を合併することが知られており、本例の場合は FTLD-TDP-43 の合併というより、この可能性を考える。

本例はご家族の希望により剖検が得られたが、病初期の病変局在を、はるかに時間経過の経った後の剖検所見

で推察することは極めて困難である。本例の場合、左前頭弁蓋、中心前回の皮質・白質に病変が強調されているので、この部分の病変が初期の症状に関与したのであろうとの推察は可能であるが、臨床画像で、PNFAを呈した時期の病変局在がとらえられていれば、よりの確な評価が可能であったと思われる。

本例の場合、症状全体を考えたとき、CBDの診断を下すことは、もし経過をすべてみており、画像変化を経時的にみていけば、可能であった可能性がある。ただ、その場合、CBDであるので、FTLD-PNFAに分類しないとする、Manchester派の分類法は、臨床的視点からは、誤解を招く可能性がある。

背景病理に基づいたとき、症例の全経過をみれば、背景病理ごとに、臨床像が異なることは十分理解できる。さらに、初期の言語症状についても、後方視的検討の蓄積を行えば、疾患ごとの差異は、抽出可能である可能性がある。

しかし、FTLDの剖検症例は極めて少ない現状があり、このような検討が極めて困難な現状が本邦ではある。生前献脳同意を含めた枠組みの構築が、今後の研究の発展には不可欠である。

結 語

PNFAの神経病理について、文献的考察と、自験例を含めた検討を行った。SDが背景病理との極めてよい対応を示すのに比べ、PNFAの場合は、サロゲートバイオマーカーと、採取剖検病理による、背景病理ごとの再分類化が、重要と考えられる。

文 献

- 1) Sakurai Y, Tsuchiya K, Oda T, Hori K, Tominaga I, et al: Ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration presenting with progressive Gogi (word-meaning) aphasia. A neuropsychological, radiological and pathological evaluation of a Japanese semantic dementia patient. *J Neurol Sci* 250: 3-9, 2006
- 2) Saito Y, Kita Y, Bando M, Nagura H, Yamanouchi H, et al: [Neuropsychological analysis in 2 cases of infarction in the left precentral gyrus-with special reference to apraxia of speech and agraphia]. *Rinsho Shinkeigaku* 37: 487-491, 1997
- 3) Sakurai Y, Hashida H, Uesugi H, Arima K, Murayama S, et al: A clinical profile of corticobasal degeneration presenting as primary progressive aphasia. *Eur Neurol* 36: 134-137, 1996
- 4) Gibb WR, Luthert PJ, Marsden CD: Corticobasal degeneration. *Brain* 112(Pt 5): 1171-1192, 1989
- 5) Constantinidis J, Richard J, Tissot R: Pick's disease. Histological and clinical correlations. *Eur Neurol* 11: 208-217, 1974
- 6) Knibb JA, Xuereb JH, Patterson K, Hodges JR: Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. *Ann Neurol* 59: 156-165, 2006
- 7) Shi J, Shaw CL, Du Plessis D, Richardson AM, Bailey KL, et al: Histopathological changes underlying frontotemporal lobar degeneration with clinicopathological correlation. *Acta Neuropathol* 110: 501-512, 2005
- 8) Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Nonaka T, Hasegawa M, et al: Identification of amino-terminally cleaved tau fragments that distinguish progressive supranuclear palsy from corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 55: 72-79, 2004
- 9) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, et al: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51: 1546-1554, 1998

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

<神経心理学コレクション>

病理から見た神経心理学

著 石原健司・塩田純一
シリーズ編集 山鳥 重・河村 満・池田 学

●A5 頁248 2011年
定価3,990円(本体3,800円+税5%)
[ISBN978-4-260-01324-6]

認知症をはじめとする疾患について、その臨床診断と病理診断を比較し、結果をまとめるもの。両者の間には時に違いがあり、それを浮き彫りにしながら神経疾患における臨床診断の難しさや病理学的な検索の重要性を説くとともに、臨床診断のスキル向上のポイントなども紹介する。臨床診断の解説後、「種明かし」をするように病理診断を紹介する構成はさながら「推理小説」。初心者でも楽しみながら読み進められる1冊。

脳21

脳21 Vol.14 No.4 2011 別刷
平成23年10月
金 芳 堂

嗅覚障害と神経変性疾患

嗅覚障害と神経変性疾患：病理

むらやましげお¹⁾、ひなべ¹⁾、さいとうゆうこ²⁾
村山繁雄¹⁾、舟辺さやか¹⁾、齊藤祐子²⁾

1) 東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク (〒173-0015 東京都板橋区栄町35番2号)
E-mail: smurayam@tmig.or.jp

2) 国立精神・神経医療研究センター 臨床検査部

SUMMARY

嗅覚障害と神経変性疾患において、責任病巣と考えられるのは、嗅粘膜・嗅上皮・嗅球（辺縁部・前嗅核）・梨状葉（一次嗅覚野）・扁桃核・嗅内野であり、我々はこれらの領域を高齢者連続開頭剖検例（高齢者ブレインバンク登録例）で検索することを継続している。重要度が最も高いと考えられるのは、パーキンソン病（PD）、レビー小体型認知症（DLB）を中核とするレビー小体（LB）病（LBD）であり、嗅球・扁桃核には、臨床症状発現前の段階より高頻度にLB病理を認める。これに対し、アルツハイマー病（AD）は、発症後の、疾患の経過としては晩期の時期に、嗅球にAD病理を認めることが一般的である。一方、多系統萎縮症の場合も嗅球に α シヌクレインが沈着するため、LBDとの鑑別に用いることは出来ないが、LBDに比べ所見は弱い。他の変性疾患において、嗅覚障害が疾患特異性を示さないことに対応し、嗅覚系の神経病理所見が核となる病理を形成することはない。

KEY WORDS

パーキンソン病
レビー小体型認知症
アルツハイマー病
多系統萎縮症
筋萎縮性側索硬化症

I. 嗅覚系の病理が対象とする解剖学的構造

嗅覚は、嗅粘膜に存在する嗅上皮でにおい物質が、嗅覚受容体を刺激することからはじまる。嗅覚受容体は、個別遺伝子により決定されており、一個の嗅上皮には一個の嗅受容体しかない。ヒトでは400程度の遺伝子が同定されている。齧歯類でよく研究されており、特定のにおい分子には複数の嗅覚受容体が反応すること、またそれらは嗅球の特定の部位に投射することが明らかにされている。嗅上皮自体はパラニューロンに属し、受容体と軸索を有するが、樹上突起は有さず、かつ再生能を有する。嗅神経の軸索は嗅糸を形成し、篩板を通り、嗅球に到達し、僧帽細胞（mitral）と房飾細胞（tufted）、傍糸球体顆粒細胞（periglomerular granular cell）の樹上突起と、糸球体を形成する。嗅上皮細胞自体は20～30日でターンオーバーを繰り返すと考えられており、特定の糸球体と再結合する機構の存在が想定されている。

傍糸球体顆粒細胞は、糸球体周囲に存在し、レビー小体病の時に問題となるチロシン水酸化酵素（tyrosine hydroxylase: TH）陽性細胞は、この領域に存在する。この細胞は軸索を有さず、樹上突起を糸球体に送り出しており、調節に関係すると考えられている。糸球体、僧帽・房飾・顆粒細胞は、嗅球辺縁部を構成する。

僧帽細胞、そして議論はあるが房飾細胞の軸索は、嗅索に投射する。またその一部は前嗅核におわる。前嗅核は、前交連を通じ対側の前嗅核に投射し、左右の調整を行う。一部は嗅索に投射し、補完的作用をすることが想定されている。

嗅索の終止に関しては議論があるが、レビー小体病の解析よりは、梨状葉皮質 (piriform cortex) に終止し、前頭葉基底部に存在する前頭葉部 (pars frontalis) と、扁桃核前方に存在する側頭葉部 (pars temporalis) からなるとする説が理解しやすい。前頭葉部は尾状核頭部・側坐核・ブローカ対角野を含む我々のこれまでの切り出しに含まれており、後方視的連続的解析を現在継続中である。一方側頭葉部は、2010年度より切り出しを開始している (図1)。嗅球の終止は嗅内野 (Brodman 28野) にも終わる。これらの部位が、一次嗅皮質 (primary olfactory cortex) を形成するとする説が有力である。嗅内野は海馬との関連がきわめて強いが、嗅球からの線維は固有海馬には到達しないことが示されている。

また、嗅内野と梨状葉皮質との直接の結合は証明さ

れておらず、嗅内野がいわゆる二次嗅覚皮質であるとする説は支持されていない。

嗅球からの線維はさらに、扁桃核の皮質核に大部分、一部内側核 (中心核) にも終わるとされている。皮質核と、梨状葉皮質前側葉部は連続しており、レビー小体病理の好発部位である。一次嗅皮質が嗅覚の知覚に関係しているとされるのに対し、扁桃核は嗅覚の統合に関係すると考えられている。また、扁桃核の投射は一部前交連を通じ、対側の扁桃核に到達する。

以上を踏まえ、本稿では、以下の順に病理所見を記載する。①嗅上皮細胞 (一次嗅覚ニューロン) を含む嗅粘膜の病理、②僧帽細胞・房飾細胞 (二次嗅覚ニューロン)、二次ニューロンの入力調整を行っている顆粒細胞、一次嗅覚ニューロンの軸索と二次嗅覚ニューロンの樹状突起が多シナプス結合を形成している嗅球糸球体より構成される、嗅球辺縁部の病理、③主に左右の入力調整を行っていると考えられている前嗅核の病理、④一次嗅皮質として、梨状葉前頭部の病理、より中枢性調節部位として、⑤扁桃核、⑥嗅内野の病理、嗅結節、傍扁桃核皮質は前述構造部位と分離しての解

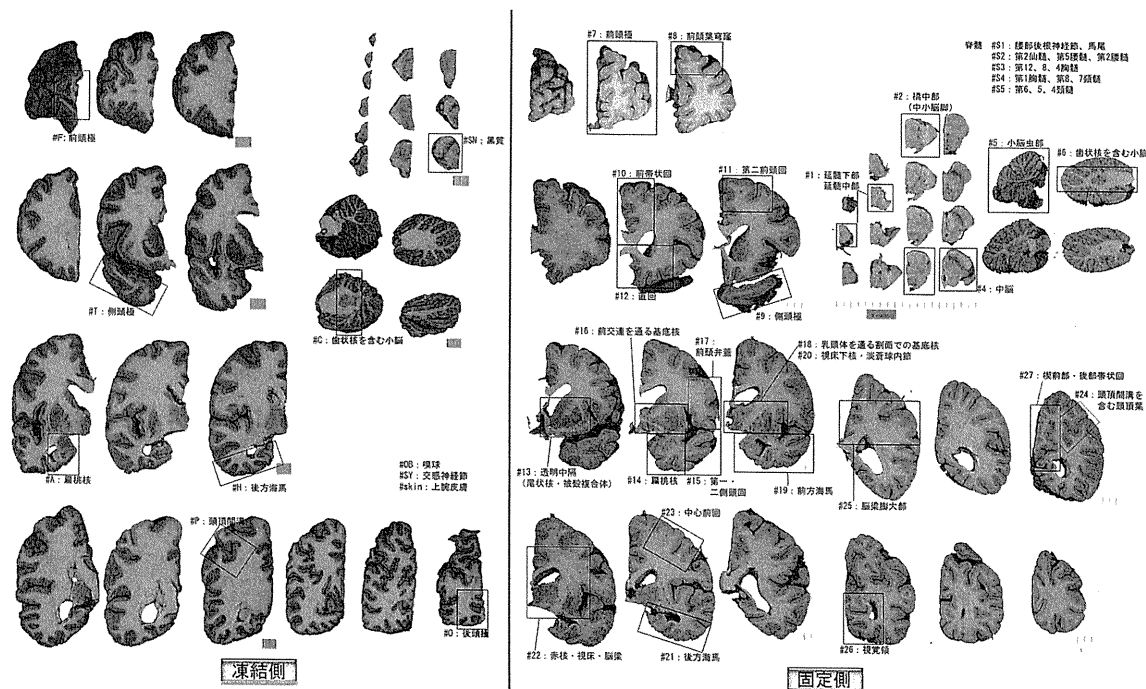


図1 高齢者ブレインバンク研究用切り出し部位

#13の最腹側皮質が梨状葉皮質前頭葉部にあたり、これまでの切り出し部位に含まれていた。側頭葉部は#29として、2010年より切り出し部位に追加した (文献15) より引用。

(p.5 カラー図参照)

剖学的部位同定が必ずしも容易でないので、ここでは述べない。梨状葉側頭葉部については現在までのデータを簡単に記す。また、嗅覚刺激に伴い賦活される脳の部位は、海馬を含め多くの構造を含むが、嗅球からの直接投射が証明されないことより、本稿には含めない。

変性型病理変化として、現在最も注目されているレビー小体病理を中心に記述する。

II. 嗅粘膜の病理

嗅粘膜は上鼻甲介の一部を占め、嗅上皮が存在する。薄い骨からなる篩板を通し頭蓋内と接しているため、生検などの侵襲は、髄液漏を起こす危険性が高く、臨床的熟練を要する。我々は連続開頭剖検例で、脳を採取したあと、篩板を含む上鼻甲介を外科ドリルで摘出し、検索を続けている。高齢者ブレインバンクでは半切し、一側を固定後、嗅上皮を剥離、標本を作製している。また反対側は凍結保存している。また国立精神・神経医療研究センターでは、固定後EDTA脱灰を行い、5mmに分割してステップ標本を5個程度作製している。

その結果では、嗅粘膜にはレビー小体病理は高率に検出されるが、老人斑や神経原線維変化は認められな

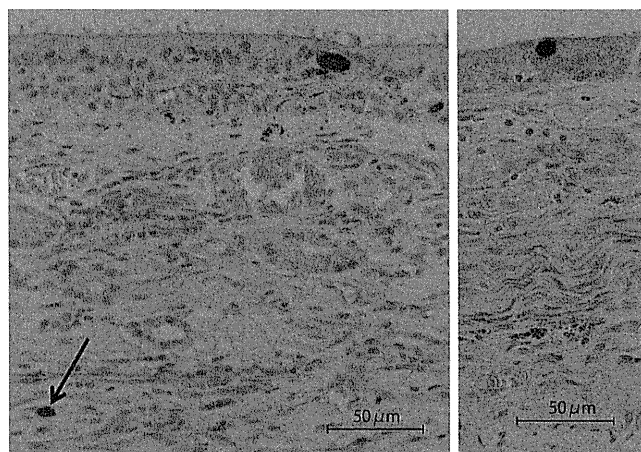


図2 嗅粘膜のレビー小体病理

嗅上皮と、嗅粘膜固有層内無髄線維(矢印)に、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体(psyn#64)免疫染色陽性所見を認める(文献15)より引用)。

(p.5 カラー図参照)

い。レビー小体病理はPD/DLBには高率に陽性であるが(図2)、臨床症状を伴わないLBDでは陽性所見の頻度は低く、発症前診断に用いることはできない。また、嗅上皮の陽性所見は嗅粘膜より頻度が少なく、嗅糸はさらに低い。これは、おそらく嗅上皮がターンオーバーするのに対し、レビー小体病理の形成に一定の時間がかかるため、検出感が落ちている可能性があると考えられる。嗅上皮のレビー小体病理陽性所見は、ステップ切片による検索でも限局しており、剖検・生検等の検索では認められないとする報告^{1,2)}は、全体を病理学的に評価していないためと考えられる。

III. 嗅球辺縁部の病理

嗅球辺縁部は嗅上皮からの線維を受け、中枢に投射する役割を担っている。我々は高齢者連続剖検例を用いた検討で、早期のレビー小体病理の出現においては、辺縁部の病理が後述する前嗅核の病理に先行することを示した³⁾。レビー小体病理は、糸球体、顆粒細胞、僧帽細胞、房飾細胞に認められる(図3)。TH陽性細胞との共存はほとんど認められないが、カルシウム結合蛋白のひとつである calbindin 陽性細胞および Substance P 陽性細胞とよく一致するとの報告があ

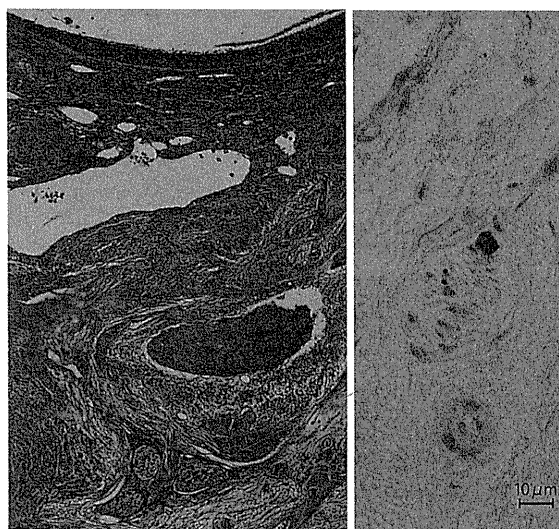


図3 篩板内嗅糸のレビー小体病理

左H.E.染色。右抗リン酸化 α シヌクレイン抗体(psyn#64)免疫染色。嗅糸に陽性所見を認める(文献15)より引用)。

(p.5 カラー図参照)

る⁴⁾。PDの嗅球でTHが増加しており⁵⁾、また性差が存在するとの報告もある⁶⁾。一方神経原線維変化は後述する前嗅核より発現頻度は低く、老人斑はさらに低い。なお多系統萎縮症(MSA)においてもグリア細胞内封入体(glial cytoplasmic inclusion: GCI)、細胞内神経細胞内封入体(neuronal cytoplasmic inclusion: GCI)を散見するが、レビー小体病理に比べ、 α シヌクレイン沈着の程度としては軽い。

▶ IV. 前嗅核の病理

前嗅核も、レビー小体病理の好発部位である。前述したようにレビー小体病初期においては辺縁部優位の症例が一定数存在するが、前嗅核優位の症例の頻度が実際は高い。特にアルツハイマー型老年性変化が併存する場合、神経原線維変化との共存がよく観察され、この場合レビー小体病理は前嗅核優位のかたちをとる(図4)。前嗅核には老人斑の出現頻度は辺縁部同様低い。

現在 α シヌクレイン沈着機序として、不溶性画分が形成されるとそれを種として(seed)、凝集体が形成され(aggregation)、それが神経回路網を伝って伝搬する(propagation)とする仮説が提唱されており、試験管内⁷⁾と培養細胞⁸⁾で証明されている。また、胎児黒質グラフト内レビー小体病理の形成^{9,10)}が、ヒト



図4 嗅球のレビー小体病理

辺縁部の顆粒細胞層に陽性所見を認めることに加え、中央部の前嗅核にびまん性陽性所見を認める。(抗リン酸化 α シヌクレイン抗体(psyn#64)免疫染色, (文献15)より引用)。

(p.6 カラー図参照)

における傍証とされ、Braakのレビー小体病理脳幹上行仮説¹¹⁾が、多数例の検討より提唱されている。同様の仮説は、タウ⁸⁾とTDP43でも提唱されており、タウでは動物実験レベルまでの証明がある。

一方細胞外凝集であるアミロイドにおいては、ある種のアミロイドが他のアミロイドを呼び込む現象は知られている。タウと α シヌクレインのような細胞内凝集の場合にも、一つのシードが他のシードをよぶ共同シード(co-seedあるいはcross-seed)機構が仮定されている。この共同シードは扁桃核や、海馬CA2でよく観察されるが、前嗅核もこの好発部位である。また、前嗅核の病理は、扁桃核の病理と強い相関を持つことを我々は示している³⁾。

▶ V. 梨状葉皮質の病理

梨状葉皮質に関して、側頭葉部病変が前頭葉部より強いという報告があり¹²⁾、現在追試中であるが、扁桃核皮質(Ⅱ)核、傍扁桃核皮質との解剖学的区別がヒト剖検材料では問題である。前頭葉部について、レビー小体病理(図5)は嗅球辺縁系との関連が、前嗅核より強い結果を得ており、線維結合の点からは理解しやすい。また細胞突起の病理が主体で、細胞内陽性所見が相対的には少ない点は、線条体や海馬CA2のレビー小体病理との類似が認められ、原発病変の下流に属す

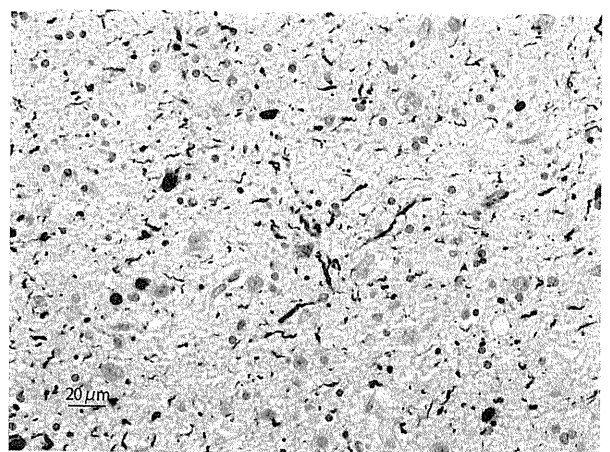


図5 梨状葉皮質前頭葉部のレビー小体病理

抗リン酸化 α シヌクレイン抗体(psyn#64)免疫染色陽性部位は突起が主体であり、線条体、海馬CA2と共通し、コア病変の投射先であることを示唆する(文献15)より引用)。

(p.6 カラー図参照)

る可能性を示唆する。一方交感神経節や、迷走神経背側核のレビー小体病理との関連は少ない。

▶ VI. 扁桃核の病理

扁桃核は、レビー小体病理（図6）、神経原線維変化、嗜銀顆粒の好発部位である。老人斑の出現は新皮質に比べ軽い⁶ neuritic plaque の好発部位である。扁桃

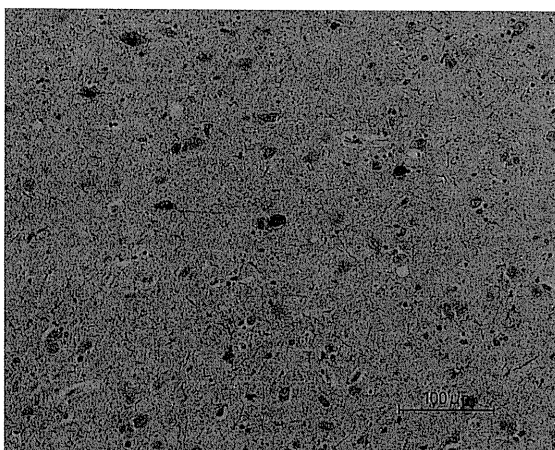


図6 扁桃核のレビー小体病理

皮質核に強調され、細胞体と突起ともに強い陽性所見を認める。第三回レビー小体病コンセンサスガイドラインで、Grade 4、びまん性に基質が陽性と評価されているのは、扁桃核だけである。（抗リン酸化 α シヌクレイン抗体 (psyn#64) 免疫染色、（文献15）より引用）。

（p.6 カラー図参照）

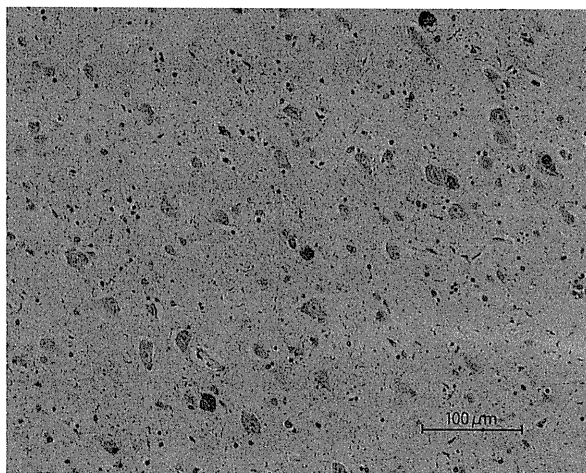


図7 嗅内野のレビー小体病理

神経細胞内陽性所見と、ニューロピル内顆粒状陽性所見を認める。（抗リン酸化 α シヌクレイン抗体 (psyn#64) 免疫染色、（文献15）より引用）。

（p.6 カラー図参照）

核自体、情動との関係が重視されており、パーキンソン病の幻視との関係が報告されている¹³⁾。最近パーキンソン病における重度嗅覚障害と、認知症の発症が報告されたが¹⁴⁾、その責任病巣のひとつとして、重要ではないかと考えられる。

▶ VII. 嗅内野の病理

嗅内野は、認知症との関係が強調されている部位であり、レビー小体病理における α シヌクレイン沈着（図7）は、特徴的である。一方神経原線維変化、嗜銀顆粒の好発部位でもあるが、老人斑は少なく、また neuritic plaque も同様である。前方部が一次嗅覚野と考えられているが、びまん性レビー小体病 (DLB) では剖検時には全般的に病変を認める。前方より後方への病変進展を認めるのか、それが前述した嗅覚障害から認知障害への進展に一致するかは、形態・機能画像の推移と、最終病理所見との対応（動的神経病理）に頼らざるを得ない。

▶ おわりに

嗅覚障害と神経変性疾患病理との関係において、レビー小体病理を中心に記載した。レビー小体病理はMSAと異なり、神経細胞内 α シヌクレイン沈着を免疫組織学的に描出すれば、それが機能障害と比較的によく一致する。蛋白伝搬仮説 (seed-aggregation-propagation hypothesis) に立てば、抗 α シヌクレイン抗体免疫染色を用いることで、ヒトにおいては依然として確立した定説がない、嗅覚系の線維結合を、解明しうる可能性がある。

参考文献

- 1) Witt M, et al : Biopsies of olfactory epithelium in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 24 : 906-914, 2009.
- 2) Duda JE, et al : The expression of alpha-, beta-, and gamma-synucleins in olfactory mucosa from patients with and without neurodegenerative diseases. *Exp Neurol* 160 : 515-522, 1999.
- 3) 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.
- 4) Ubeda-Banon I, et al : alpha-Synucleinopathy in the hu-