

## Kii ALS/PDC（牟婁病）における tauopathy としての神経病理学的特徴

もりもと さとる こくぼ やすまさ はせがわ まさと くずはら しげき むらやま しげお  
森本 悟<sup>1)</sup>，小久保 康昌<sup>2)</sup>，長谷川 成人<sup>3)</sup>，葛原 茂樹<sup>4)</sup>，村山 繁雄<sup>1)</sup>

- 1) 東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク
- 2) 三重大学大学院地域イノベーション学研究所
- 3) 東京都医学総合研究所認知症・高次脳機能研究分野
- 4) 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部医療福祉学科

### 研究要旨

Kii ALS/PDC（牟婁病）の主要な特徴であるタウオパチーについて、タウ免疫プロットと組織病理学的所見を対応させることで、アルツハイマー病（AD）老年性変化との類似と相違を明らかにすることを目的とし、牟婁病患者9例の剖検脳を用いて解析を行った。その結果、Kii ALS/PDCにおいて、NFTの多発に加え、嗜銀顆粒と、特徴的なグリア病理の存在を明らかにした。特徴的なグリア病理が、タウ免疫プロットにおける4R tauの蓄積に影響を与えていると考えられた。

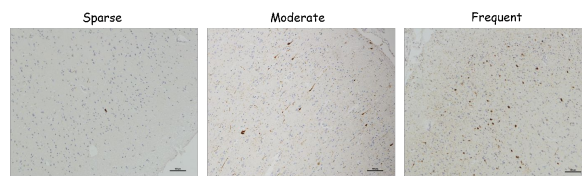
### A. 研究目的

Kii ALS/PDC（牟婁病）の免疫プロットによる過去の検討では、tau isoform がアルツハイマー病（AD）パターン（3 repeat (3R)= 4 repeat (4R)）を示すと報告されている。(Itoh N et al. 2003.) 今回新たに最近例9例について免疫プロットを施行したところ、ほぼ4Rパターン1例、3R<4Rパターン3例、3R=4R (ADパターン) 5例と、結果に多様性が見出された。牟婁病のタウオパチーについて、免疫プロットと、組織病理学的所見を対応させることで、AD老年性変化との類似と相違を明らかにする。

### B. 研究方法

対象は臨床的に牟婁病と診断された、牟婁病（Kii ALS/PDC）患者連続開頭剖検例9例。免疫プロットについては、凍結側頭葉皮質を使用した。組織学的検索について、反対固定側海馬・側頭葉（免疫プロットに対応する部位）のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックより、6μm厚連続切片を作成した。免疫プロットで4Rほぼ単独を示した1例については、保存全ブロックを使用した。H.E.

K.B.染色、Gallyas- Braak 鍍銀染色(GB)に加え、抗リン酸化タウ(AT-8)抗体を用いて、Ventana NX20 自動免疫染色により検討を行った。コントロールとして、高齢者ブレインバンク凍結半脳保存連続登録892例を使用した。また、免疫プロットに対応する固定側中側頭回にてタウ病変について以下の半定量的な評価を行った。神経原線維変化; GB and AT-8 NFT score: none : 0, Sparse : 1 - 5, Moderate : 6 - 15, Frequent : 16 - (×100)、



グリア病理 ( Patchy astrocytic structure ); 0, ± : 1 - 5, 1+ : 6 - 9, 2+ : 10 - (×100)、嗜銀顆粒 ; 0, ± : 1 - 19, 1+ : 20 - 49, 2+ : 50 - 99, 3+ : 100 - (×400)。本研究は、三重大学及び東京都健康長寿医療センターにおける倫理委員会にて承認を得ている。個人情報に関しては、連結可能匿名化を行い、厳重に管理を行っている。また、患者または家族へのインフォームドコンセントを

行い、同意を取得している。

### C. 研究結果

タウ免疫ブロットと臨床型分類との対比では、4R dominant 1 例：PDC (Parkinson dementia complex) with ALS (amyotrophic lateral sclerosis)； 3<4R 3 例：PDC with ALS 1 例、ALS 1 例、ALS with D (Dementia) 1 例、 3+4R (AD 型) 5 例：PDC with ALS 1 例、PDC 2 例、ALS 2 例であった(Fig.1)。ブロット陽性 9 例の海馬において、多数の ghost tangle (GT)、神経原線維変化 (NFT)、pretangle (PT)、嗜銀顆

の星状膠細胞の斑状構造を認めた(Fig.2,3)。免疫ブロットにて AD 型を示した群は、GT の出現がより広範であった。NFT 及び特徴的なグリア病理を半定量的に評価した結果、NFT を AD 型でより豊富に認めた。また、嗜銀顆粒やグリア病変が、免疫ブロットで 4R タウが AD に比べ多い群が存在する根拠をなす可能性があることを確認した。

### D. 考察

Kii ALS/ PDC において、NFT の多発に加え、嗜銀顆粒及び特徴的なグリア病理の存在を明らかにし、それらが免疫ブロットにおける 4R tau の

Figure 1. The tau isoform patterns of western blotting in nine Kii ALS/PDC cases. The right end ladder is examples of six tau isoforms

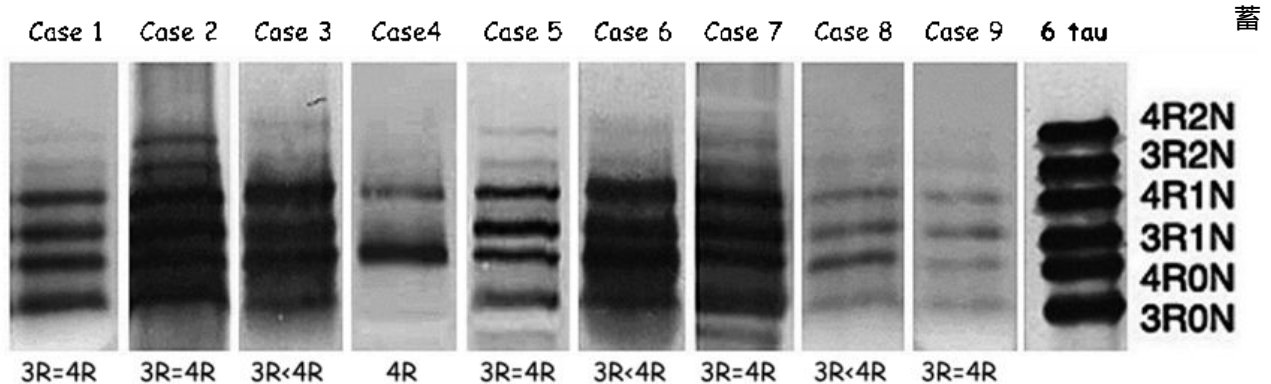


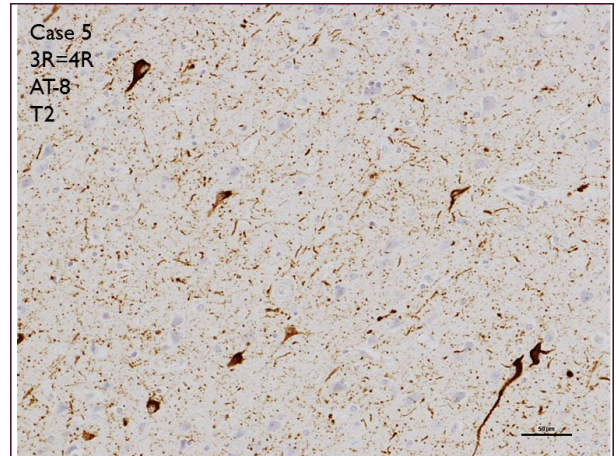
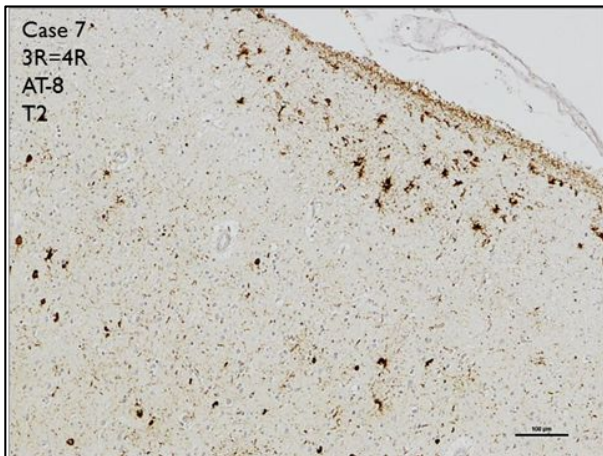
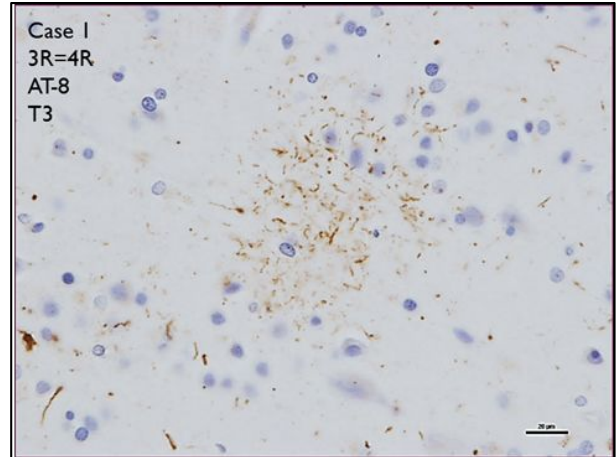
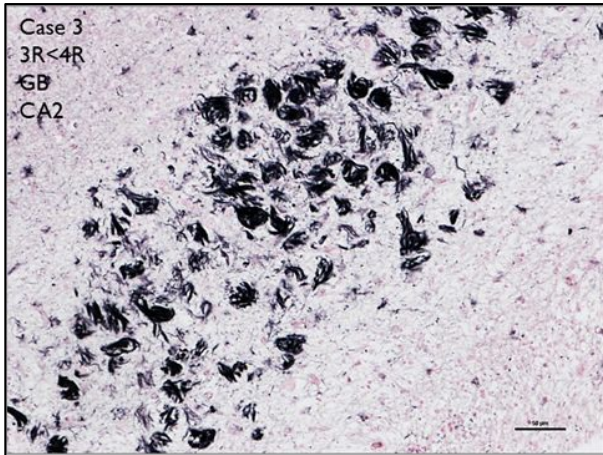
Figure 2. The summary of clinical characteristics and neuropathological findings in nine Kii ALS/PDC cases.

Case	Age/ Gender	Duration of illness, y	Clinical symptoms			ALS pathology	Middle temporal cortex (MT)					Blotting type
			P	D	A		AG	Subpial thorn	Patchy astrocytic structure	NFT score	AT-8 NFT score	
1	75 M	7	+	+	-	-	±	±	±	Frequent	Frequent	3R=4R
2	70 F	11	+	+	-	-	1+	+	±	Frequent	Frequent	3R=4R
3	60 F	8	+	+	+	+	±	+	2+	Moderate	Moderate	3R<4R
4	70 F	12	+	+	+	+	2+	+	±*	Moderate	Frequent	3R<<4R
5	76 F	6	+	+	+	+	1+	-	±	Moderate	Frequent	3R=4R
6	77 M	7	-	+	+	+	±	+	1+	Sparse	Moderate	3R<4R
7	63 F	4	-	-	+	+	1+	+	1+	Frequent	Frequent	3R=4R
8	70 F	13	-	-	+	+	±	+	-	None	Sparse	3R<4R
9	70 F	10	-	-	+	+	-	+	±	Moderate	Frequent	3R=4R

\* Many astrocytic plaque like structures were detected in case 4.

粒 (AG)を認めた。更に、Gallyas 陰性 AT8 陽性

Figure 3. Typical histopathological findings of Kii ALS/PDC hippocampus of case 3, AT-8 positive subpial thorn shaped GB negative patchy astrocytes in white matter of case 1 a



## E. 結論

Kii ALS/ PDC のタウオパチーは、アルツハイマー型老年性変化との共通点並びに相違点を有する。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

### 1. 論文発表

投稿準備中

### 2. 学会発表

1. 森本悟, 小久保康昌, 齊藤祐子, 長谷川成人, 葛原茂樹, 村山 繁雄: 牟婁病におけるタウオパチーの、免疫化学的・免疫組織化学的研究. 第 53 回日本神経病理学会学術研究会.

2. Morimoto S, Kokubo Y, Hasegawa M, Shigeki K, Murayama S: Immunohistochemical study and western blotting of tauopathy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/ parkinson dementia complex (PDC), Kii, Japan. [Annual Meeting 2012 of the American Association of Neuropathologists, Cicago]

3. Murayama S, Morimoto S, Kokubo Y, Kihira T, Yoshida Y, Yoshida M, Takahashi H, Kuzuhara S: Establishment of pathology center for amyotrophic lateral sclerosis/ parkinson disease complex in Kii Peninsula. [Alzheimer's Association International Conference 12th, Vancouver].

## H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

特記事項なし