

Psychiatry. (in press)

2. Yasuno F, Taguchi A, Kikuchi-Taura A, Yamamoto A, Kazui H, Kudo T, Sekiyama A, Kajimoto K, Soma T, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K. Microstructural abnormality in white matter, regulatory T lymphocytes and depressive symptoms after stroke. *Psychogeriatrics*. (in press)
3. Yasuno F, Taguchi A, Kikuchi-Taura A, Yamamoto A, Kazui H, Kudo T, Sekiyama A, Kajimoto K, Soma T, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K. Possible protective effect of regulatory T cells on white matter microstructural abnormalities in stroke patients. *J Clin Cell Immunol*. 2014, 5: 221
4. Kiuchi K, Kitamura S, Taoka T, Yasuno F, Tanimura M, Matsuoka K, Ikawa D, Toritsuka M, Hashimoto K, Makinodan M, Kosaka J, Morikawa M, Kichikawa K, Kishimoto T. Gray and white matter changes in subjective cognitive impairment, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxel-based analysis study. *PLoS One*. 2014;9(8)
5. Matsuoka K, Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Kudo T, Sekiyama A, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K. Delayed atrophy in posterior cingulate cortex and apathy after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 [Epub ahead of print]
6. Kitamura S, Yasuno F, Inoue M, Kosaka J, Kiuchi K, Matsuoka K, Kishimoto T, Sahara T. Increased binding of 5-HT_{1A} receptors in a dissociative amnesic patient after the recovery process. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2014;224(1):67-71.
7. Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Sekiyama A, Matsuoka K, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K. Microstructural abnormalities in white matter and their effect on depressive symptoms after stroke. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2014;223(1):9-14.
8. Matsuoka K, Yasuno F, Inoue M, Yamamoto A, Kudo T, Kitamura S, Okada K, Kiuchi K, Kosaka J, Iida H, Kishimoto T. Microstructural changes of the nucleus accumbens due to increase of estradiol level during menstrual cycle contribute to recurrent manic episodes--a single case study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2014 28;221(2):149-54.
9. Yasuno F, Matsuoka K, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Okada K, Tanaka S, Shinkai T, Taoka T, Kishimoto T. Decision-making deficit of a patient with axonal damage after traumatic brain injury. *Brain Cogn*. 2014;84(1):63-8

2. 学会発表

1. 脳梗塞後うつ病患者における脳白質微小構造ならびに制御性T細胞数の検討/ シンポジウム：精神医学およびメンタルヘルスのためのバイオマーカー活用のフロントライン 安野史彦
日本精神神経学会：2014年：横浜
2. Microstructural abnormality in white matter, regulatory T lymphocytes and depressive symptoms after stroke. Yasuno F. 9th Japanese Society for Molecular Imaging: 2014: Osaka

3. 梗塞後の慢性期における後部帯状回萎縮とアパシー症状 安野史彦ら 日本老年精神医学会：2014年

4. The effect of electroconvulsive therapy on psychiatric symptoms of dementia with Lewy bodies (DLB). Matusoka K, Yasuno F et al. 10th International Congress on Non-Motor Dysfunctions in parkinson's Disease and Related Disorders: 2014: Nice

5. Microstructural abnormality in white matter, regulatory T lymphocytes and depressive symptoms after stroke. Yasuno F. 14th International College of Geriatric Psychoneuropharmacology 2014: Tsukuba

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
「BPSD の症状評価法および治療法の開発と脳内基盤解明を目指した総合的研究」
分担研究報告書

サブタイトル：運動症状及び非運動症状で初発した皮質基底核変性症における
臨床病理学的特徴の比較検討

研究分担者 横田 修（所属名）きのこエスポアール病院

○研究要旨

病理学的に診断された CBD 症例のうち、運動症状で初発した症例と精神症状・行動異常で初発し中期まで運動障害が目立たなかった症例の間で、臨床病理学的特徴を比較検討した。精神症状か行動異常で初発し病理学的に診断が確定された CBD4 例と、運動症状で初発した病理学的 CBD5 例を対象とした。脳幹諸核、基底核、大脳皮質の神経細胞脱落とタウ陽性神経原線維変化を半定量的に評価し、Mann-Whitney U 検定と Fisher の正確検定で 2 群比較を行った。2 群間で性差、発症年齢（精神症状初発 CBD 症例/運動症状初発 CBD 症例:平均 59.5/56.4 歳）、死亡年齢（平均 66.3/60.0 歳）、罹病期間（平均 7.3/4.4 年）、脳重（平均 1,241/1,198g）に有意な差はなかった。精神症状初発例では、全例でパーキンソニズムや歩行障害を中期まで認めず、非対称性のパーキンソニズムは 1 例のみで末期に認め、2 例は死亡時期近くまで歩行は自立していた。対して運動症状初発例では全例が初期からパーキンソニズムや歩行障害を呈し、末期には歩行不能で寝たきりとなっていた。神経細胞脱落の程度は、運動症状初発例のルイ体と黒質において精神症状初発例より有意に高度であった。一方、タウ病理はいずれの解剖学的部位でも 2 群間で有意な差がなかった。精神症状や行動異常で初発し運動障害を中期まで欠いた CBD 症例では、ルイ体と黒質の変性が軽度であること、またそのような症例では経過を通じて運動障害が目立たない可能性が示唆された。

A. 研究目的

皮質基底核変性症(CBD)の臨床像は多様で、肢節運動失行や左右差のあるパーキンソニズムといった古典的な皮質基底核症候群に限らない事が明らかにされている。しかし、早期に運動障害を欠いた場合には、生前に CBD の病理診断を予測することは難しい。本研究では病理学的に診断された CBD 症例のうち、運動症状で初発した症例と精神症状・行動異常で初発し中期まで運動障害が目立たなかった症例の間で、臨床病理学的特徴を比較検討した。

B. 研究方法

精神症状か行動異常で初発し病理学的に診断が確定された CBD4 例と、運動症状で初発した病理学的 CBD5 例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて一般染色、Gallyas-Braak 銀染色、およびリン酸化タウ (AT8), A8 (12B2), リン酸化 α シヌクレイン (psyn#64), リン酸化 TDP-43 (ps409/410-2) の免疫染色を行った。脳幹諸核、基底核、大脳皮質の神経細胞脱落とタウ陽性神経原線維変化を半定量的に評価し、Mann-Whitney U 検定と Fisher の正確検定で 2 群比較を行った。

(倫理面への配慮)

全体症例の病理解剖は書面にて同意を得てから行われた。研究の内容は岡山大学医学部倫理委員会から承認を受けた。

C. 研究結果

2群間で性差、発症年齢(精神症状初発 CBD 症例/運動症状初発 CBD 症例:平均 59.5/56.4 歳)、死亡年齢(平均 66.3/60.0 歳)、罹病期間(平均 7.3/4.4 年)、脳重(平均 1,241/1,198g)に有意な差はなかった。精神症状初発例の初期症状は自発性低下 2 例(うち 1 例は幻聴を伴う)、自己中心的行動 1 例、易怒性や幻視を伴うせん妄様行動 1 例で、最終臨床診断はピック病 2 例、老年期精神障害 1 例、統合失調症 1 例であった。精神症状初発例では、全例でパーキンソニズムや歩行障害を中期まで認めず、非対称性のパーキンソニズムは 1 例のみで末期に認め、2 例は死亡時期近くまで歩行は自立していた。対して運動症状初発例では全例が初期からパーキンソニズムや歩行障害を呈し、末期には歩行不能で寝たきりとなっていた。神経細胞脱落の程度は、運動症状初発例のルイ体と黒質において精神症状初発例より有意に高度であった。一方、タウ病理はいずれの解剖学的部位でも 2 群間で有意な差がなかった。

D. 考察

これは非運動症状で初発した CBD において病理学的にルイ体と黒質の変性が運動障害で初発した CBD よりも軽度であることを示した初めての研究である。検討した非運動症状初発の CBD 例においては全例でパーキンソニズム、歩行障害、姿勢反射障害を早期には欠き、三例では非対称性運動障害も中期までは欠如していた。二例では末期まで拘縮を欠き、介助なしで歩行可能であった。これらの特徴は運動障害で初発した CBD 全例において四肢に拘縮が出現し寝たきりとなったのと対照的であった。二群間で罹病期間に有意な差はなかったため、これらの臨床像の違いは罹病期間では説明されないと考えられた。最近の検討からは、病理学的 CBD 症例は必ずしも非対称性の運動障害や肢節運動失行を初発症状として呈さない事、および臨床像は多様であり、例えば古典的 PSP の臨床像(Richardson 症候群)なども呈しうることが知られている。我々の結果は、変性所見の分布が初発症状が運動障害かそうではないかで異なることを示唆しており、加えて一部の病理学的 CBD 症例は経過の初期から末期まで運動障害を欠くことも示している。

今回の検討では黒質やルイ体の神経細胞脱落は非運動症状で初発した CBD より運動障害で初発した CBD の方が強く、これは初期に運動障害を欠いている場合には死亡時点、つまり末期までこれらの解剖学的部位の神経細胞数は保たれる傾向があることを示している。これらの神経核はパーキンソニズムを含む運動機能を密接に関係しており、その領域の変性が軽いことは運動障害が認められなかったことと矛盾していない。一方、我々の検討ではタウ蛋白の蓄積の程度に関しては運動障害初発群と非運動障害初発群の間で有意な差がないことを示していた。この神経細胞脱落とタウ病理に関する結果の差は、サンプルサイズの小ささや、タウ病理の天井効果(つまりある程度終章になってしまうとそれ以上は頭打ちとなって重症化しない)、タウオパチーを含む様々な異常蛋白の蓄積においては臨床症状は異常蛋白蓄積の程度よりは神経細胞脱落の程度とより密接に関係する。これは異常蛋白の蓄積が先行してのちに神経細胞脱落が起こるといった病態過

程を考えると当然である。

やや意外なことは、病理学的に診断された CBD 症例における精神症状や行動異常を調べた検討が非常に少ないことである。Wenning らは CBD 症例においてアパシー、易刺激性、脱抑制のいずれかを呈していた頻度は 58%であり、抑うつは 38%であったと報告した。Yonas らは病理学的 CBD36 例中 8 例において精神症状を認め、それには行動コントロールの異常が 8.3%、うつが 8.3%、強迫的行動が 8.3%、易刺激性が 8.3%、脱抑制が 2.8%であったと報告した。Lee らは病理学的『CBD に関して最も頻度の高い行動異常は social withdrawal であったと報告した。我々の非運動症状初発の CBD 症例や運動症状初発の CBD 症例においても、脱抑制、抑うつ、常同が頻度が高く、次いで、攻撃性、アパシー、自己中心的行動、social withdrawal、多幸が続いていた。それゆえ、CBD の 9 例中 2 例で臨床診断は FTD であった。これらの結果は病理学的 CBD 症例の一部は FTD を呈すると報告されてきたことと一致している。Ling らは病理学的 CBD19 例中 1 例が FTD を呈していたと報告し、Lladó らは病理学的 CBD8 例中 3 例が FTD を呈していたと報告している。

E. 結論

精神症状や行動異常で初発し運動障害を中期まで欠いた CBD 症例では、ルイ体と黒質の変性が軽度であること、またそのような症例では経過を通じて運動障害が目立たない可能性が示唆された。今回の結果に基づくと、臨床家としては CBD は初期から中期にかけて運動症状を欠く可能性があること、精神症状や行動異常で初発し運動障害を欠いている例であってもその病理背景として CBD はありうる事を知っておくべきであると言える。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagao S, Yokota O, Ikeda C, Takeda N, Ishizu H, Kuroda S, Sudo K, Terada S, Murayama S, Uchitomi Y. Argyrophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Jun;264(4):317-31
2. Terada S, Oshima E, Ikeda C, Hayashi S, Yokota O, Uchitomi Y. Development and evaluation of a short version of the quality of life questionnaire for dementia. *Int Psychogeriatr*. 2014 Aug 27:1-8.
3. Honda H, Terada S, Sato S, Oshima E, Ikeda C, Nagao S, Yokota O, Uchitomi Y. Subjective depressive mood and regional cerebral blood flow in mild Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2014 May;26(5):817-23.
4. Terada S, Oshima E, Sato S, Ikeda C, Nagao S, Hayashi S, Hayashibara C, Yokota O, Uchitomi Y. Depressive symptoms and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Psychiatry Res*. 2014 Jan 30;221(1):86-91.
5. Oshima E, Terada S, Sato S, Ikeda C, Oda K, Inoue S, Kawada K, Yokota O, Uchitomi Y. Left frontal lobe hypoperfusion and depressive symptoms in Alzheimer's disease patients taking cholinesterase inhibitors. *Psychiatry Res*. 2014 Dec 30;224(3):319-23.
6. Ikeda C, Yokota O, Nagao S, Ishizu H, Morisada Y, Terada S, Nakashima Y, Akiyama H, Uchitomi Y. Corticobasal degeneration initially developing motor versus non-motor symptoms: a comparative clinicopathological study. *Psychogeriatrics*. 2014 Sep;14(3):152-64.

7. 長尾茂人, 横田 修: 遅発性統合失調症及び妄想性障害の神経変性基盤としての嗜銀顆粒病 (argyrophilic grain disease). PSYCHOABSTRACT 2014; 209: 25-26

2. 学会発表

三木知子, 横田修

プレナリーセッション症例 1

第 15 回 アルツハイマー病研究会, 東京 2014.4.19

小林 禪、河上 緒、新井哲明、横田 修、大島健一、新里和弘、秋山治彦、水澤英洋

本邦における前頭側頭葉変性症の臨床病理学的特徴

第 55 回日本神経学会学術総会, 福岡 2014.05.21-24

池田智香子, 横田 修, 長尾茂人, 石津秀樹, 森定ゆみ, 寺田整司, 中島良彦, 秋山治彦, 内富庸介

運動症状及び非運動症状で初発した皮質基底核変性症における臨床病理学的特徴の比較検討

第 55 回 日本神経病理学会総会学術研究会, 東京 2014.6.5-7

池田智香子, 横田 修, 長尾茂人, 石津秀樹, 寺田整司, 須藤浩一郎, 森定ゆみ, 長谷川成人, 内富庸介

嗜銀顆粒病症例における軽度の進行性核上性麻痺病理に関する検討

第 55 回 日本神経病理学会総会学術研究会, 東京 2014.6.5-7

長尾茂人, 横田 修, 池田智香子, 原口 俊, 寺田整司, 内富庸介

歯状核赤核蒼球ルイ体萎縮症 3 症例での臨床病理検討

第 55 回 日本神経病理学会総会学術研究会, 東京 2014.6.5-7

Shigeto Nagao, Osamu Yokota, Yasuyuki Tanabe, Takashi Haraguchi, Katsuaki Sakane, Chikako Ikeda,

Etsuko Oshima, Seishi Terada, Yosuke Uchitomi

An autopsy case of homozygous dentatorubral-pallidoluysian atrophy.

European Federation of Neurological Societies 2014, Istanbul, Turkey 2014.05.31-06.03

小林 禪、河上 緒、新井哲明、横田 修、大島健一、新里和弘、秋山治彦、水澤英洋

本邦における behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD)

35 例の臨床病理像

第 55 回 日本神経病理学会総会学術研究会, 東京 2014.6.5-7

池田智香子, 横田 修, 長尾茂人, 石津秀樹, 原口 俊, 鎌田正紀, 池田和代, 高田忠幸, 久米広大, 出口一志, 森田光哉, 市原典子, 寺田整司, 内富庸介

FUS 遺伝子変異 (R521S) を有する家族性筋萎縮性側索硬化症の一部検例

第 29 回 日本老年精神医学会, 横浜 2014.6.12-13

横田 修

前頭側頭葉変性症 (FTLD) の症候 - 治療と介護に役立つ視点について -

第 16 回若年認知症研究会, 東京 2014.6.13

Shigeo Murayama, Akatsu H, Arai N, Iritani S, Oshima K, Kakita A, Furukazu H, Saito Y, Takao M, Takanashi M, Tanaka S, Nishimura K, Niwa S, Miyata H, Mochizuki H, Yamada M, Yokota O, Yoshida M

The essential role of Brain Bank Committee, Japanese Society of Neuropathology, in establishing Japan Brain Net

XVIII International Congress of Neuropathology, Rio de Janeiro, Brazil 2014.9.14-18

多数の RD4 陽性 RD3 陰性神経細胞内封入体を基底核・脳幹・小脳に伴った Pick 小体を有する Pick 病の一剖検例

池田智香子, 横田 修, 石津秀樹, 大島悦子, 長尾茂人, 寺田整司, 内富庸介

第 42 回臨床神経病理懇話会・第 10 回日本神経病理学会近畿地方会, 和歌山 2014.11.15-16

山下龍子, 阿部慶一, 高山恵子, 近藤啓子, 横田 修, 佐藤由樹, 則清泰造, 佐藤創一郎, 中島唯夫, 林 英樹, 中田謙二, 浅羽敬之, 田中立歩, 田中和芳, 森定ゆみ, 藤田文博, 板倉久和, 岡部伸幸, 内富 庸介 (Middle Western Japan – Dementia Study Group)

精神科病院において, 非経口的な栄養摂取を継続的に受けている患者の現状 (1)

第 33 回 日本認知症学会学術集会, 横浜

2014.11.29-12.1

池田智香子, 横田 修, 長尾茂人, 石津秀樹, 寺田整司, 原口 俊, 大島悦子, 長谷川成人, 内富庸介

嗜銀顆粒病における進行性核上性麻痺病理の形成と進展: 免疫組織化学的・生化学的検討

第 33 回 日本認知症学会学術集会, 横浜

2014.11.29-12.1

武田直也, 横田修, 本田肇, 寺田整司, 内富庸介

前頭側頭型認知症における国際診断基準の有用性と注意点

第 34 回 日本精神科診断学会, 松山

2014.11.13-15

横田 修

四大認知症の病理学: 特に臨床診断に関係する知見について. シンポジウム DSM-5 Major and Mild Neurocognitive Disorders に関して

第 34 回 日本精神科診断学会, 松山

2014.11.13-15

横田 修

認知症の行動障害の治療とケア

第 38 回日本心身医学会中国四国地方会 教育講演, 倉敷

2014.12.6

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし.

2. 実用新案登録

なし.

3. その他

なし.

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト(参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
新井哲明	変性性認知症(アルツハイマー病, レビー小体型認知症を除く)	山口徹, 北原光夫	今日の治療指針	医学書院	東京	2015	948-949
池田学	前頭側頭葉変性症の症候学	池田学	日常臨床に必要な認知症症候学	新興医学出版社	東京	2014	50-62
池田学	認知症原因疾患の臨床診断を現場で行う	木之下徹	予測を立てるための症候学	中山書店	東京	2014	103-108
池田学	医療と介護の縦断型連携パス		在宅の高齢者を支える-医療・介護・看取り-Advances in Aging and Health Research 2013	長寿科学医療財団	愛知	2014	117-124
池田学, 宇野準二	もの忘れを主訴として, その後アルツハイマー病と診断され, 薬物療法を開始された患者	鈴木利人, 渡邊衡一, 松田公郎, 林昌洋	精神科医×薬剤師 クロストークから読み解く精神科薬物療法	南山堂	東京	2014	275-279
池田学	前頭側頭葉変性症(含:進行性失語症)	井村裕夫	第4版わかりやすい内科学	文光堂	東京	2014	600-601
池田学	レビー小体型認知症におけるBPSDの治療	小阪憲司	レビー小体型認知症の診断と治療	harunosora	川崎	2014	128-140
長谷川典子, 池田学	せん妄	池田学	日常臨床に必要な認知症症候学	新興医学出版社	東京	2014	81-87
石川智久, 西良知, 池田学	周辺症状(BPSD)の予防, 早期発見, 家族への説明	浦上克哉	内科医のための認知症診療はじめの一步	羊土社	東京	2014	224-228
西良知, 石川智久, 池田学	精神医学的診察うつ状態, BPSDの評価	浦上克哉	内科医のための認知症診療はじめの一步	羊土社	東京	2014	109-114
西良知, 石川智久, 池田学	周辺症状(BPSD)	浦上克哉	内科医のための認知症診療はじめの一步	羊土社	東京	2014	180-191

池田 学	認知症に対する自立と支援	安西祐一郎	岩波講座コミュニケーションの認知科学第5巻「自立と支援」	岩波書店	東京	2014	11-26
------	--------------	-------	------------------------------	------	----	------	-------

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hosokawa M, Arai T, Masuda-Suzukake M, Kondo H, Matsuwaki T, Nishihara M, Hasegawa M, Akiyama H	Progranulin reduction is associated with tau phosphorylation in P301L tau transgenic mice.	J Neuropathol Exp Neurol			(in press)
Kondo D, Hino H, Shibuya K, Fujisawa K, Kosaka K, Hirayasu Y, Yamamoto R, Kasanuki K, Minegishi M, Sato K, Hosokawa M, Arai T, Arai H, Iseki E	An autopsied case of corticobasal degeneration showing cerebral atrophy over a protracted disease course of 16 years	Neuropathology			(in press)
Tamura M, Nemoto K, Kawaguchi A, Kato M, Arai T, Kakuma T, Mizukami K, Matsuda H, Soya H, Asada T	Long-term mild-intensity exercise regimen preserves prefrontal cortical volume against aging.	Int J Geriatr Psychiatry			(in press)
新井哲明	タウオパチー	Dementia Japan			(in press)
新井哲明	タウオパチー病理変化の基礎	Dementia Japan			(in press)
新井哲明	TDP-43蛋白質症	病理と臨床	33	283-288	2015
Tagami S, Okochi M, Yanagida K, Kodama T, Arai T, Kuwano R, Ikeuchi T, Takeda M	Relative ratio and level of amyloid- β 42 surrogate in cerebrospinal fluid of familial Alzheimer's disease patients with presenilin 1 mutations.	Neurodegener Dis	13	166-170	2014
Yamashita M, Nonaka T, Hirai S, Miwa A, Okado H, Arai T, Hosokawa M, Akiyama H, Hasegawa M	Distinct pathways leading to TDP-43-induced cellular dysfunction.	Hum Mol Genet	23	4345-4356	2014
Kawakami I, Hasegawa M, Arai T, Ikeda K, Oshima K, Niizato K, Aoki N, Omi K, Higashi S, Hosokawa M, Hirayasu Y, Akiyama H	Tau accumulation in the nucleus accumbens in tangle-predominant dementia.	Acta Neuropathol Commun	2	40	2014

Arai T	Significance and limitation of the pathological classification of TDP-43 proteinopathy.	Neuropathology	34	578-588	2014
新井哲明	BPSD対応の現状と展望	BIO Clinica	29	42-46	2014
Hasegawa N, Hashimoto M, Koyama A, Ishikawa T, Yatabe T, Honda K, Yuuki S, Araki K, <u>Ikeda M</u>	Patient-related factors associated with depressive state in caregivers of patients with dementia at home	Journal of the American Medical Directors Association	15	371.e15-18	2014
Fukuhara R, Ghosh A, Fuh JL, Dominguez J, Ong PA, Dutt A, Liu Y C, Tanaka H, <u>Ikeda M</u>	Family history of frontotemporal lobar degeneration in Asia - an international multi-center research	International Psychogeriatrics	26	1967-71	2014
Matsushita M, Ishikawa T, Koyama A, Hasegawa N, Ichimi N, Yano H, Hashimoto M, Fujii N, <u>Ikeda M</u>	Is sense of coherence helpful in coping with caregiver burden for dementia?	Psychogeriatrics	14	87-92	2014
Sakamoto F, Shiraishi S, Yoshida M, Tomiguchi S, Hirai T, Namimoto T, Hashimoto M, <u>Ikeda M</u> , Uetani H, Yamashita Y	Diagnosis of dementia with Lewy bodies: diagnostic performance of combined ¹²³ I-IMP brain perfusion SPECT and ²³¹ I-MIBG myocardial scintigraphy	Annals of Nuclear Medicine	28	203-211	2014
<u>Ikeda M</u> , Mori E, Matsuo K, Nakagawa M, Kosaka K	Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized placebo-controlled, confirmatory phase II trial	Alzheimer's Research & Therapy			(in press)
Mori E, <u>Ikeda M</u> , Nagai R, Matsuo K, Nakagawa M, Kosaka K	Long-term donepezil use for dementia with Lewy bodies: results from an open-label extension of phase III trial	Alzheimer's Research & Therapy			(in press)
Hashimoto M, Sakamoto S, <u>Ikeda M</u>	Clinical features of delusional jealousy in patients with dementia	Journal of Clinical Psychiatry			(in press)

橋本 衛, 眞鍋雄太, 森悦朗, 博野信次, 小阪憲司, 池田 学	認知機能変動評価尺度 (Cognitive Fluctuation Inventory : CFI) の内容妥当性と評価者間信頼性の検討	Brain and Nerve	66	1463-1469	2014
Saori Kashima, Takashi Yorifuji, Toshihide Tsuda, Akira Eboshida	“Cancer and non-cancer excess mortality resulting from mixed exposure to polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans from contaminated rice oil: “Yusho””	Int Arch Occup Environ Health.	[Epub ahead of print]	DOI: 10.1007/s00420-014-0966-1	2014
Saori Kashima, Takashi Yorifuji, Etsuji Suzuki, Akira Eboshida	データ処理に適した電子レセプト	医療情報学会誌	33	3-14	2014
Saori Kashima, Kazuo Inoue, Masatoshi Matsumoto, Akira Eboshida, Keisuke Takeuchi	“Asian dust and risk of emergency transport among elderly people in Japan: a case-crossover study.”	Abstracts of the 2014 Conference of the International Society of Environmental Epidemiology (ISEE),	Seattle, Washington, USA.	24-28	2014
鹿嶋 小緒里, 頼藤 貴志, 津田 敏秀, 烏帽子田 彰	“カネミ油喫食地域における超過死亡: 短期および長期の影響評価”	日本公衆衛生雑誌	61	607	2014
北村立	認知症にみられる抑うつ	Depression Frontier	12	25-31	2014
北村立, 北村真希, 関奈緒子, 山川 透, 日野昌力	家庭内虐待を受けた認知症高齢者の臨床的特徴に関する検討	老年精神医学雑誌	25	1027-1053	2014
Royall DR, Matsuoka T, Palmer RF, Kato Y, Taniguchi S, Ogawa M, Fujimoto H, Okamura A, Shibata K, Nakamura K, Nakaaki S, Koumi H, Mimura M, Fukui K, Narumoto J.	Greater than the Sum of Its Parts: δ Improves Upon a Battery’s Diagnostic Performance.	Neuropsychology			(in press)

Matsuoka T, Kato Y, Taniguchi S, Ogawa M, Fujimoto H, Okamura A, Shibata K, Nakamura K, Uchida H, Nakaaki S, Koumi H, Mimura M, Fukui K, Narumoto J.	Japanese versions of the Executive Interview (J-EXIT25) and the Executive Clock Drawing Task (J-CLOX) for older people.	Int Psychogeriatr	26	1387-97	2014
Matsuoka T, Fujimoto H, Kato Y, Fukui K, Narumoto J.	Late-onset psychoses in older outpatients: a retrospective chart review.	Int Psychogeriatr	18	1-2	2014
Yasuno F, Kazui H, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Taguchi A, Yamamoto A, Matsuoka K, Kosaka J, Kudo T, Iida H, Kishimoto T, Nagatsuka K	Low amyloid- β deposition correlates with high education in cognitively normal older adults: A pilot study.	Int J Geriatr Psychiatry			(in press)
Yasuno F, Taguchi A, Kikuchi-Taura A, Yamamoto A, Kazui H, Kudo T, Sekiyama A, Kajimoto K, Soma T, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K	Microstructural abnormality in white matter, regulatory T lymphocytes and depressive symptoms after stroke.	Psychogeriatrics	14	213-21	2014
Yasuno F, Taguchi A, Kikuchi-Taura A, Yamamoto A, Kazui H, Kudo T, Sekiyama A, Kajimoto K, Soma T, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K	Possible protective effect of regulatory T cells on white matter microstructural abnormalities in stroke patients.	J Clin Cell Immunol	5	221	2014
Kiuchi K, Kitamura S, Taoka T, Yasuno F, Tanimura M, Matsuoka K, Ikawa D, Toritsuka M, Hashimoto K, Makinodan M, Kosaka J, Morikawa M, Kichikawa M, Kishimoto T	Gray and white matter changes in subjective cognitive impairment, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxel-based analysis study.	PLoS One	9		2014
Matsuoka K, Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Kudo T, Sekiyama A, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K	Delayed atrophy in posterior cingulate cortex and apathy after stroke.	Int J Geriatr Psychiatry	224	67-71	2014

Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Sekiyama A, Matsuoka K, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K	Microstructural abnormalities in white matter and their effect on depressive symptoms after stroke.	Psychiatry Res Neuroimaging	223	9-14	2014
Matsuoka K, Yasuno F, Inoue M, Yamamoto A, Kudo T, Kitamura S, Okada K, Kiuchi K, Kosaka J, Iida H, Kishimoto T	Microstructural changes of the nucleus accumbens due to increase of estradiol level during menstrual cycle contribute to recurrent manic episodes--a single case study.	Psychiatry Res Neuroimaging	221	149-54	2014
安野史彦	アルツハイマー病の早期発見と治療 将来への展望 ADバイオマーカー: PET & MRイメージング	認知神経科学	15	199-206	2014
安野史彦、長束一行、飯田秀博	脳梗塞後うつ病における白質微小構造変化と制御性T細胞の関与	JSMI Report	8	18-21	2014
Nagao S, Yokota O, Ikeda C, Takeda N, Ishizu H, Kuroda S, Sudo K, Terada S, Murayama S, Uchitomi Y.	Argyrophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders.	Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.	264(4)	317-31	2014
Terada S, Oshima E, Ikeda C, Hayashi S, Yokota O, Uchitomi Y.	Development and evaluation of a short version of the quality of life questionnaire for dementia.	Int Psychogeriatr.	27	1-8	2014
Honda H, Terada S, Sato S, Oshima E, Ikeda C, Nagao S, Yokota O, Uchitomi Y.	Subjective depressive mood and regional cerebral blood flow in mild Alzheimer's disease.	Int Psychogeriatr.	26(5)	817-23.	2014
Oshima E, Terada S, Sato S, Ikeda C, Oda K, Inoue S, Kawada K, Yokota O, Uchitomi Y.	Left frontal lobe hypoperfusion and depressive symptoms in Alzheimer's disease patients taking cholinesterase inhibitors.	Psychiatry Res.	319-23.	224(3)	2014

Ikeda C, <u>Yokota O</u> , Nagao S, Ishizu H, Morisada Y, Terada S, Nakashima Y, Akiyama H, Uchitomi Y.	Corticobasal degeneration initially developing motor versus non-motor symptoms: a comparative clinicopathological study.	Psychogeriatrics	14(3)	152-64.	2014
長尾茂人, <u>横田修</u>	遅発性統合失調症及び妄想性障害の神経変性基盤としての嗜銀顆粒病 (argyrophilic grain disease)	PSYCHOABSTRACT	25-26	209	2014

IV. 研究成果の刊行物・別刷

RESEARCH

Open Access

Tau accumulation in the nucleus accumbens in tangle-predominant dementia

Ito Kawakami^{1,2}, Masato Hasegawa³, Tetsuaki Arai^{1,4}, Kenji Ikeda^{1,5}, Kenichi Oshima⁶, Kazuhiro Niizato⁶, Naoya Aoki^{1,2}, Katsuse Omi², Shinji Higashi¹, Masato Hosokawa¹, Yoshio Hirayasu² and Haruhiko Akiyama^{1*}

Abstract

Background: Tangle-predominant dementia (TPD) is characterized neuropathologically by numerous neurofibrillary tangles in the limbic areas with no or occasional senile plaques throughout the brain. TPD is an under-recognized disease, while it is a common cause of dementia in those over 80 years of age. In the present study, we describe hyperphosphorylated tau (tau) accumulation in the nucleus accumbens (Acb) in patients with TPD.

Results: We investigated immunohistochemically the brain tissues from 7 patients with TPD, 22 with Alzheimer disease (AD) and 11 non-demented aged subjects. In the Acb of all 7 TPD patients, a considerable number of tau positive neurons were found together with many neuropil threads. The tau deposits in the Acb were labeled with all the anti-tau antibodies used in the present study. They included conformational change-specific, phosphorylation-specific and phosphorylation-independent antibodies. The Acb consists of the predominant medium-sized neurons with a small number of large neurons. Both the cell types were affected by tau pathology in TPD. Tau accumulation in the majority of such neurons appeared to be pretangle-like, diffuse deposits with only occasional paired helical filament formation. Tau positive neurons were also found in the Acb in some AD and non-demented aged subjects but much fewer in the majority of cases. The immunoblot analyses of fresh frozen samples of the Acb and parahippocampal cortex from 3 TPD and 3 AD patients revealed that the insoluble tau in the Acb was a mixture of the 3- and 4-repeat isoforms.

Conclusions: To our knowledge, this is the first report on the occurrence of tau accumulation in the Acb in TPD. The Acb receives direct and massive projections from the hippocampal CA1 and subiculum where neurofibrillary tangles are known to occur more frequently in TPD than in AD. The prevalence of abnormal tau accumulation in the Acb in TPD may support the idea that abnormal tau aggregation propagates via neural circuits. In all but one TPD cases used in this study, delusion was a consistent clinical feature. Whether the Acb tau accumulation is related to the psychiatric symptoms in TPD may be an issue for further investigation.

Keywords: Neurofibrillary tangle, Alzheimer disease, Propagation, Delusion

Introduction

Tangle-predominant dementia (TPD), which is also referred to as neurofibrillary tangle predominant dementia, limbic neurofibrillary tangle dementia or senile dementia of the neurofibrillary tangle type, is a poorly understood and under-recognized tauopathy. TPD has been reported to comprise 0.7 to 5.8% of elderly patients with dementia [1-3]. TPD is characterized neuropathologically by numerous neurofibrillary tangles (NFT) in the limbic areas with

no or occasional senile plaques throughout the brain. The clinical features of TPD include the late-adult onset, which is over 80 years in the majority of cases, and slow progression of dementia as compared with Alzheimer's disease (AD). In patients with TPD, there is a propensity for the memory disturbance to be conspicuous with relative preservation of other cognitive functions. However, it is hard to distinguish TPD from AD on a clinical basis and, thus, diagnosis of TPD in most cases is only made postmortem.

The etiology of TPD is unknown. NFT in TPD consist of both 3-repeat (3R) and 4-repeat (4R) isoforms of hyperphosphorylated tau (tau), and the neuronal cell types

* Correspondence: akiyama-hr@igakuken.or.jp

¹Dementia Research Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, 2-1-6 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo 156-8506, Japan

Full list of author information is available at the end of the article



bearing NFT in TPD are similar to those in AD. TPD seems to be a disorder that is related to AD, if it is not an atypical form of AD. TPD, as a subtype of tauopathy, is also included in the group described as neuropathologically-defined frontotemporal lobar degeneration [4,5]. In fact, cortical lesions in TPD are localized to the mediobasal temporal cortex. Thus, the situation of TPD in the groups of dementing neurodegenerative diseases remains unclear from both clinical and neuropathological points of view.

A neuropathological characteristic of TPD is the heavy accumulation of NFT in the hippocampal regions, with few or occasional NFT in neocortical areas beyond the collateral sulcus. Compared with AD patients in which a similar number of NFT occurs in the hippocampal regions, neuronal cell loss, tissue rarefaction and gliosis are less prominent in TPD, even in NFT rich areas. Changes in the neocortex are modest, with well-preserved laminar structures and unremarkable neuronal cell loss. The cortical expansion of NFT in TPD is considered to follow in principle the hierarchical pathway described in AD by Braak and Braak [6] but to be limited to stage IV. In the hippocampal regions, the density of NFT is higher than in AD [7] and ghost tangles are very frequent [3]. Tau pathology in the subcortical structures in TPD has not been well studied. The occurrence of NFT in the amygdala, the nucleus basalis of Meynert, the substantia nigra and the locus coeruleus, regions where NFT frequently occur in AD cases, have been reported in TPD [3,8].

The nucleus accumbens (Acb) is located in the region where the caudate head and the rostral putamen meet near the septum pellucidum (Figure 1). The Acb and the olfactory tubercle form the ventral striatum in the forebrain. The Acb is a key component of the limbic striatal loop in which the Acb receives fibers from the prefrontal cortex, amygdala, hippocampus and ventral tegmental area (VTA) and projects to the ventral pallidum [9-12]. The ventral pallidum sends axonal projections to the dorsomedial thalamic nucleus, which then projects to the prefrontal cortex to close the loop [13,14]. The dopaminergic input from the VTA modulate the activity of this loop [15]. The Acb is considered to be involved in cognition, emotion and emotional behaviors such as pleasure, fear, aggression, addiction and reward [16,17]. The limbic striatal loop is, therefore, one of the major targets of studies on the pharmacological actions of anti-psychotic drugs [18,19].

In the present study, we found the frequent and consistent tau accumulation in the Acb in TPD. Tau positive neurons were also found in the Acb in some AD and on-demented aged subjects but much fewer in the majority of such cases. We speculate that the lesions in the Acb play a role in some psychiatric symptoms such as delusion, which is often conspicuous in TPD.

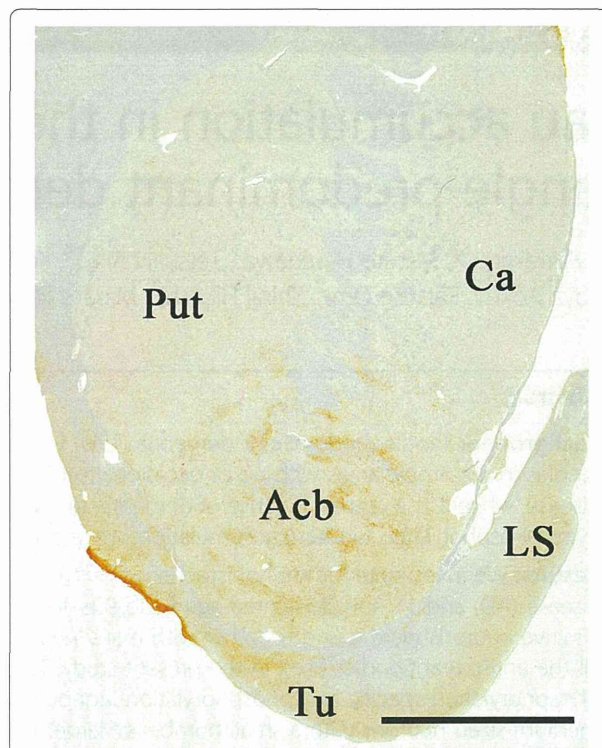


Figure 1 A semi-macro photograph of the basal ganglia from a TPD case stained with AT8. Faint immunoreaction is seen in the nucleus accumbens (Acb), lateral septal nucleus (LS) and the olfactory tubercle (Tu) even at this low power magnification. Ca: caudate nucleus; Put: putamen. Scale bar = 1 cm.

Materials and methods

We used brain tissues, archived in our laboratory, from 7 patients with TPD, 22 with AD and 11 subjects without dementia or other neurological disease. The demography, Braak and Braak's NFT stages and brain weight in each patient group are summarized in Table 1. Diagnoses were initially made on a clinical basis and were confirmed in every case by neuropathological examination. Clinical and neuropathological diagnoses of TPD followed the descriptions in previous articles [3,7,20]. Diagnoses of AD were made if the CERAD plaque score was 'C' [21] and the Braak and Braak's NFT stage was IV or higher [6]. In TPD and AD cases with the NFT stage III or IV, Lewy body pathology was confirmed to be absent or mild/stage 1 [22] in the hippocampus, parahippocampal gyrus and temporal neocortex to exclude the possibility of Dementia with Lewy bodies. In all cases, the patient or, in any case where the patient had died, his/her next of kin gave the written consent for autopsy and postmortem analyses for research purposes. This study was approved by the ethics committee in the Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science and was performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 declaration of Helsinki and its later amendments.

Table 1 Summary of patient groups used in this study

Braaks' NFT stages	TPD		AD		Non-demented
	III or IV	IV	V	VI	I-III
Number of cases	7	10	8	4	11
Gender (male/female)	1/6	6/4	4/4	2/2	7/4
Age at death*	88.4 ± 7.2	81.5 ± 8.5	86 ± 3.5	81.5 ± 8.8	81 ± 7.0
Disease duration (y)*	4.7 ± 2.9	6.1 ± 6.7	6.2 ± 3.5	6.6 ± 6.0	n/a
Brain weight (g)*	1,137 ± 135.3	1,134 ± 174.8	1,119 ± 77.2	1,008 ± 156.5	1,146 ± 77.1

TPD, Tangle-predominant dementia; AD, Alzheimer's disease; NFT, neurofibrillary tangles.

*Data are shown as mean ± S.D.

For routine neuropathological examinations, formalin-fixed, paraffin-embedded brain blocks were cut into 10 µm thick sections and stained with hematoxylin and eosin (HE), Klüver-Barrera, modified Gallyas-Braak and methenamine silver staining. Tissue sections of the medio-basal temporal cortex containing the hippocampus, entorhinal cortex and temporal neocortex were stained for tau and amyloid β protein (Aβ) by immunohistochemistry. Sections of the rostral striatum with the Acb and the septal nuclei were stained for tau. In TPD cases, additional tau immunohistochemistry was performed for the nucleus basalis of Meynert, amygdala and substantia nigra. The hippocampus, parahippocampal gyrus and adjacent temporal neocortex were also stained for phosphorylated α-synuclein and phosphorylated TDP-43 in TPD cases.

For more detailed immunohistochemical analyses, small blocks of brain the tissues were dissected at autopsy and fixed in 4% paraformaldehyde (PFA) for 2 days. The cryo-cut sections of 30 µm thickness were used for the high sensitive, free-floating immunohistochemical staining [23]. The antibodies used in this study are listed in Additional file 1: Table S1. The primary antibody labeling was visualized with 3,3'-diaminobenzidine as a chromogen, in combination with the Envision Plus® kit (Dako Japan, Tokyo). For enhanced thioflavin-S staining, tissue sections were pretreated with KMnO₄ for 20 min and, subsequently, with sodium borohydride for 4 min [24]. Sections were then stained with 0.05% thioflavin-S in 50% ethanol in the dark for 8 min, followed by differentiation in two changes of 80% ethanol for 10 sec each time and three washes in large volumes of distilled water. Following incubation in a high salt solution containing 411 mM NaCl, 8.1 mM KCl, 30 mM Na₂HPO₄ and 5.2 mM KH₂PO₄, pH 7.2 at 4°C for 30 min, sections were briefly rinsed with distilled water and observed by fluorescence microscopy.

For immunoelectron microscopy, both post-embedded and pre-embedded procedures were used. For the former, the 4% PFA-fixed small tissues were embedded in LR White Resin® (London Resin, U.K.) without further fixation. The ultra-thin sections were stained with AT8, which was followed by incubation with anti-mouse IgG

conjugated with 10 or 20 nm gold colloidal particles (BBInternational, U.K.). For the pre-embedding procedure, the 4% PFA-fixed free-floating sections were stained with AT8 in combination with Alexa Fluor 488 FluoroNano-gold anti-mouse IgG (Nanoprobes, U.S.A.). Following examination by fluorescence microscopy to localize the positive labeling, the sections were postfixated with 2% glutaraldehyde and then treated with HQ Silver Enhancement Kit (Nanoprobes, U.S.A.). After the treatment with 1% osmium tetroxide, which was followed by 2% uranyl acetate, the sections were embedded in epoxy resin (Querol 812, Nissin EM, Japan). Ultrathin sections were cut and observed by a transmission electron microscope (JEM-1400, JEOL, Japan).

For immunoblot analyses, fresh frozen samples of the Acb and the parahippocampal cortex were obtained from 3 TPD cases (cases 3, 4 and 6) and 3 AD cases. The Braak and Braak's NFT stages of the AD cases were 4, 5 and 6, respectively. Brain tissue was homogenized in 2 vol of TS buffer (50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, pH 7.5), with a mixture of protease inhibitors and centrifuged at 200,000 g for 20 minutes at 4°C. The supernatant was taken as the soluble fraction and the pellet was used to further extract the sarkosyl-insoluble fraction as described previously [25]. Dephosphorylation of the sarkosyl-insoluble fractions was performed by incubation of the samples with *Escherichia coli* alkaline phosphatase (type III, Sigma) as described previously [25]. HT7, a pan-tau monoclonal antibody (Additional file 1: Table S1), was used for immunoblotting. Primary antibody labeling on the membranes was visualized with 3,3'-diaminobenzidine as a chromogen, in combination with a Vectastain ABC kit® (Vector Lab., USA).

For semiquantitative analyses of immunohistochemically stained tissue sections, the density of AT8 positive tau accumulation was graded to be 0 for absent, 1 for low, 2 for intermediate and 3 for high, based on microscopic observations at ×200 magnification. The Acb, septal nuclei, caudate nucleus, hippocampal CA1, entorhinal cortex and temporal neocortex were assessed in TPD, AD and non-demented aged subjects. The Mann-Whitney *U* test was used for statistical analyses using Graph Pad Prism 4 software (Graph Pad Software, U.S.A.).