

高齢者タウオパチーの疫学的研究

報告者氏名 村山繁雄¹⁾

報告者氏名 中野雄太¹⁾、広吉祐子¹⁾、藤ヶ崎純子¹⁾、
池内 健²⁾、長谷川成人³⁾、齊藤祐子⁴⁾

- 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) 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター遺伝子機能解析学
- 3) 東京都医学総合研究所認知症プロジェクト
- 4) 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部

研究要旨

高齢者タウオパチーはアミロイド沈着を前提としないタウの沈着による神経変性を示す疾患群であり、最近 globular glial tauopathy (GGT) が追加された。高齢者ブレインバンクは、在宅高齢者支援総合救急病院である東京都健康長寿医療センターの連続開頭剖検例をベースにしており、東京近郊高齢者コホートリソースである。GGT 例抽出のため高齢者ブレインバンク DNA 保存連続剖検 2,125 例の中で分類不能タウオパチーとされていた症例を抗タウアイソフォーム特異抗体で追加検討したところ、2 例が GGT と再診断された。タウ遺伝子変異はともに陰性で、免疫プロットは 4R タウバンドを示した。またタウ C 末断片は PSP に類似を示した。本検討により高齢者ブレインバンク内に頻度は低い GGT に属する症例が存在することが明らかとなった。新潟脳研、愛知医大加齢研からの報告は、変性疾患蓄積から得られたもので、運動ニューロン型が主である。我々の検討から老化に伴う運動・認知障害コホートにも存在し、特に物忘れ外来受診軽度認知機能障害者 (MCI) に認めたことは重要である。

A. 研究目的

高齢者タウオパチーはアミロイドの沈着を前提とせず、タウの沈着による神経変性を示す疾患群である。嗜銀顆粒性認知症 (AGD)、神経原線維変化優位型認知症 (NFTD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、皮質基底核変性症 (CBD)、Pick 病に加え、最近 globular glial tauopathy (GGT) が追加された。最近アミロイド PET が実用化された結果、アミロイド陰性老年期認知症に興味集中している。PART (primary age-related tauopathy) はこのような状況下に提唱された疾患概念であるが、NFTD とほぼ同義に用いられている。しかし他の高齢者タウオパチーとの関係は不明である。高齢者ブレインバンクは、在宅高齢者支援総合

救急病院である東京都健康長寿医療センターの連続開頭剖検例をベースにしており、東京近郊高齢者コホートリソースである。Vienna Longitudinal Study of Aging (VLSA) の結果より GGT を抽出した Kovacs の要請で、我々のバンク内に同様の神経病理を示す例の抽出を試みた。

B. 研究方法

高齢者ブレインバンク DNA 保存連続剖検 2,125 例は、Gallyas Braak 鍍銀染色と AT8 免疫染色、改良メセナミン銀染色と Abeta 11-28 免疫染色でのスクリーニングが行われている。この中で分類不能タウオパチーとされていた症例を抗タウアイソフォーム特異抗体 (RD3, RD4) で追加検討し、

GGT を抽出することを試みた。VLSA からの GGT 未染切片を Kovacs より提供を受け、陽性コントロールとした。形態的に GGT に合致する例には、凍結側 Western blot、タウ遺伝子異常のチェックを行った。

C. 研究結果

2 例が GGT と再診断された。一例は 93 歳男性で進行性非流暢性失語で発症し、MRI、FDG、CFT、Raclopride PET の所見から臨床診断は CBS であった。神経病理学的には中心前回に強調された高度の皮質変性を認め、4 repeat (R) tau-immunoreactive (IR) globular glial inclusion (GGI) を伴っていた。もう一例は 87 歳男性で、86 歳時から同じことを何度も聞く、置き忘れ・しまい忘れ増加、注意集中力が低下し、87 歳時当センター物忘れ外来初診し、軽度認知機能障害 (MCI) CT で側頭葉内側面軽度萎縮を認めた。受診 4 週間後左下肢動脈血栓で切断。結核性胸膜炎が再発し 7 ヶ月後に死亡。神経病理学的には扁桃核に強調された前頭側頭葉を中心とする 4 R tau-IR GGI を伴う変性を認めた。タウ遺伝子変異はともに陰性で、免疫プロットは 4R タウバンドを示した。またタウ C 末断片は PSP に類似を示した。

D. 考察

高齢者ブレインバンク内に、頻度は低いが GGT に属する症例が存在することが明らかとなった。新潟脳研、愛知医大加齢研からの報告は、変性疾患蓄積から得られたもので、運動ニューロン型が主である。我々の検討から老化に伴う運動・認知障害コホートにも存在し、特に物忘れ外来受診 MCI 患者に認めたことは重要である。

E. 結論

GGT は高齢者タウオパチーの一型として存在している点を、本邦高齢者コホート連続剖検例においても確認できた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Gabor G. Kovacs¹, ...47名, Shigeo Murayama, ...23名, Dennis W. Dickson: Aging-related tau astroglial pathology (ARTAG): harmonized evaluation strategy. Acta Neuropathologica (in press)

2. 学会発表

Saito Y, Nakahara M, Sawabe M, Yamanouchi H, Murayama S: A case of frontotemporal dementia accompanying tau-immunoreactive astrocytes and ballooned neurons. Neuropathology 2002 Suppl A12

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。