

高齢者タウオパチー・レビー小体病バイオリソース構築
報告者氏名 村山繁雄¹⁾³⁾⁴⁾

報告者氏名 仙石錬平¹⁾、金丸和富²⁾、中野雄太³⁾、高田忠幸⁴⁾、金田大太¹⁾、齊藤祐子⁵⁾
東京都健康長寿医療センター1)神経内科、2)脳卒中科、3)バイオリソースセンター、4)テ
ーマ神経病理、5) 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（10～12 ポイント程度）400 字程度

在宅高齢者救急支援総合センターである東京都健康長寿医療センターで、高齢者タウオパチー・レビー小体病リソース構築を試みた。認知症・パーキンソン病パス入院時、髄液バイオマーカー測定残検体・血清 apoE4 多型決定後の残血清を包括研究同意の下に蓄積した。診断には神経心理検査を含む神経所見、MRI、脳血流シンチを必須とし、MIBG 心筋シンチを適宜加えた。高齢者タウオパチーが疑われる場合、FDG, PIB, tau (PBB3, THK5351)PET を選択症例で撮像した。これら症例の縦断追跡を試み、ブレインバンクドナー登録コーディネーションを行った。患者死亡時開頭剖検・ブレインバンク登録を行う努力を行った。現在まで、パス入院で髄液測定例は累積 3,427 例であり、ブレインバンク総登録例は 1,130 例であった。これらのデータは認知症・運動機能障害での高齢者タウオパチー・レビー小体病の頻度、自然歴調査に貢献すると考える。（407 字）

A.研究目的

高齢者タウパチー・レビー小体病（LBD）は、アミロイド 蛋白（A β ）蓄積を前提とせず、タウないしレビー小体病理を基盤とする疾患群である。高齢者コホートにおいてはこれらがアルツハイマー病（AD）同様 preclinical、prodromal、symptomatic のステージで存在することが、連続剖検例の検討より明らかである。我々は高齢者コホート連続剖検例を用い、本疾患群の発症頻度と、自然歴検討と同時にリソース構築を試みた。

B.研究方法

当施設受診運動・認知障害を呈する症例に、一次スクリーニングとして神経学的診察、MMSE、長谷川式簡易知能スケール検査、画像診断として MRI（含嗅球体積測定）、脳血流シンチを必須、MIBG 心筋シンチを選択検査とした。包括研究同意のもと、長期縦断研究参加同意者にはパス入院で、追加神経心理検査（Rivermead Behavioral Memory Test/FAB/GDS）髄液・血清 apoE4 表現型検査を行った。

トバイオマーカーとしてのタウ、リン酸化タウ（ptau）A β 1-42 と、ドーパミン代謝産物である HVA、セロトニン代謝産物でアル 5HIAA を機能マーカーとして測定した。残髄液・血清はリソース化した。

レビー小体病の生検診断の試みとして、自律神経障害が前景に出ている症例かつ MIBG 心筋シンチ低下、嗅覚検査異常、発汗試験異常が確認出来た症例には皮膚生検により、末梢自律神経系に免疫組織学的に シヌクレインが沈着しているかどうかの有無を確認した。神経病理専門医と、ブラインド下に病理専門医の診断を問い、両者が一致する場合は OK とし、両者がくいちがう場合、主任研究者が最終判断を行った。

既往外科手術歴がある場合、手術検体への シヌクレイン沈着の有無を同様に検討した。

開頭剖検同意取得時高齢者ブレインバンク（BBAR）登録同意も採取した。凍結リソースとしては、スライスした半脳、標本部位以外の全脊

髄、交感神経節、胃・食道移行部を構築した。全例に対し ptau (AT8)、リン酸化 シヌクレイン (psyn#64)、リン酸化 TDP43 (pSer204/205)、ubiquitin (Sigma) 抗体免疫染色でスクリーニングし、沈着プロファイルを検討した。

C. 研究結果

認知症・パーキンソン病パス入院で髄液バイオマーカー測定を行い、残検体を蓄積できた症例数は累積 3427 例、BBAR 登録数は 1,130 例となった。

高齢者タウオパチーは、嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化優位型老年期認知症 (PART)、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症を主たる疾患とするが、今回オーストリアウィーン研究所の援助により、global glial tauopathy (GGT) が BBAR 登録症例中にも 2 例存在することが明らかとなった。

また、preclinical PSP, prodromal PSP に加え、preclinical CBD の存在も明らかになった。

一方 LBD についても preclinical, prodromal が symptomatic の 1/10 程度に存在し、全てを合わせると高齢者の 1/3 に及ぶことが明らかとなった。さらに剖検所見との対比で、5HIAA、HVA の低値がレビー小体の存在を示唆する所見を得たことは大きい。

嗜銀顆粒性認知症については剖検脳における頻度は神経原線維変化とレビー小体の中間に属し、頻度においても同様であることは、Braakらの報告と一致する結果である。

なお今回 THK5351 タウイメージで陽性所見が得られた点は、今後の検討に期待が持たれる結果と考えられる。

D. 考察

高齢者タウオパチー・レビー小体病は高齢者の運動・認知機能障害の基盤を形成する点で、高齢者医療においては重要な位置を占める。抗リン酸化タウ、3 リピート (R)、4R タウ特異抗体、抗リン酸化 シヌクレイン抗体により、特異度・感度ともに良好な状況でスクリーニングが行うこと

が可能となっている。

現在変性疾患蛋白伝搬仮説が提出されており、タウ、シヌクレインとも、プリオンとしての性質を持つことが仮説として提唱されている。複数の異常蛋白が体内で進展している過程が同時進行しているのが高齢者の変性型老化病理であるとの観点が必要である。

高齢者タウオパチーに関しては、最近行政解剖連続剖検例の検討より、嗜銀顆粒性認知症病理が自殺と、進行性核上性麻痺病理が焼死と関連が高く、臨床診断をされていないことが、富山大学法医学教室西野教授により報告されている。我々の検討でも嗜銀顆粒は高齢者の 50% には出現しており、躁鬱病との関連を最近我々は報告した。この点において十分な配慮が必要である。また進行性核上性麻痺は発症前症例を含めると、1% 程度は存在する可能性があり、高齢者の運動障害への関与が示唆される。この変化は高齢者の運動障害に関与している可能性があり、さらなる検討が必要である。

またレビー小体病理は変性型老化関連蛋白として唯一末梢神経系に拡がり、内科的管理を必要とする。また通常のブレインバンクにおける死後脳だけのリソース構築では不十分で、全身剖検を前提に、末梢自律神経系のリソース化も重要と考えられる。我々はコホート例の全身剖検をベースに、preclinical, prodromal も含め包括的 LBD リソースを構築している点が、国際的にも独自である。

髄液診断として、HVA/5HIAA を当初より測定していたが、症例数蓄積によりこれらの低値がレビー小体病理の存在を示唆することを確認できた。RT-QUIC による検出についても、現在剖検診断のついた髄液が 130 例存在するので、確認的研究に用いる予定である。

E. 結論

高齢者タウオパチー・レビー小体病の、病理診断をベースにしたリソース構築、発症頻度、自然歴解明の試みを行い、この 3 年間に一定の成果を

得た。

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

1. Saito Y, Shioya A, Sano T, Sumikura H, Murata M, Murayama S: Lewy body pathology involves the olfactory cells in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord* 2016, 31:135-8.
2. Shioya A, Saito Y, Arima K, Kakuta Y, Yuzuriha T, Tanaka N, Murayama S, Tamaoka A: Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders. *Neuropathology* 2015, 35:245-53.
3. Ito S, Takao M, Hatsuta H, Kanemaru K, Arai T, Saito Y, Fukayama M, Murayama S: Alpha-synuclein immunohistochemistry of gastrointestinal and biliary surgical specimens for diagnosis of Lewy body disease. *Int J Clin Exp Pathol* 2014, 7:1714-23.

2. 学会発表

1. Murayama, S., Sengoku, R., Kaneda D., Kanemaru, K., Fujigasakai, J., Saito, Y.: The establishment of Brain Bank- Bio Bank for Aging Research, Tokyo, Japan. 92nd American Association of Neuropathologists. Baltimore USA. 2016.6.16-19
2. Sengoku R, Sumikura H, Saito Y, Nishina Y, Miyagawa S, Komatsu T, Ikemura M, Saito Y, Kanemaru K, Murayama S : Skin biopsy is useful for diagnostic tool of Lewy body disease. The MDS 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. San Diego, USA. 2015. 6. 14-18
3. Murayama, S., Saito, Y. And the members of the

Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology: the Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology: 18th International Congress of Neuropathology 2014. September 14-18, 2014, Rio de Janeiro, Brazil

H.知的所有権の取得状況(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。