

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)  
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

Globular glial tauopathy (GGT)の臨床病理学的スペクトラム

研究分担者：岩崎靖

研究協力者：吉田眞理、宮原弘明、赤木明生、陸雄一、曾根淳

所属：愛知医科大学加齢医科学研究所

### 研究要旨

Globular glial tauopathies (GGT) は新しい4リピート (4R) タウオパチーの疾患概念で、多彩な臨床病理像が報告されている。GGTの臨床病理学的特徴を抽出することを目的に、病理学的にGGTと診断された8例を解析した。臨床診断はPSP, AD, SCD, ALS-D, CBS, FTD, PLSなどであり、大脳皮質の病変分布は中心前回を含む前頭葉病変を88%、皮質脊髄路変性を75%、皮質病変の左右差を75%、側頭葉に強い変性を25%に認めた。GGTでは高率に中心前回と錐体路変性を伴うことが特徴であり、ALS、PLS、CBSなどの臨床診断の補助になると考えられた。

### A. 研究目的

Globular glial tauopathies (GGT) は、2013年にKovacsらのグループにより提唱された新しい4リピート (4R) タウオパチーの疾患概念で、病理学的にオリゴデンドログリアやアストロサイトに小球状の4R タウの封入体 (Globular glial inclusions, GGIs) の形成を特徴とする (文献 1)。オリゴデンドログリアとアストロサイトの封入体の出現量と変性領域から3つのサブタイプに分類され、Type Iは臨床的に前頭側頭型認知症を呈し、病理学的には前頭側頭葉変性症を示す。Type IIは錐体路徴候が特徴で、運動野と皮質脊髄路の変性を示す。Type IIIは前頭側頭葉変性、運動野と皮質脊髄路の変性を認める。Type Iではglobular oligodendroglial inclusions (GOIs)が主体で、Type IIIではglobular astrocytic inclusions (GAIs)の出現が多く、Type IIは中間に位置づけられている。本研究では

GGTの多彩な臨床病理像の中から、他の変性疾患との鑑別点を抽出することを目的とする。

### B. 研究方法

対象は愛知医科大学加齢医科学研究所ブレインリソースセンターの約6000剖検例中病理学的にGGTと診断された8例である。臨床所見、病理学的な病変分布、タウの病理像を比較した。前頭葉、側頭葉、中心前回、中心後回、頭頂葉、後頭葉、被殻、尾状核、淡蒼球、視床下核、視床、中脳、橋、延髄、脊髄、小脳歯状核の各領域にHE染色、KB染色、抗リン酸タウ抗体、抗4Rタウ抗体の免疫組織化学、Gallyas-Braak (G-B) 鍍銀染色を施行し、神経細胞脱落とグリオシス、タウ蓄積の分布、GGIの形態を検討した。

### (倫理面への配慮)

症例は愛知医科大学医学部倫理委員会の

承認をえた愛知医科大学加齢医科学研究所ブレインリソースセンターに登録され、剖検や研究の使用に関しては親族の承諾を得ている。

## C. 研究結果

### 1) 臨床所見

8 症例の死亡時平均年齢は  $76 \pm 8.5$  (58-83) 歳, 発症平均年齢は  $71 \pm 8.6$  (54-79) 歳, 男女比は 3:5, 平均罹病期間は  $5.9 \pm 3.1$  (3-12) 年であった. 臨床診断は進行性核上性麻痺 (PSP), アルツハイマー型認知症, 脊髄小脳変性症, 認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症が各 1 例, 皮質基底核症候群 (CBS), 前頭側頭型認知症が各 2 例であった. 皮質基底核症候群の 1 例は原発性側索硬化症 (PLS) の臨床診断も併記されていた. 8 例中 6 例で錐体路徴候, 3 例で parkinsonism, 症候の左右差を 4 例で認めた.

### 2) 病理像

8 例全例に 4R タウ陽性の GGI を白質優位に広範囲に確認した. 大脳皮質の病変分布は, 上前頭回, 中心前回を含む前頭葉病変を 88%, 皮質脊髄路変性を 75%, 皮質病変の左右差を 75%, 強い側頭葉病変を 25% に認めた. 黒質、淡蒼球・視床下核の変性は 88% にみられたが, 淡蒼球・視床下核の細胞脱落は PSP-RS に比して軽度な傾向を示した. GGT のサブタイプは Type I, II, III がそれぞれ 2 例, 5 例, 1 例であった.

### 3) 代表的症例の臨床病理像

#### 【症例 2】 68 歳男性

初発症状は認知機能低下、臨床診断はアルツハイマー型認知症で、発症時期や認知症の詳細は不詳である。初診時頭部 MRI では両側側脳室下核の拡大、側頭葉前方内側優位の

萎縮があり、2 年後には側頭葉萎縮の進行を認めた。

病理学的には海馬領域から下側頭回まで白質優位に多数の GOI を認め、前頭葉や島葉、基底核などの GGI の出現は軽度であった (図 1)。

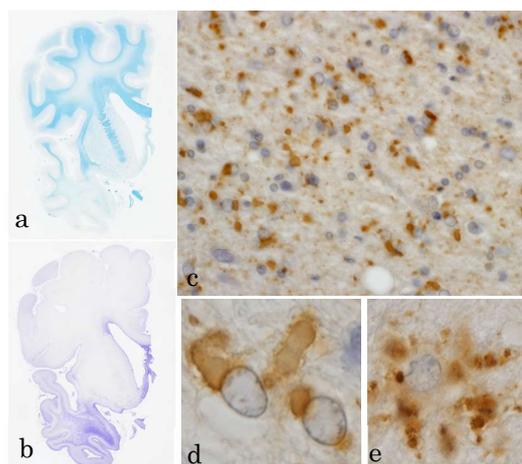


図 1 症例 2 の病理所見

側頭葉の萎縮 (a) と線維性グリオシス (b). 側頭葉白質の多数の GGI (c), GOI (d)、GAI (e). a: Klüver-Barrera 染色, b: Holzer 染色, c-e: AT8 免疫染色.

#### 【症例 5】 82 歳女性

74 歳時に右手の巧緻運動障害で発症し、その後錐体路徴候、錐体外路徴候、観念運動失行を認め、頭部 MRI では左中心前回の萎縮が顕著で、経過とともに大脳萎縮、皮質下白質の信号異常が強くなり、臨床的には CBS/PLS が疑われた。全経過 8 年。

病理学的に未固定脳重 1090 g、肉眼的に左優位に中心前回、運動前野を含む前頭葉に高度の萎縮を認めた (図 2)。脳幹は全体に萎縮し、黒質、青斑核の褪色を認めた。中心前回、運動前野の神経細胞脱落とグリオシス、内包、大脳脚、橋縦束、延髄錐体、脊髄錐体路に高度な変性を認めた。大脳皮質、白質、

基底核、視床、脳幹部、小脳、脊髄には多数のGOIを認めた(図2)。tufted astrocyteやastrocytic plaqueは見られなかった。脊髄前角の大型運動ニューロンの脱落は軽度だが、細胞内に4Rタウ陽性封入体が散見された。

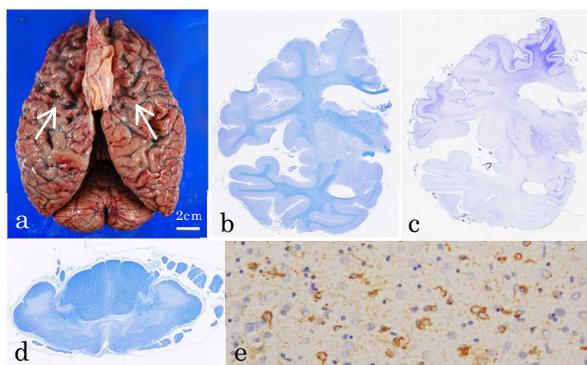


図2 症例5の病理像

両側の中心前回(矢印)と前頭葉萎縮(a),前頭側頭葉萎縮(b)と白質の線維性グリオシス(c),脊髄の錐体路変性(d)、前頭葉白質の多数のGOI. b, d: Klüver-Barrera 染色, c: Holzer 染色, e: AT8 免疫染色.

#### 【症例1】 58歳女性

臨床的に易転倒性、姿勢反射障害、核上性眼球運動障害、認知症を認め、臨床的にPSPと診断された。全経過4年、末期には中枢性換気障害が出現した。病理学的に脳重1260g、両側前頭葉の萎縮、脳幹部被蓋の萎縮が強く、特に中脳被蓋の軟化が高度であった(図3a-c)。組織学的にGAIがGOIとともに大脳皮質、被蓋、視床下核、黒質などに広範囲に出現していることが特徴であった(図3d-f)。

#### D. 考察

GGT8例の臨床病理像を解析した。

##### 1) 臨床像

GGTは病理学的疾患概念であり、臨床診断はPSP, AD, SCD, ALS-D, CBS, CBS/PLS, FTDなど多様であった。8例中6例で錐体路徴候、3例でparkinsonism、症候の左右差を4例で認め、錐体路徴候は臨床像の特徴と考えられた。

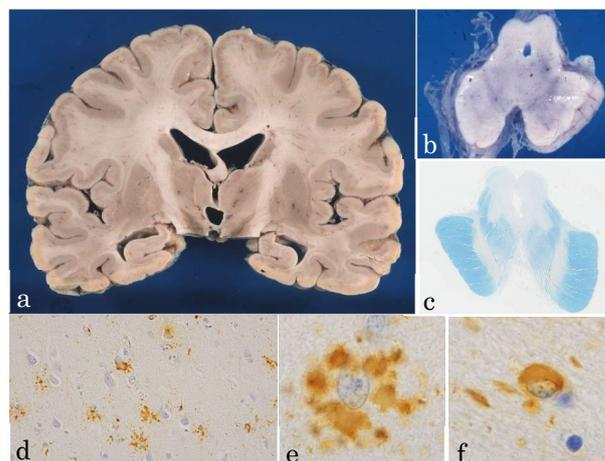


図3 症例1の病理所見

両側前頭葉、淡蒼球・視床下核の萎縮(a),中脳被蓋の萎縮(b,c)、前頭葉皮質の多数のGAI、GAI(e)とGOI(f)の拡大像。c: Klüver-Barrera 染色, d-f: AT8 免疫染色.

##### 2) 病理像

大脳皮質は中心前回を含む前頭葉萎縮を4例で認め、左右差は6例でみられた。組織学的には8例中7例88%で中心前回の細胞脱落とグリオシス、GGIの出現を認めた。淡蒼球、視床下核、黒質の細胞脱落を7例で認めたが、その程度はPSPやCBDなどに比して軽度なものが多かった。6例75%に錐体路変性を認め、GGTでは中心前回と錐体路変性が特徴的病変と考えられた。一方錐体路変性のみられなかった症例2では、側頭葉にかなり限局したGGTの病理像を認めた。症例2と症例8(文献2)は側頭葉内側面の変性が強く、GGTの前頭側頭葉変性症としての病変

分布を示していると考えられた。

GGTはGGIの形態と出現量から3つのサブタイプに分類されている。今回検討した8例では症例1がtype IIIに相当すると評価した。錐体路変性を示すGGTはtype IIIとして分類する報告も多くみられ、サブタイプ分類は評価者による相違が生じうる可能性も推測された。

錐体路変性を伴うPSPとして報告された症例はGGTの疾患概念の提唱過程でGGTとして再分類されている。一方、昨年の中会合で報告したように、PSPの中にも明らかに中心前回の変性が強い一群が存在しており、典型的なtufted astrocyteを認め、coiled bodyやthreadの多数の出現があり、注意深く観察したがGGTと判定しうるglobularな構造は観察できなかった。錐体路変性を伴う4RタウオパチーにはPSPとGGTの両者が存在している可能性が考えられた。GGTではcoiled bodyも多数出現し、PSPのcoiled bodyより太い形状が目立つ。クライオ電顕では、GGTのフィラメントは複数存在し、形態はPSPと一部相同する領域があることから、PSPとGGTの近縁性が示唆される。(文献3)。

## E. 結論

GGTは病理学的に白質病変を特徴とし、中心前回と皮質脊髓路が障害されやすく、前頭側頭葉の変性を示した。GGTは稀少な4Rタウオパチーであるが、臨床的に錐体路徴候を示すPLSやALS、PSPなどが鑑別疾患となりうる。

## 参考文献

- 1) Ahmed Z, et al. Acta Neuropathol (2013) 126:537–544
- 2) Hirano M, et al. Neuropathology (2020) 40:515-525

- 3) Shi Y, et al. Nature (2021) 598:359-363

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表 (2022/4/1～2023/3/31 発表)

### 1. 論文発表

1. Riku Y, Iwasaki Y, Ishigaki S, Akagi A, Hasegawa M, Nishioka K, Li Y, Riku M, Ikeuchi T, Fujioka Y, Miyahara H, Sone J, Hattori N, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G. Motor neuron TDP-43 proteinopathy in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. Brain. 2022 ;145(8):2769-2784.
2. Yoshida M, Akagi A, Miyahara H, Riku Y, Ando T, Ikeda T, Yabata H, Moriyoshi H, Koizumi R, Iwasaki Y. Macroscopic diagnostic clue for parkinsonism. Neuropathology. 2022;42(5):394-419.
3. Riku Y, Yoshida M, Iwasaki Y, Sobue G, Katsuno M, Ishigaki S. TDP-43 Proteinopathy and Tauopathy: Do They Have Pathomechanistic Links? Int J Mol Sci. 2022;23(24):15755.
4. Ando T, Kamoshita S, Riku Y, Ito A, Ozawa Y, Miyamura K, Fujino M, Ito M, Goto Y, Mano K, Akagi A, Miyahara H, Katsuno M, Yoshida M, Iwasaki Y. Neurolymphomatosis in follicular lymphoma: an autopsy case report. Neuropathology. 2022;42(4):295-301.
5. Ando T, Watanabe H, Riku Y, Yoshida M, Goto Y, Ando R, Fujino M, Ito M, Koike H, Katsuno M, Iwasaki Y. Neurogenic intermittent claudication caused by vasculitis in the cauda equina: an autopsy case report. Eur Spine J. 2022 Nov 23. Online ahead of print.
6. Koizumi R, Akagi A, Riku Y, Sone J, Miyahara H, Tanaka F, Yoshida M, Iwasaki Y. Clinicopathological features of progressive supranuclear palsy with asymmetrical atrophy of the superior cerebellar peduncle. Neuropathology. 2022 Oct 12. Online ahead of print.

7. Yabata H, Saito Y, Fukuoka T, Akagi A, Riku Y, Sone J, Miyahara H, Doyu M, Yoshida M, Iwasaki Y. Pathological observations of a long spinal cord lesion in a patient with multiple sclerosis. *Neuropathology*. 2022;42(3):212-217.
  8. Miyahara H, Akagi A, Riku Y, Sone J, Otsuka Y, Sakai M, Kuru S, Hasegawa M, Yoshida M, Kakita A, Iwasaki Y. Independent distribution between tauopathy secondary to subacute sclerotic panencephalitis and measles virus: An immunohistochemical analysis in autopsy cases including cases treated with aggressive antiviral therapies. *Brain Pathol*. 2022;32(6):e13069.
  9. Ando T, Riku Y, Akagi A, Miyahara H, Hirano M, Ikeda T, Yabata H, Koizumi R, Oba C, Morozumi S, Yasui K, Goto A, Katayama T, Sakakibara S, Aiba I, Sakai, M, Konagaya M, Mori K, Ito Y, Yuasa H, Nomura M, Porto KJL, Mitsui J, Tsuji S, Mimuro M, Hashizume Y, Katsuno M, Iwasaki Y, Yoshida M. Multiple system atrophy variant with severe hippocampal pathology. *Brain Pathol* 2022;32(1):e13002
- ## 2. 学会発表
1. 竹田和弘、藤城弘樹、荒深周生、鳥居洋太、関口裕孝、三輪綾子、羽瀧知可子、吉田眞理、岩崎靖、入谷修司、尾崎紀夫. 純粋な primary age-related tauopathy の臨床病理学的検討-名古屋大学精神科コンソーシアムブレインバンクでの 128 剖検例から-. 第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会 2022 年 6 月 26 日 京都市
  2. 竹田和弘、藤城弘樹、荒深周生、鳥居洋太、関口裕孝、三輪綾子、羽瀧知可子、吉田眞理、岩崎靖、入谷修司、尾崎紀夫. 純粋な argyrophilic grain disease の臨床病理学的検討-名古屋大学精神科コンソーシアムブレインバンクでの 128 剖検例から-. 第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会 2022 年 6 月 26 日 京都市
  3. 野原太陽、安井敬三、守吉秀行、岩崎靖、吉田眞理. Tauopathy with hippocampal 4-repeat tau immunoreactive spherical inclusion を併じた Parkinson 病. 第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会 2022 年 6 月 26 日 京都市
  4. 矢端博行、山川勇、向所賢一、吉田眞理、岩崎靖、小河秀郎. 繰り返す治療抵抗性の意識障害を 60 歳台で初発し、脳生検にて限局性皮質異形成が疑われた 1 例. 63 回日本神経病理学会総会学術研究会 2022 年 6 月 25 日 京都市
  5. 岩崎靖、赤木明生、陸雄一、曾根淳、宮原弘明、吉田眞理. 病的笑い顔面模倣を呈した、V180I 遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病の一剖検例. 第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会 2022 年 6 月 26 日 京都市
  6. Akagi A, Satou M, Saito Y, Hashimoto R, Aiba I, Inukai A, Riku Y, Sone J, Miyahara H, Okuda A, Yoshida M, Iwasaki Y. An autopsy case of V180I gCJD: observation of ultrafine morphology. 第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会 2022 年 6 月 26 日 京都市
  7. 平野桂滋郎、山本宗隆、土井英樹、伊藤慶太、氏平伸子、宮原弘明、岩崎靖、吉田眞理. 長期ステロイド治療を施行した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の 1 剖検例. 第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会 2022 年 6 月 26 日 京都市
  8. 赤木明生、コウイチオ、荒木周、両角佐織、陸雄一、曾根淳、宮原弘明、安井敬三、吉田眞理、岩崎靖. クリプトコッカス髄膜炎の治療中に多発脳病変で死亡した腎移植後の 60 歳男性の 1 例. 第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会 2022 年 6 月 26 日 京都市
  9. 古泉龍一、竹田和弘、荒深周生、守吉秀行、矢端博行、安藤孝志、赤木明生、陸雄一、曾根淳、田中章景、吉田眞理、岩崎靖. 上小脳脚の萎縮に左右差を呈する進行性核上性麻痺の病理学的特徴。

第 63 回日本神経病理学会総会学術研究会  
2022 年 6 月 26 日 京都市

10. 守吉秀行、関口裕孝、赤木明生、陸雄一、曾根淳、  
宮原弘明、勝野雅央、吉田真理、岩崎靖。激しい  
せん妄を呈し、**argyrophilic grain disease** の病  
理像を認めた 66 歳男性の剖検例。第 63 回日本  
神経病理学会総会学術研究会 2022 年 6 月 26  
日 京都市
11. 荒深周生、鳥居洋太、入谷修司、藤城弘樹、平野  
光彬、関口裕孝、三輪綾子、羽渕知可子、吉田真  
理、岩崎靖、尾崎紀夫。統合失調症における神経  
変性疾患病理像と認知症症状との関係。第 63 回  
日本神経病理学会総会学術研究会 2022 年 6 月  
26 日 京都市

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし