

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

4 リピートタウオパチーの臨床病理学的研究

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

4 リピートタウオパチーである大脳皮質基底核変性症 (CBD)， 進行性核上性麻痺 (PSP)， globular glial tauopathy (GGT) の臨床病理像を検討した。 J-VAC 研究では CBD の中央病理診断を担当して臨床診断基準を提唱する基礎資料を作成した。 PSP と GGT は臨床的に錐体路徴候が前景にたち原発性側索硬化症が鑑別疾患となることがある。 病理学的には 4 リピートタウオパチーとして病変分布に近似性があるが， アストロサイトやオリゴデンドロサイトのタウの形態に相違があり， 異なる病態であることを明らかにした。

A. 研究目的

神経変性疾患の病理診断確定例を蓄積することにより， 疾患スペクトラムの実態を把握し， 疾患の診断基準， 診療ガイドラインなどに活用， 反映させることを目的とする。

B. 研究方法

対象とする主要な疾患は， 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy, PSP)， 大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome, CBS)， 筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)， 前頭側頭葉型認知症 (frontotemporal dementia, FTD) である。 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 (AKBRC) に蓄積された神経変性疾患の剖検例の臨床病理像を連続的に解析する。

2020 年からの 3 年間はタウオパチーを主に解析した。 2020 年度は神経変性疾患領域の基盤的調査研究班の J-VAC 研究における中央病理学診断を担当し総括した。 2021 年

度は PSP の病理学的解析， 2022 年度は PSP や CBD， ALS， FTD との鑑別が問題となる globular glial tauopathy (GGT) の病理学的解析を行った。

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ーシス， タウ蓄積の分布， 封入体の形態を検討した。

(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 AKBRC 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) 2020年度：大脳皮質基底核変性症剖検例の病理診断の最終報告～多施設共同研究 (J-VAC study)

J-VAC studyに登録された凍結脳組織が保存されている大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration, CBD) 37剖検例の病理診断を後方視的に検証した。評価方法は、病理組織標本を日本神経病理学会ブレインバンク委員会の3名の神経病理医が独立して病理診断の整合性を評価した。診断基準はDicksonらのCBD病理評価基準 (J Neuro pathol Exp Neurol, 2002 ; 61 : 935-946) に準じた。5例が除外され、3例は進行性核上性麻痺, *MAPT*変異が同定された1例、きわめて軽微なCBD様の細胞病理像を認めた1例は診断基準を検討する本研究の目的に合致しないと判断した。中央病理診断によりCBDとして病理学的に正確で整合性のある中核的な32例を抽出した。

2) 2021年度：PSPの皮質病変

臨床的に原発性側索硬化症 (PLS) が疑われ、病理学的にPSPと診断された2例の病変分布を病理学的に明らかにした。PSP-PLS例は臨床的に左右差を伴う一側上下肢の運動障害と錐体路徴候で発症し、緩徐に進行する経過をとった。病理学的には中心前回を含む前頭葉から頭頂葉に強い神経細胞脱落とNFT, pretangle, coiled body, tufted astrocyte, threadのPSPの4リピートタウの蓄積を認め、淡蒼球, 視床下核, 黒質, 脳幹部被蓋, 小脳歯状核の変性は軽度であった。左右差を示す運動障害を主徴とするPSPの存在に留意が必要である。

3) 2022年度：GGTの臨床病理学的スペクトラム

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。

D. 考察

主要なtauopathyのCBD, PSP, GGTの臨床病理像を解析した。J-VAC研究では本邦のCBDの病理像を確認し、現在論文が投稿中である。PSPとGGTの研究では、臨床的に錐体路徴候を示しPLSが疑われる疾患を解析した。PSPとGGTは共に病理学的に皮質脊髄路が障害される4リピートタウオパチーだが、アストロサイトやオリゴデンドログリアのタウの病理形態は異なっていることを確認した。

E. 結論

CBD, PSP, GGTの臨床像には錐体路障害やパーキンソニズムなどの共通点が多く、病理診断確定例を基に臨床病理像を解析し、診断基準や療養の手引きなどに活用することが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2020/4/1~2023/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Ando T, Yokoi F, Riku Y, Akagi A, Miyahara H, Hasegawa M, Katsuno M, Yoshida M and Iwasaki Y. The hot cross bun sign in corticobasal degeneration. *Neuropathology*. 2021; 41(5): 376-380.
- 2) Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Yamada M, Kimura A, Inuzuka T, Miyahara H, Goto Y, Nishino I, Yoshida M and Shimohata T. Clinicopathological findings of a mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes/Leigh syndrome overlap patient with a novel m.3482A>G mutation in MT-ND1. *Neuropathology*. 2021; 41(1): 84-90.
- 3) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T and Yoshida M. System degeneration in an MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease case with an unusually prolonged akinetic mutism state. *Prion*. 2021; 15(1): 12-20.
- 4) Iwase T, Yoshida M, Iwasaki Y, Suzuki S, Yabata H, Koizumi R, Moriyoshi H and Yazawa I. Selective extension of cerebral vascular calcification in an autopsy case of Fahr's syndrome associated with asymptomatic hypoparathyroidism. *Neuropathology*. 2021; 41(5): 387-395.
- 5) Kikumoto M, Nezu T, Shiga Y, Motoda A, Toko M, Kurashige T, Ueno H, Takahashi T, Morino H, Sone J, Iwasaki Y, Sobue G and Maruyama H. Case of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease with Dynamic Perfusion Changes Lacking Typical Signs on Diffusion-Weighted Imaging. *Neurol Genet*. 2021; 7(4): e601.
- 6) Kuzuya M, Shi R Q, Yanagawa M, Watanabe K, Samizo S, Ando R, Miyahara H, Iwasaki Y and Yoshida M. Cerebral pathological findings in long-lived patient with Werner syndrome and dementia. *Geriatr Gerontol Int*. 2021; 21(8): 743-745.
- 7) Miyahara H, Natsumeda M, Kanemura Y, Yamasaki K, Riku Y, Akagi A, Oohashi W, Shofuda T, Yoshioka E, Sato Y, Taga T, Naruke Y, Ando R, Hasegawa D, Yoshida M, Sakaida T, Okada N, Watanabe H, Ozeki M, Arakawa Y, Yoshimura J, Fujii Y, Suenobu S, Ihara K, Hara J, Kakita A, Yoshida M and Iwasaki Y. Topoisomerase II β immunoreactivity (IR) co-localizes with neuronal marker-IR but not glial fibrillary acidic protein-IR in GLI3-positive medulloblastomas: an immunohistochemical analysis of 124 medulloblastomas from the Japan Children's Cancer Group. *Brain Tumor Pathol*. 2021; 38(2): 109-121.
- 8) Nihonmatsu-Kikuchi N, Yu X J, Matsuda Y, Ozawa N, Ito T, Satou K, Kaname T, Iwasaki Y, Akagi A, Yoshida M, Toru S, Hirokawa K, Takashima A, Hasegawa M, Uchihara T and Tatebayashi Y. Essential roles of plexin-B3(+) oligodendrocyte precursor cells in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Commun Biol*. 2021; 4(1): 870.
- 9) Nakano M, Riku Y, Nishioka K, Hasegawa M, Washimi Y, Arahata Y, Takeda A, Horibe K, Yamaoka A, Suzuki K, Tsujimoto M, Li Y, Yoshino H, Hattori N, Akagi A, Miyahara H, Iwasaki Y, Yoshida M.

Unclassified four-repeat tauopathy associated with familial parkinsonism and progressive respiratory failure. *Acta Neuropathol Commun* 2020;8(1): 148

- 10) Ohno Y, Ikeda T, Sakurai K, Yamada K, Tomonari T, Iwasaki Y, Yoshida M and Matsukawa N. Rapid Progression of White Matter Signal Changes and Frontotemporal Atrophy in Globular Glial Tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2021; 80(5): 480-483
- 11) Riku Y, Seilhean D, Duyckaerts C, Boluda S, Iguchi Y, Ishigaki S, Iwasaki Y, Yoshida M, Sobue G and Katsuno M. Pathway from TDP-43-Related Pathology to Neuronal Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Int J Mol Sci* 2021; 22(8): 3843
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.

2. 学会発表

1. 古泉龍一, 岩崎靖, 守吉秀行, 矢端博行, 安藤孝志, 赤木明生, 陸雄一, 宮原弘明, 吉田眞理, 田中章景. 臨床, 病理の両面から進行性核上性麻痺と Parkinson 病の合併が確認された 87 歳女性例. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2021 年 5 月 27 日 東京都
2. 安藤孝志, 横井風児, 陸雄一, 赤木明生,

- 宮原弘明, 長谷川成人, 勝野雅央, 吉田眞理, 岩崎靖. Hot cross bun sign を呈した 大脳皮質基底核変性症の 1 剖検例. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2021 年 5 月 27 日 東京都
3. 宮原弘明, 赤木明生, 陸雄一, 大塚康史, 酒井素子, 曾根淳, 吉田眞理, 岩崎靖. 亜急性硬化性全脳炎に続発するタウオパチーの臨床病理学的な特徴. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2021 年 5 月 29 日 東京都
 4. 古泉龍一, 近藤隼人, 守吉秀行, 矢端博行, 安藤孝志, 赤木明生, 陸雄一, 宮原弘明, 吉田眞理, 後藤洋二, 岩崎靖, 田中章景. 広い脊髄髄節にマクロファージ浸潤像を認めた帯状疱疹の 101 歳女性例. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2021 年 5 月 29 日 東京都
 5. Yoshida M, Yasui K, Uchida U, Ono N, Ito K, Ito Y, Akagi A, Riku Y, Miyahara H, Iwasaki Y. Pathological background of aphasia associated with neurodegenerative diseases. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2021 年 5 月 28 日 東京都
 6. Riku Y, Akagi A, Hasegawa M, Miyahara H, Yoshida M, Katsuno M, Sobue G, Iwasaki Y. TDP-43 in motor neuron system of PSP and CBD cases. 第 62 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2021 年 5 月 28 日 東京都竹田和弘, 藤城弘樹, 荒深周生, 鳥居洋太, 関口裕孝, 三輪綾子, 羽渕知可子, 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
 7. 竹田和弘, 藤城弘樹, 荒深周生, 鳥居洋太, 関口裕孝, 三輪綾子, 羽渕知可子, 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
 8. 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 を合併した 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
 9. 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
 10. 岩崎靖, 赤木明生, 陸雄一, 曾根淳, 宮原弘明, 吉田眞理. 病的笑いと顔面模倣を呈した, V180I 遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病の 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
 11. 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
 12. 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
 13. 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

14. 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, 吉田真理, 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
15. 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
16. 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, 羽瀧知可子, 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

3. その他

なし