

論文の内容の要旨

論文題目 Tauopathy (異常リン酸化タウ蛋白蓄積症) を呈する疾患の、
臨床神経病理学的検討

指導教官 金澤 一郎教授
東京大学大学院医学系研究科
平成9年4月1日入学

医学博士過程
脳神経医学専攻
氏名 齊藤祐子

Tauopathy とは、異常リン酸化された tau 蛋白 (以下 ptau) が、神経系に蓄積する病態のことである。神経細胞内に異常凝集したものとして、最も古くからよく知られているのが神経原線維変化 (neurofibrillary tangle、以下 NFT) で、Alzheimer 病 (以下 AD) において初めて記載されて以来、特に痴呆を呈する神経変性疾患において、研究の重要な対象となっている。ptau は様々な神経疾患で認められ、神経細胞体・樹状突起のみならず、グリア細胞にも蓄積が観察されるが、神経変性の過程に ptau がどのように関連するかは、未解決の問題である。近年、臨床神経病理学的に、前頭側頭葉型痴呆として一括されていた症例の一部に、tau 遺伝子異常が明らかとなった。そして、tau の蛋白レベルでの異常が、一義的に神経変性疾患を引き起こしうることが判明した。

筆者は、臨床神経学的にフォローし、不幸にしてなくなられた患者さんを、神経病理学的に検討する過程で、多くの tauopathy を経験した。それら tauopathy の臨床・画像・病理関連と、免疫組織化学的・超微形態的研究により、多くの新しい知見を得ることができたので、ここに報告する。

対象は、著者が臨床的に経験した症例を含む、東京大学医学部神経内科及び東京都老人研究所神経病理部門を中核とする剖検ファイル。方法としては、神経病理学的には、ホルマリン固定パラフィン包埋標本を基本に、一般染色、免疫染色、電子顕微鏡所見を組み合わせた。一般染色では、ptau 陽性構造を最も鋭敏にとらえる Gallyas-Braak 鍍銀染

色を至適化し、抗 ptau 抗体免疫染色と組み合わせることで、より所見を確実なものとした。多数例の検討には、処理時間が短時間で、染色結果が安定している自動免疫染色装置 (Ventana NX20) を導入、各抗体について至適化した。また症例によって、tau 遺伝子変異の有無、ApoE の多型を検索した。自験例については、ご家族のインフォームドコンセントのもと、ホルマリン固定標本のみならず、パラフォルム固定免疫電顕用試料、グルタル固定通常電顕用試料、迅速凍結分子病理用試料を保存し、多方面からのアプローチが可能になるようこころがけた。

結果であるが、第一章では、発達障害に関連した tauopathy の代表として、福山型筋ジストロフィーをとりあげた。本疾患は、筋のジストロフィー変化とともに、中枢神経奇形が必発であり、精神発達遅滞、脳波異常が見られ、小多脳回、厚脳回などが特徴である。本疾患においては、抗 ptau 抗体免疫染色陽性構造が、これまで報告のあった神経原線維変化出現部位より広く、しかも奇形に伴う異常組織に認められること、胎児期からも認められることが明らかとなり、時間的、空間的広がりをもった tauopathy を要素して持つ疾患であるという新知見を得た。本疾患の原因遺伝子産物である fukutin の機能と ptau 形成及び、発達障害との関係が今後問題となろう。

第二章では、tauopathy と α -synucleinopathy の関連について検索した。Lewy 小体などの構成要素であることが近年明らかとなった、 α -synuclein が蓄積する病態は α -synucleinopathy と呼ばれ、しばしば tauopathy と併存するが、そのメカニズムは分かっていない。Hallervorden-Spatz syndrome (以下 HSS) 長期生存自験例 2 例において、広範な tauopathy と α -synucleinopathy の合併の存在を明らかにし、tau 遺伝子検索で、1 例に多型を認めた。臨床上は、両例とも小児期に軽度の運動障害で発症し、錐体外路症状、痴呆が続発し、40 代で寝たきりとなり死亡する経過を示した。文献例と総合すると、長期生存 HSS は、遺伝性 tauopathy と α -synucleinopathy の合併という特徴を有しており、HSS 遺伝子が同定されれば、 α -synuclein と tau の同時蓄積の病因にせまりうる点で、重要な位置を占めることを指摘した。

第三章では、最近、遺伝性 tauopathy や、ヒト tau 遺伝子や変異 tau 遺伝子を過剰発現させた transgenic mouse で、前角細胞病変が出現するという事実をもとに、最も頻度の高い tauopathy である AD の脊髄前角を病理学的に評価した。その結果、他の tauopathy と同様、AD にも tau 関連病理が脊髄前角細胞に生じ、細胞障害をきたしている可能性があることをはじめ記載した。今後 AD において、下位運動ニューロン病変が日常生活動作の低下に関係している可能性を、検討していく必要があると思われる。

第四章では、Amyloid β 蛋白の蓄積はあっても年齢相応以下にとどまり、NFT の出現が突出している点より、純粋タウパチーのひとつと考えられている、神経原線維変化優

位痴呆（以下 NFTD）について検討した。第一部ではタウ蛋白遺伝子、R406W 変異を伴う NFTD と、高齢者孤発 NFTD を臨床病理学的に比較検討すると同時に、初老期発症 NFTD という新しい範疇に属する疾患をはじめて記載した。神経原線維の側頭葉内側面に強調された出現と、下位運動ニューロン並びにグリアにも tau 関連病理が出現するという点ではこれらは共通するが、出現の範囲は R406W が最も広く、高齢者孤発 NFTD は病変が海馬に限局する傾向を示し、初老期 NFTD は、その中間の病理変化を示した。孤発性 tauopathy を、それに類似する表現型を示すと報告されている、tau 遺伝子の特定部位の変異を伴う tauopathy との比較により、新しい知見を見つけてゆくという、今後の tauopathy 研究におけるひとつの方向性を示した。

第四章第二部では高齢期発症の筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, 以下 ALS) に NFTD を合併した群を初めて記載した。本来 tauopathy の要素を持たない ALS という神経変性疾患において、遺伝的地域的要素が重視されている Guam 島や紀伊半島の ALS 痴呆複合体以外にも、老化という枠の中であるが、tauopathy の関連があることを、はじめて指摘した。

第五章では高齢者連続剖検例のなかから、これまで本邦ではあまり注目されていなかった tauopathy である、嗜銀顆粒性痴呆 (argyrophilic grain dementia, 以下 AGD) について、その頻度、痴呆と責任病巣の関連について明らかにした。本疾患は約 10 年前にドイツで報告されて以来、多数例での報告は他には主にスウェーデンからのものに限られていた。本疾患は AD における NFT、neuropil thread とは光顕・電顕形態が異なる、pretangle、嗜銀顆粒の出現を神経病理学的特徴とする。嗜銀顆粒は適切な Gallyas-Braak 染色と抗 ptau 抗体免疫染色の双方を慎重に比較することではじめて評価可能である。これまで注目されてこなかった理由として、AD 脳診断のための鍍銀染色のスタンダードであった Bielschowsky 染色では検出困難であること、他の変性疾患に合併することが多いため、特異性及び痴呆との関連付けが不明とみなされてきたことが大きい。筆者は、高齢者連続剖検例 190 例について、Gallyas-Braak 法を至適化し、抗 ptau 抗体に対する免疫染色を組み合わせ適応することで、嗜銀顆粒はこれらの脳のおよそ 40% に出現する点で、NFT と同様老化関連 tauopathy のひとつとしてとらえるべきものであり、痴呆を伴う場合は、嗜銀顆粒が多数出現することによると思われる、迂回回を中心とする、側頭葉・扁桃核移行部の変性が必発であることを、はじめて明らかにした。さらに、AGD は AD の 70% に認められる結果を得、フランクフルトにおける統計とほぼ一致し、この疾患が、高齢者における老化・痴呆の点で、極めて重要な位置を占めることを、明示した。さらに、迂回回の限局性萎縮を MRI 画像で検出することで、生前診断の可能性を述べた。

以上、既知の tauopathy における表現型を臨床病理学的に再検討することにより、多

数の新知見を得た。

今後の筆者自身の課題として、特に嗜銀顆粒性痴呆について、臨床症状をさらに検討していくことで、臨床診断の可能性を追求していきたい。また、本年9月の国際神経病理学会（ロンドン）発表時申し入れのあった、これまで AGD が認められないとされていた、ニューヨーク市立老人ホーム剖検例の検索への国際共同研究を通じ、AGD の頻度が民族差なのか方法論の差なのかを、明らかにしていきたい。

また、老化・痴呆をはじめとする tauopathy においては、病理標本の共有という面でも、生化学、分子病理などの神経科学的な多方面からのアプローチを可能にするためにも、剖検症例について、遺族への十分なインフォームドコンセントをもとに、いわゆる brain bank をつくっていくことが不可欠であると思われる。正確な臨床・病理診断のもとに、神経科学研究の基礎となる brain bank を創設していく一員として、貢献していくことができれば幸いである。