

審査の結果の要旨

氏名 齊藤祐子

Tauopathy とは、アルツハイマー原線維変化の構成成分である、微小管関連蛋白 tau の異常蓄積をきたす病態の総称である。Tau 遺伝子変異による家族性 tauopathy の発見により、tau の変化が神経変性の一次的原因となる得ることが明らかとなり、現在注目を集めている領域である。

齊藤祐子学士は、加齢に伴う tauopathy において、神経原線維変化、neuropil thread という paired helical filament (PHF) を構成要素とするものとは異なる、嗜銀顆粒 (argyrophilic grain)、pretangle という、新たに記載された蓄積形態に注目した。この嗜銀顆粒について、痴呆の原因となりうるか、神経原線維変化とは独立した病変なのかについて検討を加えた。

方法として、tauopathy 検出のため、鍍銀染色と免疫染色を組み合わせ、最適化することがまず行われた。ついで、その検出法を用い、若年から高齢に至る種々の tauopathy における、原線維変化と嗜銀顆粒の関係が比較検討された。

結果であるが、序章において、tauopathy の検出のためには、改良を加えた Gallyas-Braak 鍍銀染色法と、異常リン酸化タウ蛋白を認識する抗体 clone AT8 を用い、自動免疫装置 Ventana NX20 により条件を最適化した免疫染色の、両者の組合せが、最良であることが示された。

ついでその方法を用い、各種 tauopathy について検討がなされた。

第一章では福山型筋ジストロフィー症が取り上げられ、tau の異常リン酸化は胎児から存在する可能性があり、原線維変化は 20 歳より海馬傍回と発生異常皮質に出現するが、嗜銀顆粒は伴わないことが示された。

第二章では Hallervorden-Spatz 症候群長期生存例が取り上げられ、原線維変化は海馬傍回を最重点にしつつも中枢神経系にび漫性に出現し、嗜銀顆粒は伴わないことが示された。

第三章では amyloid β 蛋白の蓄積を伴わないアルツハイマー病脊髄前角の検討がされ、原線維変化は出現するが、嗜銀顆粒は伴わないことが示された。

第四章前半では、神経原線維変化優位型痴呆 (neurofibrillary tangle-predominant form of dementia、以下 NFTD) が検討され、神経原線維の好発部位が海馬・海馬傍回であること、若年発症で tau 遺伝子 R406W 変異を伴う症例及び初老期発症の症例には嗜銀顆粒はなく、高齢発症 NFTD では側頭葉・扁桃核移行部に少量伴うことが示された。後半では高齢発症筋萎縮性側索硬化症に NFTD を伴う 2 例が検討され、神経原線維変化の分布、嗜銀顆粒の出現がともに高齢発症 NFTD と共通することが示された。

第五章では、高齢者連続剖検例を検討し、嗜銀顆粒を伴うものが40%に及ぶこと、構成線維がPHFではなくstraight tubulus (ST)からなること、痴呆を伴う症例は側頭葉・扁桃核の萎縮・変性を伴うことが明らかにされた。またこれらの症例は神経原線維変化を常に伴うが、海馬傍回に限局し、好発部位が異なることが示された。

まとめにおいては、以上の検討をふまえ、神経原線維変化の形態をとるtauopathyは、普遍的細胞障害性変化であり、海馬傍回を共通の好発部位とするが、それに加え、それぞれの疾患特有の分布をとることが述べられた。それに対し、嗜銀顆粒の形態をとるtauopathyは、側頭葉内側面に限局し、かつ高齢者にのみ出現すること、好発部位である側頭葉・扁桃核移行部の変性が、知的機能障害と相関することが明らかにされた。そして、今後さらに生化学的・分子遺伝学的アプローチを行う予定であることが示された。

以上、本研究は、tauopathyに関する検出法を確立、神経原線維変化と嗜銀顆粒というふたつのtauopathyについて、両者が独立した病態で、ともに神経変性に関連することはじめて明らかにした。この事実は、今後のtauopathy研究において重要な貢献をもたらすと考えられ、学位授与に値すると全員一致で判断した。