[課程―２]

審査の結果の要旨

氏名　　崎山　快夫

本研究は Atypical Parkinson Disorders における主要疾患である進行性核上性麻痺(PSP)について、日本人の集団における疾患頻度・特徴を明らかにするために、高齢者ブレインバンク連続剖検例から PSP の病理を持つ症例を抽出し、臨床分子病理学的検討を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 約 7000 例の高齢者連続開頭剖検例を母集団とする、PSP ブレインバンクを本邦で初めて整備し、PSP の病理を有する症例は 71 例と全体の約 1%、パーキンソン病/レビー小体型認知症の病理診断を持つ症例の約 1/3 にのぼり、PSP の病理を持つ症例は臨床の場で指摘されるよりも、かなり高頻度に存在する可能性を示した。病理分類では Pure PSP が 39 例、Combined PSP が 32 例と合併病理を持つ症例の頻度が高く、Pure PSP の中では Typical PSP 19 例に対し Atypical PSP が 20 例と Atypical PSP の頻度も高いことを指摘した。Typical PSP は PSP の臨床診断基準に記載された症状を呈することが多く臨床病理診断一致率も高いが、他の病型では臨床病理診断の一致率が低く、その原因として Combined PSP は合併病理の影響を受けること、Atypical PSP は動眼神経核の病理が軽く垂直性眼球運動障害の頻度が少ないことが指摘された。

2. PSP に特異的な病理のパターンを 3 つの抗体(抗リン酸化タウ(AT8), 抗 3R タウ(RD3), 抗 4R タウ(RD4)抗体)を用いた分子病理学的手法によって見出し、認知症と小脳症状の背景病理が PSP に固有の病理であることを明らかにした。PSP における認知症の背景病理は中心前回を中心とする前頭葉のタウ沈着であり、このタウ沈着は RD4 で顕著であり、AT8 ではより少なく、RD3 では陰性になり、アルツハイマー病(AD)のタウ沈着と異なることを示した。少数例のパイロットスタディではあるが、生前に FDG-PET を施行した剖検例を用いて、中心前回の糖代謝に認知症のある PSP とない PSP で有意差を示した。小脳症状のある PSP と認めなかった PSP の比較において、小脳歯状核・白質のタウ沈着に有意差を示しと関連し、このタウ沈着は AT8, RD3, RD4 の免疫染色で中心前回と同様のパターンを認め、PSP に内在する病理であることを示した。小脳症状が前景に立った症例を検討することで、歯状核・上小脳脚の左右差が四肢小脳失調の左右差に一致し、小脳遠心系の関与が重要であることを示した。

以上、本論文は PSP を病理学的視点から高齢者連続剖検例の解析を行い、その頻度の高さ、多様性を示した。また、これまで重視されてこなかった認知症・小脳症状についてその背景病理が PSP に特異的な病理の分布のバリエーションであることを示した。

本研究はこれまで稀な疾患と考えられてきた進行性核上性麻痺が臨床診断困難例を含めると高頻度な疾患である可能性を指摘し、今後の進行性核上性麻痺の研究に貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。