

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：82609

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19757

研究課題名(和文) タウオパチーの線条体におけるタウ異常蓄積機序の解明

研究課題名(英文) The mechanism of tau accumulation in the striatum of tauopathy

研究代表者

河上 緒 (KAWAKAMI, Ito)

公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・研究員

研究者番号：60748838

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：神経原線維変化型認知症(TPD)は海馬辺縁系に神経原線維変化を認める一方、老人斑の蓄積を欠くアルツハイマー病(AD)の類縁疾患である。AD、TPD、正常高齢者の患者脳(線条体)を用いて、タウの異常蓄積を抗タウ抗体等の各種抗体を使用し免疫組織学的に脳各部位で解析をした。結果、TPDでは辺縁系から入力する部位にのみタウ蓄積を認める一方、ADでは疾患前後期共、辺縁系入力部位に加え、大脳皮質からの入力部位にもタウ蓄積を認めた。近年モデル動物の実験では、タウは領域の近接性よりも神経線維で連絡した領域に伝播することが報告されており、伝播仮説を実際のヒト疾患脳の病変形成にも適用出来る研究成果が得られた。

研究成果の概要(英文)：Tangle-predominant dementia (TPD) is characterized neuropathologically by numerous neurofibrillary tangles in the limbic areas with no or occasional senile plaques throughout the brain. I investigated the brain tissues from Alzheimer's disease (AD), TPD and normal aged cases immunohistochemically. I used several antibodies including anti-tau antibodies in the experiments. As the results, in the striatum of TPD cases, tau deposit were only found in the region which receives fibers from hippocampus /limbic area. Otherwise, in the area of AD cases, the regions receiving fibers from neocortex show tau deposit besides the former region. This may support the idea that abnormal tau aggregation propagates via neural circuits.

研究分野：神経病理学、老年期精神医学

キーワード：タウ 神経原線維変化 アルツハイマー病 神経原線維変化型老年期認知症 伝播 線条体 側坐核

1. 研究開始当初の背景

認知症患者の疾患脳において病因蛋白が広がるメカニズムは、凝集核(seed)と呼ばれる異常構造を持つ分子が、次々と正常な蛋白の構造異常を引き起こす“seed 依存的な構造変化”と、それによって生じる凝集であると考えられている。これはプリオン病における異常プリオンの蓄積と伝播に類似したメカニズムであることからプリオン仮説と呼ばれている。

認知症の原因蛋白の一つであるタウの異常蓄積が病態の本質をなすと思われる疾患は、アルツハイマー病(AD)をはじめ複数知られている。神経原線維変化型認知症(tangle predominant dementia: TPD)は、神経細胞内に蓄積したタウの形態や生化学的性質がADと類似しているとされる。ADより発病が高齢の傾向があり、進行も緩やかで、神経病理学的に神経原線維変化(NFT)の分布が海馬・辺縁系にほぼ限局する点、およびA β 蓄積を事実上欠くか、存在しても僅かである点がADと大きく異なっている。我々は最近、TPDの側坐核において、タウの異常蓄積がADより高度であることを見出した。側坐核におけるタウの凝集蓄積は、多くが神経病理学的にpretangleと呼ばれる、線維成分が少ないびまん性蓄積の形態をとり、生化学的にもsarkosyl不溶画分が少ない、未熟な状態のものが大半を占めていた。また側坐核の中でタウ陽性細胞はまだらな分布を示し、タウ陽性細胞の集簇範囲はstriosomeとよく似た大きさであった。ADとTPDとでは、海馬辺縁系において、各部位におけるNFTの出現頻度が異なる。側坐核への海馬・辺縁系からの入力には海馬支脚や海馬CA1から出るが、これらの部位におけるNFTの出現はTPDの方がADより高度である。上述した知見は、いずれも側坐核のタウ蓄積が疾患後期に出現し、海馬・辺縁系からの入力に沿ってこれらの部位からの伝播によって生じたとする仮説が成立する。

2. 研究の目的

本研究課題では、ADをはじめとする異常リン酸化タウが蓄積する認知症疾患(タウオパチー)剖検脳において、タウ病変の拡がり方と神経回路との関係を解明する。NFTの拡がり方は認知症の重症度と並行し、非認知症高齢者から重度のADまでのNFTの分布を調べた研究からNFTの分布様式は症例間で神経解剖学的な秩序が認められることが知られている。線条体は多くのタウオパチーで比較的病期が進行し手からタウ蓄積が生じる部位である。また、海馬・辺縁系、大脳皮質等との線維連絡の解明が進んでおり、特徴的な分布を示すタウ異常蓄積メカニズムを神経回路の観点から解析するための部位として適している。AD等の認知症疾患及び正常高齢者の線条体に置けるタウ異常蓄積を免疫組織学的、生化学的に解析し、他の部位、あるいは異なる病期に置けるタウ病変と比較する。

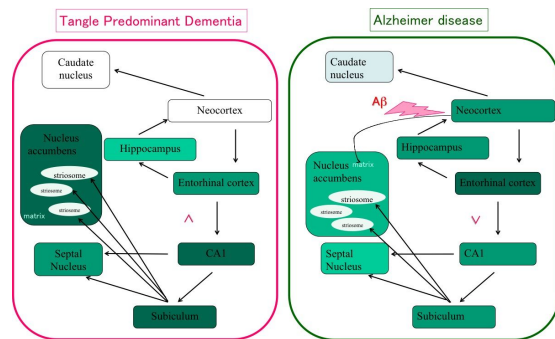
3. 研究の方法

AD・TPD患者、非認知症高齢者の剖検時に採取した脳組織から、ホルマリン固定パラフィン標本、ならびに4%パラフォルムアルデヒド(PFA)短時間固定・凍結切片を作製する。また同時に、対応する部位の未固定凍結試料も得る。海馬・辺縁系の様々な部位、大脳新皮質(前頭葉、側頭葉)、線条体(尾状核、被殻、側坐核)のタウ異常蓄積を免疫組織化学的および生化学的に解析する。線条体標本では、calbindinやtyrosine hydroxylase、AChEなどの抗体を用いてstriosomeとmatrixを免疫組織化学的に染め分け、その隣接切片において異常リン酸化タウの免疫染色を行う。同時に大脳皮質の様々な部位におけるタウ異常蓄積も免疫組織化学的に調べる。タウの異なる部位に対する抗体を用いた免疫染色、および生化学的解析によって、異常蓄積タウのステージを推定するとともに、伝播により保存されるタウ異常の性質を確認する。

4. 研究成果

神経原線維変化型認知症 (Tangle

Predominant Dementia; TPD) は神経細胞内に蓄積したタウの形態や生化学的性質がADと類似しており,ADとTPDとでは海馬辺縁系におけるNFTの出現頻度が異なる。また,近年の我々の研究でTPDでは側坐核において高度なタウ蓄積が明らかにされ,側坐核のタウ蓄積が疾患後期に出現し,海馬・辺縁系型の入力に沿ってこれらの部位からの伝播によって生じたと仮説を立て,検証を行った。AD,TPD,正常高齢者の患者脳を用いて剖検時に採取した脳組織からホルマリン固定パラフィン標本,4%パラフォルムアルデヒド短時間固定凍結切片を作製し,海馬,辺縁系,大脳皮質,線条体(尾状核,被殻,側坐核)のタウ異常蓄積を各種抗体(抗タウ抗体,calbindin, tyrosine hydroxylase, Acetylcholinesterase等)を用いて免疫組織学的に解析をした。TPDの線条体におけるタウの異常蓄積は側坐核のstriosomeに局限し,大脳新皮質からの入力が主体であるmatrixにはタウ陽性細胞は稀であった。一方,ADでは病変の進展が軽い時期においてもstriosome, matrixの両領域でタウ陽性像の出現を確認し,大脳新皮質にNFTが多数出現する後期では側坐核にとどまらず,尾状核においても高度にタウ陽性像を認めた。AchEやタウ抗体の種類を増やし,蛍光二重染色で検証した。CalbindinやAchE抗体は,染色性は低いもののTHにおける結果と同様であった。近年,タウモデル動物の実験では,異常タウ蛋白は領域の近接性よりも神経線維連絡で繋がった領域に伝播することが報告されており,タウの伝播仮説を実際の疾患脳の病変形成にも適用出来る研究成果が得られた。



5. 主な発表論文等

(研究代表者,研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5件)

Kawakami I, Iseki E, Kasanuki

K, Minegishi M, Sato K, Hino

H, Shibuya K, Fujisawa K, Higashi

S, Akiyama H, Furuta A, Takanashi

M, Li Y, Hattori N, Mitsuyama

Y, Arai H A family with hereditary

diffuse leukoencephalopathy with

spheroids caused by a novel c.2442 +

2T N C mutation in the CSF1R gene,

Journal of the Neurological Sciences

査読有,367,2016, 349-355

DOI:10.1016/j.jns.2016.06.013

Ito Kawakami, Zen Kobayashi, Tetsuaki

Arai, Osamu Yokota, Takahashi Nonaka,

Naoya Aoki, Kazuhiro Niizato, Kenichi

Oshima, Shinji Higashi, Omi Katsuse,

Masato Hosokawa, Masato Hasegawa, and

Haruhiko Akiyama. Chorea as a

clinical feature of the basophilic

inclusion body disease subtype of

fused in sarcoma associated

frontotemporal lobar degeneration

Acta Neuropathological Communications,

査読有, 4(36), 2016, 1-15 DOI:10.

1186/s40478-016-0304-9

河上 緒, 新井 哲明, 秋山 治彦 <その他の

変性疾患の病理と精神症状>

tangle-predominant dementia 神経原

線維変異型老年期認知症の臨床病理学

的特徴 老年精神医学, 査読無, 27 (1)

2016 75-80

河上緒, 新井哲明 臨床医のための神経

病理 ALS with Dementia Clinical

Neuroscience, 査読無, 27 (1) 2016

1579

河上緒, 新里和弘, 新井哲明, 東晋二, 厚

東知成, 秋山治彦 思春期に窃盗やわい

せつ行為などの行動異常が出現し, 診断

に難渋したハンチントン病の一例 臨

床精神医学, 査読有, 44(9), 2015

1201-1208

〔学会発表〕(計 6件)

河上緒, 新井哲明, 池田研二, 新里和弘, 大島健一, 近藤ひろみ, 秋山治彦, 長谷川成人 神経原線維変異型老年期認知症とアルツハイマー病の線条体における異常タウ蛋白伝播の検討 第35回日本認知症学会学術集会 2016年12月1日-12月3日東京国際フォーラム(東京都千代田区)

Ito Kawakami, Zen Kobayashi, Tetsuaki

Arai, Osamu Yokota, Takahashi Nonaka,

Naoya Aoki, Kazuhiro Niizato, Kenishi

Oshima, Shinji Higashi, Omi Katsuse,

Masato Hosokawa, Masato Haseawa, and

Haruhiko Akiyama. Chorea as a

clinical feature of BIBD subtype of

FTLD-FUS 10th International

Conference on Frontotemporal

Dementias (国際学会) 2016年8月31

日-9月2日ミュンヘン(ドイツ)

河上緒, 新井哲明, 新里和弘, 大島健一, 池田研二, 秋山治彦 タウオパチーの線条体におけるタウ異常蓄積の検討 第31回日本老年精神医学会 2016年6月23日-6月24日 金沢歌劇座(石川県金沢市)

河上緒, 新井哲明, 新里和弘, 大島健一, 勝瀬大海, 赤津裕康, 橋爪良夫, 池田研二,

秋山治彦 tangle-predominant dementiaの精神症状に関する多施設共同研究 第112回日本精神神経学会学術集会 2016年6月2日-6月4日幕張メッセ(千葉県千葉市)

河上緒, 新井哲明, 新里和弘, 大島健一, 勝瀬大海, 赤津裕康, 橋爪良夫, 池田研二, 秋山治彦 tangle-predominant

dementiaの精神医学的特徴 第34回日本認知症学会学術集会 2015年10月2日-10月4日リンクステーション青森, ホテル青森(青森県弘前市)

河上緒, 新井哲明, 池田研二, 大島健一, 新里和弘, 細川雅人, 長谷川成人, 秋山治彦

非定型タウオパチーの二剖検例

第56回日本神経病理学会総会学術研究会 2015年6月3日-5日 九州大学医学部100年講堂(福岡県福岡市)

〔図書〕(計 1件)

河上緒, 新井哲明 認知症などの器質性疾患の前触れとしてのうつ病・うつ状態 Depression Frontier, 2016 152P

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者:

河上緒(KAWAKAMI, Ito)

公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・研究員
研究者番号: 60748838

(2) 連携研究者

秋山治彦(AKIYAMA, Haruhiko)

公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・研究員
研究者番号: 20231839