

令和 3 年 5 月 1 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07559

研究課題名(和文) 嗜銀顆粒病と進行性核上性麻痺の精神・運動症状の病態の関連に関する臨床病理学的検討

研究課題名(英文) The relationship between psychiatric and behavioral pathophysiology in argyrophilic grain disease and progressive supranuclear palsy: a clinicopathological study

研究代表者

横田 修 (YOKOTA, OSAMU)

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：60379732

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：嗜銀顆粒病(AGD)26例，進行性核上性麻痺(PSP)10例，アルツハイマー病(AD)20例，primary age-related tauopathy(PART)18例を含む計105例について前頭葉，尾状核，被殻，扁桃核における granular/fuzzy astrocyteの半定量評価を行った。GFAはAGDとPARTでは扁桃核優位，PSPでは前頭葉・線条体優位，ADでは線条体優位の分布を示し，多変量解析では全部位でPSPとAGDは有意に影響する因子だったが前頭葉，線条体でPSPが，扁桃核ではAGDがより強く関係した。GFAの分布を評価する事は背景疾患の推定に役立つと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GFAは様々なタウオパチーに出現する一方，背景にある疾患より特徴的な分布を呈することが明らかとなった。GFAはAGDやPSPといったタウオパチーの早期病変の側面がある可能性があるため，早期の病態，臨床像の解析，さらに早期の治療介入にこの知見が役立つと考えられた。

研究成果の概要(英文)：We immunohistochemically examined the frontal cortex, caudate nucleus, putamen, and amygdala in 105 cases including argyrophilic grain disease cases (AGD, N=26), progressive supranuclear palsy (PSP, N=10), Alzheimer's disease (AD, N=20), primary age-related tauopathy cases (PART, N=18) to clarify the distribution patterns of GFAs and the impacts of major pathological factors and age on GFA formation. Amygdala-predominant distribution of GFA was found in AGD and PART cases, frontal and striatum-predominant pattern was found in PSP, and striatum-predominant pattern was noted in AD cases. Ordered logistic regression analyses using all cases demonstrated that the strongest independent factor of GFA formation in the frontal cortex and striatum was the diagnosis of PSP, while that in the amygdala was AGD. Given these findings, AGD, PSP, AD, and PART cases may show distinct distributions of GFAs, which may provide clues to predict the underlying processes of primary tauopathies.

研究分野：老年精神医学

キーワード：タウ 嗜銀顆粒 Granular fuzzy astrocyte PART PSP Alzheimer's disease

1. 研究開始当初の背景

嗜銀顆粒病 (argyrophilic grain disease: AGD) とは嗜銀顆粒と呼ばれる神経細胞の樹状突起や軸索突起に 4 リピート (4R) タウが選択的に異常蓄積した紡錘状やコマ状の病変で定義される病理学的疾患単位である。AGD は加齢と共に増加し、70 歳以上の高齢者の連続剖検例では 5 ~ 15% に認められる。AGD の臨床像は認知症状態で、その後初老期以降に発症する精神障害との関係が指摘された。AGD 脳では嗜銀顆粒に加えて granular fuzzy astrocyte (GFA) と呼ばれるタウ陽性アストロサイト病変が出現することが知られている。GFA は加齢関連タウ陽性アストロサイト病変 (age-related tau astrogliopathy: ARTAG) の一病変として分類されているが、実際に加齢とどの程度関連しているのかや、各種のタウオパチーの病態との関係は不明である。GFA はこれまでの研究から AGD 以外にも進行性核上性麻痺 (PSP) の症例でも観察されることが報告されている。GFA の病理学的、臨床的意義を明らかにすることは、各種の疾患の臨床像の理解や、早期診断、早期の治療介入に役立つ可能性がある。しかし、これまでこの様な視点から行われた検討はなかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、AGD、PSP をはじめとする各種のタウオパチーおよび非タウオパチー疾患について、前頭葉、尾状核、被殻、扁桃核における granular fuzzy astrocyte を免疫組織化学的、半定量的に評価し、GFA の疾患特異性の有無、分布の評価、GFA の免疫染色性の評価、出現に関係する因子の探索を行い、AGD や PSP といったタウオパチーの早期診断、早期治療介入、リハビリテーションの方針決定に役立つ知見を得ることである。

3. 研究の方法

対象例は計 105 剖検例で、AGD30 例 (Saito AGD stage I ~ III)、PSP10 例、AD20 例、皮質基底核変性症 7 例、globular glial tauopathy 2 例、石灰化を伴う瀰漫性神経原線維変化病 5 例、Pick 病 3 例、FTLD-MAPT1 例、脳炎後パーキンソンニズム 1 例、筋緊張性ジストロフィ 4 例、多系統萎縮症 6 例、TDP-43 陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症 3 例、TDP-43 陽性封入体を伴う筋萎縮性側索硬化症 4 例、FUS 陽性封入体を伴う FTLD3 例、ハンチントン病 1 例、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 4 例を含めた。更にこの中から primary age-related tauopathy (PART) 18 例を抽出して一群とした、全例で一般的な網羅的病理評価 (Braak NFT stage, Thal A phase, Lewy body disease subtype, Braak Parkinson's disease stage, TDP-43 病理, FUS 病理, PSP 病理, CBD 病理, 血管病変等) を行った。この各例について、前頭葉皮質 (運動野)、尾状核、被殻、扁桃核における GFA を半定量的に評価した。GFA の形成と関係している可能性が過去に指摘されている tufted astrocyte (TA) も同様に評価した。タウ病変は Gal lyas 鍍銀法、抗タウ抗体 (AT8, AT100, AT180, AT270, PHF-1, Alz-50, MC-1, T46, T22, RD3, RD4, 4R-tau)、抗コピキチン抗体 (MAB1510)、抗 p62 抗体 (p62-N, p62-C) を用いて各染色標本上で評価した。免疫染色ではホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから染色用 10 μ m 厚切片を作成し定型的な免疫染色を行い DAB で発色させた。各部位のアストロサイト病変の量の疾患間の差、各部位での GFA の出現量と病理学的因子や臨床的因子との関係の単変量解析、各部位の GFA 出現に関係する因子の多変量解析を用いた検討を行った。代表例でウェスタンブロットや共焦点レーザー顕微鏡での検討を追加した。

4. 研究成果

GFA の分布は疾患ごとに異なる特徴があった。AGD 群では GFA は扁桃核優位の分布を呈した (扁桃核 100%、被殻 69.2%、尾状核 57.7%、前頭葉皮質 57.7%)。一方、PSP 群では GFA は全ての部位で 90 ~ 100% の頻度で認められたが、GFA 量が多い症例 (GFA stage 2 以上) の比率で見ると、扁桃核約 35%、被殻約 70%、尾状核約 70%、前頭葉皮質約 80% と、AGD とは逆に前頭葉・線条体優位に形成されていた。AD 群では扁桃核約 5%、被殻約 35%、尾状核約 30%、前頭葉皮質約 20% に認められ、線条体優位の分布であった。PART 群においては扁桃核約 35%、被殻約 5%、尾状核約 5%、前頭葉約 15% で、AGD と分布パターンが類似していた。

各部位において GFA 形成に関係する因子を探索するため、死亡時年齢、Braak NFT stage、Thal phase、PSP 診断の有無、AGD の有無を独立変数とし、GFA の量を従属変数として ordered logistic regression analysis を行った。その結果、PSP 診断の存在と AGD の有無は前頭葉皮質、尾状核、

被殻，扁桃核のすべての場所で GFA 形成と関係していた。しかし PSP 診断の存在は前頭葉皮質，尾状核，被殻において AGD より有意に強く関係する因子であった。また扁桃核では AGD の存在の方が PSP 診断の存在より有意に強く関係する因子であった。死亡時年齢はどの部位でも有意な因子ではなかった。

AGD 症例において GFA の免疫染色性を検討したところ，AGD stage の進行と共に GFA はリン酸化が進行していくこと，Gal iyas 陽性の突起は AGD stage II から出現すること，オートファジーの活性化した状態である p62 陽性 GFA は AGD stage III から出現することが明らかとなった。

T46 と pS396 を用いたタウのイムノプロットでは，GFA の出現している部位で PSP や CBD で認められる 33kDa や 37kDa のバンドを認めた。

以上から，GFA の分布パターンには疾患ごとに特徴がある事，AGD では進行と共にタウのリン酸化，線維形成，オートファジーの活性化が起こっている事が明らかとなった。これらの知見はタウオパチーの早期診断と治療介入に有用な可能性があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Miki T, Yokota O, Haraguchi T, Ikeuchi T, Zhu B, Takenoshita S, Terada S, Yamada N	4. 巻 7
2. 論文標題 Young adult-onset, very slowly progressive cognitive decline with spastic paraparesis in Alzheimer's disease with cotton wool plaques due to a novel presenilin1 G417S mutation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Neuropathologica Communications	6. 最初と最後の頁 19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40478-019-0672-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 寺田整司, 横田修, 竹之下慎太郎, 三木知子, 山田了士	4. 巻 120
2. 論文標題 剖検例を対象として, 老年期の精神病性障害における器質性病変を評価する	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 精神経誌	6. 最初と最後の頁 277-282
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yokota O, Miki T, Ikeda C, Nagao S, Takenoshita S, Ishizu H, Haraguchi T, Kuroda S, Terada S, Yamada N	4. 巻 38
2. 論文標題 Neuropathological comorbidity associated with argyrophilic grain disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 82-97
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/neup.12429	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miki T, Yokota O, Takenoshita S, Mori Y, Yamazaki K, Ozaki Y, Ueno SI, Haraguchi T, Ishizu H, Kuroda S, Terada S, Yamada N	4. 巻 38
2. 論文標題 Frontotemporal lobar degeneration due to P301L tau mutation showing apathy and severe frontal atrophy but lacking other behavioral changes: A case report and literature review	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 268-280
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/neup.12441	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 竹之下慎太郎, 寺田整司, 三木知子, 横田修, 山田了士	4. 巻 29
2. 論文標題 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症, 嗜銀顆粒病, Huntington病, Creutzfeldt-Jakob病とうつ症状	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 281-291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ikeda C, Yokota O, Miki T, Takenoshita S, Terada S, Yamada N	4. 巻 72
2. 論文標題 Astrocytic tau pathologies in argyrophilic grain disease and related four-repeat tauopathies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Medica Okayama	6. 最初と最後の頁 211-221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18926/AMO/56066	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 横田修, 三木知子, 竹之下慎太郎, 寺田整司, 山田了士	4. 巻 29
2. 論文標題 嗜銀顆粒病と神経原線維変化型老年期認知症: suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology (SNAP)とprimary age-related tauopathy (PART)との関連を含めて	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 600-609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miki T, Yokota O, Haraguchi T, Ishizu H, Hasegawa M, Ishihara T, Ueno SI, Takenoshita S, Terada S, Yamada N	4. 巻 30
2. 論文標題 Factors associated with development and distribution of granular/fuzzy astrocytes in neurodegenerative diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Pathology	6. 最初と最後の頁 811 ~ 830
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bpa.12843	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 横田修, 三木知子, 池田智香子, 原口俊, 石津秀樹, 寺田整司, 山田了士	4. 巻 31
2. 論文標題 遅発性統合失調症・妄想性障害再考: 分子病理学からの提言	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 276-289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 三木知子, 横田修, 安田華枝, 竹之下慎太郎, 石津秀樹, 黒田重利, 寺田整司, 山田了士
2. 発表標題 広範なTDP-43陽性病変と軽度のPSP類似病理を伴った嗜銀顆粒病: 多動, 常同的な言語反復, 認知機能低下を呈した一剖検例
3. 学会等名 第34回日本老年精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三木知子, 横田修, 原口俊, 竹之下慎太郎, 池内健, Zhu Bin, 寺田整司, 山田了士
2. 発表標題 非常に緩徐に進行する認知機能低下と痙性対麻痺を25歳から呈しPSEN1変異(G417S)を有したcotton wool plaqueを伴うADの一例
3. 学会等名 第60回日本神経病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三木知子, 横田修, 原口俊, 吉田誠克, 水野敏樹, 竹之下慎太郎, 寺田整司, 山田了士
2. 発表標題 膀胱直腸障害で発症し筋力低下, 痙性歩行, 小脳失調を呈した成人型Alexander病の一剖検例
3. 学会等名 第47回 臨床神経病理懇話会・第10回 日本神経病理学会中国四国地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横田修
2. 発表標題 レビー小体型認知症：簡便な診察の仕方と治療について
3. 学会等名 美作医学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横田修，三木知子，石津秀樹，原口俊，寺田整司，山田了士
2. 発表標題 嗜銀顆粒病，大脳皮質基底核変性症，進行性核上性麻痺と精神疾患
3. 学会等名 第24回日本神経精神医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横田修，三木知子，寺田整司，山田了士
2. 発表標題 bvFTDの縦断的臨床像と病理背景
3. 学会等名 第38回日本認知症学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横田修，三木知子，石津秀樹，原口俊，寺田整司，山田了士
2. 発表標題 神経変性と精神疾患
3. 学会等名 第32回日本総合病院精神医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松原知康, 織田雅也, 伊藤聖, 倉重毅志, 渡辺千種, 立山義朗, 瓦井俊孝, 宮本亮介, 横田修, 原口俊, 寺田整司, 村山繁雄, 和泉唯信
2. 発表標題 SOD1遺伝子L126S変異を伴う家族性筋萎縮性側索硬化症の臨床, 病理学的特徴に関する検討
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三木知子, 横田修, 竹之下慎太郎, 石津秀樹, 黒田重利, 長谷川成人, 寺田整司, 山田了士
2. 発表標題 bvFTDで長期経過後に運動ニューロン障害を呈したALSを伴うFTLD-TDPの二剖検例
3. 学会等名 第33回日本老年精神医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横田修, 三木知子, 竹之下慎太郎, 原口俊, 池内健, 寺田整司, 山田了士
2. 発表標題 25歳で認知機能低下のち握力低下を呈しPS1変異(G417S), cotton wool plaque, 錐体路変性を有した死亡時54歳の一例
3. 学会等名 第9回日本神経病理学会中国・四国地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miki T, Yokota O, Haraguchi T, Ishizu H, Hasegawa M, Ishihara T, Ueno SI, Takenoshita S, Terada S, Yamada N
2. 発表標題 Factors associated with development and distribution of granular/fuzzy astrocytes in neurodegenerative diseases
3. 学会等名 第61回日本神経病理学会総会学術研究会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三木知子, 横田修, 竹之下慎太郎, 石津秀樹, 黒田重利, 寺田整司, 山田了士
2. 発表標題 相貌認知障害を呈したFTLD-FUS (好塩基性封入体病)の一例
3. 学会等名 第35回日本老年精神医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横田修, 三木知子, 原口俊, 石津秀樹, 寺田整司, 山田了士
2. 発表標題 岡山地域における神経精神ブレインバンク: 現状と展望
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横田修, 三木知子, 原口俊, 石津秀樹, 寺田整司, 山田了士
2. 発表標題 Argyrophilic grain disease(AGD)の臨床病理
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横田修, 三木知子, 原口俊, 石津秀樹, 寺田整司, 山田了士
2. 発表標題 精神疾患の病理 - 蛋白蓄積症の観点から -
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横田修, 三木知子, 石津秀樹, 原口俊, 寺田整司, 山田了士
2. 発表標題 老年期の精神障害と神経変性 - 特に加齢関連タウオパチーについて -
3. 学会等名 第35回日本老年精神医学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 横田修, 山田了士	4. 発行年 2019年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 272
3. 書名 非定型パーキンソニズム基礎と臨床	

1. 著者名 横田修, 三木知子, 竹之下慎太郎, 寺田整司, 原口俊, 石津秀樹, 黒田重利, 山田了士	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ワールドプランニング	5. 総ページ数 196
3. 書名 認知症専門医のための臨床神経病理学	

1. 著者名 横田修	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 916
3. 書名 認知症ハンドブック 第2版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	寺田 整司 (Terada Seishi) (20332794)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授 (15301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関