

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591034

研究課題名（和文）軽度認知障害の原因疾患としての海馬硬化性認知症の臨床・分子病理学的研究

研究課題名（英文）Clinical and molecular pathological study of hippocampal sclerotic dementia as mild cognitive impairment.

## 研究代表者

山崎 峰雄 (YAMAZAKI MINEO)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10277577

## 研究成果の概要（和文）：

海馬硬化性認知症と診断される病態の解明のために、虚血によらないと考えられる海馬神経細胞の選択的脱落を検索した。小脳プルキンエ細胞の脱落を伴わず、海馬神経細胞が比較的選択的に脱落しているアルツハイマー病例を中心にポリクローナル非リン酸化 TDP-43 抗体などを用いた免疫組織学的検討を行い、封入体形成を伴わず、TDP-43 の核染色性を喪失している神経細胞を観察した。核の染色性の低下は、神経原線維変化と関係なく、神経細胞の脱落の程度とも一定の傾向を呈さず、海馬硬化類似所見との関係も認められなかった。虚血やけいれんによらない海馬硬化変化の継続的な検討が必要である。

## 研究成果の概要（英文）：

In order to clarify the pathomechanism of hippocampal dementia, we examined the selective loss of hippocampal neurons, which was not thought to be caused ischemia. Immunohistochemical study using anti-non-phosphorylated TDP-43 polyclonal antibodies was performed on the hippocampus in cases with Alzheimer's disease, in which cerebellar Purkinje cells were well preserved but hippocampal CA1 neurons were disappeared without ghost tangles. This indicated that decreased neuronal nuclear TDP-43 immunostaining had no relation with neurofibrillary tangles and neuronal cell loss. The pathological mechanism of hippocampal dementia, which was not suffering from ischemia and convulsion, should be examined more precisely.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：軽度認知障害、認知症、海馬硬化、タウ、TDP-43

## 1. 研究開始当初の背景

海馬硬化は海馬 CA1 および海馬支脚の神経

細胞脱落やグリオシスが特徴の病態であるが、高齢者の認知症にも関与していることで注目されている。

海馬硬化性認知症の病因はまだ明らかではなく、アルツハイマー病や前頭側頭型認知症との合併も多いことで知られるが、 проспекティブな臨床病理研究から健忘性軽度認知障害の原因として嗜銀顆粒性認知症と海馬硬化性認知症が重要であることが報告されている。

海馬硬化性認知症で最初に出現する認知機能障害は、アルツハイマー病と同様に、エピソード記憶の障害などであることも知られており、海馬硬化性認知症は、認知症や軽度認知障害を扱っていく上で、他の高齢者タウオパチーと同様に極めて重要な疾患と考えられる。しかし、本邦では神経病理診断に海馬硬化や海馬硬化性認知症が登場することはまだ少なく、十分な検討もなされていない。

また、最近、海馬硬化性認知症は「sporadic multisystem tauopathy」としての側面を持っていることが報告されたが、本疾患に特異的な構造タウマーカートの報告はなく、新規のタウオパチーの範疇で捉えて良いかどうかは controversial である一方、ユビキチン陽性封入体を有する前頭側頭型認知症において注目を集めている TDP-43 が海馬硬化性認知症で蓄積しているという報告もあり、TDP-43 proteinopathy の観点からもさらなる検索が必要であることから、本研究が計画された。

## 2. 研究の目的

海馬硬化性認知症の成因・病態に不明な点が多いため、本疾患における海馬 CA1 を中心とした神経細胞脱落を病理学的に検討した。

まず、病理学的に診断をした海馬硬化性認知症症例の剖検脳を集積し、詳細に検討した。鳥距溝周囲部や小脳プルキンエ細胞が保たれ、虚血が否定できる症例群において、海馬 CA1 の細胞外神経原線維変化 (ghost tangle) と生き残った神経細胞の計測を行い、その細胞脱落の原因解明をめざした。「虚血とは異なり、神経原線維変化を介さない神経細胞死」の可能性を考え、アポトーシス関連蛋白の解析もあわせて行った。

従来の検討ではアルツハイマー病海馬では神経細胞脱落は神経原線維変化を介した経路で生じ、最終的には ghost tangle となり、グリア細胞の修飾を受けるものの、恒久的に残存すると報告されてきた。すなわち、ghost tangle と残存神経細胞の合計は正常対照の神経細胞数とほぼ一定であるはずだが、細胞死のメカニズムが違う海馬硬化性認知症では結果は異なるはずである。アルツハイマー病においても新皮質では神経原線維変化を介さない細胞脱落が存在することが報告されており、細胞死のパターンは複数存在

することは明らかであり、この方法でアルツハイマー病や他の変性疾患を合併した海馬硬化性認知症例を抽出することを試みた。

## 3. 研究の方法

すでに集積された剖検例で海馬 CA1 の神経細胞脱落を認める症例をピックアップし、①虚血・阻血所見および②神経細胞脱落のメカニズム解析を病理学的検討を中心に行った。

対象は研究代表者が連続剖検を検索している認知症専門病院におけるアルツハイマー病を中心に、以前から研究対象として検索しているグアム島パーキンソン認知症も加えて検索した。

具体的には、虚血で傷害される小脳プルキンエ細胞や鳥距溝周囲皮質の神経細胞を評価し、明らかな脱落がないことを確認した症例に関して、海馬 CA1 における細胞外神経原線維変化 (ghost tangle) と残存する神経細胞の数を計測し、正常対照と比較した。細胞内神経原線維変化は Alz-50 などの抗タウ抗体で、ghost tangle は細胞内神経原線維変化と一緒に陽性に染色する抗 amyloid P component 抗体を用いて計測し、細胞脱落の機序が神経原線維変化を介したものか否かを検討した。

また、海馬性認知症で TDP-43 の蓄積の報告があること、TDP-43 は本来、核に局在し、RNA などと結合して RNA の安定化や選択的スプライシング、転写調節などのプロセスに関与するタンパク質であり、核染色性の喪失は、細胞死と何らかの関わりがある可能性があると考えられることから、正常神経細胞では核に発現がみられる TDP-43 に関して海馬 CA1 を中心に検討を行った。

## 4. 研究成果

純粋な海馬硬化性認知症は剖検例で検索することが困難であったため、小脳プルキンエ細胞の脱落を伴わず、海馬神経細胞が比較的選択的に脱落している症例の病理学的検討を行った。

市販ポリクローナル非リン酸化 TDP-43 抗体を用いた免疫染色で、本来正常神経細胞は核の染色性が保たれているが、TDP-43 陽性封入体を形成する疾患 TDP-43 proteinopathy では、封入体を形成した神経細胞の核の染色性は低下することが知られている。

今回検索に用いたアルツハイマー病の海馬などでは TDP-43 陽性封入体を伴わずに、本抗体による免疫染色で核の染色性が低下した神経細胞を認めた。

TDP-43 は核に局在する RNA 結合タンパク質であり、核染色性が消失することは細胞死と

関連が考えられたため、海馬神経細胞の脱落の程度や他の神経病理所見との相関の有無を検討したが、脱落の程度と核の染色性の低下所見は必ずしも一定の傾向を呈さず、海馬硬化類似所見との関係は認められなかった。

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 14 件)

1. Nagayama H, Ueda M, Yamazaki M, Nishiyama Y, Hamamoto M, Katayama Y: Abnormal cardiac [(123)I]-meta-iodobenzyl-guanidine uptake in multiple system atrophy. *Mov Disord.* 25: 1744-1747, 2010 (査読あり)
2. Katsumata T, Otori T, Nishiyama Y, Okubo S, Nishiyama Y, Nagayama H, Ueda M, Utsumi K, Yamazaki M, Komaba Y, Katsura K, Katayama Y: Correlation between insulin resistance and white matter lesions among non-diabetic patients with ischemic stroke. *Neurol Sci.* 32: 743-747, 2010 (査読あり)
3. 山崎峰雄: 嗜銀顆粒性認知症 臨床放射線 (10 月臨時増刊号) 55: 1486-1492, 2010 (査読なし)
4. 山崎峰雄: アルツハイマー病の診断と治療の現状 医学のあゆみ 235:697-702, 2010 (査読なし)
5. 山崎峰雄: 非シヌクレイノパチーにみられるシヌクレイン封入体 *Brain Medical* 22: 153-158, 2010 (査読なし)
6. 山崎峰雄, 片山泰朗: 神経変性疾患による認知症とトピックス -Lewy小体型認知症、TDP-43 proteinopathy- 分子脳血管病 9: 198-203, 2010 (査読なし)
7. 小柳清光、橋本智代、山崎峰雄: グアム島の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) -TOP-43 と神経原線維変化から見るパーキンソン認知症、古典型ALS、前頭側頭葉変性症との異同 最新医学 65: 1632-1641, 2010 (査読なし)
8. Utsumi K, Ueda M, Watanabe M, Sakamaki M, Arii K, Yamazaki M, Komaba K, Katsura K, Iino Y,

Katayama Y: Thrombosis in Japanese patients with Fabry disease. *J Neurol Sci.* 283: 83-85, 2009 (査読あり)

9. Oyanagi K, Yamazaki M, Takahashi H, Watabe K, Wada M, Komori T, Morita T, Mizutani T: Spinal anterior horn cells in sporadic amyotrophic lateral sclerosis show ribosomal detachment from, and cisternal distention of the rough endoplasmic reticulum. *Neuropathol Appl Neurobiol* 34: 650-658, 2008 (査読あり)
10. Nagayama H, Yamazaki M, Ueda M, Nishiyama Y, Hamamoto M, Katayama Y, Mori O: Low myocardial MIBG uptake in multiple system atrophy with incidental Lewy body pathology: an autopsy case report. *Mov Disord.* 15: 1055-1057, 2008 (査読あり)
11. Suda S, Ueda M, Komaba Y, Yamazaki M, Katsumata T, Katayama Y: Tuberculous myelitis diagnosed by elevated adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid. *J Clin Neurosci* 15: 1068-1069, 2008 (査読あり)
12. 村山繁雄、斉藤祐子、崎山快夫、山崎峰雄: 進行性核上性麻痺 *Modern Physician* 28: 1703-1707, 2008 (査読なし)
13. 山崎峰雄: カラーアトラス 3. 神経疾患の画像アトラス 特異な神経疾患の画像と病理 (III) 日本医大医学会誌 4: 67-69, 2008 (査読なし)
14. 山崎峰雄: カラーアトラス 4. 神経疾患の画像アトラス 変性性認知症の神経病理 (IV) 日本医大医学会誌 4: 140-142, 2008 (査読なし)

[学会発表] (計 14 件)

1. Oyanagi K, Hashimoto T, Yamazaki M, Hasegawa M, Arai T, Akiyama H, Tsuchiya K, Morita T, Mizutani T, Kakita A, Takahashi H: ALS of Guam: neuropathological reevaluation in comparison with the parkinsonism-dementia complex, frontotemporal lobe degeneration and

- classic ALS. XVIIth International Congress of Neuropathology (ICN 2010), Salzburg, Austria, 2010. 9. 11-15
2. 石渡明子、水村直、山崎峰雄、羽生春夫、北村伸、片山泰朗：塩酸ドネペジルの海馬萎縮に対する保護効果の評価 第51回日本神経学会総会、東京、2010. 5. 20-22
  3. 山崎峰雄、橋本智代、貫名信行、片山泰朗、小柳清光：グアム島パーキンソン認知症におけるFUS陽性構造物 第51回日本神経学会総会、東京、2010. 5. 20-22
  4. 山崎峰雄、橋本智代、貫名信行、片山泰朗、小柳清光：グアム島パーキンソン認知症におけるFUS陽性構造物 第51回日本神経病理学会総会学術研究会、東京、2010. 4. 23-25.
  5. 水村直、石渡明子、山崎峰雄、佐藤英尊、桑子智之、桐山智成、福嶋善光、汲田伸一郎、甲田英一：認知症性疾患における脳萎縮と血流低下の関連と乖離：vbSEEによる機能形態画像の同時評価と相互作用 第49回日本核医学会学術総会、旭川、2009. 10. 1-3
  6. 橋本智代、長谷川成人、山崎峰雄、河上江美子、新井哲明、秋山治彦、柿田明美、土谷邦秋、森田俊、水谷俊雄、高橋均、小柳清光：リン酸化TDP43と神経原線維変化からみるグアム島の筋萎縮性側索硬化症(ALS)の本体について 第50回日本神経病理学会総会学術研究会、高松、2009. 6. 4-6
  7. 山崎峰雄：脳ドッグにおける認知症の鑑別診断 - 脳血流検査とVSRADの位置づけ - 第18回日本脳ドッグ学会総会、東京、2009. 6. 4
  8. 山崎峰雄、石渡明子、水村直、片山泰朗：もの忘れ外来におけるVSRADの有用性と限界 -MMSE23点以下かつZ-score 1未満例の検討- 第18回日本脳ドッグ学会総会、東京、2009. 6. 4
  9. 小柳清光、山崎峰雄、橋本智代、若林孝一、高橋均：TDP-43と神経細胞脱落：グアム島パーキンソン認知症における観察 第50回日本神経病理学会総会学術研究会、高松、2009. 6. 4-6
  10. 山崎峰雄、ほか5名：認知症専門病院における17年連続剖検163例の神経病理学的検討 第50回日本神経学会総会、仙台、2009. 5. 10-22
  11. 永山寛、濱本真、塚本和久、山崎峰雄、西山康裕、片山泰朗：多系統萎縮症患者のMIBG心筋シンチグラフィの経時的変化：第2報 第106回日本内科学会総会 東京、2009.4. 10-12
  12. 永山寛、酒巻雅典、上田雅之、西山康裕、山崎峰雄、片山泰朗：脳循環・機能画像評価が診断に有用であった多系統萎縮症の1例 第20回日本脳循環代謝学会総会 東京、2008.11. 6-7
  13. 山崎峰雄：歩行障害で発症し、5年後に認知症が出現した家族歴を有する57歳女性例 第49回日本神経病理学会総会学術研究会、東京、2008.5.20-22
  14. 山崎峰雄、森修、山崎昌子、大秋美治、斉藤祐子、村山繁雄、片山泰朗：人格変化・脱抑制行為で発症し、意味性認知症を呈したTDP-43陽性封入体を伴う前頭側頭型認知症の1例 第49回日本神経病理学会総会学術研究会、東京、2008.5.20-22
- 〔図書〕(計1件)
1. 山崎峰雄:jmedmook11 いきなり名医！日常診療で診る・見守る認知症(高橋智監修), pp 26-29. 東京：日本医事新報社、2010
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
山崎 峰雄 (YAMAZAKI MINEO)  
日本医科大学 医学部 准教授  
研究者番号：10277577
  - (2) 研究分担者 なし
  - (3) 連携研究者 なし