

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25430048

研究課題名(和文) 多系統萎縮症における認知機能障害の責任病巣：臨床病理学的検討

研究課題名(英文) Neuropathological analysis of multiple system atrophy with cognitive impairment

研究代表者

他田 真理 (Tada, Mari)

新潟大学・脳研究所・助教

研究者番号：30646394

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：多系統萎縮症(MSA)剖検例49例における検討では12例に認知機能障害を認めた。認知症例の平均死亡年齢は67歳であり、他の症例と同様であった。罹病期間は3-19年と様々であったが、10年以上の長期経過例が50%を占め、全体に占める割合27%に比し高かった。認知症例と非認知症例の定量的検討では、前頭葉皮質および被殻の神経細胞密度に両群間で差はなく、尾状核では認知症群において神経細胞密度が低い傾向を認めた。シヌクレイン陽性封入体を有する神経細胞やグリアの密度に差はなかった。長期罹病に伴う尾状核への変性の進展による大脳皮質基底核ループの伝達障害が、認知機能障害に関わっている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Among 49 pathologically proven multiple system atrophy (MSA) cases, 12 cases developed cognitive decline (CD) in their disease course. There was no significant difference of age between cases with or without CD. The disease duration of cases with CD was variable (3-19 years). 50 % of these cases survived over 10 years after the disease onset. Quantitative analyses revealed that the density of neurons in the caudate head, but not in the frontal cortex and putamen, was lower in cases with CD than in cases without CD. There was no difference in the density of neuron nor glia with -synuclein inclusions between cases with and without CD. These results suggested that degeneration of the caudate head could result in the dysfunction of the cortico-basal ganglia loop and influence in cognitive decline in MSA cases with long disease duration.

研究分野：神経病理学

キーワード：多系統萎縮症 神経変性疾患 認知機能障害 神経病理学

1. 研究開始当初の背景

多系統萎縮症 (Multiple system atrophy: 以下 MSA) は α -シヌクレイン陽性オリゴデンドログリア細胞質内封入体の出現を特徴とする、主に弧発性の神経変性疾患である。主にオリブ橋小脳系、線条体黒質系および自律神経系が侵され、これを反映した症状を呈する。小脳性運動失調やパーキンソニズムをきたす主要な疾患の一つである。認知機能障害はまれとされてきたが、経過中に認知機能障害が顕性化する例がしばしばみられる。17 例を対象とした高次機能の検討では、31% で (Kawamura K, Shimohata T et al. 2010) 認知機能障害を認めている。認知機能障害は患者の生活の質に大きく関わる症状であり、その発生機序を解明することは、MSA におけるケアや予後を検討する上できわめて重要である。MSA における認知機能障害については、病理学的、神経機能解剖学的にこれまで報告以下のような知見が報告されている。

- (1) 臨床的に、認知機能障害はパーキンソニズム優位型 MSA (MSA-P) において小脳失調優位型 MSA (MSA-C) に比し高度である。認知機能障害の主体は前頭葉機能障害である (Kawai Y et al. 2008) 。
- (2) MSA の前頭葉では投射ニューロンが主体である深層優位の神経細胞脱落を認める (Armstrong RA et al. 2005) 。
- (3) 神経機能解剖学的に前頭葉皮質は大脳基底核と回路を形成し、運動野は被殻尾側背外側部に、前頭前野は尾状核および被殻吻側内側部に投射している (Takada M et al. 2012 , Karachi C et al. 2002) 。
- (4) MSA において最も変性の強い部位は、被殻では尾側背外側部で、大脳皮質では同部位と回路を形成する運動野である。これらの知見から、本研究においては、大脳皮質-大脳基底核ループ回路の障害が MSA の認知機能障害の原因であるという仮説を立て、これを検証した。

2. 研究の目的

大脳皮質が MSA における主要変性部位である線条体とループ回路を形成していることに注目し、MSA において、大脳皮質-大脳基底核ループ回路の変性を組織学的、画像的に解析することにより、認知機能障害の責任病巣、発症機序を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象

1975 年から 2003 年に当施設で病理検索を行った連続剖検例中、MSA と診断した 49 例。

(2) 方法

対象 49 例の臨床病歴から後方視的に認知症の有無を確認した。

認知症を認めた症例について、病理学的に認知症の発症に影響しうる MSA 以外の病変の合併につき、検索した。また、認知症を呈した症例における大脳皮質の萎縮の有無を確認した。

経過中に認知症を認めた症例と認めなかった症例から、in situ hybridization 法の施行が可能な症例を選択し、ニューロフィラメントを標識するプローブを用いて、in situ hybridization 法にて神経細胞を標識した。認知症発症に関与しうる、前頭葉皮質および、それと線維連絡回路を形成している、被殻と尾状核の神経細胞密度を測定した。

神経細胞脱落に対する、 α -シヌクレイン陽性封入体の影響を検討するため、(iii) と同一部位を抗 α -シヌクレイン抗体による免疫組織化学により観察し、陽性封入体を有する神経細胞やグリア細胞の密度を検討した。

4. 研究成果

(1) 結果

連続剖検多系統萎縮症 (MSA) 症例 49 例における検討では 24 % で臨床的に認知機能障害が認められており、臨床的 probable MSA の 17 例を対象とした高次機能の前向き検討の結果 (Kawamura K, Shimohata T et al. 2010) の 31% に近い結果であった。

1 例で病理学的にアルツハイマー病の合併を認め、その他の 11 例では認知機能障害の責任病巣とみなし得る他の変性疾患や血管障害の合併は認めなかった。

肉眼的に、5 例 (42 %) では明らかな前頭葉の萎縮を認めた。

臨床亜型別では、認知症を認めた症例の比率は MSA-C で 23%、MSA-P で 28% であり有意な差を認めなかった。また、認知症を呈した症例の平均死亡時年齢は 67 (59-74) 歳であり、その他の症例と有意な差は認めなかった。一方で、罹病期間は平均 8.8 (3-19) 年と様々であったが、10 年以上の長期罹病であった症例が 6 例と 50% を占め、49 例全体に占める 10 年以上の長期罹病症例の割合である 27% より有意に高かった。

臨床的に認知症を認めた MSA 症例 5 例と、認めなかった症例 4 例における定量的検討では、前頭葉皮質 (図 1) および被殻 (図 2) の神経細胞密度に両群間で差は認めなかった。一方、吻側線条体である尾状核においては、認知症群では、非認知症群に対して神経細胞密度が低い傾向を認めた (図 3) 。

前頭葉皮質、被殻、尾状核のいずれの部

位においてもリン酸化 α -シヌクレイン陽性封入体を有する神経細胞や、オリゴデンドログリアの密度は、両群間で有意差を認めず、また、神経細胞数に対する α -シヌクレイン陽性封入体を有する神経細胞の割合についても両群間で差はなかった。

図 1：前頭葉皮質

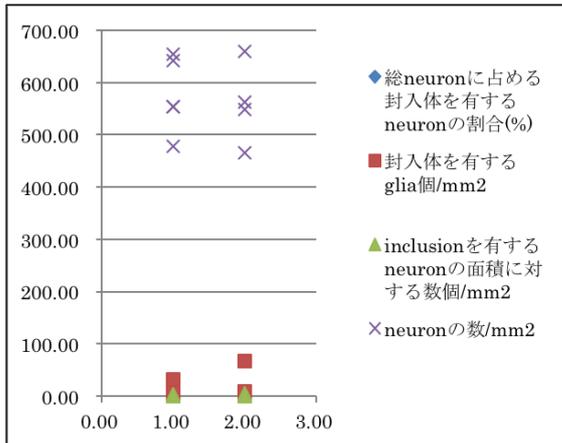


図 2：被殻

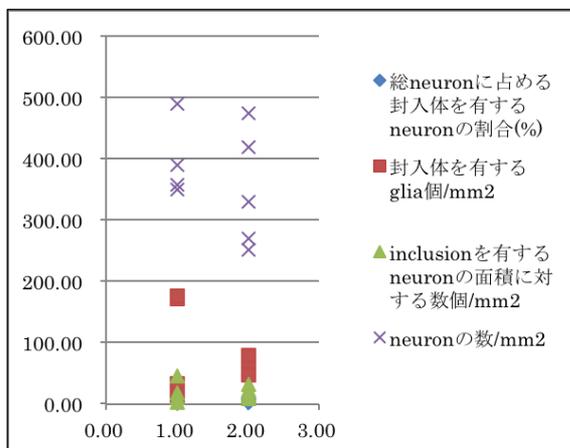


図 3：尾状核

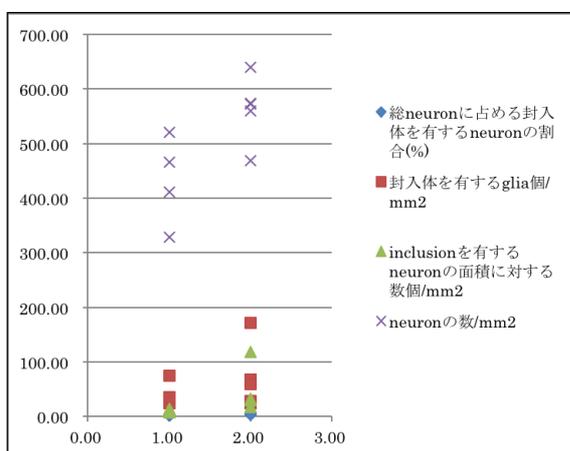


図 1～3:横軸

1.0: 認知障害を臨床的に指摘された MSA 症

例

2.0: 認知障害を臨床的に指摘されなかった MSA 症例

(2) 考察とまとめ

以上の結果から、MSA において長期罹病に伴い、基底核病変が、同疾患における好発部位である、被殻の尾側かつ背外側部から、比較的保たれる傾向のある、吻側かつ内側の線条体である尾状核に進展することにより、認知機能障害を惹起することに影響している可能性が示唆された。今回の研究では、組織学的に認知機能障害群における有意な前頭葉の神経細胞脱落は指摘し得なかった。しかし、臨床的には MSA の認知機能障害の特徴として前頭葉機能障害が報告されており、本研究で認められた尾状核の変性が、前頭連合野と形成する大脳皮質基底核ループの伝達障害を引き起こし、前頭葉機能低下を特徴とする認知機能障害の発症に関わっている可能性は十分に考えられる。今回の解析では、 α -シヌクレイン陽性封入体の出現量は尾状核の変性や認知機能障害の有無との関連は見出されなかった。このことは、 α -シヌクレイン蓄積が生じた細胞が脱落して行くことを考えると、 α -シヌクレインの蓄積がそれらに影響していないということを示唆しないと考えられる。

今後は、さらに症例数を増やし、正確な高次機能評価を行った MSA 症例の病理像を前向き研究で検討することにより、さらに正確な知見が得られるものと考え、現在症例を蓄積中である。

< 引用文献 >

1. Kawai Y et al. Cognitive impairments in multiple system atrophy: MSA-C vs MSA-P. *Neurology* 70:1390-1396, 2008.
2. Armstrong RA et al. Multiple system atrophy: laminar distribution of the pathological changes in frontal and temporal neocortex--a study in ten patients. *Clin Neuropathol* 24:230-235, 2005.
3. Takada M. [Neuronal linkage of the cerebral cortex and the striatum]. *Brain Nerve* 64:871-879, 2012.
4. Karachi C et al. Three-dimensional cartography of functional territories in the human striatopallidal complex by using calbindin immunoreactivity. *J Comp Neurol* 450:122-34, 2002.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

Hoshi A, Tsunoda A, Tada M, Nishizawa M, Ugawa Y, Kakita A. Expression of aquaporin 1 and aquaporin 4 in the temporal neocortex of patients with Parkinson's disease. Brain Pathol 2016 doi: 10.1111/bpa.12369. 査読有り

Yokoyama Y, Tada M, Nishizawa M, Takahashi H, et al. (12人中4番目) Pathological and Clinical Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy: With Special Reference to Astrocytic Tau Pathology. Brain Pathol 2016;26:155-66. doi: 10.1111/bpa.12265. 査読有り

Takeuchi R, Tada M, Nishizawa M, Takahashi H, et al. (14人中3番目) Globular Glial Mixed Four Repeat Tau and TDP-43 Proteinopathy with Motor Neuron Disease and Frontotemporal Dementia. Brain Pathol 2016;26:82-94. doi: 10.1111/bpa.12262. 査読有り

Ohnishi T, Tada M, Takahashi H, et al. (35人中20番目) Na, K-ATPase $\alpha 3$ is a death target of Alzheimer patient amyloid- β assembly. Proc Natl Acad Sci U S A 2015;112:E4465-74. doi: 10.1073/pnas.1421182112. 査読有り

Konno T, Tada M, Tada M, Takahashi H, Nishizawa M, et al. (22人中3番目、共同第1著者) Haploinsufficiency of CSF-1R and clinicopathologic characterization in patients with HDLS. Neurology 2014;82:139-48. doi: 10.1212/WNL.000000000000046. 査読有り

Konno T, Tada M, Nishizawa M, Takahashi H, et al. (11人中2番目、共同第1著者) C9ORF72 repeat-associated non-ATG-translated polypeptides are distributed independently of TDP-43 in a Japanese patient with c9ALS. Neuropathol

Appl Neurobiol 2014;40: 783-8. doi: 10.1111/nan.12157. 査読有り

〔学会発表〕(計 7件)

他田真理, 高橋均, 柿田明美. HDLS患者脳におけるミクログリアの形態学的異常: Microgliopathy として. 第56回日本神経学会総会学術大会. 2015年5月20-23日. 新潟県新潟市, 朱鷺メッセ

Tada M, Nishizawa M, Takahashi H, et al. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS): Histological features of microglia. American Academy of Neurology Annual Meeting 2014. 2014年4月26-5月3日. Pennsylvania Convention Center in Philadelphia, PA, USA

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)
取得状況(計 0件)

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

他田 真理 (TADA, Mari)
新潟大学・脳研究所・助教
研究者番号: 30646394

(2) 研究分担者

下畑 享良 (SHIMOHATA, Takayoshi)
新潟大学・脳研究所・准教授
研究者番号: 60361911

西澤 正豊 (NISHIZAWA, Masatoyo)
新潟大学・脳研究所・教授
研究者番号: 80198457

高橋 均 (TAKAHASHI, Hitoshi)
新潟大学・脳研究所・教授
研究者番号: 90206839

(3) 連携研究者

なし