

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461752

研究課題名(和文) 前頭側頭葉変性症の臨床病理学的研究

研究課題名(英文) Clinicopathological study of frontotemporal lobar degeneration

研究代表者

勝瀬 大海 (KATSUSE, Omi)

横浜市立大学・医学部・講師

研究者番号：40420674

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：前頭葉側頭葉変性症(FTLD)は多様な臨床症状を呈し、いくつかの異なる病理学的背景を有する疾患群である。FTLD72例の剖検脳について病理分類を行い、臨床症状についてまとめた。tauタンパクが蓄積するFTLD-tauは29例、TDP-43が蓄積するFTLD-TDPは32例、FUSタンパクが蓄積するFTLD-FUSは10例であった。FTLD-FUSの中にはbasophilic inclusion body disease subtypeが6例みられ、そのうち3例で舞踏運動を呈し、この病理背景との関連が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) presents various clinical symptoms and has several different pathological backgrounds. The autopsy brains of FTLD 72 cases was neuropathologically classified and the clinical symptoms were summarized. There were 29 cases of FTLD-tau, 32 cases of FTLD-TDP, and 10 cases of FTLD-FUS. In FTLD-FUS, basophilic inclusion body disease subtype was seen in 6 cases, three of which showed chorea, suggesting a link with this pathological background.

研究分野：認知症

キーワード：認知症 神経病理

#### 1. 研究開始当初の背景

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTLD) は、多様な臨床症状を呈し、いくつかの異なる病理学的背景を有する疾患群である。そのため疾患概念が複雑でその定義も混沌としている。近年、FTLD 脳に蓄積する異常構造物の主構成成分が TAD-DNA-binding protein 43 (TDP-43) もしくは fused in sarcoma (FUS) protein であることが明らかにされ、病態の解明がされつつあるが、まだ十分とは言えない (Science 2006, Brain 2009)。申請者らは FTLD の臨床病理学的多様性についてのいくつかの報告を行なったが、さらなる検討が必要である。

#### 2. 研究の目的

多様な FTLD の臨床症状と FTLD の病理学的背景との関連について検討を行うことを目的とする。また、FTLD の原因疾患として知られる進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP)、大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD) についても同様に臨床症状の特徴を検討した。

#### 3. 研究の方法

横浜市立大学医学部精神医学教室および東京都医学総合研究所に保存されている FTLD72 例、PSP14 例、CBD9 例の剖検脳について病理分類を行い、臨床症状についてまとめた。

#### 4. 研究成果

tau タンパクが蓄積する FTLD-tau は 29 例、TDP-43 が蓄積する FTLD-TDP は 32 例、FUS タンパクが蓄積する FTLD-FUS は 10 例であった。FTLD-FUS の中でも basophilic inclusion body disease subtype は 6 例みられ、そのうち 3 例で舞踏運動を呈したことが臨床症状として特記すべきことであった。

PSP14 例は男性 9 例、女性 5 例、死亡時平均年齢 73 歳、平均脳重 1.185g、臨床診断は PSP9 例 (臨床診断との一致率 64%)、アルツハイマー型認知症 2 例、CBD1 例、FTD1 例、老年期精神病 1 例であった。精神症状は 10 例 (71%) に認められ、アパシー 4 例、易怒性 4 例、人格変化・奇異な行動 3 例、うつ症状・希死念慮 1 例、幻視 1 例、物盗られ妄想 1 例、夜間の不穏を伴う睡眠障害 1 例、アルコール依存 1 例に認められた (症状の重複あり)。

CBD9 例は男性 2 例、女性 7 例、死亡時平均年齢 68 歳、平均脳重 1.113g、臨床診断は CBD 1 例 (臨床診断との一致率 11%)、FTD3 例、パーキンソン病 3 例、アルツハイマー型認知症 1 例、PSP1 例であった。精神症状は 8 例 (89%) に認められ、そのうち 7 例は人格変化・行動障害が顕著で、1 例ではうつ症状がみられた。

#### 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 16 件)

1. Kawakami I, Katsuse O, Aoki N, Togo T, Suzuki K, Isojima D, Kondo D, Iseki E, Kosaka K, Akiyama H, Hirayasu Y. An Autopsy case of concurrent Huntington's disease and neurofibromatosis type 1. *Psychogeriatrics*. 2014; 14: 81-86. 査読有
2. Kasanuki K, Iseki E, Kondo D, Fujishiro H, Minegishi M, Sato K, Katsuse O, Hino H, Kosaka K, Arai H. Neuropathological investigation of hypocretin expression in brains of dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett*. 2014; 21; 68-73. 査読有
3. Kawakami I, Hasegawa M, Arai T, Ikeda K, Oshima K, Niizato K, Aoki N, Omi K, Higashi S, Hosokawa M, Hirayasu Y, Akiyama H. Tau accumulation in the nucleus accumbens in tangle-predominant dementia. *Acta Neuropathol Commun*. 2014; 2: 40. 査読有
4. Chiba Y, Katsuse O, Fujishiro H, Kamada A, Saito T, Ikura T, Takahashi Y, Kunii M, Takeno M, Hirayasu Y. Lymphopenia Helps Early Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus for Patients With Psychosis as an Initial Symptom. *Psychosomatics*. 2015; 56: 85-88. 査読有
5. Saito T, Hama M, Chiba Y, Katsuse O, Kamada A, Ikura T, Minegishi K, Ihata A, Takahashi Y, Ishigatsubo Y, Hirayasu Y. Brain FDG-PET reflecting clinical course of depression induced by systemic lupus erythematosus: Two case reports. *J Neurol Sci*. 2015; 358: 464-466. 査読有
6. Abe K, Chiba Y, Katsuse O, Hirayasu Y. A Case of Parkinson Disease With Both Visual Hallucination and Pain Improved by Gabapentin. *Clin Neuropharmacol*. 2016; 39: 55-56. 査読有
7. Kawakami I, Kobayashi Z, Arai T, Yokota O, Nonaka T, Aoki N, Niizato K, Oshima K, Higashi S, Katsuse O, Hosokawa M, Hasegawa M, Akiyama H. Chorea as a clinical feature of the basophilic inclusion body disease subtype of fused-in-sarcoma-associated frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol Commun*. 2016; 4: 36. 査読有
8. Ikura T, Katsuse O, Chiba Y, Takahashi Y, Fujishiro H, Kamada A, Saito T, Hirayasu Y. Evaluation of titers of antibodies against peptides of subunits NR1 and NR2B of glutamate

- receptor by enzyme-linked immunosorbent assay in psychiatric patients with anti-thyroid antibodies. *Neurosci Lett.* 2016; 628: 201-206. 査読有
9. Suzuki K, Yamaguchi A, Yamanaka S, Kanzaki S, Kawashima M, Togo T, Katsuse O, Koumitsu N, Aoki N, Iseki E, Kosaka K, Yamaguchi K, Hashimoto M, Aoki I, Hirayasu Y. Accumulated  $\alpha$ -synuclein affects the progression of GM2 gangliosidosis. *Exp Neurol.* 2016; ;284: 38-49. 査読有
  10. Kaneta T, Katsuse O, Hirano T, Ogawa M, Shihikura-Hino A, Yoshida K, Odawara T, Hirayasu Y, Inoue T. Voxel-wise correlations between cognition and cerebral blood flow using arterial spin-labeled perfusion MRI in patients with Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *BMC Neurol.* 2017; 17: 91. 査読有
  11. Kaneta T, Katsuse O, Hirano T, Ogawa W, Yoshida K, Odawara T, Hirayasu Y, Inoue T. Head-to-Head Visual Comparison between Brain Perfusion SPECT and Arterial Spin-Labeling MRI with Different Postlabeling Delays in Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017; 38: 1562-1568. 査読有
  12. Saito T, Tamura M, Chiba Y, Katsuse O, Suda A, Kamada A, Ikura T, Abe K, Ogawa M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Ihata A, Hirayasu Y. Regional cerebral glucose metabolism in systemic lupus erythematosus patients with major depressive disorder. *J Neurol Sci.* 2017; 379: 127-130. 査読有
  13. 齋藤 知之, 勝瀬 大海, 平安 良雄. 【統合失調症をもつ高齢者への医療と生活支援】(第1章)総論 精神障害者の高齢化その実態と未来予測 医学的側面からみた精神障害者の高齢化. *精神科臨床サービズ* 2014; 14, 11-16. 査読無
  14. 小田原 俊成, 勝瀬 大海. 【健康寿命の延伸を目指して-高齢社会における予防医学-】物忘れ外来. *予防医学* 2014; 56, 57-63. 査読無
  15. 伊倉 崇浩, 藤城 弘樹, 高橋 幸利, 米田 誠, 齋藤 知之, 千葉 悠平, 鎌田 鮎子, 勝瀬 大海, 平安 良雄. 抗 エノラーゼ N 末端抗体陽性のレヴィ小体型認知症の1例 橋本脳症との鑑別診断. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩* 2015; 67, 967-972. 査読有
  16. 勝瀬 大海. 進行性核上性麻痺および大脳皮質基底核変性症における精神症状. *老年精神医学雑誌*, 2016; 27, 42-50. 査

読無

〔学会発表〕(計 32 件)

1. 近藤大三, 笠貫浩史, 藤城弘樹, 峯岸道子, 佐藤潔, 日野博昭, 勝瀬大海, 小阪憲司, 平安良雄, 新井平伊, 井関栄三. レビー小体型認知症剖検脳の Melanin-Concentrating Hormone (MCH) 発現に関する神経病理学的検討. 第 55 回日本神経病理学会, 東京, 2014,6
2. 河上緒, 池田研二, 新井哲明日, 大島健一, 新里和, 勝瀬大海, 平安良雄, 秋山治彦. tangle-predominant dementia の精神医学的特徴. 第 29 回日本老年精神医学会, 東京, 2014,6
3. 吉見明香, 勝瀬大海, 浅見剛, 高石政男, 河上緒, 井出恵子, 松本香織, 玉津彰英, 千葉悠平, 平安良雄. 抗認知症薬の切り替えにより BPSD が悪化した一例 -ドネペジル塩酸塩からリパスチグミンへの切り替え-. 第 29 回日本老年精神医学会, 東京, 2014,6
4. 鈴木京子, 山口章, 川島真人, 神崎誠一, 勝瀬大海, 都甲崇, 山口佳代子, 幸光範子, 南澤磨優覧, 藤田雅代, 橋本款, 山中正二, 平安良雄. サンドホフ病モデルマウスにおける シヌクレインの病態への関与と機能研究. 第 87 回日本生化学会, 京都, 2014, 10, 15-18.
5. 伊倉崇浩, 勝瀬大海, 千葉悠平, 高橋幸利, 藤城弘樹, 岳野光洋, 浜真麻, 鎌田鮎子, 齋藤知之, 平安良雄. 抗甲状腺抗体を有する精神疾患患者における ELISA 法を用いた抗グルタミン酸受容体サブユニット (NR1-NT, NR2B-NT2) 抗体抗体価の測定. 第 36 回日本生物学的精神医学会, 奈良, 2014, 9, 29- 10, 1.
6. 齋藤知之, 浜真麻, 千葉悠平, 勝瀬大海, 鎌田鮎子, 伊倉崇浩, 峰岸薫, 井畑敦, 石ヶ坪良明, 平安良雄. 脳 FOG-PET 所見が全身性エリテマトーデスによるうつ病の臨床経過を反映した 2 症例. 第 34 回日本精神科診断学会, 松山, 2014, 11, 13-14
7. 許博陽, 千葉悠平, 吉見明香, 阿部 紀絵, 戸代原奈央, 勝瀬大海, 平安良雄. アルコール乱用と精神病症状が発病に先行したハンチントン病の 1 例. 第 34 回日本精神科診断学会, 松山, 2014, 11, 13-14
8. 鎌田鮎子, 勝瀬大海, 岳野光洋, 千葉悠平, 伊倉 崇浩, 齋藤知之, 浜真麻, 石ヶ坪良明, 平安良雄. 精神神経症状が身体症状に先行してみられたベーチェット病の一例. 第 34 回日本精神科診断学会, 松山, 2014, 11, 13-14
9. 阿部紀絵, 千葉悠平, 吉見明香, 許博陽, 戸代原奈央, 勝瀬大海, 平安良雄. 疼痛と幻視に対して gabapentin が有効だったパーキンソン病の認知症の 1 例. 第 33 回日本認知症学会, 横浜, 2014, 11, 29-

- 12, 1.
10. Abe K, Chiba Y, Katsuse O, Hirayasu Y. A case of Parkinson's disease that gabapentin effected on both visual hallucinations and pain. 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases and Related Neurological Disorders, 3, 2015, Nice.
  11. Ikura T, Katsuse O, Chiba Y, Takahashi Y, Fujishiro H, Takeno M, Hama M, Kamada A, Saito T, Hirayasu Y. Evaluation of Titters of Antibodies against Peptides of Glutamate Receptor in Psychiatric Patients with Anti-Thyroid, WPA REGIONAL CONGRESS OSAKA Japan 2015.
  12. Ikura T, Katsuse O, Chiba Y, Takahashi Y, Fujishiro H, Takeno M, Hama M, Kamada A, Saito T, Hirayasu Y. Evaluation of titers of antibodies against peptides of subunit(NR1,NR2B) of glutamate receptor with enzyme-linked immunosorbent assay studies in psychiatric patients with anti-thyroid antibodies. IPA International Psychogeriatric Association International Congress 13-16 October 2015, Estrel Berlin Hotel.
  13. Chiba Y, Katsuse O, Fujishiro H, Ikura T, Toyohara N, Abe K, Takahashi Y, Hirayasu Y. Four cases of probable dementia with Lewy bodies with anti N-methyl-D-aspartic acid type receptor antibodies. International Dementia with Lewy Bodies Conference 2015, Fort Lauderdale Marriott Harbor Resort & Spa, Fort Lauderdale, FL, USA.
  14. 戸代原奈央, 千葉悠平, 吉見明香, 玉澤彰英, 須田 顕, 阿部紀絵, 許博陽, 勝瀬大海, 平安良雄. 早期から幻視が先行したレビー小体型認知症の一例. 第166回神奈川県精神医学会, 横浜, 2015, 2,21.
  15. 戸代原奈央, 千葉悠平, 勝瀬大海, 高橋幸利, 吉見明香, 須田 顕, 阿部紀絵, 許博陽, 平安良雄. ステロイドパルス療法により精神症状の改善を認めた, 抗 NMDA 受容体抗体陽性神経症患者 4 例の臨床的特徴, 第 111 回日本精神神経学会学術総会, 大阪, 2015, 6, 4-6.
  16. 河上 緒, 新井 哲明, 新里 和弘, 大島健一, 勝瀬 大海, 赤津 裕康, 橋詰 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, 青森, 2015, 10, 2-4.
  17. 戸代原 奈央, 千葉 悠平, 勝瀬 大海, 玉澤 彰英, 井出 恵子, 須田 顕, 吉見明香, 阿部 紀絵, 許 博陽, 平安 良雄. 認知症疾患医療センター精神科における外来患者と入院患者の臨床的特徴, 第 34 回日本認知症学会学術集会, 青森, 2015, 10, 2-4.
  18. 鎌田鮎子, 勝瀬大海, 須田 顕, 千葉悠平, 斎藤知之, 伊倉崇弘, 浜真麻, 平安良雄. 神経ペーチェット病の免疫治療導入後の精神医学的・神経心理学的評価について, 第 28 回日本総合病院精神医学会総会, 徳島, 2015, 11, 27-28.
  19. 山口博行, 千葉悠平, 玉津彰英, 佐藤由佳, 三木和美, 細川紗帆, 田島一樹, 勝瀬大海, 平安良雄. カタトニアとけいれんを呈した Cushing 症候群の一例, 第 28 回日本総合病院精神医学会総会, 徳島, 2015, 11, 27-28.
  20. 山口 博行, 千葉 悠平, 玉澤 彰英, 佐藤由佳, 三木 和美, 國下 梨枝子, 小座野 いづみ, 勝瀬 大海, 平安 良雄. カタトニアを繰り返していた Subclinical Cushing 病の 1 例. 第 167 回神奈川県精神医学会, 横浜, 2016, 2,27.
  21. 宮崎 秀仁, 須田 顕, 吉見 明香, 新井 めぐみ, 野口 功一, 吉見 竜介, 勝瀬 大海, 平安 良雄. NPSLE に伴う治療抵抗性の幻覚妄想状態に対し修正型電気痙攣療法が有効であった一例. 第 167 回神奈川県精神医学会, 横浜, 2016, 2,27.
  22. 阿部紀絵, 千葉悠平, 勝瀬大海, 伊倉崇, 斎藤知之, 鎌田鮎子, 峯岸薫, 浜真麻, 吉見竜介, 桐野洋平, 上田敦久, 高橋幸利, 平安良雄. 一般髄液所見正常の NPSLE 患者における, 臨床的特徴と髄液抗 NR1, NR2 抗体との関連についての調査. 第 112 回日本精神神経学会学術総会, 千葉, 2016, 6, 2-4.
  23. 千葉悠平, 伊倉崇浩, 勝瀬大海, 阿部紀絵, 斎藤知之, 鎌田鮎子, 高橋幸利, 平安良雄. 橋本脳症と NeuropsychiatricSLE における精神免疫学的側面について. 第 112 回日本精神神経学会学術総会, 千葉, 2016, 6, 2-4.
  24. 河上緒, 新井哲明, 新里和弘, 大島健一, 勝瀬大海, 赤津裕康, 橋詰良夫, 池田研二, 秋山治彦. tangle-predominant dementia (神経原線維変化型老年期認知症)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総会, 千葉, 2016, 6, 2-4.
  25. 鈴木京子, 山口章, 山中正二, 川島真人, 青木直哉, 南澤磨優寛, 勝瀬大海, 平安良雄. ライソゾーム病の一つであるサンドホッフ病モデルマウスの治療法の開発. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台国際センターノ東北大学川内北キャンパス, 2016, 9, 25-27.
  26. 阿部紀絵, 勝瀬大海, 千葉悠平, 伊倉崇浩, 鎌田鮎子, 桐野洋平, 高橋幸利, 平安良雄. NPSLE における抗 ds-DNA 抗体と

- 抗 NR1, NR2 抗体、精神症状の關係の検討 . 第 28 回日本神経免疫学会学術集会, 長崎, 2016, 9, 29-30.
27. 伊倉崇浩、勝瀬大海、千葉悠平、高橋幸利、藤城弘樹、鎌田鮎子、齋藤知之、平安良雄 . 抗甲状腺抗体を有する精神疾患患者の ELISA 法による抗グルタミン酸受容体抗体価の測定 . 第 28 回日本神経免疫学会学術集会, 長崎, 2016, 9, 29-30.
28. Abe K, Katsuse O, Umezu H, Chiba Y, Ikura T, Aoki N, Saeki T, Yamaguchi K, Nishio T, Hirayasu Y. Relationship between the results of neuropsychological tests and the patterns of SPECT of mild cognitive impairment. The 13th international conference on Alzheimer and Parkinson diseases 2017, Austria Centre Bruno-Kreisky-Platz 1, 1220 Wien, Austria
29. 千葉悠平、勝瀬大海、伊倉崇浩、阿部紀絵、齋藤知之、鎌田鮎子、服部早紀、戸代原奈央、須田顕、藤田純一、高橋幸利、平安良雄 . 抗甲状腺抗体陽性難治性精神疾患患者や Neuropsychiatric SLE 患者などにおける精神免疫学的側面について . 第 113 回日本精神神経学会学術総会, 名古屋, 2017, 6, 22-24.
30. 7. 齋藤 知之, 田村 真麻, 千葉 悠平, 勝瀬 大海, 須田 顕, 鎌田 鮎子, 伊倉 崇浩, 服部 早紀, 阿部 紀絵, 尾川 松義, 峯岸 薫, 吉見 竜介, 井畑 淳, 平安 良雄: うつ病を伴う全身性エリテマトーデス患者の局所脳糖代謝 (Regional Cerebral Glucose Metabolism in Systemic Lupus Erythematosus Patients with Major Depressive Disorder) . 第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会合同年会, 札幌, 2017 年 9 月 .
31. 井出恵子、勝瀬大海、梅津博子、阿部紀絵、青木直哉、安藤豪、吉田晴久、古川良子、佐伯隆史、山口和己、西尾友子、平安良雄 . 軽度認知機能障害患者における神経心理学的検査結果と脳血流 SPECT パターンの關係 . 第 36 回日本認知症学会, 金沢, 2017, 11, 24 - 26 .
32. Abe K, Chiba Y, Katsuse O, Ikura T, Kamada A, Suda A, Hattori S, Takahashi Y, Hirayasu Y. Investigation of Cognitive Functions Associated with Autoantibodies Against NMDA Glutamate Receptor in Psychiatric Patients with and without Anti-Thyroid Antibodies. World Psychiatric Association 's Thematic Congress 2018.

〔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〕  
ホームページ等

#### 6 . 研究組織

##### (1) 研究代表者

勝瀬 大海 (KATSUSE Omi)  
横浜市立大学・医学部・講師  
研究者番号 : 40420674

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号 :

##### (4) 研究協力者

( )