

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09867

研究課題名(和文) 高齢者の脳機能低下に影響する進行性核上性麻痺の早期病変に関する臨床病理学的検討

研究課題名(英文) Immunohistochemical characterization of early progressive supranuclear palsy-like pathology in argyrophilic grain disease and progressive supranuclear palsy in the elderly

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：嗜銀顆粒病脳における進行性核上性麻痺(PSP)のタウ陽性アストロサイト病変を検討するため、PSP14症例と嗜銀顆粒病(AGD)26症例の前頭葉皮質、尾状核、被殻から得た切片を各種の抗タウ抗体、抗ユビキチン抗体、抗p62抗体を用いて免疫染色した。AGDステージが進行するほど多くの抗体でGFAが染色された。PSPのGFAはAGD stage IIIのGFAと同様の染色パターンであったが個数は多かった。以上から、AGDおよびPSPのアストロサイト病変では連続的にタウのリン酸化が進行し、ユビキチン-プロテアソーム系とマクロオートファジー-リソソーム系が関与し始めることが推測された。

研究成果の概要(英文)：We examined tau-positive astrocytic lesions in the striatum in argyrophilic grain disease (AGD, n=26) and progressive supranuclear palsy (PSP, n=14) using a panel of anti-tau antibodies, anti-ubiquitin antibodies, and anti-p62 antibodies. The number of granular/fuzzy astrocytes (GFAs) stained with various antibodies increased with the progression of the AGD stage. GFAs in AGD cases with AGD stage II and III but not AGD stage I were stained with 4R tau-specific antibody. Immunohistochemical features of GFAs in PSP cases were similar to those of GFAs in AGD cases, although the number of GFAs in PSP cases was larger than that in AGD cases. These findings suggest that accumulated tau protein in astrocytic lesions in AGD cases were sequentially phosphorylated with the progression of AGD stage. Further, the ubiquitin-proteasome system and macroautophagy-lysosome system may be associated with the tau-positive lesions in AGD and PSP cases in the later stage.

研究分野：老年期精神医学

キーワード：タウ Granular/fuzzy astrocyte Argyrophilic grains

1. 研究開始当初の背景

進行性核上性麻痺 (PSP) では 4 リピートタウが主に蓄積した NFT と tufted astrocyte が診断に必須である。嗜銀顆粒病と皮質基底核変性症でも主に 4 リピートタウが蓄積し、疾患特異的な病変はそれぞれ嗜銀顆粒と astrocytic plaque である。これらの病変が中枢神経内において、どの程度の密度で、解剖学的にどのような部位に分布するかによって臨床像がほぼ決定される。

PSP の臨床像は Richardson 症候群が有名だが、脱抑制や常同行動などを主徴とする前頭側頭型認知症の目立つ例も精神科臨床では多い。運動障害は L-dopa 無効で進行も比較的早く、治療やリハビリテーションは困難である。前頭側頭型認知症が前景に立つ例では自己中心的な行動障害のため看護、ケアが困難となる。PSP は早期病変が未だ十分明らかにされておらず、脳内での病変の進展パターンや、過剰リン酸化など生化学的異常の進行の特性はほぼ不明である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、嗜銀顆粒病脳における進行性核上性麻痺 (PSP) の超早期から進行期までのタウ陽性病変の脳内での進展と、タウの過剰リン酸化や立体構造変化の進行を検討する事である。

3. 研究の方法

PSP14 症例と嗜銀顆粒病 (AGD) 26 症例について、tufted astrocytes の形成・成熟過程の免疫組織学的な検討を行った。AGD の拡がりには 3 段階にステージ分類された (stage I-III)。これらの症例の前頭葉皮質、尾状核、被殻から得たホルマリン固定パラフィン包埋切片に対して、抗タウ抗体 (AT8, AT100, AT180, AT270, PHF-1, A1z-50, MC-1, T46, T22, RD3, RD4), 抗ユビキチン抗体 (MAB1510), 抗 p62 抗体 (p62N, p62C) による免疫染色を行い、granular/fuzzy astrocyte (GFA) と tufted astrocyte (TA) の染色性と量の評価を行った。

4. 研究成果

AGD stage I では被殻と尾状核の GFA は AT8, AT100, AT180, PHF-1, A1z-50 で染色され他の抗体では染色されなかった。GFA の数は被殻が最も多く、尾状核、前頭葉皮質がそれに次いだ。AGD stage II では、尾状核で GFA を染める抗体の種類は変わらなかったが、被殻では RD4 (4R タウ特異抗体) 陽性の GFA が少数出現していた。AGD stage III の被殻、尾状核では更に他の抗タウ抗体 (AT270, MC-1, T46) でも染色される GFA が急激に増加し、RD4 陽性の GFA も増加した。また p62 抗体、抗ユビキチン抗体でも染色される GFA が出現していた。PSP の GFA は AGD stage III の GFA と同様の染色パターンであったが、染色される GFA の個数は PSP の方が多かった。なお前

頭葉皮質では AGD stage III の症例で RD3 陽性の GFA が観察され、これはアルツハイマー病理合併の影響と考えられた。TA は尾状核と被殻で同様の染色パターンを示したが、GFA より数は少なかった。以上から、AGD および PSP の tufted astrocytes においては連続的にタウのリン酸化が進行し、タウオリゴマーが形成され、蛋白分解のためのユビキチン-プロテアソーム系とマクロオートファジー-リソソーム系が関与し始めることが推測された。

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 13 件)

1. Yokota O, Miki T, Ikeda C, Nagao S, Takenoshita S, Ishizu H, Haraguchi T, Kuroda S, Terada S, Yamada N. Neuropathological comorbidity associated with argyrophilic grain disease. *Neuropathology*. 2018 Feb;38(1):82-97. 査読有. doi: 10.1111/neup.12429. Epub 2017 Sep 14.
2. Ikeda C, Yokota O, Miki T, Takenoshita S, Ishizu H, Mori Y, Yamazaki K, Ozaki Y, Ueno S, Ishihara T, Hasegawa M, Terada S, Yamada N. Pick's disease with neuronal four-repeat tau accumulation in the basal ganglia, brain stem nuclei, and cerebellum. *Neuropathology*. 2017; 37(6), 544-559. 査読有. DOI: 10.1111/neup.12394
3. Miki T, Yokota O, Ishizu H, Kuroda S, Oshima E, Terada S, Yamada N. Behavioral variant of frontotemporal dementia: fundamental clinical issues associated with the prediction of pathological bases. *Neuropathology*. 2016 Aug;36(4):388-404. 査読有. doi: 10.1111/neup.12290. Epub 2016 Mar 11.
4. 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 Apr 4;4:36. 査読有. doi: 10.1186/s40478-016-0304-9.
5. Ikeda C, Yokota O, Nagao S, Ishizu H, Oshima E, Hasegawa S, Okahisa Y, Terada S, Yamada N. The relationship between development of neuronal and astrocytic tau pathologies in subcortical nuclei and progression of

argyrophilic grain disease. Brain Pathol. 2016 Jul;26(4):488-505. 査読有. doi: 10.1111/bpa.12319. Epub 2015 Nov 9.

〔学会発表〕(計 21 件)

1. 三木知子, 横田修, 寺田整司, 原口俊, 石津秀樹, 黒田重利, 山田了士. 幻覚妄想状態で初発したアルツハイマー病: 軽度の嗜銀顆粒病と進行性核上性麻痺病理を合併した一例. 第 32 回日本老年精神医学会, ウィンクあいち, 名古屋市. 2017.06.14-16
2. 三木知子, 横田修, 石津秀樹, 黒田重利, 寺田整司, 山田了士. 嗜銀顆粒病と双極性障害: 姉弟例におけるタウ病理の検討. 第 58 回日本神経病理学会総会, 学術総合センター, 一橋講堂, 千代田区. 2017.06.01-03
3. 高田忠幸, 原口俊, 横田修, 鎌田正紀, 出口一志, 村山繁雄. FUS/TLS 遺伝子変異(R521S)を認めた筋萎縮性側索硬化症の親子剖検例の病理学的評価. 第 58 回日本神経病理学会総会, 学術総合センター, 一橋講堂, 千代田区. 2017.06.01-03
4. Aiba I, Shimohata T, Murayama S, Hasegawa K, Iwasaki Y, Yokota O, Sakai M, Yabe I, Takigawa H, Yokota T, Sugaya K, Ikeuchi T, Hasegawa M, Yoshida M, Komori T, Wakabayashi K, Saito Y, Tokumaru AM, Sakurai K, Nakashima K. Clinical features and natural history of pathologically confirmed corticobasal degeneration -Japanese validation study of CBD -. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto International Conference Center, Kyoto, 2017.09.16-21
5. Aiba I, Shimohata T, Murayama S, Hasegawa K, Iwasaki Y, Yokota O, Sakai M, Yabe I, Takigawa H, Yokota T, Sugaya K, Ikeuchi T, Hasegawa M, Yoshida M, Komori T, Wakabayashi K, Saito Y, Tokumaru AM, Sakurai K, Nakashima K, J-VAC study group. Clinical features and natural history of pathologically confirmed corticobasal degeneration -Japanese validation study of CBD (J-VAC study). Cure PSP 2017 International Research Symposium. San Francisco. 2017.10.26-27
6. 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. 脱抑制, 意味記憶障害, 固縮, 半側無視を呈し FTLD-TDP と PSP を有した一例. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 石川県立音楽堂・ANA クラウンプラザホテル金沢, 金沢. 2017.11.24-26
7. 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. bvFTD で 10 年間経過し終末期にのみ運動障害を認めた PSP の一剖検例. 第 45 回臨床神経病理懇話会, 鳥取大学医学部記念講堂, 米子. 2017.11.5
8. 横田修, 寺田整司, 山田了士. 認知症疾患の経過と胃瘻. 第 58 回中国・四国精神神経学会, 第 41 回中国・四国精神保健学会, シンポジウム: 認知症の診療と支援. 徳島市, あわぎんホール. 2017.11.24
9. 三木知子, 横田修, 原口俊, 田邊康之, 石津秀樹, 黒田重利, 大島悦子, 寺田整司, 山田了士. 嗜銀顆粒病と進行性核上性麻痺の tufted astrocytes とガリアス陰性タウ陽性 tufted astrocyte 様グリア病変の免疫組織化学的検討. 第 57 回日本神経病理学会総会, ホテルニューキャッスル, 弘前市. 2016.06.01-02
10. 三木知子, 横田修, 石津秀樹, 黒田重利, 大島悦子, 寺田整司, 山田了士. 家族歴を有する双極性障害症例における嗜銀顆粒病. 第 31 回日本老年精神医学会, 金沢歌劇座, 金沢. 2016.06.23
11. 横田修. 精神科の神経病理. 第 57 回日本神経病理学会, ランチョンセミナー, ホテルニューキャッスル, 弘前市. 2016.06.01
12. 横田修. 精神科における 4 リピートタウオパチー. 第 31 回日本老年精神医学会, 教育講演, 金沢歌劇座, 金沢. 2016.06.23
13. 横田修. 病理から考える bvFTD と SD の症候把握と対応の実際. 第 34 回日本神経治療学会, ランチョンセミナー, 米子コンベンションセンター. 2016.11.04
14. 池田智香子, 横田修, 石津秀樹, 大島悦子, 長尾茂人, 寺田整司, 森 蓉子, 長谷川成人, 山田了士. 多数の RD4 陽性 RD3 陰性神経細胞内封入体を基底核・脳幹・小脳に伴った Pick 小体を有する Pick 病の一剖検例. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会, 九州大学医学部百年講堂(福岡市東区). 2015.06.03-05
15. 三木知子, 横田修, 三宅俊明, 藤川顕吾, 石津秀樹, 黒田重利, 大島悦子, 寺田整司, 森蓉子, 上野修一, 佐々木健. 自発性低下が目立ち脱抑制を欠いたタウ遺伝子変異(P301L)を有する前頭側頭型認知症の 1 剖検例. 第 30 回日本老年精神医学会, パシフィコ横浜(横浜市西区). 2015.06.13-14
16. 三木知子, 横田修, 藤川顕吾, 原口俊, 石津秀樹, 黒田重利, 大島悦子, 寺田整司, 佐々木健, 山田了士. 嗜銀顆粒病, 軽度の進行性核上性麻痺病理, Type A TDP-43 病理を有した筋萎縮性側索硬化症の一剖検例. 第 6 回日本神経病理学会中四国地方会, 香川大学医学部(香川県木田郡三木町). 2015.11.08
17. 横田修. FTD からみた認知症の臨床診断と病理診断の乖離. 第 56 回日本神経病理学会 シンポジウム: 臨床診断と神経病

理診断の乖離例をふりかえる，九州大学
医学部百年講堂(福岡市東区).

2015.06.03-05

18. 横田修. FTLD の臨床経過. 第 3 回認知症
研修会 in 米子, 米子コンベンションセ
ンター(米子市). 2015.06.06
19. 横田修. 認知症の行動障害: 治療とケア
の基本について. 第 5 回日本認知症予防
学会学術集会, イブニングセミナー, 神
戸国際会議場(神戸市中央区).
2015.09.26
20. 横田修. CBD, PSP の臨床像 - 精神科の立
場から. 第 34 回日本認知症学会学術集
会 シンポジウム: PSP・CBD 研究の進歩,
リンクステーションホール青森(青森市).
2015.10.02-04
21. 横田修. 認知症の治療 - 基本につい
て -. 第 56 回中国・四国精神神経学
会・第 39 回中国四国精神保健学会, 倉敷
芸文館(倉敷市). 2015.11.12

〔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

横田 修 (YOKOTA, Osamu)

岡山大学医学部・客員研究員

研究者番号: 6 0 3 7 9 7 3 2

(2) 研究分担者

寺田 整司 (TERADA, Seishi)

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・准教
授

研究者番号: 2 0 3 3 2 7 9 4