

令和元年6月18日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19297

研究課題名(和文) 嗅覚系の神経病理学的所見に基づいた高齢者の不慮の事故死における認知機能評価

研究課題名(英文) Evaluation of cognitive function of elderly persons who suffered fatal accidents based on neurodegenerative pathology in the olfactory system

研究代表者

古宮 淳一 (FURUMIYA, Junichi)

高知大学・教育研究部医療学系連携医学部門・教授

研究者番号：60363280

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者の法医学的検例を対象に嗅覚系(嗅球、前嗅核、梨状葉、扁桃核、嗅内野)および海馬の神経病理学的検査(HE染色、ガリアスブラーク染色、タウ蛋白抗体、抗リン酸化- α -シヌクレイン抗体を用いた免疫染色)に基づく認知機能評価について検討した。認知症患者における嗅球辺縁部、前嗅核および嗅内野の各スコアは非認知症患者よりも有意に高値であった。今後も検討が必要であるが、嗅覚系の神経病理学的検査に基づく認知機能評価は法医学的検例において有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者の不慮の死亡事故における日々の法医学鑑定業務では、生前の認知機能障害程度やそれが死亡事故に及ぼす影響について問題となることがある。しかし、生前の認知機能に問題がないという高齢者の不慮の死亡事故の場合、死後における神経病理学的認知機能の評価方法やその法医学的意義について、これまでほとんど検証されてこなかった。本研究では、嗅覚系の神経病理学的検査手法を用いた高齢者の不慮の死亡事故における認知機能評価の有用性について検討することから社会的に意義深いと考える。

研究成果の概要(英文)：We examined neurodegeneration in the olfactory system of elderly persons by evaluating Gallyas-Braak score and the expression of tau- and alpha-synuclein immunoreactivity in forensic autopsy cases. As a result, those who had dementia showed significantly higher tau- and Gallyas-Braak scores in the anterior olfactory nucleus, peripheral olfactory bulb and the entorhinal cortex. Our results suggested that the neuropathological examination in the olfactory system was useful for evaluating cognitive function of elderly persons who suffered fatal accidents.

研究分野：法医学病理学

キーワード：認知症高齢者 嗅覚 法医学 不慮の死亡事故 神経病理学

1. 研究開始当初の背景

法医学解剖では、しばしば高齢者の不慮の事故死（家屋火災死亡事故、屋外徘徊死亡事故や転倒・転落による死亡事故など）に遭遇する。そのような事例では、死因のみならず事故に至る原因や誘因を判断することが求められる。一般的に、高齢者における不慮の死亡事故の危険因子として、高齢者特有の認知機能の低下や障害が知られている。実際の法医学解剖では、生前における認知機能の低下や障害が他覚的にあまり認知されていない事例や、解剖後に実施される通常の法医学病理学的検査（神経病理学的検査）で異常を指摘されなかったものの、認知機能の障害が不慮の死亡事故の主な原因と疑われる事例を経験する。このような事例の認知機能に対する神経病理学的検査に基づいた法医学病理診断学的検討は見当たらない。

2. 研究の目的

高齢者の不慮の死亡事故における日々の法医学鑑定業務では、生前の認知機能障害程度やそれが死亡事故に及ぼす影響について問題となることがある。しかし、生前の認知機能に問題がないという高齢者の不慮の死亡事故の場合、死後における神経病理学的認知機能の評価方法やその意義について、これまでほとんど検証されてこなかった。本研究では、嗅覚系の神経病理学的検査手法を用いた高齢者の不慮の死亡事故における認知機能評価の法医学的意義について明らかにしたい。

3. 研究の方法

高齢者（65歳以上）の不慮の死亡事故（家屋火災死亡、徘徊死亡事故、転倒・転落死亡事故など）における嗅覚系（嗅球、前嗅核、梨状葉、扁桃核、嗅内野）および海馬の神経病理学的検査に基づく認知機能評価を行う。具体的には、HE染色、ガリアスブラック染色、タウ蛋白抗体、抗リン酸化 - シヌクレイン抗体を用いた免疫染色を行い、個々の剖検例において各脳部位におけるそれぞれの染色結果を数値化して評価する。その上で、1) 不慮の死亡事故群とそうでない死亡群との間で、嗅覚系の神経病理学的検査に基づいた認知機能の評価に有意差があるか否か、2) 嗅覚系の中でもどの部位が最も不慮の死亡事故と関連するか、3) 不慮の死亡事故と最も相関性のよい嗅覚系の染色方法はどれか、について検討する。

4. 研究成果

本研究対象は45例（男性21例、女性24例、平均年齢78.3歳）となった。死亡原因の内訳は病死6例を含む不慮の死亡ではない死亡群18例（非不慮群）、不慮の外因死23例（不慮群）、不慮か否か不詳4例（不詳群）であった。不慮の外因の内訳は交通事故死2例、転倒・転落5例、溺水10例、火災3例、窒息6例、その他2例であった。

(1) 各染色方法の検討

20%ホルマリン固定液で十分に固定された脳を試料とし切片を作製した。梨状葉（一次嗅覚野レベル）、扁桃核（前交連レベル）、嗅内野（外側膝状体レベル）および海馬（外側膝状体レベル）は前頭断面、嗅球および前嗅核は矢状断面の切片を作製した。一次抗体の抗リン酸化 - シヌクレイン抗体（pSyn#64、Wako）および抗タウ蛋白抗体（AT8、Innogenetics）を用いた免疫染色はニチレイの自動免疫染色装置であるヒストステイナー36Aシステムで行った。抗リン酸化 - シヌクレイン抗体は1000倍および抗タウ蛋白抗体は200倍希釈して染色に用い、室温で60分間反応させた。二次抗体を30分反応させたのち、DABで発色させ、ヘマトキシレンで対比染色を行った。HE染色およびガリアスブラック染色は定法に従って行った。切片の厚さはHE染色では3 μm、ガリアスブラック染色および免疫染色では6 μmとした。各染色の発色程度は既報に基づき免疫染色では0から4の5段階、ガリアスブラック染色では0から3の4段階でスコア化した。

(2) 嗅球および前嗅核における検討

全45例のうち15例を対象として、嗅球および前嗅核について免疫染色による検討を行った。左と右の前嗅核におけるタウスコアに有意な正の相関が認められ、また、左と右の前嗅核における - シヌクレインスコアにも有意な正の相関が認められた。しかしながら、左嗅球と右嗅球の間における各染色スコアに正の相関は認められなかった。 - シヌクレインスコアの平均値は嗅球では2.1、前嗅核では0.7であり、有意差があった。また、前嗅核ではタウスコアの平均値（2.0）と - シヌクレインスコアの平均値（0.7）の間に有意差が生じていた。認知症における各免疫染色のスコアは認知症でない症例のスコアよりも高い傾向を示した。嗅球に比して前嗅核における各免疫染色のスコアが高いことは、死者が認知症であった否かを推測する因子の一つとして有用である可能性がある。

(3) 認知機能評価

全 45 例を対象として各部位におけるタウスコア (Tスコア) およびガリウスブラークスコア (GBスコア) を評価した。その結果、Tスコアでは左嗅球辺縁部 1.2 ± 0.8 (n=38)、左前嗅核 1.8 ± 1.4 (n=38)、右嗅球辺縁部 1.3 ± 0.9 (n=41)、右前嗅核 1.7 ± 1.4 (n=41)、左梨状葉 2.5 ± 1.5 (n=39)、左扁桃核 2.7 ± 1.4 (n=44)、左嗅内野 3.3 ± 1.1 (n=42)、左海馬 2.6 ± 1.5 (n=42) と左嗅内野で最も高く、左嗅球辺縁部で最も低かった。GBスコアでは左嗅球辺縁部 0.8 ± 0.5 (n=38)、左前嗅核 1.0 ± 0.7 (n=38)、右嗅球辺縁部 0.7 ± 0.5 (n=41)、右前嗅核 0.8 ± 0.8 (n=41)、左梨状葉 1.5 ± 1.0 (n=39)、左扁桃核 1.4 ± 1.0 (n=44)、左嗅内野 1.7 ± 0.9 (n=42)、左海馬 1.2 ± 1.1 (n=42) と左嗅内野で最も高く、右嗅球辺縁部で最も低かった。TスコアとGBスコアは比較的相関していた。

(4) 死亡原因別の認知機能評価

非不慮群 18 例における Tスコアは、左嗅球辺縁部 1.2 ± 0.8 (n=13)、左前嗅核 2.1 ± 1.4 (n=13)、右嗅球辺縁部 1.2 ± 0.8 (n=17)、右前嗅核 1.5 ± 1.2 (n=17)、左梨状葉 2.7 ± 1.4 (n=15)、左扁桃核 2.8 ± 1.4 (n=17)、左嗅内野 3.2 ± 1.2 (n=17)、左海馬 2.4 ± 1.5 (n=16) と左嗅内野で最も高く、左右の嗅球辺縁部で最も低かった。また、GBスコアは、左嗅球辺縁部 0.8 ± 0.4 (n=13)、左前嗅核 0.9 ± 0.8 (n=13)、右嗅球辺縁部 0.8 ± 0.4 (n=17)、右前嗅核 0.8 ± 0.8 (n=17)、左梨状葉 1.6 ± 0.9 (n=15)、左扁桃核 1.4 ± 1.1 (n=17)、左嗅内野 1.7 ± 0.8 (n=17)、左海馬 1.0 ± 1.1 (n=16) と左嗅内野で最も高く、左右の嗅球辺縁部や右前嗅核で最も低かった。

不慮群 23 例における Tスコアは、左嗅球辺縁部 1.1 ± 0.8 (n=21)、左前嗅核 1.4 ± 1.2 (n=21)、右嗅球辺縁部 1.3 ± 1.0 (n=20)、右前嗅核 1.7 ± 1.5 (n=20)、左梨状葉 2.2 ± 1.5 (n=20)、左扁桃核 2.5 ± 1.5 (n=23)、左嗅内野 3.2 ± 1.2 (n=21)、左海馬 2.7 ± 1.5 (n=22) と左嗅内野で最も高く、左嗅球辺縁部で最も低かった。また、GBスコアは、左嗅球辺縁部 0.7 ± 0.6 (n=21)、左前嗅核 0.9 ± 0.7 (n=21)、右嗅球辺縁部 0.5 ± 0.6 (n=20)、右前嗅核 0.7 ± 0.8 (n=20)、左梨状葉 1.3 ± 1.0 (n=20)、左扁桃核 1.3 ± 1.0 (n=23)、左嗅内野 1.6 ± 0.9 (n=21)、左海馬 1.2 ± 1.1 (n=22) と左嗅内野で最も高く、右嗅球辺縁部で最も低かった。

(5) 認知症との関係

全 45 例を死亡前に認知症と診断されていた 9 例 (認知症群) と死亡前に認知症と診断されていなかった 36 例 (非認知症群) との 2 つに分類し、両群における各スコアを比較した。その結果、認知症群の Tスコアは、左嗅球辺縁部 1.3 ± 0.9 (n=9)、左前嗅核 2.7 ± 1.5 (n=9)、右嗅球辺縁部 1.8 ± 0.8 (n=9)、右前嗅核 2.4 ± 1.5 (n=9)、左梨状葉 2.7 ± 1.6 (n=7)、左扁桃核 3.3 ± 1.0 (n=9)、左嗅内野 3.8 ± 0.4 (n=9)、左海馬 2.8 ± 1.5 (n=8) であった。非認知症群の Tスコアは、左嗅球辺縁部 1.2 ± 0.8 (n=29)、左前嗅核 1.6 ± 1.2 (n=29)、右嗅球辺縁部 1.1 ± 0.8 (n=32)、右前嗅核 1.5 ± 1.3 (n=32)、左梨状葉 2.5 ± 1.5 (n=32)、左扁桃核 2.6 ± 1.5 (n=35)、左嗅内野 3.1 ± 1.2 (n=33)、左海馬 2.6 ± 1.5 (n=34) であった。両群間で統計的有意差を認めた脳部位は左嗅内野と左前嗅核であった。

また、認知症群の GBスコアは、左嗅球辺縁部 0.9 ± 0.3 (n=9)、左前嗅核 1.4 ± 0.7 (n=9)、右嗅球辺縁部 1.0 ± 0.5 (n=9)、右前嗅核 1.2 ± 1.0 (n=9)、左梨状葉 2.1 ± 1.2 (n=7)、左扁桃核 2.0 ± 1.1 (n=9)、左嗅内野 2.2 ± 1.1 (n=9)、左海馬 1.9 ± 1.4 (n=8) であった。非認知症群の GBスコアは、左嗅球辺縁部 0.7 ± 0.6 (n=29)、左前嗅核 0.8 ± 0.7 (n=29)、右嗅球辺縁部 0.6 ± 0.5 (n=32)、右前嗅核 0.7 ± 0.7 (n=32)、左梨状葉 1.4 ± 0.9 (n=32)、左扁桃核 1.3 ± 1.0 (n=35)、左嗅内野 1.6 ± 0.8 (n=33)、左海馬 1.1 ± 1.0 (n=34) であった。両群間で統計的有意差を認めた脳部位は左前嗅核と右嗅球辺縁部であった。

(6) 考察

嗅覚系の神経病理学的変性所見に基づく認知機能評価は法医剖検例において有用である可能性が示唆され、特に認知症患者における嗅球辺縁部、前嗅核および嗅内野の各スコアは非認知症患者よりも有意に高値であった。不慮群と非不慮群との間で Tスコアおよび GBスコアに明らかな差はなかったが、-シヌクレインスコアを用いた検討や症例数を蓄積して今後更に検討する必要がある。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

J Furumiya, H Nishimura, A Nakanishi. A preliminary immunohistochemical study of

neurodegenerative pathology in the olfactory bulb of elderly persons who suffered fatal accidents. 24th International Academy of Legal Medicine, 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