

平成22年 6月16日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19790827

研究課題名（和文） 前頭側頭型認知症の臨床病理学的研究

研究課題名（英文） Clinical and neuropathological studies of frontotemporal dementia

研究代表者

勝瀬 大海 (KATSUSE OMI)

横浜市立大学附属病院精神科・助教

研究者番号：40420674

研究成果の概要（和文）：前頭側頭型認知症（FTD）は臨床病理学的に多様な疾患群である。FTD の多数例での臨床症状を後方視的に検討した結果、初発症状として自発性の低下や語義失語がみられることが多いことが分かった。また、FTD に類似した症状を呈したいくつかの自己免疫疾患の症例について臨床報告を行った。さらに、神経病理学的検討で語義失語を呈した症例を検討した結果、その責任病巣が側頭極であることを示した。

研究成果の概要（英文）：Frontotemporal dementia (FTD) is clinically and neuropathologically heterogeneous disorder. We retrospectively investigated early symptoms of cases with FTD. The results revealed that apathy or semantic aphasia is common among initial symptoms of FTD. We also reported some cases with autoimmune disease mimicking FTD. Neuropathological study of FTD revealed that degeneration of the temporal pole is most likely to participate in the pathomechanism of semantic aphasia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,300,000	0	1,300,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	540,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：前頭側頭型認知症、語義失語、神経病理、TDP-43

1. 研究開始当初の背景

前頭側頭型認知症（Frontotemporal dementia: FTD）は様々な精神症状や問題行動を呈することが多く、精神医療の介入が最も必要な認知症疾患である。しかし、臨床症状は多様で診断は困難な場合も多い。また、

病因や病態機序も多様で不明な点が多いため、十分な治療法も確立していない。近年、FTD の主構成成分の1つとしてTAD-DNA-binding protein 43 (TDP-43)が明らかにされた (Science, 2006) ことを受けて、FTD の病理学的背景の解明が急務となっ

ているのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では臨床診断の正確性の向上と TDP-43 を含めた病態機所に結びつく病理学的検討を行なっていくことを目的とする。

3. 研究の方法

臨床的研究は横浜市立大学附属病院もしくは横浜舞岡病院に通院中の FTD の診断基準に当てはまる 23 例を対象として検討した。これらの対象について診療録を後方視的に検討し、初発症状とその後の主な症状についてまとめた。臨床症状は①自発性低下（無為など）②脱抑制（反社会的行為・過食など）③常同行為（徘徊など）④感情の障害⑤言語機能障害（語義失語）に分類し症状の経過などを評価した。神経病理学的検討は順天堂東京江東高齢者医療センターとの共同研究で横浜市立大学医学部精神医学教室に保存されている剖検脳について Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) の診断基準を満たし、TDP-43 陽性構造物が優位にみられる 10 例を対象として行った。これらの対象について過去の臨床経過で早期の主症状として語義失語がみられる 5 例とみられない 5 例の 2 群に分け病理学的所見を比較した。まず、すべての剖検脳から薄切切片を作成し、一般染色・特殊染色を行った。さらに、ユビキチン免疫染色、TDP-43 免疫染色、 α シヌクレイン免疫染色、タウ免疫染色、 β アミロイド免疫染色を行った。また、すべての対象の脳の様々な領域について神経細胞脱落、ユビキチン陽性神経細胞内封入体、ユビキチン陽性神経突起を半定量的に評価し、両群の比較を行った。

4. 研究成果

臨床的研究では FTD 23 例の初期症状を検討した結果、初発症状として自発性低下 (39%) が最も多く、次いで言語機能障害（語義失語）(26%)、感情の障害 (22%) であった。一方、FTD に特異的な脱抑制や常同行為が初発症状であった例は比較的少なかった（約 13%）。その後の主症状と併せると自発性低下で始まり次に脱抑制がみられる群と言語機能障害で始まり次に常同行為がみられる群が多かった。その他、抑うつなどの感情の障害で始まる群はその症状が長期間（平均 5.5 年）遷延した後に脱抑制や常同行為などの特徴的な症状が出現していることも注目すべき点であった。

また、FTD に類似した症状を呈したいくつかの自己免疫疾患などの症例について学会報告や論文発表を行った。

神経病理学検討の結果では語義失語がみられる FTD 群はみられない群と比べ側頭極

で神経細胞脱落の程度が強いが、ユビキチン陽性神経細胞内封入体やユビキチン陽性神経突起は両群間の相違は認められなかった。このことから語義失語の責任病巣は側頭極であることと、ユビキチン陽性構造物の出現と神経細胞脱落は関連が無いことが明らかになった。

その他、FTD に関連した神経病理学的研究を行った。順天堂東京江東高齢者医療センターと共同で、FTD の主構成成分の 1 つである TDP-43 がアルツハイマー型認知症やレビー小体型認知症のタウ病変やレビー病変と共存していることも明らかにした。

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 10 件）

① Higashi S, Moore DJ, Yamamoto R, Minegishi M, Sato K, Togo T, Katsuse O, et al. Abnormal localization of leucine-rich repeat kinase 2 to the endosomal-lysosomal compartment in lewy body disease. J Neuropathol Exp Neurol. 査読有, 68, 2009, 994-1005

② Yamamoto R, Iseki E, Higashi S, Murayama N, Minegishi M, Sato K, Hino H, Fujisawa K, Kosaka K, Togo T, Katsuse O, et al. Neuropathological investigation of regions responsible for semantic aphasia in frontotemporal lobar degeneration. Dement Geriatr Cogn Disord. 査読有, 27, 2009, 214-223

③ Yamamoto R, Iseki E, Murayama N, Minegishi M, Marui W, Togo T, Katsuse O, et al. Correlation in Lewy pathology between the claustrum and visual areas in brains of dementia with Lewy bodies. Neuroscience Letter, 査読有, 415, 2007, 219-224

④ 千葉悠平, 勝瀬大海 他. ステロイドパルス療法により認知機能障害が改善した、抗グルタミン酸受容体 ϵ 2 抗体陽性の橋本脳症の 1 例. 精神科治療学. 査読有, 24, 2009, 1405-1410

⑤ 千葉悠平, 勝瀬大海 他. 免疫療法により精神症状の改善を認めた橋本脳症の 1 例. 精神科. 査読有, 15, 2009, 573-577

⑥ Josephs KA, Ahmed Z, Katsuse O, et al. Neuropathologic features of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions with progranulin gene (PGRN) mutations. J Neuropathol Exp Neurol. 査読有, 66, 2007, 142-151

⑦ Suzuki K, Iseki E, Togo T, Yamaguchi

A, Katsuse O, et al. Neuronal and glial accumulation of alpha- and beta-synucleins in human lipidoses. Acta Neuropathol. 査読有, 114, 2007, 481-489

⑧ Higashi S, Iseki E, Yamamoto R, Minegishi M, Hino H, Fujisawa K, Togo T, Katsuse O, et al. Concurrence of TDP-43, tau and alpha-synuclein pathology in brains of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. Brain Research. 査読有, 1184, 2007, 284-294

⑨ Higashi S, Iseki E, Yamamoto R, Minegishi M, Hino H, Fujisawa K, Togo T, Katsuse O, et al. Appearance pattern of TDP-43 in Japanese frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions. Neuroscience Letter. 査読有, 419, 2007, 213-218

⑩内門大丈, 古川良子, 都甲崇, 勝瀬大海, 他. 横浜市総合保健医療センターの認知症診断外来における皮質基底核変性症と進行性核上性麻痺の頻度と臨床的特徴. 老年精神医学雑誌. 査読有, 18, 2007, 639-645

[学会発表] (計 19 件)

①山本京子, 藤城弘樹, 井関栄三, 峰岸通子, 笠貫浩史, 東晋二, 日野博昭, 藤澤浩四朗, 小阪憲司, 都甲崇, 勝瀬大海他. レビー小体型認知症の病理診断基準の妥当性の検討. 第 50 回日本神経病理学会. 2009, 6, 高松

②笠貫浩史, 東晋二, 山本涼子, 峰岸通子, 都甲崇, 勝瀬大海他. レビー小体型認知症剖検脳におけるオートファジー・リソソーム系の発現. 第 50 回日本神経病理学会. 2009, 6, 高松

③青木直哉, 土谷邦浩, 都甲崇, 内門大丈, 勝瀬大海他: 那須 H a k o l a 病における灰白質病変の検討. 第 50 回日本神経病理学会. 2009, 6, 高松

④千葉悠平, 勝瀬大海他. 抗グルタミン酸受容体抗体と抗 α エノラーゼ N 末端抗体陽性の橋本脳症の一例. 第 105 回日本精神神経学会. 2009, 8, 神戸

⑤千葉悠平, 勝瀬大海他. ステロイドパルス療法により認知機能障害が改善した抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体陽性の橋本脳症の一例. 第 158 回神奈川県精神医学会. 2009, 7, 横浜

⑥千葉悠平, 勝瀬大海他. 頭部 MRI、髄液検査で異常所見を認めない慢性進行型神経ベーチェット病の一例. 日本総合病院精神医学会. 2009, 11, 大阪

⑦内門大丈, 新井哲明, 横田 修, 鈴木京子, 長谷川成人, 土谷邦秋, 秋山治彦, 古川良子, 都甲 崇, 勝瀬大海他. Argyrophilic grain disease における TDP-43 陽性病変の検討. 第

49 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2008, 5, 東京

⑧山本涼子, 東 晋二, 井関栄三, 峯岸道子, 日野博昭, 藤澤浩四郎, 都甲 崇, 勝瀬大海他. アルツハイマー病とレビー小体型認知症患者脳内における TDP-43 陽性封入体の出現様式. 第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2008, 5, 東京

⑨東 晋二, 井関栄三, 峯岸道子, Darren Moore, Saskia Biskup, Valina Dawson, Ted Dawson, Piers Emson, 都甲 崇, 勝瀬大海他. シヌクレオパチーとタウオパチーにおける LRRK2 発現の免疫組織化学的検討. 第 49 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2008, 5, 東京

⑩庄司容子, 勝瀬大海他. 長期にわたり多様な精神症状がみられ後に認知症状態となった脳腫黄色腫症の一例. 第 23 回日本老年精神医学会. 2008, 6, 神戸

⑪須田彩子, 横田 修, 内門大丈, 塩崎一昌, 勝瀬大海他. 横浜市認知症高齢者緊急一時入院事業における認知症高齢者の特徴; 介護保険導入の影響についての検討. 第 23 回日本老年精神医学会. 2008, 6, 神戸

⑫千葉悠平, 勝瀬大海他. 抗グルタミン酸受容体抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎の一例. 第 156 回神奈川県精神医学会. 2008, 7, 横浜

⑬千葉悠平, 勝瀬大海他. 抗グルタミン酸受容体抗体陽性自己抗体介在性辺縁系脳炎の 1 例. 第 28 回日本精神科診断学会. 2008, 10, 札幌

⑭勝瀬大海, 他. 片側優位の失行で発症し、パーキンソニズムと記憶障害を呈し、末期に大脳・脳幹萎縮を伴い高度の認知症に至った 67 歳男性例. 第 48 回日本神経病理学会. 2007 年 5 月. 東京

⑮勝瀬大海, 他. うつ病が遷延した後に認知機能障害がみられ剖検で初期の進行性核上性麻痺が疑われた 1 例. 第 48 回日本神経病理学会. 2007 年 5 月. 東京

⑯東 晋二, 井関栄三, 山本涼子, 峯岸道子, 日野博昭, 藤澤浩四郎, 都甲 崇, 勝瀬大海, 他. ユビキチン陽性封入体を有する前頭側頭葉変性症における TDP-43 の発現様式の検討. 第 48 回日本神経病理学会. 2007 年 5 月. 東京

⑰山本涼子, 井関栄三, 村山憲男, 峯岸道子, 東 晋二, 日野博昭, 藤澤浩四郎, 都甲 崇, 勝瀬大海, 他. 前頭側頭葉変性症の責任病巣についての神経病理学的検討. 第 48 回日本神経病理学会. 2007 年 5 月. 東京

⑱Uchikado H, Furukawa Y, Togo T, Katsuse O, et al. Frequency and clinical features of corticobasal degeneration and progressive supranuclear clear palsy in the memory clinic of Yokohama Comprehensive

Care Continuum. International Psychogeriatric Association. 2007,10, Osaka

⑱Shiozaki K, Ikeda E, Katsuse O, et al. Improvement of cerebral blood flow and depressive symptoms after cilostazol administration in a case of Alzheimer's disease. International Psychogeriatric Association. 2007,10, Osaka

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~psychiat/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

()

研究者番号:

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: