

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591292

研究課題名（和文） 認知症に伴う行動障害と精神症状の神経病理学的基盤の解明

研究課題名（英文） Neuropathological study of behavioral and psychological symptoms of dementia

研究代表者

都甲 崇 (TOGO TAKASHI)

横浜市立大学・医学研究科・客員准教授

研究者番号：20381501

研究成果の概要（和文）：

本研究は、認知症に伴う行動障害と精神症状の神経病理学的基盤を解明することを目的とした。とくに本研究では、前頭側頭型認知症などの神経変性疾患の原因蛋白として近年同定された FUS (fused in sarcoma) について、生化学的分析とともにその脳内での分布を調べ、臨床症状との関連を調べた。その結果、FUS は前頭側頭型認知症の原因蛋白の一つであり、同疾患で見られる前頭葉症状の発現に関与していることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We investigated the pathological background of behavioral and psychological symptoms of dementia. In particular, we investigated localization of FUS in human brains. The dendritic localization of FUS and its increase in FTLD-TDP may have some implication for the pathophysiology of neurodegenerative diseases.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：認知症

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病やレビー小体型認知症、前頭側頭型認知症では、記憶障害や見当識障害などの認知障害に加えて、幻覚や妄想、脱抑制などのさまざまな行動障害や精神症状がみられる。しかしながら、認知障害の神経病理学的基盤が徐々に明らかになりつつあるのに対して、行動障害や精神症状の生物学的背景についてはほとんど明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究では、これらの認知症疾患の行動障害や精神症状の神経病理学的基盤について、免疫組織学的手法を用いて明らかにすることを目的とした。

認知症疾患の中でも、とくに前頭側頭型認知症では、激しい行動障害や精神症状がみられることが多い。本研究では、一部の神経変性疾患の原因蛋白として近年同定され注目されている FUS (fused in sarcoma, 日本語訳なし) 蛋白について、生化学的特徴や脳内で

の分布について調べ、前頭側頭型認知症の脳内での発現と臨床症状との関連について調べた。

3. 研究の方法

対象は、横浜市立大学医学部精神医学教室、東京都精神医学総合研究所、東京都立松沢病院に保存されている臨床記録と剖検脳である。

凍結脳を用いたウエスタンブロットによって、FUS の生化学的分析を行った。さらに、アルツハイマー型認知症脳、前頭側頭型認知症の脳内での発現と分布を免疫組織化学を用いて調べ、対照脳との比較を行った。さらに臨床症状との関連を調べた。

4. 研究成果

(1) FUS の免疫化学的特徴

ウエスタンブロットでは、FUS は主に 72kDa の蛋白であると考えられた。また全身の組織における発現を調べたところ、脳のほか、肺、脾臓、睾丸、胸腺での発現が強く認められた。一方、肝臓、心臓、筋、膵臓、腎臓では、やや弱い発現が認められた。

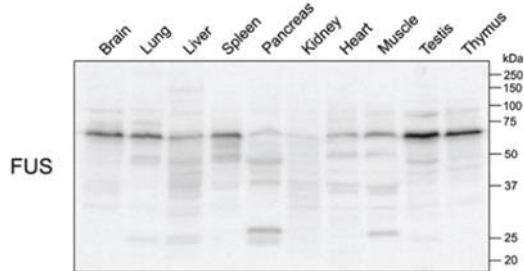


図1 さまざまな臓器における FUS のウエスタンブロット

(2) ヒトのコントロール脳における FUS の局在

免疫組織化学による解析では、FUS は、大脳皮質の神経細胞の核内に認められたが、一部は細胞質にも認められた (図 a, b)。また大脳黒質を中心として、FUS 陽性顆粒は神経網にも認められた (図 c, d)。

大脳皮質では、核内の FUS は、深部の神経細胞層に比べて表層の顆粒細胞層に多く認められた。皮質下では、FUS 陽性顆粒は、グリア細胞の核にはほとんど認められなかった。海馬においては、神経細胞核の FUS 陽性顆粒は、大脳皮質に比べて少なかったが、神経網の陽性顆粒は大脳皮質に比べて多数認められた。一方、海馬傍回における FUS 陽性顆粒の分布は、大脳皮質の分布と同様であった。

尾状核や被殻では、FUS 陽性顆粒はほとんどみられなかった。

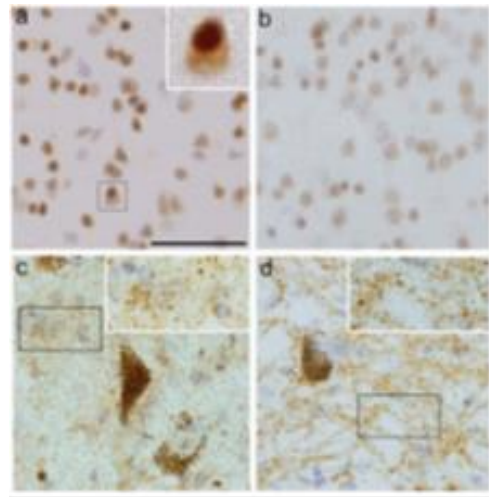


図2 FUS の免疫組織化学

これらの FUS の脳内での分布を定性的に調べたところ、以下のとおりであった。

	核内	神経網
大脳皮質	+++	+
海馬	++	++
歯状回	+++	+
海馬傍回	+++	+
尾状核	+++	+
被殻	+++	+
黒質	+	+++
赤核	+	+++

以上のように、FUS は大脳のそれぞれの領域で、神経細胞の核内と神経網にそれぞれ特徴的なパターンで発現していた。

(3) 前頭側頭型認知症とアルツハイマー型認知症の脳内における FUS の発現

前頭側頭型認知症とアルツハイマー病の脳内において、FUS は、老人斑や神経原線維変化との関連は認められなかった。FUS 陽性顆粒は、前頭側頭型認知症とアルツハイマー型認知症の脳内で増加していたが、特に前頭側頭型認知症の脳内で顕著に増加していた (図 3)。

次に、FUS 陽性顆粒が、シナプスと神経網のいずれにおいて多数発現しているかを確認するために、シナプスのマーカーであるシナプトフィジンの発現と FUS 陽性顆粒の発現を比較した。その結果、FUS 陽性顆粒/シナプトフィジンの比は、前頭側頭型認知症とアルツハイマー型認知症のいずれにおいても、対照群に比べて有意に増加していたが、とくに前頭側頭型認知症での増加が顕著であった (図 4)。すなわち、これらの疾患では、とくに後シナプスにおいて FUS 陽性顆粒が増加しているものと考えられた。

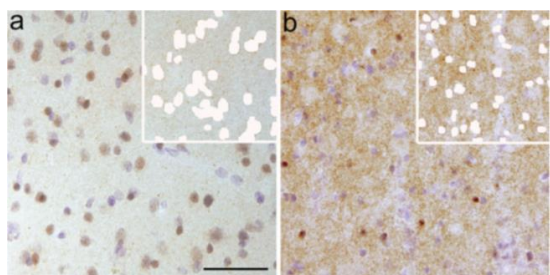


図3 前頭側頭型認知症(a)とアルツハイマー型認知症(b)の脳内における FUS 陽性顆粒

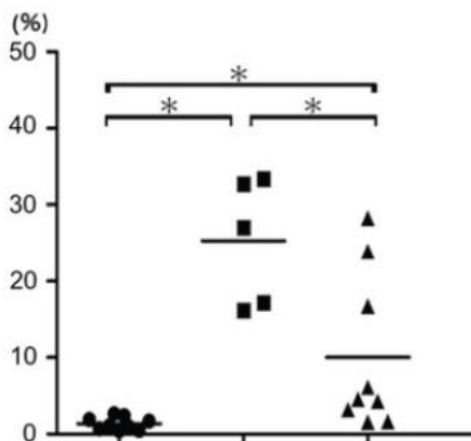


図4 前頭側頭型認知症とアルツハイマー型認知症における FUS 陽性顆粒/シナプトフィジンの比

(4) FUS 陽性顆粒と臨床症状の関連について

アルツハイマー型認知症では、記憶障害を中心とする認知障害が臨床症状の中心である。それに対して、前頭側頭型認知症では、無為、欲動的脱抑制等の人格変化が目立ち、少なくとも発症早期には記憶障害は目立たないことが多い。

前頭側頭型認知症における FUS 陽性顆粒の増加は、認知症疾患の中でも、とくに前頭側頭型認知症におけるこれらの臨床症状の発現に関与している可能性が示唆された。

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7件)

① Aoki N, Higashi S, Kawakami I, Kobayashi Z, Hosokawa M, Katsuse O, Togo T, Hirayasu Y, Akiyama H. Localization of fused in sarcoma (FUS) protein to the post-synaptic density in the brain. *Acta Neuropathol.* 2012 Sep;124(3):383-94. doi: 10.1007/s00401-012-0984-6. 査読有

② Aoki N, Tsuchiya K, Kobayashi Z, Arai T, Togo T, Miyazaki H, Kondo H, Ishizu H, Uchikado H, Katsuse O, Hirayasu Y, Akiyama H. Progressive nonfluent aphasia: a rare clinical subtype of FTLD-TDP in Japan. *Neuropathology.* 2012 Jun;32(3):272-9. doi: 10.1111/j.1440-1789.2011.01253.x. 査読有

③ Kasanuki K, Iseki E, Fujishiro H, Yamamoto R, Higashi S, Minegishi M, Togo T, Katsuse O, Uchikado H, Furukawa Y, Hino H, Kosaka K, Sato K, Arai H.

Neuropathological investigation of the hypometabolic regions on positron emission tomography with [¹⁸F] fluorodeoxyglucose in patients with dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci.* 2012 Mar 15;314(1-2):111-9. doi: 10.1016/j.jns.2011.10.010. 査読有

④ Higashi S, Moore DJ, Minegishi M, Kasanuki K, Fujishiro H, Kabuta T, Togo T, Katsuse O, Uchikado H, Furukawa Y, Hino H, Kosaka K, Sato K, Arai H, Wada K, Iseki E. Localization of MAP1-LC3 in vulnerable neurons and Lewy bodies in brains of patients with dementia with Lewy bodies. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011 Apr;70(4):264-80. doi: 10.1097/NEN.0b013e318211c86a. 査読有

⑤ Aoki N, Tsuchiya K, Togo T, Kobayashi Z, Uchikado H, Katsuse O, Suzuki K, Fujishiro H, Arai T, Iseki E, Anno M, Kosaka K, Akiyama H, Hirayasu Y. Gray matter lesions in Nasu-Hakola disease: a report on three autopsy cases. *Neuropathology.* 2011 Apr;31(2):135-43. doi: 10.1111/j.1440-1789.2010.01152.x. 査読有

⑥ Fujishiro H, Iseki E, Higashi S, Kasanuki K, Murayama N, Togo T, Katsuse O, Uchikado H, Aoki N, Kosaka K, Arai H, Sato K. Distribution of cerebral amyloid deposition and its relevance to clinical phenotype in Lewy body dementia. *Neurosci Lett.* 2010 Dec 3;486(1):19-23. doi: 10.1016/j.neulet.2010.09.036. 査読有

⑦ Higashi S, Iseki E, Minegishi M, Togo T, Kabuta T, Wada K. GIGYF2 is present in endosomal compartments in the mammalian brains and enhances IGF-1-induced ERK1/2 activation. *J Neurochem.* 2010 Oct;115(2):423-37. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06930.x. 査読有

[学会発表] (計6件)

① 笠貫浩史、都甲 崇 : Fahr 病の 2

剖検例：老人性病理を欠く 47 歳家族性石灰化症例とアルツハイマーおよびレビー病理を伴う 80 歳孤発例。第 53 回日本神経病理学会、新潟コンベンションセンター（新潟）、2012 年 6 月 28 日。

② 河上 緒、都甲 崇：進行性失語が前景に立った運動ニューロン疾患を伴う前頭側頭型認知症の二剖検例。第 53 回日本神経病理学会、新潟コンベンションセンター（新潟）、2012 年 6 月 28 日。

③ 笠貫浩史、都甲 崇：レビー小体型認知症脳における 18F-FDG PET の糖代謝低下部位の神経病理学的検討。第 52 回日本神経病理学会、京都テルサ（京都）、2011 年 6 月 2 日。

④ 藤城弘樹、都甲 崇：レビー小体型認知症のアミロイドアンギオパチーに関する神経病理学的検討。第 52 回日本神経病理学会、京都テルサ（京都）、2011 年 6 月 2 日。

⑤ 青木直哉、都甲 崇：ニューロピルに認められる FUS 陽性微細顆粒について。第 52 回日本神経病理学会、京都テルサ（京都）、2011 年 6 月 2 日。

⑥ 青木直哉、都甲 崇：進行性非流暢性失語を呈した TDP-43 陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症の 1 例。第 97 回日本神経病理学会関東地方会、順天堂大学医学部組織実習室（東京）、2010 年 12 月 4 日。

〔図書〕（計 1 件）

① 都甲 崇、内門大丈、勝瀬大海、青木直哉：もの忘れと認知症。みすず書房、1-119 ページ、2010 年

6. 研究組織

(1) 研究代表者

都甲 崇 (TOGO TAKASHI)
横浜市立大学・医学研究科・客員准教授
研究者番号：20381501

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

井関 栄三 (ISEKI EIZO)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号：30203061