

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	田中 英智
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 818 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Globular glial tauopathy: 細胞内タウ陽性構造の形態学的特徴
論文審査委員	主査 教授 五十嵐 博中 副査 准教授 岡本 浩一郎 副査 教授 柿田 明美

博士論文の要旨

【背景と目的】 Globular glial tauopathy (GGT) は 2013 年に疾患概念が提唱された, 新たな 4 リピート タウオパチーである. 組織学的に小球状 (globular) のリン酸化タウ陽性グリア細胞内封入体 (Globular glial inclusions : GGIs) の存在を特徴とし, オリゴデンドロサイトでは Globular oligodendroglial inclusions (GOIs), アストロサイトでは Globular astrocytic inclusions (GAIs) と呼ばれる. GGT は, タウ陽性構造と組織変性の分布によって, 3つのサブタイプに分けられている. それらは臨床症状に対応し, 前頭側頭葉主体の病変分布をとり前頭側頭型認知症を呈する Type I, 運動野と錐体路を主体とし運動ニューロン徴候を呈する Type II, そして Type I と II の複合型である Type III の 3 タイプである. しかし, 未だ症例数も少なく, こうしたサブタイプは確立されたものではない. そこで本研究では, GGT Type II と Type III 複数例を用い, 特に GAIs と神経細胞内封入体 (Neuronal cytoplasmic inclusions: NCIs) に着目し, サブタイプ間の特徴について検討した.

【方法】 5 例の GGT 剖検例 (Type II, n = 2; Type III, n = 3) を対象に, 免疫組織化学, GGIs の定量解析, 共焦点顕微鏡を用いた三次元構造解析, 電子顕微鏡像による超微形態観察, タウのイムノブロット解析を用い, サブタイプ間で比較検討した.

【結果】 GGIs の定量解析では, GAIs の出現量は Type II に比べ Type III で顕著に多かった. 三次元構造解析の結果, Type II の GAIs は, 小型で多数の小球状構造からなり, アストロサイトの突起遠位にまで広がっていた. 一方, Type III の GAIs は粗大な少数の小球状構造が胞体近位部に形成され, 直径も小さい傾向を示した. NCIs では, 3つの特徴的形態: ①Diffuse granular, ②Thick cord-like, ③Round/horseshoe-shaped NCIs を観察した. Thick cord-like NCIs は Type II と III の両方で認め, Round/horseshoe-shaped NCIs は Type III のみに観察された. NCIs の超微形態では, リン酸化タウ抗体で標識される 12~20 nm の tubular structure は両タイプで共通したが, この構造の凝集形態は, Type II ではより密に束状に凝集する点で Type III と異なっていた. タウのイムノブロット解析では, Type II は進行性核上性麻痺に類似のバンドパターンを呈し, 既報の Type III のそれとは異なっていた.

【考察】 GGT において, 病変分布以外のサブタイプの組織学的特徴に関する検討は, 十分ではなかった. 本研究では, GGIs の定量解析により, オリゴデンドロサイトへのタウ蓄積は Type II と III で差を認めない一方, GAIs は Type III で顕著に多いことから, 2つのタイプはアストロサイ

トへの病態が明確に異なることを示した。GAIs の形態も両タイプで異なることが三次元構造解析から新たに示され、サブタイプの判断に有用な可能性がある。病変の軽い領域で主に認める、小型の GAIs の形態も Type 間で異なり、GAIs の形成過程、即ちアストロサイトへのタウの蓄積様式が Type 間で異なる可能性も示唆された。GGT の NCI については、幾つかの症例報告があるのみで、統一的な見識は定まっていない。Thick cord like NCI は他の孤発性タウオパチーでは認めない構造であり、今回観察した Type II と III の両者に存在し、また Type I の既報でも類似の NCI の報告があることから、GGT の神経細胞に共通した新たな特徴の可能性もある。一方、Round/horseshoe-shaped NCI は Type III のみで観察された。小球状のタウ陽性構造からなる GOIs や GAIs に加え、今回指摘した thick cord like NCI という共通性を持つ一方で、アストロサイトへのタウ蓄積のしやすさ、GAIs の形態、Round/horseshoe-shaped NCI の有無といった違いを伴う理由は明らかでない。しかしながら、電子顕微鏡像やタウのイムノブロット解析結果もタイプ間で微妙に異なっており、上記の形態的な違いが蓄積する病的タウ蛋白の単純な量の差ではなく、病的タウ蛋白の立体構造など微妙な性質の違いを反映している可能性がある。

【結論】本研究により示された、GGT に共通する特徴的な神経細胞内封入体の存在、タイプ間で異なるタウ陽性アストロサイトの形態学的所見は、GGT という疾患概念とそのサブタイプの存在を支持するものと考えられた。また、タウ陽性アストロサイトの形態の違いは、GGT に蓄積する病的タウ蛋白の性質がサブタイプごとに異なることを反映している可能性がある。

審査結果の要旨

Globular glial tauopathy (GGT) は 2013 年に疾患概念が提唱された、新たな 4 リポート タウオパチーである。組織学的に小球状のリン酸化タウ陽性グリア細胞内封入体 (Globular glial inclusions : GGIs) の存在を特徴とし、オリゴデンドロサイトでは Globular oligodendroglial inclusions (GOIs)、アストロサイトでは Globular astrocytic inclusions (GAIs) と呼ばれる。GGT は、臨床症状に対応し、前頭側頭葉主体の病変分布をとり前頭側頭型認知症を呈する Type I、運動野と錐体路を主体とし運動ニューロン徴候を呈する Type II、そして Type I と II の複合型である Type III の 3 タイプに分類される。申請者は、GGT Type II と Type III 複数例を用い、特に GAIs と神経細胞内封入体 (Neuronal cytoplasmic inclusions: NCI) に着目し、サブタイプ間の特徴について検討した。

GGIs の定量解析により、オリゴデンドロサイトへのタウ蓄積は Type II と III で差を認めない一方、GAIs は Type III で顕著に多いことから、2つのタイプはアストロサイトへの病態が明確に異なることを示した。GAIs の形態も両タイプで異なることが三次元構造解析から新たに示され、サブタイプの判断に有用な可能性がある。病変の軽い領域で主に認める、小型の GAIs の形態も Type 間で異なり、GAIs の形成過程、即ちアストロサイトへのタウの蓄積様式が Type 間で異なる可能性も示唆された。GGT の NCI については、幾つかの症例報告があるのみで、統一的な見識は定まっていない。Thick cord like NCI は他の孤発性タウオパチーでは認めない構造であり、今回観察した Type II と III の両者に存在し、また Type I の既報でも類似の NCI の報告があることから、GGT の神経細胞に共通した新たな特徴の可能性もある。

本研究により示された、GGT に共通する特徴的な神経細胞内封入体の存在、タイプ間で異なるタウ陽性アストロサイトの形態学的所見は、GGT という疾患概念とそのサブタイプの存在を支持

するものと考えられた。また、タウ陽性アストロサイトの形態の違いは、GGTに蓄積する病的タウ蛋白の性質がサブタイプごとに異なることを反映している可能性がある。本研究は新しい疾患概念である GGT の病理所見からの疾患分類を確立させたものであり、今後の研究・臨床に寄与すること大である。よって博士研究として妥当であると認めた。