

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	竹島 明
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 851 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	大脳皮質症状を呈する進行性核上性麻痺の臨床病理学的特徴
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 小野寺 理

博士論文の要旨

【背景と目的】進行性核上性麻痺 (Progressive supranuclear palsy、以下 PSP) は姿勢反射障害、眼球運動異常、体軸性筋強剛、構音障害などを主要徴候とする神経変性疾患であり、病理学的に異常リン酸化タウが蓄積する 4 リピートタウオパチーとして定義される。PSP では、上記の主要徴候を呈する定型的な PSP、すなわち PSP-Richardson's syndrome (PSP-RS) に加え、姿勢反射障害、眼球運動異常は目立たず、大脳皮質症状が前景に立つ臨床亜型が存在することが明らかにされた。本研究の目的は、言語障害や遂行機能障害などの大脳皮質症状 (cerebral cortical signs) を病初期からの主徴候とする PSP について、定量的な手法によりそのタウ病理像を詳細に解析し、特に左右差に注目してタウ病理と臨床症状・画像所見との関連性を明らかにすることである。

【方法】2017 年に Movement Disorder Society (MDS) が提唱した PSP 診断基準 (以下 MDS-PSP 診断基準) をもとに、以下の如く PSP-cerebral cortical signs (PSP-CC) と PSP-RS の 2 群を定義した。MDS-PSP 診断基準で probable PSP-RS を規定する眼球運動異常、姿勢保持障害に先行して、同基準に含まれる大脳皮質症状を呈した症例を PSP-CC 群とした。一方 PSP-RS 群は probable PSP-RS を満たし、かつ大脳皮質症状が認められないか、認められる場合も眼球運動異常と姿勢保持障害に後続して出現した症例とした。PSP-CC 群の 8 例と、死亡時年齢・罹病期間の一致した PSP-RS 群の 7 例において、中前頭回皮質、一次運動野皮質、一次感覚野皮質、上頭頂小葉皮質、上側頭回皮質、被殻、淡蒼球、視床下核、上丘、橋核、下オリーブ核、小脳歯状核のパラフィン包埋切片を作製した。切片をリン酸化タウ抗体で免疫染色し、写真撮影した後、画像解析ソフトウェアを用いて神経細胞およびグリア細胞のタウ陽性構造を一括して定量化した。まず各領域のタウ蓄積量を両群間で比較した。さらに PSP-RS 群では下オリーブ核において、PSP-CC 群では下オリーブ核を含めた上記領域において、可能なかぎり両側でタウ蓄積量を定量化した。タウ蓄積量が多い側の値を少ない側の値で除した比が 1.5 以上の時に左右差ありと定義し、この左右差と臨床症状・画像所見の左右差を対比した。

【結果】タウ蓄積量は、一次運動野皮質、一次感覚野皮質、上頭頂小葉皮質において PSP-CC 群で PSP-RS 群より有意に多かった。タウ蓄積量の左右差は、下オリーブ核では PSP-RS 群の 7 例中 1 例、PSP-CC 群では 8 例中 6 例と後者で高頻度に認められた。PSP-CC 群では下オリーブ核以外の領域でも左右差が認められ、かつ大脳皮質・基底核・脳幹にわたって一側性に偏る傾向を認めた。タウ蓄積量の左右への偏りと臨床症状には関連性があり、失語を認めた症例では左側に偏

り、また他人の手徴候は対側上頭頂小葉皮質への、パーキンソニズムは対側被殻・淡蒼球へのタウ蓄積偏倚と関連していた。また、タウ蓄積量の偏りの側方性は、画像での脳萎縮や脳血流低下の強い側に一致していた。

【考察】大脳皮質症状を病初期からの主徴候とする PSP では、定型的 PSP と比較し大脳皮質のタウ蓄積量が有意に多く、また大脳皮質・基底核・脳幹にわたり左右のどちらかの側にタウ蓄積が偏ることが明らかにされた。このタウ蓄積の左右への偏りと、臨床症状・画像所見の左右差には対応関係が認められたことから、大脳皮質症状が前景に立つ PSP 臨床亜型における臨床症状や画像所見の左右差はタウ蓄積の左右差に由来する可能性が示唆された。近年、神経変性疾患では、疾患蛋白質の凝集体が神経軸索に沿った移動や細胞間の移動を繰り返して病変が進展する蛋白質伝播仮説が提唱されている。PSP-CC 群では、臨床症状と大脳皮質における豊富なタウ蓄積から、初期病変は一側の大脳皮質に形成されると予想される。その後、タウ凝集体が解剖学的線維連絡に沿って同側の基底核や脳幹に下降する病変の進展とともに、左右差が顕著になる可能性が示唆された。今後のさらなる臨床病理学的知見の集積により、大脳皮質症状を病初期からの主徴候とする PSP と定型的 PSP における解剖学的脆弱性の違いをきたす機序、病変進展機序の違いが明らかになることが期待される。

審査結果の要旨

申請者は言語障害や遂行機能障害などの大脳皮質症状 (cerebral cortical signs) を病初期からの主徴候とする PSP、すなわち PSP-cerebral cortical signs (PSP-CC) について、定量的な手法によりそのタウ病理像を詳細に解析し、特に左右差に注目してタウ病理と臨床症状・画像所見との関連性を明らかにすることを目的として、定型的な PSP、すなわち PSP-Richardson's syndrome (PSP-RS) との比較研究を行った。

PSP-CC 群の 8 例と、死亡時年齢・罹病期間の一致した PSP-RS 群の 7 例において、中前頭回皮質、一次運動野皮質、一次感覚野皮質、上頭頂小葉皮質、上側頭回皮質、被殻、淡蒼球、視床下核、上丘、橋核、下オリーブ核、小脳歯状核のパラフィン包埋切片を作製した。切片をリン酸化タウ抗体で免疫染色し、写真撮影した後、画像解析ソフトウェアを用いて神経細胞およびグリア細胞のタウ陽性構造を一括して定量化した。まず各領域のタウ蓄積量を両群間で比較した。さらに PSP-RS 群では下オリーブ核において、PSP-CC 群では下オリーブ核を含めた上記領域において、可能なかぎり両側でタウ蓄積量を定量化した。タウ蓄積量が多い側の値を少ない側の値で除した比が 1.5 以上の時に左右差ありと定義し、この左右差と臨床症状・画像所見の左右差を対比した。

PSP-CC では、定型的 PSP と比較し大脳皮質のタウ蓄積量が有意に多く、また大脳皮質・基底核・脳幹にわたり左右のどちらかの側にタウ蓄積が偏ることが明らかにされた。このタウ蓄積の左右への偏りと、臨床症状・画像所見の左右差には対応関係が認められたことから、大脳皮質症状が前景に立つ PSP 臨床亜型における臨床症状や画像所見の左右差はタウ蓄積の左右差に由来する可能性が示唆された。

上記より、申請者は大脳皮質症状を病初期からの主徴候とする PSP と定型的 PSP における病理学的差異を明確化し、これは今後の神経臨床に寄与すること大である。よって博士論文として妥当であると判断した。