

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	張 璐
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 872 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	進行性核上性麻痺：短期経過剖検例の臨床病理学的検討
論文審査委員	主査 教授 池内 健 副査 教授 五十嵐 博中 副査 教授 柿田 明美

### 博士論文の要旨

【背景と目的】 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) は中年期以降に発症し、易転倒性、核上性眼球運動障害、パーキンソニズム、認知症などを呈する。臨床経過は 5.3 年から 9.7 年とされ、初期にはパーキンソン病や多系統萎縮症と診断されることがある。PSP は症状の組み合わせにより多彩な臨床経過を呈するタウオパチーであり、PSP-Richardson's syndrome (PSP-RS)、PSP-Parkinsonism (PSP-P)、PSP-frontotemporal dementia、PSP-pure akinesia with gait freezing などと称される様々な臨床的サブタイプが知られている。これらの症状の組み合わせや出現時期は症例ごとに異なるため、正確な診断は困難なことが多く、発症初期の患者においては明確に診断することができない場合もある。PSP 患者の剖検脳においては、リン酸化タウ陽性の構造物が中枢神経系に広く出現し、中でもアストロサイトにタウが蓄積し tufted astrocytes (TAs) と呼ばれる構造物をつくるのが特徴とされている。PSP 患者において神経細胞の脱落やタウ陽性構造物の出現部位とその程度が症例ごとに異なることはよく経験されるが、そのような病理組織学的差異が臨床経過のどの時点で生じるのか、またその差異は臨床症状に影響を与え得るのかは明らかではない。申請者は、発症早期の症例における組織学的差異の有無とその特徴を明らかにする事を目的に、発症から 4 年未満で死亡した短期経過の PSP 患者 5 名を臨床病理学的に検討した。

【症例・方法】 病理組織学的に PSP と確定診断された連続剖検例 60 例のうち、発症から 4 年未満で死亡した 5 例を選出した。これらのいずれにも家族歴や他の神経疾患の合併は認められなかった。臨床症状については後方視的に Movement Disorder Society (MDS)-clinical diagnostic criteria for PSP (MDS-PSP 診断基準) に照らし合わせて検討した。病理組織学的には、中枢神経系の神経細胞脱落とグリオシス、リン酸化タウ蛋白陽性構造物の出現の度合い、Gallyas-Braak 鍍銀法 (G-B 法) による嗜銀性構造物の出現の度合いを評価した。各部位におけるタウ陽性構造物については、AT8 免疫染色切片を用い、神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトの胞体内に認められたものをそれぞれ神経原線維変化 (neurofibrillary tangles: NFTs)、TAs、coiled bodies (CBs) と同定し、同一部位におけるそれぞれの出現量の多寡を半定量的に評価した。また、G-B 法による嗜銀性構造物についても同様に半定量的評価を行った。

【結果】 MDS-PSP 診断基準により、5 症例は臨床的に probable PSP (4 例)、suggestive of PSP (1 例) と診断された。臨床的サブタイプは PSP-RS が 3 例、PSP-P と PSP-postural instability (PSP-PI) がそれぞれ 1 例ずつであった。病理組織学的所見について神経細胞脱落とグリオシスは全例で

淡蒼球、視床下核、中脳黒質、青斑核に軽度ながら明らかであり、グリオーシスは小脳歯状核にも認められた。リン酸化タウの蓄積は変性のない部位の神経細胞とグリア細胞にも広範に認められ、その出現の分布および度合いは症例ごとに異なっていた。臨床的に筋萎縮性側索硬化症が疑われた症例では、運動野皮質にやや多くタウ陽性構造物が認められた。興味深いことに、タウは部位ごとに異なる細胞に蓄積する傾向がみられ、運動野皮質と大脳基底核ではグリア細胞優位に、脳幹と小脳歯状核では神経細胞優位にリン酸化タウが蓄積する傾向が認められた。この傾向は G-B 法では明らかではなかった。このように、早期の PSP では変性部位は限局しつつも、タウの蓄積は大脳基底核や運動野を含め広範であり、その部位や程度には、既に症例ごとに違いがあることが明らかとなった。

【考察】今回観察された短期経過の PSP 全例において、視床下核と黒質の変性は明らかであった。これらの部位は PSP において最も早く障害される部位と考えられ、これまでの報告に合致していた。タウ蓄積の分布の程度には個人差があるが、タウの蓄積に多寡があることは、それが経過とともにその部位の変性に影響を与えるようになることが考えられ、PSP の臨床的多様性と関係している可能性がある。近年、臨床症状発症前の皮質基底核変性症の脳では、前頭葉皮質のアストロサイトに最も早くタウの蓄積が起こることが報告された。申請者らの検討では、PSP では神経細胞とグリア細胞の両者にタウが蓄積し広がってゆくことが観察され、疾患による違いがあるものと思われた。最近レビー小体病と多系統萎縮症の原因蛋白である  $\alpha$ -シヌクレインについて興味深い知見が報告された。この報告は、神経細胞とオリゴデンドロサイトそれぞれの細胞種ごとに親和性の高い  $\alpha$ -シヌクレイン分子があることを示している。同じように病的蛋白が蓄積するタウオパチーにおいてもこのような現象が認められる可能性がある。申請者らの観察に照らし合わせると、大脳皮質や基底核ではグリア細胞に、脳幹や小脳歯状核では神経細胞に親和性の高いタウ分子が蓄積していることが考えられ、タウ分子の細胞への親和性の違いが伝播経路を規定するひとつの要因であると思われた。今後さらに症例数を増やして、それぞれの臨床型と神経細胞脱落、タウ蛋白蓄積部位のひろがりを対比させ、臨床型に影響する因子が何かを調べるとともに、蓄積するタウ分子の解析が必要である。

#### 審査結果の要旨

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) は、多彩な臨床症状を呈する神経変性タウオパチーである。本研究では、発症早期の PSP 症例における組織学的な特徴を抽出することを目的に、発症から 4 年未満で死亡した短期経過の PSP 患者 5 例を対象に臨床病理学的な検討を行った。MDS-PSP 診断基準により 4 例は probable PSP, 1 例は suggestive PSP と診断された。神経変性とグリオーシスは視床下核、黒質、青斑核に顕著に認めた。リン酸化タウの蓄積は変性部位に加え、変性のない広範囲にわたる脳部位に認められた。大脳運動皮質と大脳基底核ではグリア細胞優位に、脳幹と小脳歯状核では神経細胞優位にリン酸化タウが蓄積していた。これらの所見から、PSP では視床下核と黒質が最早期に障害される部位であることが示唆された。神経細胞優位にタウが蓄積する脳部位とグリア細胞優位にタウが蓄積する脳部位が存在することから、細胞種に依存した病的タウの親和性の差異が脳内伝播を規定する一因となっていることが示唆された。

本研究は PSP の最早期に脳病理変化が生じる脳部位を明らかにし、細胞種特異的な脳内伝播機序の可能性を明らかにした点で、博士論文としての価値を認める。