

氏名	譚 春 鳳
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第54号
学位授与の日付	平成17年 3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Frontotemporal dementia with co-occurrence of astrocytic plaques and tufted astrocytes, and severe degeneration of the cerebral white matter: a variant of corticobasal degeneration? (Astrocytic plaques と tufted astrocytes の共存、および高度の大脳白質変性を呈した前頭側頭葉痴呆: 皮質基底核変性症の亜型?)
論文審査委員	主査 教授 染 矢 俊 幸 副査 教授 高 橋 均 副査 教授 西 澤 正 豊

博士論文の要旨

前頭側頭葉痴呆 (Frontotemporal dementia; FTD) はアルツハイマー病と異なる痴呆群であり、最近、病理学的に5つのグループ分類されている。この中で、進行性核上性麻痺 (PSP) と皮質基底核変性症 (CBD) は4リピータウが蓄積するという共通した病理像から同じグループに属している。臨床的に、PSP と CBD を正確に診断することは、時に困難であり、また、両疾患は互いに誤診しあうこともまれでない。しかし、神経病理学的には、タウの蓄積と関連する変性所見の分布から両疾患を区別することは比較的容易とされている。そこでは、両疾患の独立性を示し得る重要な病理学的所見として tufted astrocyte (TA) と astrocytic plaque (AP) が存在する。つまり、TA と AP は同一症例において共存することはなく、前者は PSP に、また、後者は CBD に出現する。我々は、これまで当新潟大学脳研究所に保存・管理されてきた剖検例から FTD と見なせる例を網羅的にレビューし、病理学的に、AP 及び TA が共存し、大脳白質の高度な変性を伴い、4リピータウの蓄積を呈した FTD の 2剖検例を抽出し、その位置付けを検討した。

【症例】症例1は死亡時 65 歳の女性である。59 歳時、物の置き忘れ、異常行動出現。HDS-R 2/30。失行(+)、失認(+)、失語(-)。MRI では前頭葉の萎縮が目立つ、その後、前頭葉ピックの所見を呈し、全脳高度の萎縮へ移行した。性格変化、不潔行為などを伴う痴呆が進行し、62 歳に寝たきりとなり、65 歳死亡。全経過約 6 年。症例2は 67 歳の男性である。62 歳時、徘徊、異常行動出現。字が書きにくくなった。64 歳時、眼球運動障害、両側構成失行、両手の alien hand 出現した。65 歳、HDSR 4/30。記憶・空間失見当。失行(+)、失語(-)、失書(+)。左半身に強い parkinsonism。MRI では、右大脳半球に強い萎縮を認めた。67 歳死亡。全経過約 5 年。

【方法】1、神経病理学的検討: フォルマリン固定、パラフィン包埋の脳と脊髄を 4um の厚さで切

片を作り、H&E、KB、Gallyas-Braak 染色を加え、免疫組織化学染色(一次抗体: anti-AT8、anti-GFAP、anti-Ubiquitin)及び二重蛍光染色(一次抗体: anti-AT8とanti-GFAP)を施行した。2、タウの生化学的検討: Sarkosyl 不溶性及び可溶性タウを二症例とコントロール例の凍結標本から抽出し、脱リン酸化を行った。脱リン酸化前及びその後のタウ蛋白をサンプルとして、非リン酸化タウ抗体 T46 を用いウエスタンブロッティング解析を行った。3、タウ遺伝子の検討: 2症例の凍結脳標本から genomic DNAs を精製し、中枢神経系統において表されるタウ遺伝子のすべての coding exons を PCR 法で増幅し、その産物を ABI3100 DNA sequencer 上で分析した。

【結果】脳重はそれぞれ 850 g、985 g であった。二症例に同様なパターンの前頭葉・頭頂葉・側頭葉の萎縮を認めた。症例2では左右差(右>左)が明らかであった。淡蒼球、視床の内側核は褐色調を呈し、黒質は高度に脱色を認めた。組織学的に、大脳皮質では、前頭葉・頭頂葉に、皮質下諸核では淡蒼球、視床下核、視床の内側核と黒質に高度の神経細胞脱落を認めた。中心前回・後回と側頭葉皮質の変性は軽度であった。Ballooned neurons が大脳皮質に広範に認められた。また、高度の大脳白質の変性が前頭葉および頭頂葉に観察された。Pretangle 優位のタウの蓄積が大脳皮質、皮質下諸核、脳幹、小脳に広範に認められた。大脳皮質には、AP と TA としてよい構造物が共存していた。また、Argyrophilic threads 及び coiled bodies も広範に認められた。高度な変性を呈した白質は、グリア原発のタウ病変による1次変性と考えられた。生化学的には、Sarkosyl 不溶性タウの出現パターンは典型的な CBD 例のそれと一致した。また、タウ遺伝子検索では異常は検出されなかった。

【考察と結論】2症例とも、大脳皮質・皮質下諸核の変性、ballooned neuron の出現、神経細胞およびグリア細胞胞体内に異常リン酸化タウの蓄積、および4リピットタウオパチーである点、CBD の診断基準を満たしていると言える。しかし、一方、数多くの TAs、さらに、大脳白質の高度な変性も認められた点、通常の CBD と趣を異にしている。以上から、この2症例を CBD の variant と捉えることが可能である一方で、それよりはむしろ FTD の新しい病理学的表現型とする可能性も完全に除外できない、と考えられた。今後、FTD の概念の確立には、国内外の多施設による剖検脳の再吟味、ならびにその標準化された検索法の提示が必要である。

審査結果の要旨

近年、進行性核上性麻痺(PSP)と皮質基底核変性症(CBD)は4リピットタウオパチーとして、前頭側頭葉痴呆(FTD)のグループとして分類された。神経病理学的には、PSP と CBD は、タウの蓄積と関連する変性所見の分布が異なり、また、その独立性を示す重要な細胞病理学的所見としてそれぞれ tufted astrocyte(TA)と astrocytic plaque(AP)の出現が挙げられる。そこで申請者らは、これまで脳研究所に保存・管理された剖検例から TA と AP が共存し、4リピットタウの蓄積を呈した FTD の2剖検例を抽出し、神経病理学、生化学及び遺伝子の検索を行い、その位置付けを検討した。臨床上、2症例は Pick 病と CBD と診断されていた。両例に、CBD と一致する神経病理学的所見を認めたが、同時に TA の広範な共存が見られ、さらに大脳白質の高度の変性の存在は、CBD としてはこれまで記載のないものであった。生化学的には、異常リン酸化タウの出現パターンは CBD 例のそれと一致した。タウ遺伝子に異常はなかった。従って、これら2症例を CBD の亜型として捉えることが可能である一方で、それよりはむしろ孤発性 FTD の新しい病理学的表現型とする可能性も完全には除外できなかった。

以上、本論文は FTD の神経病理学的分類上、新たな亜型あるいは独立疾患の存在する可能性を示したもので、この点に学位論文としての価値を認めるものである。