

進行性核上性麻痺病変とアルツハイマー病変が
混在する脳におけるタウ病理の区別（要約）

日本大学大学院医学研究科博士課程
内科系神経内科学専攻

江橋 桃子

修了年 2017 年

指導教員 亀井 聡

諸言

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; 以下 PSP) は、核上性垂直性眼球運動障害、偽性球麻痺や構音障害を主とした脳幹運動障害や頸部・上肢体幹の筋強剛による運動障害を臨床的な特徴とする神経変性疾患¹である。一方、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer disease; 以下 AD) は、進行性の記憶障害を主とした認知機能障害を認める疾患²であり、現在認知症をきたす原因として、本邦のみならず世界的に最も頻度の高い疾患である³。

AD と PSP の病理像は、脳細胞への異常タウ蛋白の蓄積という点で共通しており、PSP の病理組織像はアストロサイトへタウが蓄積した所見である tufted-astrocyte (TA) の出現と神経細胞内へタウが蓄積した神経原線維変化 (NFT: neurofibrillary tangle) を特徴とする⁴。AD の病理像は NFT 形成が主体である⁵という点で異なり、さらに、蓄積するタウのアイソフォームの観点からは、PSP では 4-repeat tau (4R) が、AD では 4R と 3-repeat tau (3R) の両者が蓄積するという相違がある⁶⁻⁸。現在までに、PSP と AD 両者のタウ病理が同一患者脳に混在した例の報告はあるものの⁹⁻¹³、各々の病変について、いずれの関与が主体であるのかを区別する基準はない。

本検討は、PSP と AD のタウ病変が混在する脳において異常タウの分布・蓄積する細胞の種類 (NFT あるいは TA) ・タウアイソフォーム (4R あるいは 3R) の違いに基づいて病変の広がり (進展) を領域別に評価し、PSP と AD のいずれの関与が優位であるかを区別することを目的とした。

対象と方法

対象

1999 年から 2013 年までに病理診断された 180 例の剖検脳を後方視的に検討し、Gallyas 染色^{14, 15}と抗リン酸化タウ抗体である AT8¹⁶によるタウ陽性病変の分布から PSP のタウ病理⁴に加え、や老人斑などの AD 病理¹⁷が合併した 5 例を対象とした。本研究をおこなうにあたり、剖検時に患者家族から書面にて同意を取得し、研究をおこなった東京都医学総合研究所の倫理審査委員会で承認を得た。(承認番号 16-25)

方法

(1) 対象 16 領域におけるタウ病理の進展とタウアイソフォームの評価

PSP と AD 両者でタウ病変が形成される中心前回 (PC: primary motor cortex)、被殻 (PU: putamen)、淡蒼球外節 (GPE: external segment of globus pallidum)、淡蒼球内節 (GPI: internal segment of globus pallidum)、視床下核 (STN: subthalamic nuclei)、海馬体 (HF: hippocampal formation)、中脳 (黒質 SN: substantia nigra、中心灰白質 CGM: central gray matter、CGM を除いた被蓋 M-TEG: tegmentum of midbrain、赤核 RN: red nuclei)、橋 (青斑核 LC: locus coeruleus、縫線核 RPN: raphe nuclei、RPN を除いた被蓋 P-TEG: tegmentum of pons、橋核 PN:

pontine nuclei)、延髄下オリブ核 (ION: inferior olivary nuclei)、小脳歯状核 (DN: dentate nuclei) の 16 領域について脳組織切片を作成し、RD4 抗体 (4R に特異的) と RD3 抗体 (3R に特異的)¹⁸ による免疫染色を施行した。また、16 領域のタウが蓄積する細胞種類とその程度を既報^{13,17,19-24} に基づいて分類すると、TA と NFT が共に存在する領域と、NFT のみの領域とに区別される。

16 領域のタウ病変について細胞種類別、およびタウアイソフォーム別に、一、+、++、+++ の 4 段階で半定量的に評価した。さらに、4R と 3R が同程度に観察される領域に対しては、4R と 3R に対する蛍光 2 重免疫染色を用いて、個々の細胞病所見でタウアイソフォームの違いを検討した。

結果

(1) 対象領域における細胞の種類とタウアイソフォームの優位性の検討

対象領域における 4R と 3R に対する免疫染色の結果では、アストロサイト由来の TA は 4R 単独に陽性を示し、NFT は、4R と 3R の両者が陽性であった。領域別にタウ病変のアイソフォームの優位性を評価すると、4R 優位の領域は主に GPI, STN, RN, PN, ION, DN であり、4R と 3R の両者が陽性となる領域は PC (1 例のみ), HF, CGM, SN, LC, RPN であった。また、3R 優位の領域は HF であった。細胞種類別 (TA と NFT) にタウアイソフォーム (4R と 3R) の頻度を半定量的に評価した結果、TA と NFT がともに 4R 単独で、3R が確認されなかった領域は PN, RN, ION, DN, GPI, GPE, PU であった。また、4R と 3R の NFT が観察された領域は HF, PC, LC, CGM, RPN, SN, STN, M-TEG, P-TEG であり、特に HF の NFT は全 5 例において 4R に比較して 3R を高頻度に認めた。PC と STN はすべての例で 4R の TA をともに認めた。しかし、脳幹領域の中脳 (SN, CGM, M-TEG) と橋 (LC, RPN, P-TEG) の神経核では、4R と 3R の NFT を同頻度に認め、LC 以外はすべて 4R の TA を軽度あるいは中等度に認め、領域におけるタウアイソフォームの優位性を示しにくかった。

(2) 4R/3R 蛍光 2 重染色を用いた中脳・橋でのタウアイソフォームの優位性の検討

タウアイソフォームの優位性を示しにくかった中脳と橋に対して、4R/3R 蛍光 2 重免疫染色を行った結果、SN, M-TEG と P-TEG のタウ病変は 4R+/3R- (4R 単独) の NFT と TA で構成され、4R-/3R+ (3R 単独) の NFT は少数であった。一方、CGM, LC と RPN のタウ病変については、3R 単独と 4R+/3R+ (4R と 3R 両者) の NFT が混在し、4R のみの NFT も観察されたが、TA はごくわずかであった。

考察

(1) 16 領域におけるタウの蓄積する細胞種類別の検討

PSP では NFT の形成とともに、TA の出現が病理学的な特徴^{25,26} であり、PSP 病理以外では TA を認めにくいことから²⁰、PSP と AD の混在例を用いた本検討においても、

いずれかの関与かを区別する際の重要な指標であった。PSP 単独例による病変分布と細胞種類に関する既報^{20-22,24}では、NFTが多くTAが少ない病変は、LC,PN,HFに限定され、ほとんどの領域でTAとNFTの両者を認めたと報告されている。今回の本検討結果から、PSPとADの混在例においても、PN,LC,HFではTA形成はまれで、NFTを主体に病変が形成されると考えられた。

(2) 16領域におけるPSPとADのタウ病変のアイソフォーム別の検討

PSP 病理であるTAの出現が軽度の領域において、PSPとADのいずれが優位に進展する領域であるかを区別する指標として、タウアイソフォームの違いを組み合わせた区別が有用であった。例えば、PNはTAが乏しい領域であるが、4R 単独のNFTから形成され、ADでみられる3R⁸が関与しない領域であることから、PSP由来のタウが進展する領域と区別できた。PSPとADの混在例を用いた本検討では、主に4R 単独の領域と4R+3Rからなる領域に区別された。特に、PU,GP,IONやDNは4R 単独の分布を示し、混在例においてもPSPに選択的な病変が形成される領域と考えられる。

(3) 16領域におけるタウ病変の細胞種類とタウアイソフォームの相違による病変の関与

4Rと3RのNFTを認めるHF,PC,STN,LC,CGM,RPN,SN,M-TEGとP-TEGについては、タウの分布、細胞種類とタウアイソフォームの違いを組み合わせることにより、PSPとADのいずれのタウ病変が優位に進展するかを明らかにした。

(3-1) PSPとADの混在例でのHFにおける病変の関与

HFはADで早期から4Rと3RのNFTが形成される^{27,28}が、最近の検討によると、病期の進行に伴い領域は3R優位の傾向へと移行していくことが明らかにされた²⁹。また、PSP 単独例においてもHFでは3Rが混入し、加齢性変化にともなうAD由来のタウが混入する領域と考えられている²⁴。本検討では、HFはTAが少なく、全例で3R優位のNFTが主体であったことから、PSPとADの混在例であってもAD由来のタウ病変が選択的に進展する領域であると考えられる。

(3-2) PSPとADの混在例のPC,PU,GPとSTNにおける病変の関与

PCではPSPの既報^{20,21,30}のように、全例で4RのTAを高頻度に認め、PSPとADの混在例でも主にPSP由来のタウが進展する領域と考えられる。一方で、ADで最も進行したタウの病期を示す1例のみにAD由来と考える3RのNFTを認めた。PSPにおいても大脳皮質深層(V-VI層)にNFTがみられる^{23,31}ことから、本検討でみられたPCの深層の4RのNFTについてはその関与を判別することは難しい。

PU,GPやSTNなどの大脳基底核は、PSPにおいてTAや4RのNFTを高頻度に出

現し、PSP 由来のタウが進展する領域³⁰である。本検討でも TA と 4R の NFT を高頻度に認めたことから、PSP と AD の混在例でも主に PSP のタウ病変が進展する領域と考えられる。しかし、STN に散見された 3R の NFT については、AD の進行期で STN に NFT が出現するという報告³²もあるため、AD の関与も考え得る。

(3-3) SN, M/P-TEG, LC, CGM と RPN における PSP と AD の関与

4R/3R の蛍光 2 重染色の結果、SN, M/P-TEG では TA を、LC, CGM と RPN では 3R の NFT を高頻度に認めた。脳幹のタウ病変は PSP で広範囲に形成される^{1,4}一方、AD では M/P-TEG や SN などに限局すると考えられている¹⁹。AD において、M/P-TEG に早期からタウが出現することが示された報告³³もあり、PSP と AD の混在例においても、3R の NFT が多く存在する CGM、LC や RPN は AD 由来のタウ病変が進展すると考えられる。

さらに、既報によれば、SN は AD では 4R+/3R-, 4R+/3R+, 4R-/3R+ の NFT が観察され、PSP では 4R+/3R- の NFT が主体で 3R 選択的な病変は形成されないと報告されている²⁸。PSP と AD の混在例において、SN は TA や 4R の NFT が優位な傾向を示し、領域全体では PSP のタウが多く進展する一方、3R の NFT は AD の病変と考えられ、個々の細胞単位では両者が混在する領域と考えられる。

(4) 本検討を踏まえた将来の展望

本検討で留意すべき点であった AD の進展形式に沿ってかつ PSP が出現しうる領域での 4R の病変を個々の細胞病理においてその関与を明確化できれば、PSP と AD のタウ蓄積の発生機序の違いを解明することにつながる。さらに現在、AD で既に臨床研究の段階にあるタウ凝集阻害薬³⁴に対して、疾患特異的な創薬につながる可能性がある。

引用文献

1. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive Supranuclear Palsy. A Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum with Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia. Arch Neurol 1964;10:333-359.
2. Alzheimer A, Stelzmann RA, Schnitzlein HN, Murtagh FR. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". Clin Anat 1995;8:429-431.
3. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease. Lancet 2016;388:505-517.

4. Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D, et al. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* 1994;44:2015-2019.
5. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
6. Baner C, Lassmann H, Budka H, et al. Neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy: antigenic similarities and differences. Microtubule-associated protein tau antigenicity is prominent in all types of tangles. *Acta Neuropathol* 1987;74:39-46.
7. Flament S, Delacourte A, Verny M, Hauw JJ, Javoy-Agid F. Abnormal Tau proteins in progressive supranuclear palsy. Similarities and differences with the neurofibrillary degeneration of the Alzheimer type. *Acta Neuropathol* 1991;81:591-596.
8. Spillantini MG, Goedert M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 1998;21:428-433.
9. Keith-Rokosh J, Ang LC. Progressive supranuclear palsy: a review of co-existing neurodegeneration. *Can J Neurol Sci* 2008;35:602-608.
10. Oshima K, Dickson DW. Cortical Alzheimer type pathology does not influence tau pathology in progressive supranuclear palsy. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;2:399-406.
11. Sakamoto R, Tsuchiya K, Yoshida R, et al. Progressive supranuclear palsy combined with Alzheimer's disease: a clinicopathological study of two autopsy cases. *Neuropathology* 2009;29:219-229.
12. Cruz-Sanchez FF, Rossi ML, Cardozo A, Deacon P, Tolosa E. Clinical and pathological study of two patients with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's changes. Antigenic determinants that distinguish cortical and subcortical neurofibrillary tangles. *Neurosci Lett* 1992;136:43-46.

13. Togo T, Dickson DW. Tau accumulation in astrocytes in progressive supranuclear palsy is a degenerative rather than a reactive process. *Acta Neuropathol* 2002;104:398-402.
14. Gallyas F. Silver staining of Alzheimer's neurofibrillary changes by means of physical development. *Acta Morphol Acad Sci Hung* 1971;19:1-8.
15. Uchihara T. Silver diagnosis in neuropathology: principles, practice and revised interpretation. *Acta Neuropathol* 2007;113:483-499.
16. Mercken M, Vandermeeren M, Lubke U, et al. Monoclonal antibodies with selective specificity for Alzheimer Tau are directed against phosphatase-sensitive epitopes. *Acta Neuropathol* 1992;84:265-272.
17. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
18. de Silva R, Lashley T, Gibb G, et al. Pathological inclusion bodies in tauopathies contain distinct complements of tau with three or four microtubule-binding repeat domains as demonstrated by new specific monoclonal antibodies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003;29:288-302.
19. Braak H, Del Tredici K. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol* 2011;121:171-181.
20. Matsusaka H, Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Inoue M, Yagishita S. Astrocytic pathology in progressive supranuclear palsy: significance for neuropathological diagnosis. *Acta Neuropathol* 1998;96:248-252.
21. Hattori M, Hashizume Y, Yoshida M, et al. Distribution of astrocytic plaques in the corticobasal degeneration brain and comparison with tuft-shaped astrocytes in the progressive supranuclear palsy brain. *Acta Neuropathol* 2003;106:143-149.
22. Armstrong RA, Lantos PL, Cairns NJ. Progressive supranuclear palsy (PSP): a quantitative study of the pathological changes in cortical and subcortical regions of eight cases. *J Neural Transm (Vienna)* 2007;114:1569-1577.

23. Verny M, Duyckaerts C, Agid Y, Hauw JJ. The significance of cortical pathology in progressive supranuclear palsy. Clinico-pathological data in 10 cases. *Brain* 1996;119 (Pt 4):1123-1136.
24. Ito K, Arai K, Yoshiyama Y, Kashiwado K, Sakakibara Y, Hattori T. Astrocytic tau pathology positively correlates with neurofibrillary tangle density in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 2008;115:623-628.
25. Hauw JJ, Verny M, Delaere P, Cervera P, He Y, Duyckaerts C. Constant neurofibrillary changes in the neocortex in progressive supranuclear palsy. Basic differences with Alzheimer's disease and aging. *Neurosci Lett* 1990;119:182-186.
26. Yamada T, McGeer PL, McGeer EG. Appearance of paired nucleated, Tau-positive glia in patients with progressive supranuclear palsy brain tissue. *Neurosci Lett* 1992;135:99-102.
27. Togo T, Akiyama H, Iseki E, et al. Immunohistochemical study of tau accumulation in early stages of Alzheimer-type neurofibrillary lesions. *Acta Neuropathol* 2004;107:504-508.
28. Uchihara T, Hara M, Nakamura A, Hirokawa K. Tangle evolution linked to differential 3- and 4-repeat tau isoform deposition: a double immunofluorolabeling study using two monoclonal antibodies. *Histochem Cell Biol* 2012;137:261-267.
29. Hara M, Hirokawa K, Kamei S, Uchihara T. Isoform transition from four-repeat to three-repeat tau underlies dendrosomatic and regional progression of neurofibrillary pathology. *Acta Neuropathol* 2013;125:565-579.
30. Yoshida M. Cellular tau pathology and immunohistochemical study of tau isoforms in sporadic tauopathies. *Neuropathology* 2006;26:457-470.
31. Hof PR, Delacourte A, Bouras C. Distribution of cortical neurofibrillary tangles in progressive supranuclear palsy: a quantitative analysis of six cases. *Acta Neuropathol* 1992;84:45-51.
32. Mattila P, Togo T, Dickson DW. The subthalamic nucleus has neurofibrillary tangles in argyrophilic grain disease and advanced Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2002;320:81-85.

33. Grudzien A, Shaw P, Weintraub S, Bigio E, Mash DC, Mesulam MM. Locus coeruleus neurofibrillary degeneration in aging, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2007;28:327-335.

34. Wischik CM, Staff RT, Wischik DJ, et al. Tau aggregation inhibitor therapy: an exploratory phase 2 study in mild or moderate Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015;44:705-720.