

| 第 5 領域 （ 公募班員 ）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                            |        |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------|
| 研究課題名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 高齢者タウオパチーの臨床分子神経病理学的研究                                                     |        |                     |
| 研究代表者名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 村山 繁雄                                                                      | E-mail | smurayam@tmig.or.jp |
| 所属・職名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 東京都老人総合研究所 老年病ゲノム・高齢者ブレインバンク 研究部長                                          |        |                     |
| 研究分担者名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 齊藤祐子 1)、崎山快夫 2)、金丸和富 3)、徳丸阿耶 4)、長谷川成人 5)                                   |        |                     |
| 分担者所属                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 東京都老人医療センター1)剖検病理科、3) 神経内科、4) 放射線科、2) 東京大学大学院医学系研究科神経内科 5)東京都精神医学総合研究所分子遺伝 |        |                     |
| <b>研究成果報告書</b> <b>背景:</b> 嗜銀顆粒( AG )性認知症( AGD )、神経原線維変化優位型認知症( NFTD )、進行性核上性麻痺 ( PSP ) は、アミロイドベータ蛋白 ( Abeta ) の沈着を前提とせず、高齢者認知症の原因疾患として、頻度的にアルツハイマー病 ( AD ) に匹敵する。 <b>目的:</b> 高齢者ブレインバンク中、NINDSのPSP診断基準中、臨床基準を外した症例を抽出、PSPサブバンクの構築を試みた。さらに、抗tau isoform特異抗体を用い、PSPの中核病変のひとつである黒質の病理を検討した。 <b>方法:</b> 1. PSP症例抽出の目的で、1995 年からのDNA保存剖検 1590 例について、全例にリン酸化タウ ( ptau、AT8 )、リン酸化アルファシヌクレイン ( psyn、psyn#64 )、Abeta ( 11-28、IBL )、ubiquitin ( Dako polyclonal ) によるスクリーニングを行った。それ以前の 1972 年よりの蓄積例については、認知症あるいはパーキンソン症状の臨床記載のある症例の延髄と中脳を、AT8 と psyn#64 でスクリーニングし、陽性所見がある症例をさらに検討した。PSPの黒質の病理に関しては、4%パラフォルムアルデヒド 48 時間固定、パラフィン包埋黒質を有する 16 例を検討した。さらに、本研究年度連続剖検例については、全例の黒質をtau isoform特異抗体でスクリーニングした。RD4 ( four repeat isoform: 4R特異抗体 )、RD3 ( three repeat isoform特異抗体 ) の特異性はimmunoblotで確認した。 <b>結果:</b> 本研究年度で累積PSP例は、組織ブロック保存 68 例、DNA保存 34 例、半脳保存 17 例となった。1981 年までの症例中、PSP純粋例 2 例、PSP+Lewy小体型Parkinson病 ( LbPD ) 合併 3 例に加え、皮質基底核変性症 ( CBD ) 1 例が抽出された。本研究年度新規半脳保存神経病理検索終了は 62 例中、PSP3 例、CBD 3 例であった。至適固定黒質を有するPSP16 例は、AD合併例 2 例、DLB合併 1 例、典型的tuft shaped astrocytesを欠く 2 例を含んだ。これらを除外した、典型的純粋 11 例において、いずれの黒質も、RD4 で単独強陽性を示す神経細胞を多数とtuft-shaped astrocytesに加え、繊細な細胞突起とAGが描出された。CBDとは、細胞突起の陽性所見が質的に異なっていた。PSP様RD4 陽性所見は、AD 7 例、DLB 5 例、NFTD 2 例、AGD 1 例、Control 10 例を含む、本研究年度蓄積例には認められなかった。一方AGステージ 2 以上の例では、中脳でもAGが検出された。 <b>考察:</b> 剖検承諾文書同意にブレインバンク登録同意を加えた結果、症例数が昨年度に比べ減少する結果となったが、法的懸念は払拭された。本年度の検討から、高齢者タウオパチーにCBDを加える必要性が示された。さらに、PSP型 4R tauの黒質への蓄積は、AGのような老化の一型とするより、疾患特異性が高いことを示す結果と解釈されるが、さらに症例数を増やし、検討する予定である。PSPの診断には、黒質のRD4 免疫組織化学によるスクリーニングが、感度・特異度ともに高いことが示された。 |                                                                            |        |                     |