
認知症を伴う 運動ニューロン疾患

Dementia with motor neuron disease

群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学／教授

岡本 幸市*

1. はじめに

運動ニューロン疾患 (MND) の数%に認知症がみられると一般にいわれている。臨床的に認知症とMNDの両方の症候がみられ、病理学的に特徴ある一群があることが明らかになっており、運動ニューロン疾患を伴う認知症 (D-MND)、MNDを伴う前頭側頭葉型認知症 (FTD) などと呼ばれている¹⁾⁻³⁾。FTDとは前頭葉や側頭葉に比較的局限した萎縮を示す非 Alzheimer 型認知症の総称である。

2. D-MND の特徴

現在 D-MND といわれている疾患は、前頭・側頭葉を主とした変性による症候と運動ニューロン徴候を合わせ持つ疾患であり、病理学的には (1) 前頭・側頭葉皮質第2~3層の非特異的な変性所見、(2) 前頭・側頭葉皮質第2~3層の小型神経細胞および海馬歯状回顆粒細胞に ubiquitin 陽性 tau 陰性の細胞質内封入体が出現、(3) 運動ニューロン系には通常の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と同じ所見、(4) 中脳黒質の変性、であると要約できる。特に (2) の病理所見が D-MND の病理学的診断マーカーとして注目されているが、この病理所見がみられながら臨床的に「認知症」が明らかでない症例や、明らかな運動ニューロン徴候を呈さない症例 (motor neuron disease inclusion dementia:

MNDID) も存在し⁴⁾、それらの症例の位置付けがなお曖昧である。

認知症様症状は (1) 緩徐進行性の行動異常か、(2) 緩徐進行性の言語機能異常で発症することが多い。記憶障害は軽度であり、見当識障害はほとんどなく、認知症はないと判断される可能性がある。D-MND では、CT や MRI では前頭側頭葉の萎縮がみられる (図1)。当教室の田中ら⁵⁾ は10例の D-MND、21例の通常の ALS、17例の非 ALS 例の PET で脳血流 (CBF) と酸素代謝 (rCMRO2) を検討したところ、D-MND では前頭葉優位に CBF と rCMRO2 が低下していたと報告している。D-MND 例の SPECT では前頭葉での脳血流量の低下がみられる。

3. ubiquitin 陽性 tau 陰性の神経細胞内封入体

ubiquitin はどの細胞にも存在し、細胞機能において基本的役割を演じていると考えられている。分子量約8,500の小さなペプチドであり、ATP 依存性の蛋白分解の系を働かせる機能が重視されている。ubiquitin 染色標本を鏡検していたところ、一部の ALS 例で海馬歯状回の顆粒細胞と海馬傍回の第2、3層の小型の神経細胞に ubiquitin 染色で陽性に染まる細胞質内構造物が多数みられる所見を見出した (図2)⁶⁾。この封入体は通常の H-E、K-B、Nissl、Mallory、PTAH 染色などでは同定困難

* Koichi OKAMOTO, M.D.: Professor, Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi.

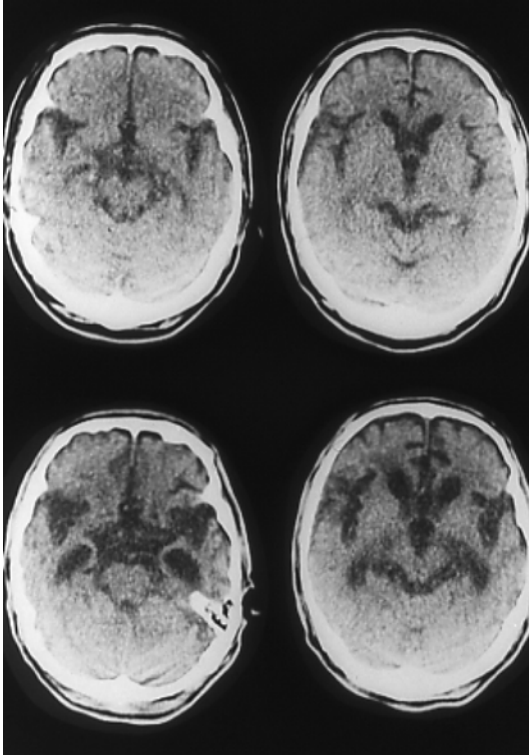


図1 D-MND例のCT所見。60歳，男性。前頭葉と側頭葉内側の萎縮が目立つ。

であり，Congo red染色で偏光を示さず，BodianとBielschowsky平野変法による鍍銀染色でも嗜銀性はなく，tau陰性であり，Alzheimer神経原線維変化やPick小体とは明らかに異なっていた。電顕的にubiquitin陽性構造に対応する構造物は，周囲に境界膜はなく，主として微細なribosome様顆粒の集積と少数の線維状構造物よりなっていた(図3)⁷⁾。

当初の検討では27例のALS剖検例中の7例において，海馬歯状回の顆粒細胞と海馬傍回の小型の神経細胞内に本封入体を観察し，その中の1例のD-MNDではさらに前頭葉の小型の神経細胞内にも同様の構造物が認められた。そこで，他施設の協力を得て10例のD-MNDについてその出現頻度を検討したところ，出現頻度に差異がみられたものの，10例全例で海馬歯状回顆粒細胞内と海馬傍回の第2，3層の小型神経細胞にubiquitin陽性封入体がみられることを確認した。D-MNDでは大脳の非運動系の小型神経細胞にも，前角細胞と同様にubiquitinが関与した異常が高頻度に生じていることを示唆され，D-MNDのpathogenesisを検討する上で重要な所見と考え報告した⁸⁾⁹⁾。さらにubiquitin陽性構造物を3型に分けて詳細に検討した¹⁰⁾。

我々の報告後，D-MNDでは全例でubiquitin陽性tau陰性の封入体が脳内に特徴的にみられることが相次いで報告されるようになった。その結果，1994年のThe Lund and ManchesterグループによるFTDの臨床的・病理学的診断基準で，この封入体がみられる群はMND群として分類され¹⁾，D-MNDと診断する組織学的マーカーとして広く認識されるようになった。

その後，臨床的にMNDの所見を呈さないFTDの中にもubiquitin陽性tau陰性封入体がみられることが報告されるようになった。Jacksonら⁴⁾は臨床的に上位・下位運動ニューロン徴候を欠いた9例のFTD例で，D-MNDと同様に脳内にubiquitin陽性tau陰性封入体を見出しMotor neuron disease-

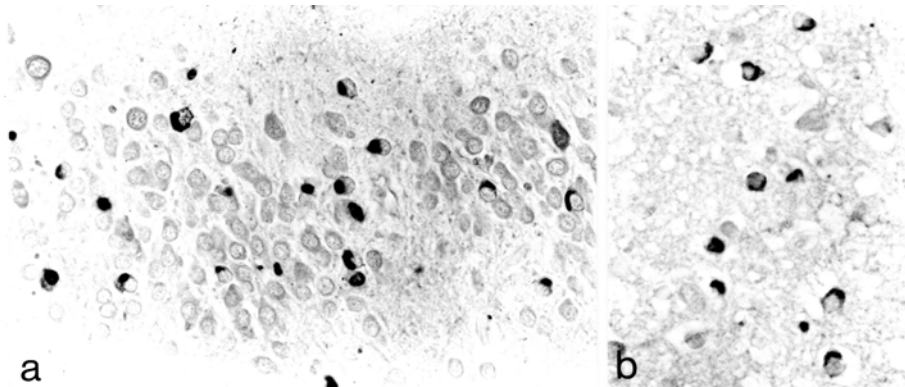


図2 D-MNDでみられたubiquitin陽性の神経細胞内封入体。海馬歯状回の顆粒細胞(a)と，前頭葉の第2～3層(b)の小型神経細胞には核を取り巻くように半月状から線状のubiquitin陽性構造物がみられる。ubiquitin免疫染色。

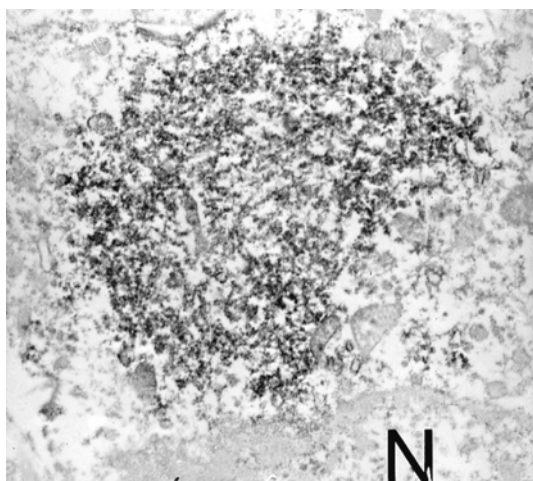


図3 海馬歯状回顆粒細胞のubiquitin免疫電顕⁶⁾ N:核

inclusion dementia (MNDID) として報告した。

その後の検討では ubiquitin 以外に vacuole-creating protein (VCP)¹¹⁾ と p62¹²⁾ が免疫組織学的に陽性であることが報告されている。VCPは細胞質内の異常蛋白質を感知するセンサー蛋白質の1種であり、p62はubiquitin結合蛋白質である。この封入体の構成成分の解明が緊急の課題であり、いくつかの施設で検討されているがまだ解明されていない。Bigio¹³⁾は、この封入体を含む部位をlaserで切り出しmass spectrometryで解析した結果、syntaxin binding protein 1とdihydropyrimidinase related protein-2が増加していたと報告した。またmetallothioneinsのRNA増加を示唆するデータも報告されている。

4. おわりに

近年、ubiquitin陽性tau陰性封入体に関する論文は多数報告されており、D-MND以外の前頭側頭型認知症でも高頻度に見られることが報告されているが、この封入体の構成成分や疾患における役割は未だ解明されていない。神経原線維変化、老人斑、Lewy小体の研究が疾患の病態解明に寄与したように、この封入体の構成成分の解明が早急になされることが期待されている。

文献

1) The Lund and Manchester groups: Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal

dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:416-418, 1994

- 2) Snowden JS, Nearly D, Mann DMA: Fronto-temporal lobar degeneration: Fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. *Clinical Neurology and Neurosurgery Monographs*, Churchill Livingstone, NY, 1996
- 3) 岡本幸市: 運動ニューロン疾患を伴う痴呆症: 臨床症候・検査所見. *Clinical Neuroscience* 23:309-311, 2005
- 4) Jackson M, Lennox G, Lowe J: Motor neuron disease-inclusion dementia. *Neurodegeneration* 5:339-350, 1996
- 5) Tanaka M, Ichiba T, Kondo S, et al: Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with progressive dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res* 25:351-356, 2003
- 6) Okamoto K, Hirai S, Yamazaki T, et al: New ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 129:233-236, 1991
- 7) Okamoto K, Hirai S, Amari M: Electron micrograph of ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 16:112-116, 1996
- 8) Okamoto K, Murakami N, Kusaka H, et al: Ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices of presenile dementia patients with motor neuron disease. *J Neurol* 239:426-430, 1992
- 9) Okamoto K: Temporal lobe pathology on patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 18:222-227, 1998
- 10) Yaguchi M, Fujita Y, Amari M, et al: Morphological differences of intraneuronal ubiquitin-positive inclusions in the dentate gyrus and parahippocampal gyrus of motor neuron disease with dementia. *Neuropathology* 24:296-301, 2004
- 11) Mizuno Y, Hori S, Kakizuka A et al: Vacuole-creating protein in neurodegenerative disease in humans. *Neurosci Lett* 343:77-80, 2003

- 12) Arai T, Nonaka T, Hasegawa M et al (2003)
Neuronal and glial inclusions in frontotemporal dementia with or without motor neuron disease are immunopositive for p62. *Neurosci Lett* 342:41-44, 2003
- 13) Bigio EH: Molecular and cellular neuropathology of cognitive dysfunction in ALS. In *First*

International Research Workshop on Frontotemporal Dementia in ALS. London, Canada (Program notes), 2005

この論文は、平成18年6月10日(土) 第16回九州老年期痴呆研究会で発表された内容です。