
タウオパチーと精神症状 DNTC の臨床病態を中心に

Clinical and psychological aspects of tauopathies
- with special reference to DNTC

愛知県立城山病院精神科／外来診療科医長

羽瀨知可子*

名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野精神科医療学寄付講座／教授

入谷修司**

はじめに

近年変性認知症の脳病態研究が進み、原因となる蓄積蛋白があらたにいくつか同定され、分子生物学的な視点から疾患分類の再編成が進んでいる。本稿では、過剰リン酸化タウが蓄積する疾患である「タウオパチー」を中心に最近の生物学的な知見を交えて概観する。さらに、アルツハイマー病 (Alzheimer disease; 以下 AD) と前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; 以下 FTLD) に共通した臨床症状をもつ特異な変性認知症であり、タウオパチーに分類される「石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病」(Diffuse neurofibrillary tangles with calcification; 以下 DNTC) の臨床像と分子生物学的所見について言及する。

1. 変性認知症の遺伝学的研究

孤発性 AD における APOE4 の変異はよく知られている。また家族性 AD ではアミロイド蛋白前駆物質 amyloid precursor protein や presenilin の遺伝子異常等が知られ、アミロイドカスケード仮説の根拠となっている。非アルツハイマー型認知症においては、家族性のパーキンソニズムを伴う FTLD の家系で 17 番染色体の遺伝子異常が発見され、異常リン酸化タウの蓄積を伴っており FTDP-17 と命名された¹⁾。ま

た他の家族性 FTLD において TAR-DNA binding protein-43 k Da (以下 TDP-43) の異常リン酸化を引き起こすプログラニューリン変異や C9orf72 変異が同定されている。このように、変性疾患には蛋白質の変性を引き起こす何らかの遺伝学的背景の存在が示唆されている。

2. 変性認知症の分子生物学

これまで変性認知症は、萎縮などの病変部位や、臨床症状などから様々な分類がなされてきた²⁾。一方神経病理学的には、変性認知症の神経細胞内、細胞外に変性蛋白が蓄積することが従来から知られていた。近年分子レベルでの解析が進み、変性認知症での特異的な蓄積蛋白がほぼ解明され、現時点ではアミロイド、タウ、 α シヌクレイン、TDP-43、fused in sarcoma 等が分かっている。

3. タウ蛋白とリン酸化

タウは成熟した神経細胞の微小管関連タンパク質 microtubule associated protein (MAP) の主たる構成物質で、神経細胞軸索における微小管の安定化に重要な役割をもつ。タウ蛋白の異常リン酸化の結果、不溶化し蓄積する病態をタウオパチーと呼んでいる。ヒト脳においては、タウは選択的スプライシングに

* Chikako Habuchi: Department of psychiatry, Aichi Shiroyama hospital, medical director.

** Shuji Iritani: Department of clinical psychiatry, Nagoya university graduate school of medicine, Endowed chair professor.

表 1

症例		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
臨床診断		初老期認知症	AD	初老期認知症	ピック病	非AD非ピック認知症	AD+血管性認知症	非AD非ピック認知症	ピック病	老年期精神病	統合失調症		
患者情報	背景	性別	F	F	F	M	F	F	M	F	F		
	発症年齢	46	49	51	52	56	56	59	64	65	NA		
	死亡時年齢(罹病期間)	68(22)	57(8)	59(8)	56(4)	64(8)	79(17)	73(4)	72(8)	70(5)	72		
臨床所見	脳所見	重量 (gr)	850	1050	1140	1260	1000	920	1030	970	1265	1015	
		萎縮部位	F,T	F,T	T	F,T	T	F,T	F,T	F,T	None	T	
		記憶障害 (None, ±, +, ++)	++	+	+	±	+	+	+	+	±	None	
神経病理所見	TDP-43 pathology	FTLD-TDP subtype	側頭葉	0	2	1	3	2	0	4	2	0	4
			扁桃核	4	NA	1	1	1	1	4	1	0	2
			海馬	1	2	1	0	0	1	1	2	0	1
			歯状回	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
TDP-43 score	辺縁系	嗅内皮質	1	3	1	0	2	2	0	2	0	2	
		Total score	5	6	3	4	2	2	7	5	0	5	
		側頭葉+辺縁系	5	8	4	7	4	2	11	7	0	9	
		常同行動	FTD様臨床症状	12	8	0	0	12	8	0	8		
NPI-Q score	人格変化	意欲低下	12	8	12	12	2	0	8	0	8	12	
		脱抑制	12	12	0	0	0	0	12	12	12	0	
		Total score	24	20	24	20	2	0	32	20	20	20	
		側頭葉	0	2	1	3	2	0	4	2	0	4	

p<0.05

*

より6つのアイソフォームを発現しており、exon10の挿入の有無により大きく3リピート、4リピートの二種に分けられる。生体内でのタウのリン酸化が進むと、微小管重合能が低下し微小管が不安定化する。一方リン酸化タウは細胞質内で重合し paired herical filament (以下 PHF)、Single herical firament を形成する。特に酸化状態下では PHF が形成されやすいことが知られている。PHF のβシート構造を核として重合し、神経原線維変化 (neurofibrillary tangle; 以下 NFT) を形成する。蓄積するタウのアイソフォームには疾患特異性があるといわれ、たとえば AD の NFT は 3R と 4R タウが混在し、Pick 病における Pick 球は主として 3R タウ、進行性核上性麻痺や皮質基底核変性症にみられる glial tangle は主として 4R タウで構成されるが、疾患のステージや病変部位によって異なることもわかってきた³⁾。

5. 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTEC)

DNTEC は 1992 年に柴山ら⁴⁾、1994 年に小阪⁵⁾ によって臨床病理報告がなされ、別名 Kosaka-Shibayama 病とも呼ばれ比較的まれな疾患である。多くは日本からの報告で、欧米での報告はまれであるが、ないわけではない⁶⁾。

臨床的には記憶力障害や接触性のよさなど AD 様の臨床症状と、意欲発動性低下、脱抑制、常同行動など FTLD 様の臨床症状を併せ持つ。神経病理学的にはマクロ所見として FTLD 類似の前頭・側頭葉の葉状萎縮を認める。ミクロ所見では大脳皮質に広範な神経原線維変化が出現するが老人斑を欠き、大脳

基底核、小脳歯状核に石灰化を認める。これらの所見よりタウオパチーに分類される。

今回我々は、神経病理学的に DNTEC と確定診断された 10 症例の死後脳標本を用いて、蓄積蛋白と臨床症状の関連を調べた⁷⁾。症例の概要は表 1 に示す。それぞれの臨床診断は初老期認知症、Pick 病、非定型認知症、AD が各 2 例、老年期精神病、統合失調症各 1 例と一様ではない。

まず、リン酸化シヌクレインとリン酸化 TDP-43 の免疫染色を行い、その分布を調べ、半定量化しスコア化した。次に a) 意欲低下、b) 脱抑制、c) 常同行動など、臨床的に FTLD と診断される 3 つの特徴をカルテより抽出し NPI-Q (Neuropsychiatric Inventory Questionnaire) を用いてスコア化した。各臨床症状と TDP-43 の蓄積との間の関連を調べたところ、個々の臨床症状と TDP-43 の蓄積との間に相関は見られなかったが、臨床上 FTLD として診断されやすい a) b) c) の 3 症状のスコアの総和と辺縁系の TDP の蓄積との間に正の相関を認めた(表 1)。つまり、TDP-43 の辺縁系における蓄積が強いほど、臨床的に FTLD と診断されやすいのではないかと考えられる。

また一般的に、臨床の神経画像上、基底核の石灰化は生理学的な変化として見逃されやすい。DNTEC はこのように臨床像や画像診断のみからでは診断が困難であり、確定診断は剖検脳が必要である。

おわりに

近年変性認知症の病変進展に関して、いくつかの仮説が注目されている。ひとつは伝播仮説

propagation hypotheses⁸⁾ と呼ばれ、変性蛋白が prion のように隣接する細胞に tunneling nanotube を通して拡散していくというものである。さらに protein cancer hypotheses (蛋白癌仮説) は、変性蛋白がそれ自身を鋳型にして通常の蛋白を変性させ、拡散していくというものである⁹⁾。これらの仮説は生体内での実証はまだなされていないが、変性蛋白進展のメカニズムの解明とその制御が根本的治療につながるという点で、非常に興味深い仮説といえる。

このように変性認知症の病理病態、病理の進展様式にはいまだ不明な点が多く、そしてその帰結としての臨床症状は様々である。今後、神経画像診断の技術向上とあわせ、ゲノム研究を背景にした遺伝学的、生化学的検索、神経病理学的検索を重ね、変性疾患全般の背景となる生物学的基盤と臨床相関を総合的に解明していくことが重要と考えられる。

参考文献

- 1) Wilhelmsen KC, Lynch T, Pavlou E, Higgins M, Nygaard TG. Localization of disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex to 17q21-22. *Am J Hum Genet.* 55(6):1159-65,1994.
- 2) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology.* 51(6):1546-54, 1998.
- 3) Yoshida M. Cellular tau pathology and immunohistochemical study of tau isoforms in sporadic tauopathies. *Neuropathology.* 26(5):457-70, 2006.
- 4) Shibayama H, Kobayashi H, Nakagawa M, Yamada K, Iwata H, Iwai K, Takeuchi T, Mu-Qune X, Ishihara R, Iwase S, et al. Non-Alzheimer non-Pick dementia with Fahr's syndrome. *Clin Neuropathol.* 11(5):237-50, 1992.
- 5) Kosaka K. Diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a new presenile dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 57(5):594-6, 1994.
- 6) Nanda S, Bhatt SP, Pamula J, Woodruff WW, Fowler M, Miller D. Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC): Kosaka-Shibayama disease in America. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 22(6):535-7, 2007.
- 7) Habuchi C, Iritani S, Sekiguchi H, Torii Y, Ishihara R, Arai T, Hasegawa M, Tsuchiya K, Akiyama H, Shibayama H, Ozaki N. Clinicopathological study of diffuse neurofibrillary tangles with calcification. With special reference to TDP-43 proteinopathy and alpha-synucleinopathy. *J Neurol Sci.* 301(1-2): 77-85, 2011.
- 8) Goedert M, Clavaguera F, Tolnay M. The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci.* 33 (7):317-25, 2010.
- 9) 長谷川成人 (企画). 特集:神経変性疾患発症につながる「タンパク質の構造異常」ユビキチンシステムの破綻から新規原因因子 TDP-43 の蓄積まで. *実験医学.* 27(9), 2009.

この論文は、平成 24 年 11 月 10 日 (土) 第 19 回 中部老年期認知症研究会で発表された内容です。