

論文審査の結果の要旨

Early stage of progressive supranuclear palsy: A neuropathological study of 324 consecutive autopsy cases

進行性核上性麻痺の早期病変 -連続 324 剖検例における神経病理学的検討-

日本医科大学大学院医学研究科 神経・腎臓・膠原病リウマチ学分野

大学院生 野上 茜

Journal of Nippon Medical School (2015) 掲載予定

進行性核上性麻痺 (PSP) は 1964 年に初めて疾患概念が確立された。神経症候は垂直性眼球運動障害、仮性球麻痺、体幹に強い筋固縮、認知症を主徴とし、病理学的には線条体、淡蒼球、視床下核、黒質、橋、延髄に神経細胞脱落、グリオシスを認めることが特徴である。その後の研究により、PSP は生化学的に神経細胞、グリア細胞内に異常リン酸化タウ蛋白が蓄積するタウオパチーであることが明らかになった。タウアイソフォームの解析により PSP は 4 リピートタウオパチーに分類される。

最近、神経変性疾患では、臨床症候を認めないが病理学的変化を有する「preclinical stage」の存在が報告され、病態や治療を検討する上で非常に重要と考えられている。本研究の目的は、PSP 早期病変の頻度とその病理的特徴を検討することである。

方法は、高齢者連続開頭剖検 340 例のうち 324 例で 48 時間 4%パラホルム固定した中脳に対し免疫染色を行い、PSP と関連が深い 4 リピートタウ (RD4) 陽性・3 リピートタウ (RD3) 陰性の神経原線維変化 (NFT) あるいは pretangle、かつ tufted astrocyte を認めた症例を抽出し、PSP 早期病変の病理的特徴を明らかにするために、その症例の被殻、淡蒼球、視床下核、中脳、小脳、橋、延髄、大脳皮質に抗リン酸化タウ抗体免疫染色を行い、各部位での NFT、pretangle、tufted astrocyte を半定量的に評価した。カルテを後方視的に確認し、認知症、パーキンソニズム、眼球運動障害の有無を調べた。

324 例中 35 例 (10.8%) に中脳に RD4 陽性 NFT、pretangle、tufted astrocyte を認めた。35 例のうち 5 例は神経病理学的に PSP、1 例が大脳皮質基底核変性症 (CBD) と診断された。残りの 29 例のうち 21 例は神経病理学的に他のタウオパチーを合併し、8 例がタウオパチーの合併を認めず、この 8 例 (2.5%) が PSP 早期病変と考えられた。PSP 早期病変の神経病理学的所見は、8 例中、NFT と pretangle が黒質に 8 例、小脳歯状核 7 例、淡蒼球 6 例に認めたが、Tufted astrocyte が観察されたのは 1 例であった。8 例の臨床症候は、1 例で認知症およびパーキンソニズムを認め、1 例で軽度の認知機能障害を認めたが、眼球運動障害は認めなかった。

第二次審査では本検討の臨床的な早期診断への応用、免疫染色の有用性や他の 4 リピートタウオパチーとの鑑別、神経細胞、グリア細胞へのタウ蓄積と細胞死の関連、対象症例の臨床的特徴についての質疑が行われたが、いずれも適切な応答がなされた。

本研究では多数の連続剖検例から 病理学的アプローチで preclinical PSP を抽出し、その頻度と病理学的検討を行い、PSP の病態解明に重要な役割を担うと考えられた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。