

令和 6 年 1 月

# 佐栞真悠子 学位論文審査要旨

主 査 岩 田 正 明  
副主査 梅 北 善 久  
同 花 島 律 子

## 主論文

Neuropathological analysis of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy

(進行性核上性麻痺における認知機能障害の神経病理学的検討)

(著者：佐栞真悠子、足立正、鈴木有紀、瀧川洋史、花島律子)

令和5年 Journal of the Neurological Sciences 451巻 120718

## 参考論文

1. An autopsy case of PARK2 due to a homozygous exon 2 deletion of *parkin* and associated with  $\alpha$ -synucleinopathy

( $\alpha$ -シヌクレイノパチーを伴った*parkin*遺伝子exon2欠失ホモ接合体によるPARK2の1剖検例)

(著者：佐栞真悠子、足立正、吉田健太郎、足立芳樹、中野俊也、花島律子)

令和3年 Neuropathology 41巻 293頁～300頁

2. First Japanese autopsy case showing *LRRK2* mutation G2019S and TDP-43 proteinopathy

(*LRRK2* G2019S変異とTDP-43プロテインパチーを伴った日本人剖検例)

(著者：佐栞真悠子、足立正、鈴木有紀、吉田健太郎、福田弘毅、三浦弘資、足立芳樹、花島律子)

令和3年 Parkinsonism and Related Disorders 91巻 85頁～87頁

# 学 位 論 文 要 旨

## Neuropathological analysis of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy

(進行性核上性麻痺における認知機能障害の神経病理学的検討)

進行性核上性麻痺 (Progressive supranuclear palsy; PSP) において、認知機能障害は運動障害と同等に重要な症候の1つであるが、その根底にある神経病理学的変化についてはまだ十分に解明されていない。本研究では、PSPの認知機能障害と神経病理学的変化との関係について検討した。

### 方 法

2013年～2021年までの連続開頭剖検例54例のうち、10例がPSPの病理診断に至った。診療録より発症時年齢、死亡時年齢、認知機能検査といった臨床情報を後方視的に収集し、検討を行った。認知機能は、Mini-Mental State Examination (MMSE) で評価し、23/24点をカットオフとして認知機能正常 (PSP-NC) 群と認知機能低下 (PSP-CI) 群に分類した。また、Frontal Assessment Battery (FAB) の評価も行い、11/12点をカットオフとしFAB高得点群とFAB低得点群に分類した。

神経病理学的検索は、ヘマトキシリン・エオジン染色とKlüver-Barrera染色を行い、免疫組織化学的には、抗リン酸化タウ、抗リン酸化 $\alpha$ シヌクレイン、抗アミロイド $\beta$ 11-28、抗リン酸化TDP-43の抗体を用いて検索した。評価部位は、前頭葉・側頭葉・頭頂葉・後頭葉の皮質と白質、一次運動野皮質、尾状核/被殻、淡蒼球、視床下核 (STN)、視床内側 (TH)、黒質、中脳被蓋、青斑核、橋底部、延髄、小脳歯状核、扁桃核、後方海馬の17領域とした。それぞれの部位において、Neuronal lossとgliosisを3段階の半定量スコア (0:なし、1:軽度、2:中等度～高度) で評価し、pretangles/neurofibrillary tangles (PT/NFT) , tufted astrocytes (TA), oligodendroglial coiled bodies (CB), neuropil threads (NT) の4種類のタウ病変について4段階の半定量スコア (0:なし、1:軽度、2:中等度、3:高度) で評価した。その他の老年性変化として、アルツハイマー病に関連したNFT、老人斑、レビー小体病理、嗜銀顆粒、TDP-43関連病理について評価を行った。

### 結 果

PSPの10例中、PSP-CI群は7例、PCP-NC群は3例であった。男女比、発症時年齢、死亡時年齢、罹病期間、その他の老年性変化について2群間で有意差を認めなかった。MMSEの下位項目においては、「時間の見当識」と「単語の遅延再生」で2群間の差を認めた。

Neuronal lossとgliosisについての半定量評価では、各領域で2群間に差を認めなかった。4系統について全領域を加算した総タウ量については、PT/NFTでPSP-NC群よりもPSP-CI群で多い結果であった( $p=0.033$ )。また、領域毎の評価では、STNとTHにおいてPSP-CI群でTAが多いことが示された(STN: $p=0.048$ , TH: $p=0.048$ )。

FABの評価は10例中7例で実施し、FAB高得点群は2例、FAB低得点群は5例であった。2群間での総タウ量および領域毎のタウ半定量評価においては、有意差を認めなかった。

## 考 察

本研究では、PSP-CI群において、PT/NFTの総タウ量とSTNおよびTHでTAが多いことを示した。2群間でのHoehn&YahrステージとMMSE評価から死亡の期間に有意差を認めないことから、これらの病理は運動症状の重症度とは無関係に認知機能に関与していると考えた。

STNは、PSPにおいてタウ病変を伴った顕著な神経細胞脱落とグリオシスを生じる主要な領域の一つである。げっ歯類において、STNは認知機能と情動機能に関与しており、STN内側部は大脳辺縁系ループの一部として機能しているという報告もあり、本研究における結果はSTNの病理学的変化がPSPの認知機能障害に関与していることを証明した。また、視床は記憶と想起を実行するプロセスに影響するとされる内側背側核を主に評価した。重度認知症を伴うPSP患者で視床内側を主体としたグリオシスとタウ病変を認めたという既報告もあり、同部位がPSPにおける認知機能障害に関連することを示唆した。また、アストロサイトのみ有意差を認めた原因は、タウオパチーではシナプス消失の結果として機能障害を生じるという報告や、シナプス障害の上流にアストロサイトへのタウ蓄積が関与している可能性も示唆されていることから説明可能と考えた。

また、PSPでは認知機能障害の検出にFABが有用とされているが、今回はFABでは有意差を認めなかった。この理由として、MMSEやFABが初期段階で評価されたスコアではないことが考えられた。MMSEの下位項目の検討からは、記憶障害や見当識障害まで認知機能障害が進行している場合に、THやSTNのタウ病理が重症化している可能性が示唆された。

## 結 論

認知機能障害を伴うPSPにおいて、視床下核と内側視床の重要性を証明した。PSPの認知機能障害に関与する領域の研究は、PSPの早期診断と介入に役立つ可能性がある。