よしだ　こうじ
氏　　名　　吉田　幸司

学 位 の 種 類　　博士（医学）

学 位 記 番 号　　富医薬博甲第 226 号

学位授与年月日　　平成 29 年 3 月 23 日

学位授与の要件　　富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

教　育　部　名　　富山大学大学院医学薬学教育部　博士課程
生命・臨床医学専攻

学位論文題目　　Clinicopathological features of incipient progressive supranuclear palsy ; analysis of serial forensic autopsy cases.
（早期進行性核上性麻痺の臨床病理学的特徴:連続法医解剖例の解析）

論文審査委員

（主査）	教　授	鈴木　道雄
（副査）	教　授	一條　裕之
（副査）	教　授	笹原　正清
（副査）	教　授	黒田　　敏
（指導教員）	教　授	中辻　裕司

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

進行性核上性麻痺(PSP)は原因不明の神経変性疾患の一つであり，本邦の臨床的な有病率は10万人当たり5.8-10人と報告されている．その主たる症状は垂直性眼球障害、体幹優位の固縮、偽性球麻痺や認知症であるとされ，病理像は4リピートリン酸化タウ(4Rtau)のニューロンやグリアへの蓄積で，その主たる蓄積部位は大脳基底核，中脳黒質とされてきた．

ただし近年はPSPにおける臨床，病理形態像の多様性が指摘され，亜分類の動きが進んでいる．また，PSPではアストロサイトへの4Rtauの沈着を伴うTuft shaped astrocyte (TsA) がほぼ特異的に認められ診断的価値が高いとされる．大脳皮質基底核変性症（CBD)，嗜銀顆粒症(AGD）を含めた4Rtau-opathyでは，astrocytic plaque, Granular shaped astrocyte (GsA) や Spiny shaped astrocyte (SsA) といった，病理学的特徴の異なるアストロサイト病変の出現が報告されていて，各疾患の鑑別に有用とされている．

罹患頻度の高い神経変性疾患であるアルツハイマー病 (AD)，パーキンソン病 (PD) の研究においては，病早期例や未発症，未診断例の検索が，当該疾患の病理，病態の解明に大きな役割を果たしてきた．PSPにおいて，未発症，病早期例の症例報告は散発的に行われているが，それを対象とした大規模な神経病理学的研究の報告はない．富山大学法医学講座では，多数の剖検例の検索から大脳皮質基底核変性症の未診断例の発見や，高齢者自殺例の責任病変の解明を目的とした研究に取り組んできた．今回我々は，PSPの有病率を明らかにし，その早期病理，臨床像を明らかにすることを目的に，連続法医解剖例から症例を抽出し，詳細な神経病理学的研究を行った．

〔方法〕

1. 2007年から2014年の間に本学で法医解剖を行った1239例中，中枢神経の評価が可能であった998例(0-101才，61.7±21.9才)を対象とした．摘出した脳は，20%緩衝ホルマリンで約2週間の固定後に前頭葉，側頭葉，後頭葉（それぞれ白質含む），扁桃体，海馬，帯状回，島，視床下部，尾状核，淡蒼球，被殻，視床，中脳，橋，延髄，小脳皮質，歯状核を含む組織標本を作成し，抗リン酸タウ抗体（AT8)，4Rtau，3リピートリン酸化tau，β-amyloid，α-synuclein，TAR DNA-binding protein-43 (TDP-43)の免疫組織染色，Gallyas-Braak染色を施行した．

2. NINDS-PSP神経病理診断基準のTypical PSP，Atypical PSPの基準に合致する症例を抽出し，症例の臨床的特徴（年齢，男女比，有病率，生前の症状，死亡の原因）の解析に加え，脳内各所のtau病変量を解剖学的部位ごとに4段階で半定量的に評価した．その他，合併病理として，AD(老人斑，神経原線維変化），レビ-関連病変，TDP-43関連病変の有無，程度などを既知の診断基準に従って評価した．また，軽度のAD病変以外に変性疾患の合併がない症例をコントロールとして抽出した。

3. アストロサイトの病変については，TsA，GsA，SsAに分類し，脳内各所における各アストロサイト病変の量を4段階で半定量的に評価した．

4. リン酸化tauの分布，強度を基にクラスター解析を行って，未発症，病早期症例について病理

学的見地からの亜分類が可能か検証した．また得られた群の群間の臨床因子，病理学的因子につき統計学的に比較検討を行った．

〔結果〕

1. 29症例が抽出され(82.3±7.2歳，男女比 11/18，有病率2.9%)，NINDS typical 17例，atypical 12例であった．有病率は死亡時年齢に伴って増加した(85歳以上で9.9%)．生前にPSPと臨床診断されていた症例は存在せず，5例がPDと診断されていた．寝たきりの症例はなく，全例で基本的な日常生活は可能と理解されていた．生前に認知症，抑うつ状態，歩行障害を家族に認識，または主治医に診断されていた症例が，14例(48.3%)，11例（37.9%），16例(55.2%)あり，認知症や歩行障害はコントロール群と比較して優位に多かった。死亡の原因は，転倒，帰宅困難関連による事故死16例(55.2%)，自殺11例(37.9%)，その他2例(6.9%)であった．

2. Atypical PSP12症例では，病変頻出部位のうち，黒質(12例），視床下核(10例）では基準を満たすtau病理が認められ，淡蒼球(4例），橋核（3例）でtau病理が軽かった．また全例でTsAが認められたほか，大半の症例でGsA(27例），SsA(26例）も認められた．また全例でAD，PD関連病変などの合併病理も認められたが，高度病変を合併したのはAD1例，PD2例の計3例のみであった．

3. PSP症例は4Rtau病理分布，強度によるクラスター解析で3群に分けられた．第1群（10例）は典型的なPSP病理を認め，最も頻度の高い症状は認知症であった(7例，70.0%)．第2群（7例）は、高率に歩行障害を認め(6例、85.7%)，第1群と比較して大脳皮質の4Rtau病理所見が弱かった ($p<0.01$)．この群はPSP-Parkinsonismまたは，PSP-Pure akinesia and gait freezingに合致する可能性が考えられた．第3群(12例)ではTypical PSPの頻度が第1群より低く（$p<0.01$)，4Rtau病理所見が全体的に軽い例や，病理学的進行度の高いAGD合併例やGsAが優位な症例が多い傾向にあり，臨床所見では抑うつ状態(6例，50%)や自殺(6例，50%)の症例が多い傾向にあった．

〔総括〕

我々は病理学的PSPが連続法医解剖例において高率に認められること，またその死亡時年齢は既報告より高いことを明らかにした．その多くでtau病理は軽度もしくは分布が不完全で,臨床症状も軽いことから大半が早期例と考えられる一方，転倒や自殺による死亡が多い点が特徴的であった．このことは，生前のうつ状態や歩行異常が単なる加齢現象と判断され，死亡後まで専門的診断を受けずに死亡するPSP未発見例が想像以上に多数存在していることを示していると考えられる．過去の報告よりTsA以外のアストロサイト病変の検出頻度が高いことも病初期例の特徴である可能性が示唆された．本研究結果はPSPの早期病変の特徴に加え，PSPの早期診断が，高齢者の転倒予防，自殺予防に有効である可能性を示唆した．また今後のさらなる検討が必要であるものの，早期PSP症例にはおよそ3つの病型が存在することが示された．その中でも，AGDの合併が多く抑うつ状態や自殺を伴うことが多い亜型は未報告であり，新たな知見と考えられた．

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

【目的】

進行性核上性麻痺（PSP）は原因不明の神経変性疾患の一つであり、本邦の臨床的な有病率は 10 万人当たり 5.8～10 人と報告されている。その主症状は垂直性眼球運動障害、体幹優位の固縮、偽性球麻痺や認知症であり、病理像は 4 リピートリン酸化タウ（4Rtau）のニューロンやグリアへの蓄積で、主たる蓄積部位は大脳基底核、中脳黒質とされてきた。しかし、近年は PSP における臨床・病理形態像の多様性が指摘され、亜分類の動きが進んでいるが、解明されていない点が多い。罹患頻度の高い神経変性疾患であるアルツハイマー病（AD）やパーキンソン病（PD）の研究においては、病早期例や未発症・未診断例の検索が病理・病態の解明に大きな役割を果たしてきたが、PSP においては未発症例や病早期例の報告は散発的に行われているものの、大規模な神経病理学的研究の報告はない。

本研究で吉田幸司君は、病早期例や未発症・未診断例を含む PSP の有病率を明らかにし、またその病理像・臨床像を明らかにすることを目的に、連続法医解剖例から症例を抽出し、詳細な神経病理学的検討を行った。

【方法】

１．2007年～2014年に本学で法医解剖を行った1239例中、中枢神経の評価が可能であった998例（0～101才、61.7±21.9才）を対象とした。摘出した脳から前頭葉、側頭葉、後頭葉、扁桃体、海馬、帯状回、島、視床下部、尾状核、淡蒼球、被殻、視床、中脳、橋、延髄、小脳皮質、歯状核を含む組織標本を作成し、抗リン化酸タウ抗体（AT8）、抗4Rtau抗体、抗3リピートリン酸化tau抗体、抗β-amyloid抗体、抗α-synuclein抗体、抗TAR DNA-binding protein-43（TDP-43）抗体の免疫組織染色、Gallyas-Braak染色を施行した。

２． NINDS神経病理診断基準のtypical PSP、atypical PSPの基準に合致する症例を抽出し、症例の臨床的特徴を解析し、脳内各所のtau病変量を4段階で半定量的に評価した。合併病理として、AD関連病変（老人斑、神経原線維変化）、レビー関連病変、TDP-43関連病変の有無・程度を評価した。軽度のAD病変以外に変性疾患の合併がない症例をコントロールとして抽出した。

３．アストロサイト病変をtuft shaped astrocyte（TsA）、granular shaped astrocyte（GsA）、spiny shaped astrocyte（SsA）に分類し、脳内各所における出現量を4段階で半定量的に評価した。

４．リン酸化 tau の分布・強度をもとにクラスター解析を行い、未発症・病早期症例について病理学的見地からの亜分類を試み、得られた群間の臨床因子、病理学的因子を比較した。

【結果】

１．29 症例が抽出され（82.3±7.2 歳、男女比 11/18、有病率 2.9%）、NINDS typical 17 例、atypical 12 例であった。有病率は死亡時年齢に伴って増加した（85 歳以上で 9.9%）。生前に PSP と臨床診断されていた症例はなく、5 例が PD と診断されていた。寝たきりの症例はなく、全例で基本的な日常生活は可能と理解されていた。生前に認知症、抑うつ状態、歩行障害を家族が認識または主治医に診断されていた症例はそれぞれ 14 例（48.3%）、11 例（37.9%）、16 例（55.2%）あり、認知症や歩行障害はコントロール群と比較して有意に多かった。死亡の原因は転倒等の事故死 16 例（55.2%）、自殺 11 例（37.9%）、その他 2

例（6.9%）であった.

２．Atypical PSP の 12 症例では、病変頻出部位のうち、黒質（12 例）、視床下核（10 例）では基準を満たす tau 病理が認められ、淡蒼球（4 例）、橋核（3 例）で tau 病理が軽かった。全 29 症例で TsA が認められたほか、大半の症例で GsA（27 例）、SsA（26 例）も認められた。また全例で AD、PD 関連病変などの合併病理が認められたが、高度病変を合併したのは AD 1 例、PD 2 例のみであった。

３．PSP 症例は 4Rtau 病理分布・強度によるクラスター解析で 3 群に分けられた。第 1 群（10 例）は典型的な PSP 病理を認め、最も頻度の高い症状は認知症であった。第 2 群（7 例）は高率に歩行障害を認め、第 1 群と比較して大脳皮質の 4Rtau 病理所見が弱かった。この群は PSP-Parkinsonism または PSP-Pure akinesia and gait freezing に合致する可能性が考えられた。第 3 群（12 例）では typical PSP の頻度が第 1 群より低く、4Rtau 病理所見が全体的に軽い例や、病理学的進行度の高い嗜銀顆粒性認知症（AGD）合併例や GsA が優位な症例が多い傾向にあり、臨床所見では抑うつ状態や自殺の症例が多い傾向にあった。

【総括】

吉田幸司君は、臨床例の既報告に比較して、連続法医解剖例において病理学的 PSP がより高率に認められること、またその死亡時年齢はより高いことを明らかにした。その多くで tau 病理は軽度もしくは分布が不完全で、臨床症状も軽いことから、大半が早期例と考えられ、転倒や自殺による死亡が多い点が特徴的であった。このことは，生前のうつ状態や歩行異常が単なる加齢現象と判断され、専門的診断を受けずに死亡する PSP 未発見例が想像以上に多数存在していることを示唆している。また、過去の報告より TsA 以外のアストロサイト病変の出現頻度が高いことも病初期例の特徴である可能性を示した。さらに、今後十分に検討される必要があるものの、早期 PSP 症例にはおよそ 3 つの病型が存在することを示し、その中でも AGD の合併が多く抑うつ状態や自殺を伴うことが多い亜型は未報告であり、新たな知見と考えられた。

本研究は、法医解剖例における PSP の早期未診断例を含む有病率を明らかにするとともに、臨床情報が乏しいという限界はあるものの、これまで系統的に検討されることのなかった早期例の臨床病理学的特徴を明らかにし、新たな亜型の存在も示唆した点で新規性があり、また医学における学術的重要性も高い。さらに、PSP の早期診断の推進が、高齢者の転倒予防や自殺予防に有効である可能性を示した点などから臨床的発展が期待できる。

以上より本審査委員会は、本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。