

特集 1 精神科ブレインバンクと脳科学研究

3. 精神科ブレインバンクにおける神経病理学の役割

吉田 眞理*

抄録：アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患は、臨床症状と対応する局在領域の神経細胞脱落とグリオシス、特異的タンパク蓄積を示す封入体により分類されているが、統合失調症や双極性障害などの精神疾患は現時点で病理学的に確定診断することが困難な疾患群である。精神科ブレインバンクは精神疾患の病態解明を目的として設立され、リスク遺伝子や特異的分子の同定、それらに関連する背景病理の解明をめざしている。神経病理学は既存の確立された神経変性疾患、血管障害や外傷、感染症、終末期の虚血性変化などを鑑別することがまず重要である。ブレインバンクの正確な病理診断を基に集積された多数例の病理組織や凍結試料の活用により、特異度や感度の高い生物学的指標の抽出、さまざまなゲノム研究や分子生物学的研究への対応が可能となり、客観的で再現性のある data の作成基盤が確立可能となる。

日本生物学的精神医学会誌 34 (2) : 58-62, 2023

Key words : psychiatric brain bank, neuropathology, proteinopathy, schizophrenia, bipolar disorder

はじめに

精神疾患解明の研究を支える精神科ブレインバンクの体制が、わが国においても構築されつつある。神経病理学は、精神医学から発達してきた歴史があるが、神経疾患が病理学的に明確な病変を伴う器質的疾患であることが明らかとなってきたのに対して、統合失調症や双極性障害などの代表的な精神疾患の病理学的検索では、疾患特異的な変性領域や細胞の変化を捉えることが困難である⁵⁻⁷⁾。アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) やパーキンソン病、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies : DLB) などは神経病理学を基礎として、臨床症状と関連する病変の局在、神経細胞の脱落とグリオシス、疾患特異的封入体とその構成タンパクの同定を手がかりとして病態解明が進んできた。一方、病理所見の捉えにくさ、剖検数の減少、分子生物学や画像解析の発達は、精神医学が疾患脳を直接観察する神経病理学から遠ざかる趨勢に拍車をかけてきた。近年統合失調症では神経組織の発達成熟にかかわる機能を持つリスク遺伝子の同定や神経画像解析による脳容積の減少から、本疾患の神経発達障

害仮説が提唱されている¹⁸⁾。したがって、これらの発達障害から誘導される病態が実際の疾患脳でどのような変化を起こしているかを検証することがきわめて重要になっている。この実証には、動物実験のみならず、疾患脳自体をさまざまな神経科学の手法を用いて検索することが必須である。本稿では精神科ブレインバンクにおける神経病理学の役割を、これまでの解析から概説する。

1. 神経変性疾患における proteinopathy の神経病理

神経変性疾患では、障害領域に細胞脱落とグリオシスが生じ、神経細胞やグリア細胞に形態学的に特徴的な封入体が形成される。封入体は疾患特異的なタンパクから構成され、特異的な折りたたみ構造を持つ^{2, 16, 17, 21)} (表 1)。AD では、amyloid (A) β から構成される老人斑、3 リピートと 4 リピートからなる神経原線維変化 (neurofibrillary tangle : NFT) が主として大脳皮質に出現し、その領域的広がりや、量的変化を基準にして AD の国際的病理診断基準が作成されている¹⁴⁾。レビー小体病 (Lewy body

Role of neuropathology in psychiatric brain bank

* 愛知医科大学 加齢医学研究所 (〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又 1 番地 1) Yoshida Mari : Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University. 1-1 Yazakokarimata, Nagakute, Aichi 480-1195, Japan

【吉田 眞理 E-mail : myoshida@aichi-med-u.ac.jp】

表 1 代表的な神経変性疾患の封入体と凝集タンパク (proteinopathy の神経病理)

疾患	封入体	局在	タンパク
アルツハイマー病	老人斑	ニューロピル	β アミロイド
	神経原線維変化	神経細胞	3R + 4R タウ
神経原線維変化型老年期認知症 (SD-NFT)	神経原線維変化	神経細胞	3R + 4R タウ
石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病	神経原線維変化	神経細胞	3R + 4R タウ
ピック病	ピック球	神経細胞	3R タウ
進行性核上性麻痺	神経原線維変化	神経細胞	4R タウ
	Tufted astrocyte	アストロサイト	
	Coiled body, thread	オリゴデンドログリア	
皮質基底核変性症	Pretangle	神経細胞	4R タウ
	Astrocytic plaque	アストロサイト	
	Thread, coiled body	オリゴデンドログリア	
Globular glial tauopathy	Globular glial inclusion	オリゴデンドログリア, アストロサイト	4R タウ
嗜銀顆粒病	嗜銀顆粒	神経突起	4R タウ
パーキンソン病 / レビー小体型認知症	レビー小体	神経細胞	α -シヌクレイン
	レビー神経突起	神経突起	
多系統萎縮症	Glial cytoplasmic inclusion	オリゴデンドログリア	α -シヌクレイン
運動ニューロン疾患 / 前頭側頭葉変性症	TDP-43 陽性封入体	神経細胞	TDP-43
前頭側頭葉変性症 / 運動ニューロン疾患	FUS 陽性封入体	神経細胞	FUS
プリオン病	シナプス型, プラーク型	ニューロピル	プリオン

3R : 3 リピート, 4R : 4 リピート, FUS : fused in sarcoma

disease : LBD) であるパーキンソン病, DLB では, α -synuclein からなるレビー小体 (Lewy body : LB) が迷走神経背側核, 青斑核, 黒質, Meynert 核に出現し, 嗅球, 扁桃核, 大脳皮質辺縁系, 連合野に皮質型レビー小体出現する¹¹⁾。LBD では, 中枢神経系のみならず末梢自律神経系に LB が出現することも特徴である。タウは 6 種類のアイソフォームが形成される分子で, 4 リピートタウは, 進行性核上性麻痺, 皮質基底核変性症, 嗜銀顆粒病, Globular glial tauopathy など多様な疾患を含む (表 1)。Pick 病の Pick 球は 3 リピートタウから構成される。trans-activation response (TAR) DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) は, 2006 年に筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS), 前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTL) のユビキチン陽性封入体の構成タンパクとして同定され, ALS の大部分, FTL の多くは TDP-43 proteinopathy として整理された^{1, 15, 22)}。主要な神経変性疾患の構成タンパクが同定されたことで, 病理診断が変性領域や細胞脱落の程度のみに依拠せず, 神経細胞やグリア細胞内に蓄積する疾患特異的タンパクの同定により明確になり, 変性疾患はタンパク変性症 proteinopathy であるという概念が確立

した。また proteinopathy を中核とすることで, 病態の進展様式, 複数のタンパクが共存する病態, 発症前の病理診断などが客観的に再現性をもって評価されるようになった^{3, 4)}。

2. 精神疾患の病理学的検索の重要性とむずかしさ

愛知医科大学加齢医科学研究所は, 2010 年以降名古屋大学精神科ブレインバンクの病理学的検索を支援している。名古屋地区は古くから精神科の病理学的研究の歴史と蓄積があり, 精神科病院の剖検体制の再興を比較的容易にしている⁹⁾。精神科病院で病理学的に検索される疾患は多岐にわたる。代表的疾患である統合失調症や双極性障害以外に, 一般病院や介護施設での療養が困難な認知症の行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) が強い AD や DLB, 前頭側頭型認知症, 進行性核上性麻痺, 血管性認知症などの器質的疾患, いわゆる老年期精神病と呼称されている高齢者の幻覚や妄想を呈する病態, あるいは脳性麻痺, 発達障害などの臨床診断名を付されている疾患が含まれている。親族に病理解剖およびブレイン

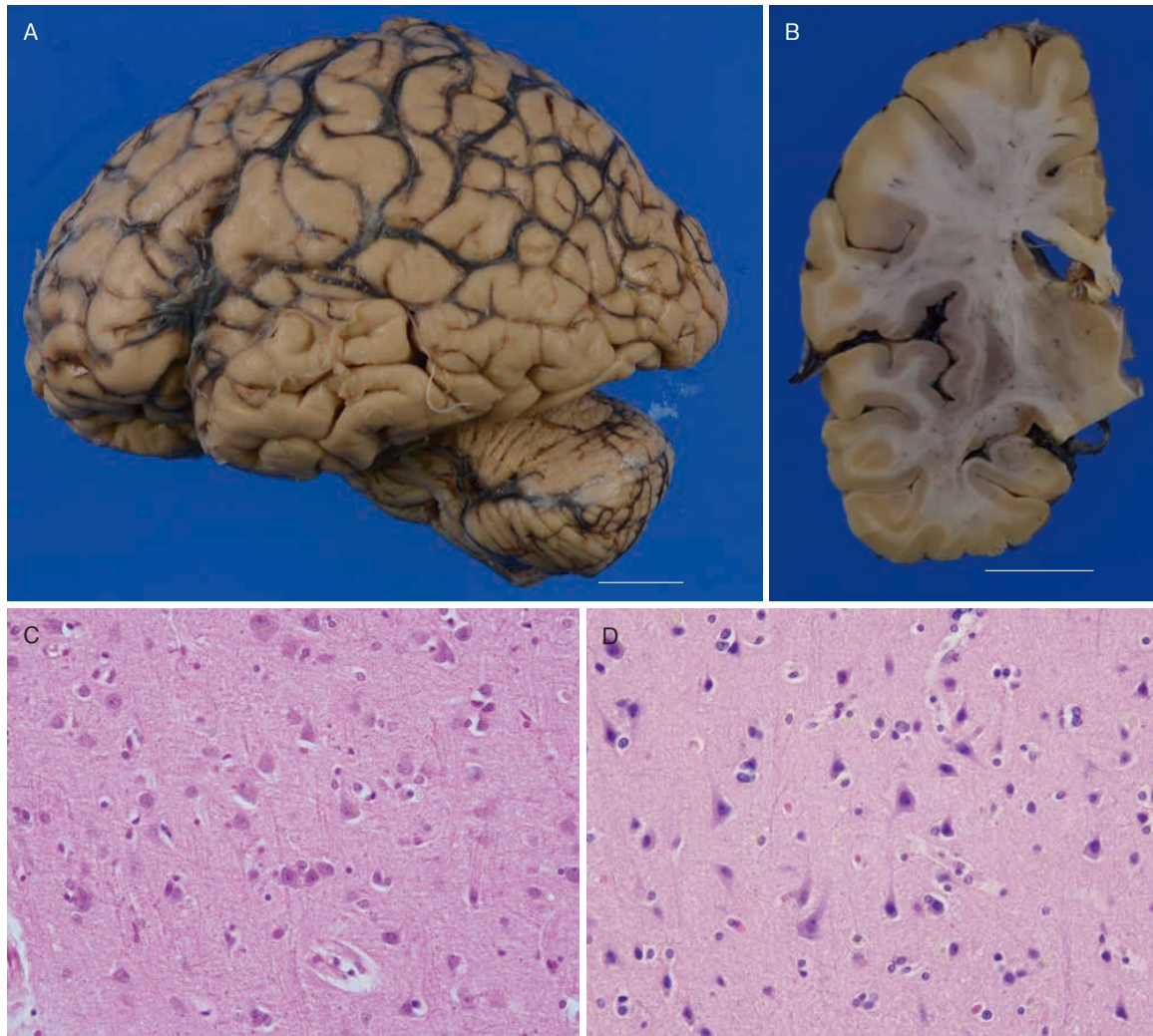


図1 統合失調症の神経病理

20歳ごろに幻覚妄想状態で発症し、統合失調症と臨床診断された68歳男性の剖検例。死後約11時間で病理解剖施行、脳重は1,144g。

A:ホルマリン固定後左半球側面像、前頭葉の軽度萎縮を認める。

B:外側膝状体を通る冠状断剖面。大脳皮質や白質、視床は保たれ海馬の萎縮はみられない。

C:左横回のHE染色では、コントロール(D)と比較しても神経細胞の脱落やグリオシスはみられない。スケール2cm。

バンクへの登録承諾を得て剖検を行う。開頭のみ剖検が多く、半脳は凍結保存し、半脳をホルマリン固定後に、病理組織学的検索を系統的に行い、国際診断基準に準拠した標準化された診断を行っている^{11, 14)}。現在まで140例以上の症例が解析され、精神科医、神経内科医、神経病理医が臨床神経病理検討会で臨床病理像を評価している。精神科と神経内科の双方からの多角的な視点が議論の厚みを生んでいる。

精神科ブレインバンクでは、まず器質的病変を正確に診断することが重要である。既存の神経変性疾患や血管性病変、外傷や感染症、終末期の虚血性変化を明確にし、さらにこれらの既存の病理像では説

明困難な病変を疑う作業を進める。現在までの解析からは、精神疾患の病理診断は、神経変性疾患の診断の基本である障害領域の神経細胞の脱落とグリオシス、現在同定されているproteinopathyでは説明できないと考えられる^{8, 12)}。統合失調症の病理像では、脳室拡大、大脳皮質、側頭葉や海馬の萎縮、大脳の非対称性が報告されている。統合失調症に一般的にみられ、病型や投薬以前の発症早期から観察できるとされているが、方法論、研究間の差も大きい^{5, 7)}。双極性障害では脳梁膝部の前部帯状回皮質の萎縮とグリア細胞密度の低下、扁桃核亜核の神経細胞の脱落が指摘されている⁶⁾。

精神疾患の病理学的研究には多くの蓄積がある

が、客観的に再現性のある普遍的所見、この病理像をみれば統合失調症あるいは双極性障害と診断できる疾患特異的所見は通常の染色で見いだすことは現時点では困難であると言わざるを得ない。しかしこれは精神疾患に病理学的変化がみられないことを意味しているわけではない。神経細胞の脱落とグリオーシスを欠くことは神経変性疾患とは異なり、病理学的にも胎生期、周産期を含めた発達障害の可能性が示唆されていた。精神疾患には、我々がこれまでの神経疾患から経験的に類推するモデル病態とは異なる機序があると考えられる (図 1)。

幻聴に対応する聴覚皮質領域である側頭葉横回に関する統合失調症の死後脳の詳細な検討では、細胞の脱落が報告されている。また統合失調症ではコントロールに比して上側頭回の白質面積の減少が特に高齢者で優位であると報告されている^{10, 19, 20}。ALS であれば数年で病理像が進行するのに対して、臨床経過が長い統合失調症が慢性進行性であると仮定するとおそらく 40 ~ 50 年、あるいはそれ以上の過程で非常に緩徐な変化を起こしていることが想定される。現状の病理形態学は、神経やグリアの細胞体と近位部の神経突起を認識することには優れているが、樹状突起やシナプスの変化、あるいは立体的な神経回路網を二次元の標本上で評価するには、より特異性の高い分子を同定してその結合能を評価するなどの方法論の進化が必要である。突起の変化は、ゴルジ法を用いた三次元的解析により可視化されている¹³。

もう一つの問題は加齢に伴う変化である。精神疾患の患者が加齢に伴い認知機能が低下する現象が臨床的に観察され、画像でも経時的に脳の萎縮の進行が確認され、その病理学的背景は常に問題となっている^{8, 12}。精神科ブレインバンクの病理解析では、明らかに高度な AD の病理像や嗜銀顆粒病を随伴する症例がある一方、軽度な NFT や老人斑の出現にとどまる症例が存在している。軽度な NFT や老人斑の出現が、統合失調症や双極性障害の脆弱性のある脳組織にどのような影響を与えるのかは議論のあるところである。精神科ブレインバンクとして疾患特異的なリスク遺伝子や分子を抽出する場合には、背景病理にタウやシヌクレイン、 $A\beta$ などの加齢性変化や血管障害などの虚血が重畳していない修飾因子の少ない試料を選択することで、より特異性の高い prototype の機序を抽出できると推測される。

おわりに

精神科ブレインバンクにおける神経病理学の役割を概説した。神経病理学的に正確に診断された脳試料を用いる研究により、感度、特異度の高い疾患感受性遺伝子や分子の抽出が可能になる。これらの遺伝子、分子の発現や病態を、疾患脳にフィードバックすることにより、精神疾患解明のより本質的な病態に迫ることができる。黎明期の精神科ブレインバンクの神経病理学の役割は他の神経科学の領域と共同してこの作業を継続することであろう。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

COI

開示すべき利益相反は存在しない。

謝辞

本稿の一部は AMED 日本医療研究開発機構の課題番号 JP22wm0425019 の支援を受けた。

文 献

- 1) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al (2006) TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 351 : 602-611.
- 2) Arseni D, Hasegawa M, Murzin AG, et al (2022) Structure of pathological TDP-43 filaments from ALS with FTLD. *Nature*, 601 : 139-143.
- 3) Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24 : 197-211.
- 4) Brettschneider J, Del Tredici K, Toledo JB, et al (2013) Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, 74 : 20-38.
- 5) Harrison PJ (1999) The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122 : 593-624.
- 6) Harrison PJ, Colbourne L and Harrison CH (2020) The neuropathology of bipolar disorder : systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 25 : 1787-1808.
- 7) Heckers S (1997) Neuropathology of schizophrenia : cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitter-specific projection systems. *Schizophr Bull*, 23 : 403-421.
- 8) Hirano M, Iritani S, Sekiguchi H, et al (2020) Background of the neuropathological site in neurocogni-

- tive decline in elderly schizophrenic patients. *Psychogeriatrics*, 20 : 522-527.
- 9) Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M, et al (1976) Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes. *Acta Neuropathol*, 36 : 221-233.
 - 10) Marui T, Torii Y, Iritani S, et al (2018) The neuropathological study of myelin oligodendrocyte glycoprotein in the temporal lobe of schizophrenia patients. *Acta Neuropsychiatr*, 30 : 232-240.
 - 11) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al (2017) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89 : 88-100.
 - 12) Miwa A, Hirano M, Torii Y, et al (2021) Clinicopathological investigation of the background of cognitive decline in elderly schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr*, 33 : 85-91.
 - 13) Mizutani R, Saiga R, Takeuchi A, et al (2019) Three-dimensional alteration of neurites in schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 9 : 85.
 - 14) Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, et al (2012) National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease : a practical approach. *Acta Neuropathol*, 123 : 1-11.
 - 15) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al (2006) Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 314 : 130-133.
 - 16) Schweighauser M, Shi Y, Tarutani A, et al (2020) Structures of α -synuclein filaments from multiple system atrophy. *Nature*, 585 : 464-469.
 - 17) Shi Y, Zhang W, Yang Y, et al (2021) Structure-based classification of tauopathies. *Nature*, 598 : 359-363.
 - 18) Stachowiak MK, Kucinski A, Curl R, et al (2013) Schizophrenia : a neurodevelopmental disorder — integrative genomic hypothesis and therapeutic implications from a transgenic mouse model. *Schizophr Res*, 143 : 367-376.
 - 19) Torii Y, Iritani S, Sekiguchi H, et al (2012) Effects of aging on the morphologies of Heschl's gyrus and the superior temporal gyrus in schizophrenia : a postmortem study. *Schizophr Res*, 134 : 137-142.
 - 20) Torii Y, Iritani S, Marui T, et al (2020) Morphological alteration of myelin-oligodendrocytes in a schizophrenic patient with 22q11.2 deletion syndrome : An autopsy study. *Schizophr Res*, 223 : 353-355.
 - 21) Yang Y, Shi Y, Schweighauser M, et al (2022) Structures of α -synuclein filaments from human brains with Lewy pathology. *Nature*, 610 : 791-795.
 - 22) 吉田眞理 (2019) ALS の病理. *BRAIN and NERVE*, 71 : 1152-1168.

■ ABSTRACT

Role of neuropathology in psychiatric brain bank

Yoshida Mari

Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

Neuropathological classification of neurodegenerative diseases has been established based on proteinopathy, which indicates neuronal loss and gliosis associated with protein specific inclusions in the focal regions responsible for clinical signs and symptoms. Although the neuropathology of psychiatric disorders, such as schizophrenia and bipolar disorder still remain obscure, the organization of psychiatric Brain bank proceeds accumulation of brain tissue as research resources. The most important role of neuropathology in brain bank is to pronounce correct neuropathological diagnosis, because combination of various proteinopathies, such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease, cerebrovascular disorders, trauma and ischemic changes in the terminal stages modify the pathological findings. Brain bank can verify again in the disease brain tissue according to recent advances in neuroimaging techniques, and molecular biological research.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 34 (2) : 58-62, 2023)
