双極性障害における背景病理の検討

2014

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

塩谷彩子

目次 1

略語 3

第 1 章　緒言

1.1　神経変性疾患

1.1.1　神経変性疾患と異常蓄積タンパク質 5

1.1.2　神経変性疾患における精神症状 10

1.1.3　嗜銀顆粒性認知症 12

1.2　精神疾患と異常蓄積タンパク質

1.2.1　精神疾患の死後脳研究 14

1.3　双極性障害

1.3.1　歴史 17

1.3.2　診断基準 18

1.3.3　病態仮説 19

1.3.4　過去の病理学的研究 22

1.4　目的 24

第 2 章　実験材料と方法

2.1　症例 25

2.2　神経病理学的検索

2.2.1　脳の処理方法 26

2.2.2　切片作成 27

2.2.3　染色 28

2.2.4　老年性変化 32

2.2.5　嗜銀顆粒の密度評価　34
2.3　統計学的評価　35

第 3 章　結果
3.1　臨床情報　36
3.2　神経病理所見
3.2.1　神経病理診断，嗜銀顆粒を除く老年性変化　37
3.2.2　嗜銀顆粒　37
3.2.3　Lewy 小体病理　39

第 4 章　考察
4.1　双極性障害の背景病理　40
4.2　嗜銀顆粒の分布　41
4.3　炭酸リチウムと嗜銀顆粒　42
4.4　双極性障害と Lewy 小体病理　42
4.5　精神疾患における死後脳研究の今後　43

第 5 章　結論　45

表　46
図　51
引用文献　63
謝辞　70

略語

Alzheimer Disease	AD
American Psychiatric Association	APA
Amyotrophic lateral sclerosis	ALS
Argyrophilic Grains	AGs
Argyrophilic Grain Disease	AGD
Brain Bank for Aging Research	BBAR
Behavioral and psychological symptoms of dementia	BPSD
Bipolar Disorder	BPD
Calcium/ calmodulin- dependent kinase Ⅱ	CaMK Ⅱ
Corticobasal Degeneration	CBD
Corticobasal Syndrome	CBS
Cyclin- dependent kinase	cdk
Dementia with Grain	DG
Dementia with Lewy bodies	DLB
Dentatorubural Pallidoluysian Atrophy	DRPLA
Diagnostic and Satistical Manual of Mental Disorders	DSM
DLB consensus guideline- revised	DLBCG-R
Glial cytoplasmic inclusion	GCI
Glycogen synthase kinase 3 β	GSK-3 β
Hematoxylin & eosin	H&E
Huntington's disease	HD
Inositol- monophosphatase	IMPase

Inositol- monophosphatase 2	IMPase2
Klüver- Barrera	KB
Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research	JBBNNR
Late onset schizophrenia and delusional disorder	LOSD
Lewy Body disease	LBD
MAP- microtubule- dependent kinase	MARK
Mini- Mental State Examination	MMSE
Multiple system atrophy	MSA
Neurofibrillary tangle	NFT
Neuropil threads	NTs
Paired helical filaments	PHFs
Parkinson's disease	PD
Progressive supranuclar palsy	PSP
Protein kinase A	PKA
Protein phosphatase1	PP1
Research resource network	RRN
Serum and glucocorticoid- dependent kinase	SGK
Spinal Muscular Atrophy	SMA
Spinocerebellar Degeneration	SCD
phosphorylated TAR DNA-binding protein 43 kDa	pTDP-43
Protein kinase B	PKB

第 1 章　緒言

1.1　神経変性疾患

1.1.1　神経変性疾患と異常蓄積タンパク質

神経変性疾患は，緩徐進行性の経過をたどり，血管障害，感染症，中毒，代謝障害などの明確な病因によらない，原因不明の神経疾患の総称として，歴史的に使われてきた．遺伝的要素が含まれていて，家族性に起こるものもあるが，孤発性のものも多い．発症時期は一般的に成長後で，多くは初老期に起こる．その臨床的特徴として，それぞれの疾患ごとに障害されやすい特定の部位があり，その疾患の臨床徴候は障害を受けた部位の機能に関連する．疾患が進行するにつれてしばしば障害部位の変性が現れ，それは画像的にあるいは剖検脳の肉眼的検索にてとらえることが出来る．神経病理所見としては，障害を受けた領域の神経細胞の脱落とグリオーシスが様々な程度で認められる．また，神経細胞やグリア細胞の胞体や核あるいはニューロピルに特徴的な封入体が形成されることがあるが，封入体の形成が疾患の原因であるのか結果であるのかは不明である．

代表的な神経変性疾患には，大脳皮質の変性を主とするアルツハイマー病(Alzheimer Disease; AD)，Pick 病，大脳基底核や中脳黒質の変性を主とするハンチントン病(Huntington's disease; HD)，パーキンソン病(Parkinson’s disease; PD)やレビー小体型認知症(Dementia with Lewy bodies; DLB)を含む Lewy 小体病(Lewy Body disease; LBD)，進行性核上性麻痺(Progressive Supranuclear Palsy; PSP)，小脳系の変性を主とする脊髄小脳変性症(Spinocerebellar Degeneration; SCD)，運動ニューロンの変性を主とする筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis; ALS)などがある．また，その疾患ごとに凝集する蛋白

が異なる事が知られており，タウが蓄積する疾患には Pick 病，進行性核上性麻痺，αシヌクレインが蓄積する疾患にはLewy小体病, phosphorylated TAR DNA-binding protein 43 kDa (pTDP-43)が蓄積する疾患には筋萎縮性側索硬化症，前頭側頭型認知症，ポリグルタミンが蓄積する疾患にはハンチントン病，脊髄小脳変性症などがあり，各々タウオパチー，αシヌクレイノパチー，TDP-43 プロテイノパチー，ポリグルタミン病と呼ばれる．一方，AD ではひとつの蛋白のみならず，アミロイドβとタウの両方が蓄積する．

以下に，本研究と関連の深いタウ，αシヌクレインに関し，より詳細な知見を記載する．

1.1.1.1　タウ

神経細胞を含む真核細胞の主要な細胞骨格には，アクチンフィラメント，中間径フィラメント，微小管の 3 種類がある．細胞骨格は，必要に応じて短時間の間に形成されたり，壊れたりするダイナミックな構造であり，適当な大きさの単位蛋白分子が重合と脱重合を繰り返す．微小管は細胞の形態，細胞分裂，細胞内輸送などに関与している．生体内で微小管に結合してその安定性や形状を制御する役割を果たしているのが微小管結合蛋白であり，タウは，分子量約 5 万の微小管結合蛋白(tubulin associated unit: tau)として同定された [1]．タウは熱安定性と酸安定性という生化学的にユニークな特徴を有したタンパク質で，微小管に結合して重合を促進し，細胞骨格の形成と維持に重要な役割を果たしている [2]．タウは主として軸索に多く局在するが，細胞体や樹状突起，アストロサイトやオリゴデンドログリアにも存在する [3, 4]．

ヒトタウ遺伝子は 17 番染色体長腕 17q21 に存在し，16 のエクソンを含む遺伝子にコードされている．中枢神経では，N 末端側のエクソン 2 と 3，および C 末端側のエクソン 10 がスプライシングで組み込まれるか否かによって，6 種類のアイソフォームを発現している(図

1)[5]．エクソン 10 を有するアイソフォームではこの配列がそれぞれ 4 回繰り返されることから 4 リピートアイソフォーム(4R)と呼ばれており, エクソン 10 を有しないアイソフォームは 3 リピートアイソフォーム(3R)と呼ばれている．タウはこの C 末端側の繰り返し配列を介して微小管に結合しており，チューブリンを架橋することにより微小管の形成を促進し，その安定化や微小管同士の重合促進に働く.

タウの特徴のひとつは, その配列の中に多くのリン酸化可能部位が存在している事である. 441 アミノ酸で構成される最長のタウ(2N4R)では 45 個の Ser，35 個の Thr，5 個の Tyr が存在しており，これらのリン酸化可能部位のうち 17 部位は Ser，Pro，あるいは Thr，Pro の配列を持ち，プロリン指向性セリン・スレオニンリン酸化酵素（MAP kinase，glycogen synthase kinase-3β（GSK-3β），cyclin- dependent kinase (cdc)5，cdc2 など)の標的となっている．その他の部位は protein kinase A (PKA)，protein kinase C，calcium/ calmodulin-dependent kinaseⅡ（CaMKⅡ），serum and glucocorticoid- dependent kinase (SGK)，protein kinase B (PKB)，MAP- microtubule- dependent kinase (MARK)，SAD kinases によってリン酸化される．タウの正常なリン酸化は生理的役割を果たしており，神経突起伸長や軸索輸送などの微小管の動態を調節している [6]．通常の生理状態ではタウのリン酸化-脱リン酸化のバランスは保たれており，Protein phosphatase1 (PP1)，PP2A などの酵素によりタウは脱リン酸化される．また，プロリンのシス－トランス異性化を促進する PIN-1 は，タウの PP2A による脱リン酸化を促進する [7].

タウの正常なリン酸化は 2 ないし 3 のアミノ酸残基で起こるが，過剰リン酸化タウではおよそ 8 から 9 のアミノ酸残基がリン酸化されている．過剰なリン酸化を受けたタウは微小管重合能を失うことにより微小管より解離し, 結果として細胞質におけるタウの濃度が増大し, タウ同士の重合を引き起こし，細胞内に異常蓄積する．このように，タウの異常蓄積が病因・病態に本質的な役割を果たしていると考えられる疾患の総称をタウオパチーという.

Spillantini らによって報告された，アルツハイマー型神経原線維変化が脳内に多量に蓄積す

る家族性神経変性疾患に対し用いられたのがその始まりである[8]. 現在知られているタウ遺伝子突然変異の大半は，微小管結合領域とその周辺領域に存在しており，遺伝子変異によりタウの微小管結合能力の変化が神経変性と密接にリンクしていることが予想される[5].

過剰なリン酸化を受けたタウは，神経細胞の細胞体や神経突起に蓄積し，様々な形態を呈する事が知られている．最も高頻度に認められるのは，神経原線維変化(Neurofibrillary Tangle; NFT)や neuropil threads(NTs)と呼ばれる形態であり，AD をはじめ様々な疾患で観察される．一方で，Pick 病では神経細胞質内に球状の蓄積を示す Pick 球と呼ばれる形態を示し，嗜銀顆粒性疾患(Argyrophilic Grain Disease; AGD)ではコンマ型あるいは楕円形の顆粒状の構造を示す嗜銀顆粒(Argyrophilic Grains; AGs)という形態も認められる．またタウはグリア細胞にも蓄積し，アストロサイトの場合は tuft shaped astrocyte，astrocytic plaque と呼ばれ，オリゴデンドログリアの場合には coiled body など様々な形態をとる(図 2).

1.1.1.2　α シヌクレイン

ヒトではシヌクレインタンパク質は 3 種類のファミリータンパク質として存在している．そのうち，神経系において α 及び β シヌクレインは中枢神経全体に広く発現し，神経突起終末(シナプス前終末)に多く局在している. 一方, 第 3 のシヌクレインである γ シヌクレインは, 乳癌特異遺伝子産物として見出された[9]．神経組織および非神経組織に発現し，中脳黒質，海馬，視床，尾状核や扁桃核に高度に発現している一方で，心臓や骨格筋にも発現が認められる[10]．また正常の乳腺組織ないし良性の乳腺腫瘍には発現がほとんど認められないにも関わらず，low- grade の乳癌(腺癌)では部分的に発現し始め，浸潤癌では高頻度に発現し，腫瘍化との関連が考えられている[10]．ヒトではこの 3 種類の蛋白質はそれぞれ異なる遺伝子によってコードされているが, 類似のドメイン構造を有し, アミノ酸配列で 55-62%の相動性を示す.

ヒトαシヌクレインは140個アミノ酸からなる分子量14,460 Dのポリペプチドで，N末端側にKTKEGVを基本とする5-7回の不完全な繰り返し配列，中央部には疎水性の高い領域，C末端側には酸性アミノ酸が多い負電荷を帯びた配列を持つ．その機能はいまだ不明な点が多いが，記憶・学習におけるシナプスの可塑性に関わる可能性[11]，小胞体輸送のプロセスに関与している可能性[12]，シャペロン様の機能[13]，神経伝達の活性依存性や負の調節因子として働く可能性やシナプス前終末の機能維持・調節・可塑性に関与する可能性[14,15]などが考えられている．

1997年に南イタリアの家族性パーキンソン病家系の遺伝学的解析によりαシヌクレインが原因遺伝子として同定され[16]，それとほぼ同時に，それまで長い間正体が不明であったパーキンソン病の特徴的な病理構造物であるLewy小体の主要構成成分がαシヌクレインである事が明らかとなった．その後の検討により，αシヌクレインの異常蓄積はLewy小体病だけでなく，多系統萎縮症(Multiple system atrophy; MSA)やHallervorden- Spatz病などにも認められ，これらの疾患はαシヌクレインの異常を共通の分子基盤に持つという意味で，αシヌクレイノパチーと総称されるようになった．

患者脳に蓄積するαシヌクレインはその90%以上がC末端のSer129で異常にリン酸化されており[17]，一部はユビキチン化も受けている[18]．αシヌクレインのリン酸化酵素としては，casein kinase1(CK1)，casein kinase2(CK2)，G protein- Coupled receptor kinase2および5(GRK2，GRK5)が報告されている[19]．電子顕微鏡による観察などからレビー小体病に蓄積するαシヌクレインの多くは直径5-10nmの異常線維の形態で蓄積していると考えられており[17,20]，αシヌクレインが不溶性の線維性凝集をきたすと神経細胞やグリア細胞への蓄積が生じると考えられる．神経細胞に認められる蓄積の多くはLewy小体であり，グリア細胞にみられる蓄積の代表は多系統萎縮症にみられるglial cytoplasmic inclusion(GCI)である(図3).

1.1.2　神経変性疾患における精神症状

神経変性疾患は運動症状に注目が集まりやすいが，精神症状も伴う事が知られている．精神症状が前景に立つ神経変性疾患の最も代表的なものとして，レビー小体型認知症が挙げられる．レビー小体型認知症は著明に変動する認知機能障害，幻視，パーキンソニズムを呈する疾患で，αシヌクレイノパチーの一つである．その臨床症状としてうつ状態がみられる事は有名で, Borroni らの報告ではレビー小体型認知症の軽症例で 61.9%にうつ状態を認め [21]，大うつ病エピソードをみたす症例もおよそ 3 割に及ぶとされ [21, 22]，臨床診断基準の支持的項目にも含められている [23]．うつ状態はレビー小体型認知症の前駆状態としてもしばしば見られ，老年期のうつ病と鑑別が困難な事も多い [24]．また前頭側頭葉変性症も精神症状が前景にたつ代表的な疾患の一つである．もともと Arnold Pick が，前頭側頭葉の萎縮を呈し，特異な言語症状および精神症状を示す一連の症例を記載したのが始まり [25] で，その後 Alois Alzheimer [26] による嗜銀性細胞封入体(Pick 球)の記載を経て, 1926 年に Onari と Spatz による限局性大脳皮質萎縮の状態に対して Pick 病の名称が与えられ [27]，1 疾患単位として位置付けられたが，この中には Pick 球を有する例と有しない例が含まれており，後の Pick 病の病理診断基準について種々の議論が生じることとなった. 1980 年代になり 2 つのグループが『非アルツハイマー型前頭葉変性症 frontal lobe degeneration of non- Alzheimer type (FLD)』[28],『前頭葉型認知症 dementia of frontal lobe type (DFT) 』[29] という類似の疾患概念を提唱し, その後 1994 年に両グループが協同で前頭側頭型認知症 frontotemporal dementia (FTD) という概念を提唱し [30]，臨床的・病理学的な診断基準を示した．さらにこの概念には側頭葉優位の変性を呈し，失語症状を示す一群が含まれていなかったため，1996 年に前頭側頭葉変性症 frontotemporal lober degeneration(FTLD)という上位概念が提唱された [31]．その分類として，前頭葉が主として侵され，前頭葉症候が前景となる行動障害型前頭側頭型認知症，左優位にシルヴィウス裂周囲が侵され，前方の言語領域の障害を反映した失語症状が現れる

進行性非流暢性失語，主として側頭葉の前方から底面にかけて侵され，意味記憶の障害を特徴とする意味性認知症に分けられ，その臨床症状として病識の欠如，感情・情動変化，脱抑制，情動行動，自発性の低下，食行動異常，言語症状などが認められる．

これらレビー小体型認知症や前頭側頭葉変性症は神経変性疾患のなかでも精神症状が前景にでる疾患として有名であり，主に精神科や認知症外来で遭遇する事が多いが，近年運動症状が主症状とされていた神経変性疾患の精神症状に注目が集まっている．たとえば進行性核上性麻痺は，垂直性眼球運動障害，項部ジストニア，歩行障害，易転倒傾向を特徴とする疾患で， Steel らが 1968 年に初めて報告したタウオパチーの一種である [32]． 神経内科にて遭遇することが多い疾患であるが，1974 年に Albert らがこれらの運動症状に加えて皮質下性認知症，人格変化，思考過程の緩慢化，前頭葉機能障害を伴う事を指摘した [33]．また，抑うつ，不安，焦燥などの感情障害，幻覚・妄想状態，せん妄，混迷状態，情動失禁などの多彩な精神症状を伴う事が報告されている．感情障害ではうつ状態の記載が多いが，双極性であることはまれで [34]，意欲低下，自発性の減退などの人格変化，興味の喪失，反応の遅延や無欲状態，神経症状による無動や見かけ上の不活発などが中心となる．しかし精神症状は動揺性を持って現れる事が多く，その正確な頻度は明らかでない．認知症の責任部位として前頭葉の大脳皮質にその原因を求める説もあるが [35]，その他の精神症状に関してははっきりしていない．

一方で，近年 chronic traumatic encephalopathy(CTE)という概念が注目されている．CTE は反復する脳外傷を原因とする疾患で，その臨床症状として反復する外傷の 8-10 年後に，易怒性やうつ症状などの精神症状から始まり，進行すると認知機能低下，歩行や発話の障害，パーキンソニズムなどが出現する事が知られている [36]．病理学的に診断された症例のうち，最終的な臨床診断として，アルツハイマー病や前頭側頭葉変性症と誤診されていた症例も報告されている [37, 38]．その病理学的所見として，広範にタウや pTDP-43 が沈着する事が特徴である．臨床症として初期には頭痛や注意力の低下のみであったものが，徐々にうつ症状，気

分の変動，衝動性や短期記憶障害も認めるようになる．次いで，認知機能障害，高次機能障害，視空間機能障害も見られるようになり，最終的に認知機能低下に加えて被害妄想や衝動性も出現すると述べている[36].

またタウオパチーの一種である銀顆粒性認知症は，精神症状を伴い高齢者に多く認められる認知症として近年注目を浴びている疾患の一つである．次項にてその詳細を記載する.

1.1.3　嗜銀顆粒性認知症

嗜銀顆粒性認知症とは, 脳内に特徴的な嗜銀性の顆粒(嗜銀顆粒)の蓄積を認める認知症であり，病理学的所見に基づく疾患概念である．嗜銀顆粒とは，1987 年に Braak&Braak らにより，ホルマリン固定厚切り浮遊切片を用いた Gallyas- Braak 鍍銀染色にて，主に大脳辺縁系領域の灰白質のニューロピルに認められる嗜銀性の顆粒状構造物として報告されたのが始まりであり[39]，近年，老人斑，NFT，Lewy 小体，pTDP-43 陽性封入体と並び，認知症発症のコンポーネントの一つと見なされるようになった．現在では認知症の原因が嗜銀顆粒のみであると考えられる場合を嗜銀顆粒性認知症，病理学的に嗜銀顆粒を認めるが認知症への関わりが不明瞭な場合を嗜銀顆粒性疾患と呼ぶ傾向にあるが，後者が前者を含むニュアンスで使われることも少なくない.

病理学的に嗜銀顆粒は 4-8μm のコンマ型あるいは紡錘形の構造として描出され，その局在として主に樹状突起に存在するとされているが[40, 41]，一部は軸索にも存在する[42]．その本体はリン酸化タウであり[43]，4 リピートタウで構成されている[44]. bush-like astrocyte や coiled body，ballooned neuron などの病理学的に特徴的な構造を伴う事が知られており(図 2)，超微形態では，9-25nm の straight filament か straight tubules で構成されている[40, 45, 46]．嗜銀顆粒の最強好発部位と最強変性部位は，側頭葉・扁桃核移行部である迂回回であり[47, 48],

アルツハイマー病において NFT がより後方の嗅内野に最も強く認められる点と明らかに異なる．また嗜銀顆粒は一定の進展傾向を示し，初めは迂回回・扁桃核から始まり(stage Ⅰ)，側頭葉内側面を側頭極および移行嗅内野・固有海馬に至り(stageⅡ)，中隔・島回・前帯状回に至る(stageⅢ)進展傾向を示し[48]，さらに stageⅢの広がりを持つ症例では高率に認知機能障害関与することが明らかとなっている. 嗜銀顆粒は, それのみで認められることもあるが, 皮質基底核変性症(Corticobasal Degeneration; CBD), 進行性核上性麻痺, アルツハイマー病, レビー小体型認知症や筋萎縮性側索硬化症でも認められ，特に皮質基底核変性症でその蓄積が目立つ症例が多い[49]．このように疾患特異性が低い病理学的な構造物であるが，迂回回に限局した蓄積と脳萎縮を呈した例がある事より，嗜銀顆粒のみの蓄積によって神経変性は生じうると考えられている．

疾患の確定のためには病理診断を要するため正確な頻度は不明であるが，高齢者ブレインバンクにおける CDR1 以上の症例では, 変性型の疾患に限定するとアルツハイマー病(34%), レビー小体型認知症(17%)について 3 番目の頻度(12%)である[50]．さらに CDR0.5 の軽度認知症の症例では早期アルツハイマー病(19%)について 2 番目の頻度(18%)となり，決して稀な疾患でない事が分かる[50]．その臨床的特徴として，精神科からの報告である前頭側頭型認知症の像を呈する症例[51,52]と，物忘れ外来や高齢者一般病院からの報告である Amnestic MCI からアルツハイマー病類似の像を呈する症例[53,54]の 2 種類に大別される．報告された施設間での臨床像の違いは，症状の強さにより各々異なる医療機関を選択したことによる，と考えられている．前者では易怒性，性格変化などが目立ち，周囲への配慮を欠いた自己中心的な行為が目立つ．後者では，記銘力障害が前景に立つ一方で，日常生活はかなり自立性が保たれている症例が多い．しかし前者であっても記銘力低下は認められ，後者であっても詳しく観察するとアルツハイマー病と異なり，自分の症状に固執する傾向があったり，医療面での医療従事者とのトラブルが多いなどの特徴がある．

このように，嗜銀顆粒性認知症は近年注目されている疾患であるが，まだ臨床医間では認

知度が低く，診断に至らない症例が多数あると考えられ，今後の症例の蓄積が期待される．

1.2 精神疾患と異常蓄積タンパク質

1.2.1　精神疾患の死後脳研究

Nissl や Alzheimer らが活躍した 19 世紀末から 20 世紀初頭，精神疾患と神経疾患の区別はなかった．1907 年に Alzheimer が進行性認知症の脳内で老人斑や NFT と呼ばれる病変を見出し，1913 年には野口英世が進行麻痺の患者の脳内に梅毒スピロヘータを発見した．そしてこの当時の技術で明らかな病変が見出された疾患は神経疾患とされ，そのなかの一部の疾患では前述したように現在では様々な蛋白の蓄積が報告されている．一方で，当時の技術で病変が見られなかった疾患が現在の精神疾患とされた．その後，1980 年代以降に統合失調症の死後脳研究が盛んになり，これらと比較する形で感情障害の死後脳も研究されるようになった．現在まで感情障害の死後脳は様々な手段で研究がなされているが，皮質の厚さ・神経細胞やグリア細胞のサイズ，密度といった細胞構築および構成の形態計測学的検討や，軸索・シナプス・樹状突起などの細胞要素の形態計測学的検討などの古典的方法が主流であり，免疫組織化学による蓄積蛋白の検討はそれほど多くない．精神疾患のなかでは，統合失調症の検討が比較的多い．以下に，精神疾患の死後脳研究に関し，免疫組織化学を用いた死後脳研究の報告を示す．

1.2.2.1　αシヌクレイン

統合失調症は陽性症状(幻覚や妄想など)，陰性症状(感情鈍麻、社会的引きこもり，無為など)，全般的な認知機能の障害(記憶，遂行機能，注意機能，処理速度)を呈し，慢性の経過をたどる疾患である．多くは思春期から青年期に好発するが，40 歳以降の壮年期の発症も稀ではなく，これらは遅発性統合失調症（late onset schizophrenia）と呼ばれている．遅発性統合失調症は，思春期から青年期に発症する統合失調症と比較し臨床像が異なり，感情の平坦化，思考障害が目立たず，予後がよい事が報告されている．

αシヌクレインと統合失調症との病理学的検討として，Jellinger らは認知機能低下をきたしていない統合失調症，双極性障害，正常コントロールの剖検脳の Lewy 小体病理を検討している [55]．結果，統合失調症症例では正常コントロールと比較し，Lewy 小体病理を伴う症例の頻度が少ない事を示しているが，その原因は不明であり，より多数例での検討が必要と述べている．

1.2.2.2　タウ，アミロイドβ

タウとの関連では Nagao らの遅発性統合失調症および妄想性障害(Late onset schizophrenia and delusional disorder;LOSD)と蓄積蛋白との検討がある [56]．Nagao らは，LOSD 患者と，うつ病，双極性障害，人格障害，神経症性障害の患者，および正常コントロールの剖検脳を用い，免疫組織学的検討を行っている [56]．その結果，LOSD 群では，病理学的にレビー小体病，嗜銀顆粒性疾患，皮質基底核変性症と診断された症例の総数の割合が正常コントロールに比べて明らかに高く，65 歳以上発症の症例に限定すると嗜銀顆粒性疾患単独でもその割合が高い事を示した．これらの結果より LOSD 患者と臨床診断された症例には

様々な器質的背景病理が認められ, 特に 65 歳以上の症例では嗜銀顆粒性疾患が関与している可能性を示唆している．一方で，うつ病や双極性障害，人格障害，神経症性障害と臨床診断された症例に関しても少数ながら検討している．その結果，うつ病では Lewy 小体病や皮質基底核変性症, 人格障害では皮質基底核変性症と, 病理学的に診断された症例がある一方で, 双極性障害や神経症性障害では NFT や老人班が軽度認められるのみであった.

また， Dwork らは 66 人の統合失調症症例と 17 人の非精神病症例の死後脳を検索し，統合失調症における認知機能とアルツハイマー病理(NFT，老人斑)との関連を検索した [57]．その結果，統合失調症症例のうち，68%に認知機能低下を認めたが，病理学的にアルツハイマー病の診断基準を満たしたのは 8%のみであり, 統合失調症の認知機能障害はアルツハイマー病理によらないと結論づけている．一方で，この検討では Nagao らの報告のような嗜銀顆粒との検討は行われておらず，軽度のアルツハイマー病理を認めた症例の中に嗜銀顆粒性疾患/銀顆粒性認知症の存在がある可能性は否定できないと考える.

以上，精神疾患と蓄積蛋白との関連について，既報例をまとめた．精神疾患の一部の患者では，その背景に神経変性疾患を含めた器質的疾患の関与がある可能性が示されており，大変興味深い．一方で，報告例は少数に留まり，今後の症例の蓄積が必要である.

1.3　双極性障害

1.3.1　歴史

躁状態，うつ状態を示す最も古い記載は紀元前の古代ギリシャ時代にさかのぼる．当時，マニー(躁)とメランコリー(うつ)が病気として記載されており，躁とうつは黒胆汁という体液の増減によっておこるとされていた．また Aretaeus が，マニーとメランコリーが同一患者に起こる事を記しており，現在の双極性障害の概念の源流と考えられている[58]．その後，5-15 世紀のヨーロッパにおいては精神疾患という考えは受け入れられなくなり，精神疾患は魔が取りついたもの，と解釈されていた．一方，日本でも，平安時代には精神の変調を示す『くるふ』という言葉が神やもののけがつく事と考えられ，加持祈祷や滝に打たれるなどの対処療法が行われていた．

1985 年代になると躁状態とうつ状態が同一の患者に現れ一つの疾患であるとの考え方が確立した．フランスでは Falret が躁状態とうつ状態を循環する病気ととらえ，循環精神病(folie circulaire)と命名し，Baillarger は同じ疾患に二つの異なる病像が現れたものとして重複精神病(folie à double forme)と命名した．また同時期にドイツの Kahlbaum も気分循環症(Zyklothymie)として同様の病態を記載した．いずれにしてもこうした『うつ状態と躁状態の両方を呈する疾患』という考えが大きな転機となり，現在の双極性障害の概念に継承された．

19 世紀末に Kraepelin がこれらの知識を総称して，周期性に経過し，人格の欠陥を残さない精神病を躁うつ病(Manisch- Depressive Irresein)と呼び，慢性に経過して人格に欠陥を残す早発性痴呆(現在の統合失調症)と並ぶ二大精神病の一つとなった．ここには重症な単極性うつ病も含まれており，しばらくの間『躁うつ病』は単極性うつ病を含む概念として用いられてきた．しかし Angst らの臨床研究[59]により，双極性障害と単極性のうつ病とでは臨床経過

が異なる事が明らかとなり，双極性障害とうつ病は異なる疾患単位であると考えられるようになった．1980 年に米国精神医学会(American Psychiatric Association; APA)が作成した精神疾患の診断と統計のための基準(Diagnostic and Satistical Manual of Mental Disorders Ⅲrd Edition ; DSM-Ⅲ)では，感情障害(affective disorder)という名称が使われ，ここに双極性障害，大うつ病(major depression)，気分変調症(dysthymia)などが含められた．その結果，双極性障害はそれまでのような統合失調症と並ぶ二大精神病の一つとしての躁うつ病概念から変貌を遂げ，感情障害の一病型として位置付けられた．

1.3.2. 診断基準

現在日本では主に，DSM-5 および ICD-10 の国際診断分類が用いられている．

1.3.2.1 DSM-5

APA による DSM-5 の分類は，極性と病相重症度を指標とした経過に基づく分類である．DSM-5 では双極性障害をさらに下位分類し，双極Ⅰ型障害と双極Ⅱ型障害に分けている点が特徴である．Ⅰ型は本格的に躁病または混合性エピソードを示すもので，Ⅱ型は軽躁病エピソードを示すものである．軽躁病エピソードとは，躁病エピソードとは異なって，社会的または職業的機能に著しい障害を起こすほど，または入院を必要とするほど重篤ではなく，精神病性の特徴は存在しないものを指す．

1.3.2.2　ICD-10

World Health Organization(WHO)が発行した ICD-10 における気分障害も極性を元にした分類である．しかし，双極 I 型障害と双極 II 型障害を区別していないところは重要な相違点である．

1.3.3　病態仮説

1.3.3.1. モノアミン仮説

抗うつ薬の作用機序としてセロトニントランスポーター及びノルアドレナリントランスポーターの阻害作用が注目された事からセロトニン，ノルアドレナリンが状態依存性に変動するというモノアミン仮説が提唱された[60, 61]．また躁状態を引き起こす精神刺激薬がドーパミンを増加させること，ドーパミン D2 受容体阻害薬が躁状態に有効であること，ドーパミンを枯渇させるレセルピンがうつ状態を引き起こすことなどから，躁状態ではドーパミン系の機能亢進，うつ状態ではドーパミン系の機能低下という，ドーパミン不均衡仮説も提唱されている[62, 63]．

1.3.3.2 イオン輸送仮説

双極性障害の治療薬として用いられているリチウムはアルカリ金属イオンであることからイオン輸送障害仮説が提唱され，のちの研究にて Li^+/H^+対向輸送，Na^+/K^+ ATPase など様々

なイオン輸送系の変化が見られる事が報告された[64].

1.3.3.3 キンドリング仮説・行動感作仮説

双極性障害では病初期には病相の間隔が開いている一方で，長期化すると次第に病相間隔が短縮する事が指摘されている．この現象がてんかんにおけるキンドリング現象と類似しており，また双極性障害においてカルバマゼピンやバルプロ酸など複数の抗てんかん薬が有効である事より，キンドリング仮説が提唱された[65]. またこうした双極性障害の特徴的経過は，コカインやアンフェタミンなどの精神刺激薬の反復使用により，次第に少量で精神病症状が出現しやすくなるという，行動感作現象とも類似している事，精神刺激薬使用による精神症状が躁状態に類似している事などもあり，行動感作仮説が提唱された[65].

1.3.3.4　イノシトール仮説

Inositol- monophosphatase (IMPase)は，イノシトールリン脂質の加水分解により生成されたイノシトール三リン酸をイノシトールへと分解する経路の酵素である．リチウムが細胞内 IMPase を阻害する事より細胞内イノシトールを枯渇させる事，バルプロ酸がイノシトールの生合成を阻害する事などからイノシトール仮説が提唱され[66]，この仮説はいま最も有力な仮説のひとつとされている．また，近年，IMPase 遺伝子のひとつである *Impa1* に変異をもつマウスの検討で，Impa1 機能欠損ホモマウスでは，野生型マウスと比較して活動性が著明に亢進し，概日リズムの延長もみられる事が明らかとなった．またこのような変化は野生型マウスへリチウムを投与した際に生じる変化と類似していた．これらの事より，細胞内イノシトールの減少がマウスを躁状態に導く事が示され，またリチウムの作用機序として

IMPase の働きを抑制することにより抗うつ効果を示す事が推測され，イノシトール仮説を支持している[67].

1.3.3.5　GSK-3β仮説

GSK-3β(glycogen synthase kinase 3)は，多くの基質を持つリン酸化酵素であり，タウのリン酸化酵素の一種である．GSK-3βの不活性化を免れる変異体のトランスジェニックマウスが多動を示す事[68]，ショウジョウバエにおける GSK-3βの過剰発現がサーカディアン周期を短縮させ，リチウムは周期を延長させる事[68, 69]，双極性障害の症状はサーカディアンリズムの障害と捉えうることなどから，GSK-3βの異常がサーカディアンリズムの障害を介して双極性障害を起こすという説が提唱されている.

1.3.3.6. 生物リズム仮説

双極性障害では断眠が躁転を誘発する事が多いが，躁状態では睡眠時間が短縮し，これが躁状態をさらに悪化させるという悪循環が生じている．またうつ状態では，過眠が見られる場合が多い．双極性障害では，睡眠リズムの障害，日内リズムの乱れ，病相の周期性などの症状の特性から，生物リズムとの関連が指摘されている[70].

1.3.3.7. ミトコンドリア機能障害仮説

ミトコンドリア病，特に遺伝性慢性進行性外眼筋麻痺で気分障害を呈する家系がある事，双

極性障害患者で脳内にミトコンドリア DNA(mtDNA)欠失がある事，磁気共鳴スペクトロスコピー研究で，細胞内 pH 低下，クレアチンリン酸低下，乳酸上昇などの脳エネルギー代謝異常が見られる事などから，双極性障害にミトコンドリア機能障害が関与する可能性が考えられている [71].

1.3.4　過去の病理学的研究

現在までの報告に関し，部位ごとにその結果を示す.

1.3.6.1　背側前頭前野

背側前頭前野は，BA9，BA46 野から尾状核背外側→吻側尾状核→淡蒼球背内側および黒質の吻側→視床の前核，背内側核を経て背側前頭前野へというループ神経回路を形成している．背側前頭前野は抽象思考，作動記憶，プログラミングなどに関係した遂行機能に重要であり，BPD では拡散テンソルイメージングで背側前頭前野白質の微細構造異常を指摘されている [72]．その病理学的検索として，Rajkowska ら [73] や Cotter ら [74] が神経細胞密度の低下およびサイズの減少を指摘しており，また同時に皮質Ⅵ層およびⅢ層のオリゴデンドログリアの減少も指摘されている.

1.3.6.2　前部帯状回

前部帯状回は前頭葉の一部で，扁桃核などの情動に関連した領域との線維連絡が強い.

Ongür ら[14]は家族性双極性障害においてグリア細胞密度の減少を示しているが，Benes ら[75]や Cotter ら[74]はグリアに変化はないと報告している．また Cotter らは神経細胞の密度の減少を示しているが，Chana ら[76]は密度の増加を示しており，その結果は一定しない．

1.3.6.3　海馬

Beckmann と Jakob[77]は，嗅内皮質の細胞群の形成異常とヘテロトピアを報告しているが，これを否定する報告もある[78]．またアンモン核(CA2)の非錐体細胞の密度，サイズの減少を認めるが，錐体細胞には変化を認めないとする報告もある[78]．

1.3.6.3　青斑核，縫線核

モノアミンは情動を司る神経伝達物質で，その欠乏でうつ状態が起こることが知られており，青斑核や縫線核において研究がなされている．青斑核はノルアドレナリン神経細胞があり，扁桃核，海馬，視床などの辺縁系を含むほぼ全脳に神経終末を送っている．また縫線核には多量のセロトニン神経細胞が存在し，脳全体に線維を送っている．

青斑核に関して，Baumann ら[79]はチロシン水酸化酵素陽性細胞数を計測しているが，その減少は指摘できていない．縫線核に関しては，Underwood ら[80]が自殺群では背側縫線核にて密度の増加を指摘する一方で，Baumann ら[81]は背腹側亜核での神経細胞の減少を指摘している．

1.4　目的

双極性障害の死後脳研究は古典的方法を用いた報告が多数を占めているが，必ずしも共通した結果が得られていない．一方で免疫組織学的検討は少数に留まるが，統合失調症をはじめとして，タウオパチーやαシヌクレイノパチーとの関連を示唆する報告が少数ではあるが報告されている．また近年，神経変性疾患の中には精神症状が認められる事も示されてきており，中には運動症状に比べて精神症状が中心となる疾患群も存在する．また双極性障害の病態仮説としてタウのリン酸化酵素であるGSK-3βとの関連が指摘されており，これらはタウの異常リン酸化との関連を想起させる．そのため，今回双極性障害における免疫学組織学的検討を行い，その背景病理をタウ，αシヌクレインを中心として検討する事とした．

第 2 章　症例と方法

2.1　症例

今回，Brain Bank for Aging Research (BBAR), Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research (JBBNNR), research resource network (RRN)に登録された症例の中から臨床的に双極性障害（Bipolar Disorder; BPD)と診断された 11 例を用いた．具体的には国立精神・神経医療研究センター病院，健康長寿医療センター，肥前精神医療センターにて双極性障害例の登録があり，これらの症例を用いた．また対照例[48]として，健康長寿医療センターの連続開頭剖検例 1,240 例(48 歳から 104 歳(平均±SD＝80.6±8.9), 男:女=662:578)と横浜労災病院剖検例 164 例(0 歳から 64 歳(平均±SD＝45.0±20.2)，男：女＝101：63)を用いた．双極性障害の臨床診断は，当研究開始時である 2011 年時点で使用されていた DSM-Ⅳ-TR に従い, 双極性障害の診断基準をみたす症例を対象とした. 過去の剖検例に関しては, 病歴を後方視的に検索し，診断基準を適用した．精神症状や内服歴，認知機能を含む臨床情報は，診療録をもとに後方視的に検索した．また認知機能評価のための指標として，Mini-Mental State Examination (MMSE)[82]を用いた.

本研究は国立精神・神経医療研究センター病院倫理委員会に提出し，承認を得た(承認番号 A2012-011).

2.2　神経病理学的検索

2.2.1　脳の処理方法

脳を取り出した後，大脳，小脳，脳幹を一体としたまま総重量を測定し，外表面を観察及び写真撮影をした．その後の脳の処理方法は，症例毎に異なるため，個別に記載する．

1)　症例 4，5，7，9，10，11 及び対照群：

高齢者ブレインバンクプロジェクト[83]にて行われている方法を使用した. つまり, 一側は, 一部を病理学的検索目的で使用する以外は生化学および分子生物学の検索のために凍結し(以降凍結側という)，他方は半側脳すべてをホルマリン固定し病理学的検索に用いた(以降ホルマリン固定側という)．凍結側およびホルマリン固定側は病変の有無，臨床症状の左右差などを考慮し，病理学的検索として重要と考えられる部位をホルマリン固定側とした.

具体的には，外表面の観察の後，脳底動脈・椎骨動脈を脳幹から分離し，中脳・橋境界部に割を入れ，脳幹・小脳を大脳より離断した．その後，大脳を正中よりやや凍結側寄りで割を入れ，小脳・脳幹も同様に割を入れた．その後，凍結側は 7mm 厚で，大脳・脳幹・小脳を各々冠状断，軸位断，矢状断にスライスし，検索部位(後述)を切り出した後，残りを迅速凍結した. 検索部位の固定に関しては, 4%のパラフォルムアルデヒドで 48 時間固定したのち, パラフィンに包埋した．ホルマリン固定側は，20%中性ホルマリンで 7 から 13 日間固定したのち, 大脳を 7mm 厚で冠状断に, 脳幹･小脳を 5mm 厚で各々軸位断, 矢状断にスライスし, 検索部位(後述)をパラフィンに包埋した.

2)~5)に関しては，下記のごとくホルマリン固定後に，上述のホルマリン固定側と同様にスライスし，検索部位を切り出し，パラフィンに包埋した.

2)　症例 1：

片側脳の一部(前頭極，側頭極，後頭極)を凍結固定したのち，残りを酸性ホルマリンで約 1 年間固定した.

3)　症例 2，3，6：

全脳を酸性ホルマリンで各々約 4 ヶ月，20 日，50 日間固定した.

4)　症例 8：

全脳を中性ホルマリンに約 11 日間固定した.

また，中性・酸性ホルマリンの種類の違い，固定期間による染色性に差を排除するために，染色時に陽性コントロールを対照として用い，どの症例もほぼ同等の染色性が得られるように留意し，それらによる差異を排除した.

2.2.2　切片作成

症例 4, 5, 7, 9, 10, 11 及び対照群：高齢者ブレインバンクプロジェクトでは, DLB consensus guideline- revised (DLBCG-R)[23]，Braak NFT stage[84]，BBAR stage[48, 85] の各種ガイドラインに対応し，これらがいずれも評価可能な部位を選択し，切片を作成する部位をプロトコール化している. 今回, このプロトコールに基づき, パラフィン包埋ブロックを作成した(図 5).

症例 1，2，3，6，8：各々の施設で切り出しを行った後，高齢者ブレインバンクプロジェクトの推奨部位を追加で切り出しを行った.

2.2.3　染色

2.2.3.1　一般染色

パラフィンブロックを 6μm 厚（Klüver- Barrera(KB)染色は 8μm 厚）に薄切し，すべての切片に hematoxylin & eosin (H&E)染色，KB 染色を施行した.

2.2.3.2　Gallyas- Braak 染色

Gallyas 染色は，アルツハイマー病の NFT を選択的に染色する鍍銀染色法として Gallyas が開発した[86]．その後，Braak ら[87]よって改良が加えられ，現在ではより染色性が高まった改良 Gallyas-Braak 法が中枢神経系の病理を検索する目的で広く用いられている.
Gallyas-Braak 染色ではタウ異常蓄積の多くと，α シヌクレイン異常蓄積の一部で陽性を示し，NFT，NTs，皮質基底核変性症や進行性核上性麻痺に出現するグリア原線維変化や嗜銀顆粒などが染色される．一方で，特別な試薬を用いる事，煩雑な染色過程を伴う事，また熟練の技術が必要であることなどから，現在の日本において中枢神経系を専門とする施設以外では使用されていないのが現状である．そのため，今回は，改良 Gallyas-Braak 法よりも簡便に染色が可能であり，また同一の染色性を示す簡易 Gallyas-Braak 法を用いて染色を行った[88]．簡易 Gallyas-Braak 法では，以前の方法と比較し硝酸ランタンを使用する段階を省いている点が異なり，改良 Gallyas-Braak 法と比べて染色時間を短縮できる点で優れている.

使用する試薬は，0.3%過マンガン酸カリウム液，1%蓚酸液，アルカリ性ヨウ化銀溶液(蒸留水 50ml に水酸化ナトリウム 4g，ヨウ化カリ 10g を完全に溶かしてから，1%硝酸銀を 3.5ml 入れ，蒸留水 50ml を加える)，還元液 A，B(A 液は蒸留水 1000ml に硝酸アンモニウ

ム 2g を溶解した後，硝酸銀 2g を溶かし，さらにケイタングステイン酸 10g をとかし，最後にホルマリン原液 5.1ml を加え溶解する．B 液は 5%無水炭酸ナトリウム)．1%塩化金酸液，2%チオ硫酸ナトリウム液及び 0.1%ケルンエヒトロート．1%ゼラチン液(蒸留水 100ml にゼラチン 1g を少し熱を加えて溶解する).

染色方法は 6μm 厚, パラフィン包埋切片を脱パラフィン後, 流水洗し, 蒸留水を通す. 0.3%過マンガン酸カリウム液で約 10 分間反応させ, 酸化させる. 充分に流水洗し, 蒸留水を通す. アルカリ性ヨウ化銀で 1 分間反応させる．0.5%酢酸塩で 3 回洗う．還元液(B 液に A 液をゆっくり滴下しながら，等量混和する)に 1%ゼラチン 1ml を混和し，16-18 分反応させる．この際，ゼラチン液を混ぜる事で銀鏡反応や反応速度や緩やかになり，染め上がりの見極めが容易になる．その後 0.5%酢酸液にて 3 回洗う．1%塩化金酸液で 5 分間反応させ，充分に流水洗し，2%チオ硫酸ナトリウム液にて 1 分間定着させる．流水後，0.1%ケルンエヒトロートで核染色を行う.

本検討では嗜銀顆粒の密度を検索したすべての切片に簡易 Gallyas-Braak 染色を行った.

2.2.3.3　免疫染色

以下に，抗原賦活化法と，用手 avidin biotin complex(以下 ABC)法，自動免疫染色装置使用法について記す.

a） 抗原賦活法

<u>オートクレーブ処理</u>：

脱パラフィンした切片を流水洗後，蒸留水にて洗浄し，pH6.0 クエン酸バッファーを入れ

た金属ドーゼに入れ，通常の滅菌条件下(121℃，2 気圧)で，20 分の加圧，加熱処理を行う．その後，2-3 時間後に切片を取り出し，通常の染色を行った．

蟻酸処理：

脱パラフィンした切片を流水洗後，蒸留水にて洗浄し，蟻酸の中に 5 分間浸透させる．その後，流水洗し，通常の染色を行った．

過マンガン酸カリウム処理：

脱パラフィンした切片を流水洗後，蒸留水にて洗浄し，0.3%過マンガン酸カリウム液の中に 10 分間浸透させる．その後，流水洗し，通常の染色を行った．

シュウ酸処理：

脱パラフィンした切片を流水洗後，蒸留水にて洗浄し，1%シュウ酸液の中に 2-3 分間浸透させる．その後，流水洗し，通常の染色を行った．

b)　用手 avidin biotin complex(以下 ABC)法

糖タンパクであるアビジン(avidin)と，低分子ビタミンであるビオチン(biotin)の強い結合力を利用した方法である．

6μm に薄切したホルマリン固定パラフィン切片を，キシレン，エタノールにて脱パラフィン，水洗後，必要な抗体には，抗原賦活操作を行い，過酸化水素にて内因性ペルオキシターゼのブロッキングを行い，適正濃度に希釈した 1 次抗体を室温にて 1 時間反応させた．抗原抗体反応は湿室内で行った．Reaction buffer にて洗浄後，ビオチン標識抗体(抗マウス IgG 抗体, 抗マウス IgM 抗体, 抗ウサギ IgG 抗体の混合)を室温にて 30 分間反応させた. Reaction buffer にて洗浄後, アビジン-HRP(ペルオキシターゼ標識ストレプトアビジン)を室温にて 30 分反応させた後，Reaction buffer にて洗浄し，室温にて 6-12 分間 DAB 試薬を用いて発色さ

せた．さらに Reaction buffer にて洗浄後，約 1%の硫酸銅水溶液に室温 10 分反応させ，DAB にて発色反応を黒色調にした．流水水洗にて充分に洗浄した後，マイヤーヘマトキシリンにて 30 秒間核染色し，流水 5 分間色出し後，脱水，透徹，封入した．

c) 自動免疫染色装置使用法

用手 ABC 法に併用し， 自動免疫染色装置(Ventana XT DISCOVERY; Ventana, Tucson, AZ)を用いて，免疫染色を行った．自動免疫装置を使用した理由として，染色性がよく，edge artifact がなく，再現性が用手法より優れており，プログラムの公開で染色法を標準化できる点が有用であるためである．

具体的には脱パラフィン後，抗原賦活化を行い，切片を装置に設置した．一度に 30 枚まで染色可能で，約 4 時間で核染色まで行い，すべての過程を自動で行う事が可能である．しかし，一次抗体を自動注入モジュールに装填すると 500μl の無駄が出ること，各染色を自動で行うとしばしばバックグラウンドが強くなる点より，一次抗体の適用と核染色は用手で行った．すなわち，内因性ペルオキシターゼのブロック，非働血清によるブロックは自動で行った後，一次抗体を Ventana 社製の抗体希釈液に，用手法と同濃度に希釈し，スライド一枚あたり 100μl を適応した．その後 biotin 化二次抗体，streptavidin- peroxitase 法，DAB による発色まで自動で行い，核染色は顕微鏡下で確認しながら用手法で行った．

2.2.3.4 染色部位

抗リン酸化タウ免疫染色では，延髄，橋，中脳，小脳，扁桃体，海馬，視床，基底核，大脳新皮質(前頭・側頭・頭頂葉)の部位で染色を施行した．

抗リン酸化αシヌクレイン免疫染色では，延髄，橋，中脳，前方海馬，扁桃核，前交連を通る割面の部位で染色を行い，陽性所見を認めた場合，新皮質を追加した.

アミロイドβ染色では前方及び後方海馬，新皮質(頭頂葉，後頭葉)，小脳の部位で染色を施行した.

pTDP-43 免疫染色では，扁桃核と延髄の部位で染色を施行した.

2.2.4　老年性変化

老年性変化は，下記ステージングに基づき施行した．ステージングの判断は，著者が行った後，判断が困難な症例に関しては，齊藤祐子博士が再度確認した.

<u>嗜銀顆粒</u>

Saito の staging に基づき，3 つの stage へ分類した [48].

stage Ⅰ：側頭葉，扁桃核移行部に限局する(迂回回ステージ).

stage Ⅱ：側頭葉内側面を後方・前方に伸展する(側頭葉ステージ).

stage Ⅲ：前脳基底部，帯状回におよぶステージ(前頭葉ステージ).

<u>神経原線維変化(NFT)</u>

Braak の staging に基づき，　7 つの stage に分類した(stage0-6)[84].

stage0：なし

stage Ⅰ：移行嗅内野のみに沈着.

stageⅡ：嗅内野にも進展.

stageⅢ：海馬にも進展.

stageⅣ：海馬に多量に出現するが，新皮質には少量にとどまる.

stage Ⅴ：新皮質連合野に多数出現.

stageⅥ：新皮質一次野に多数出現.

Ⅰ~Ⅱを移行嗅内野 stage，Ⅲ~Ⅳを辺縁系 stage，Ⅴ~Ⅵを新皮質 stage とする.

<u>Lewy 小体病理</u>

DLBCG-R に基づき診断した[23].

抗リン酸化αシヌクレイン免疫染色を用い，延髄の切片，橋の切片，中脳の切片，前交連を通る切片，扁桃核の切片，前方海馬の切片，帯状回，頭頂間溝と通る頭頂葉の切片，前頭葉の切片，側頭極の切片にて，抗リン酸化αシヌクレイン免疫染色を用い，迷走神経背側運動核，青斑核，黒質，Meynert 基底核，扁桃核，移行嗅内野，帯状回，新皮質(頭頂葉，前頭葉，側頭葉）における Lewy 小体病理を検討し，Brainstem-predominant, Limbic(transitional)，Diffuse neocortical の 3 タイプに分類した.

<u>老人班</u>

Braak の staging に基づき， 4 つの stage に分類した(0 および A-C)[84].

stage0：なし

stageA：新皮質にも少量出現.

stageB：海馬にも出現.

stageC：新皮質一次野にも出現.

Amyloid Angiopathy

BBAR(http://www.mci.gr.jp/BrainBank/index.cgi)の staging に基づき診断し[85]，また定量的に解析するために元のステージ(なし，A，B，C)を各々0，1，2，3 と改変した.

stage0：沈着なし

stageA：小血管への沈着のみ.

stageB：平滑筋に沈着し，変性を誘導.

stageC：アミロイド沈着による出血，ないし梗塞を認める.

2.2.5　嗜銀顆粒の密度評価

双極性障害症例の全てで，嗜銀顆粒の密度を半定量化した．具体的な方法として，各検討部位において，抗リン酸化タウ免疫染色を用いて，200 倍視野で最も嗜銀顆粒の多い部位を半定量化した（score0；嗜銀顆粒なし，score1；嗜銀顆粒 1-30 個/×200 視野，score2；嗜銀顆粒 31-60 個/×200 視野，score3；61 個以上/×200 視野)(図 4)．またこれらの症例と年齢および嗜銀顆粒以外の老年性変化(NFT，老人斑，Lewy 小体病理，アミロイドアンギオパチー)がほぼ同等の症例を対照症例群より 4-7 症例抽出し，前述した方法にて同様に半定量化を行い，その密度を評価した.

2.3　統計学的処理

双極性障害群及び対照群(1404 例)において，嗜銀顆粒の出現率の差をみるために，Mann-Whitney U 検定($P<0.05$)を施行した.

第 3 章　　結果

3.1　臨床情報

臨床情報の詳細は表 2 に示す．双極性障害の発症年齢は 22 歳から 56 歳で(平均±SD＝41.8±12.6)，死亡時の年齢は，52 歳から 90 歳（平均±SD＝70.3±12.9)，全経過は 13 年から 34 年(平均±SD＝27.2±7.1)であった．性別は全て男性であった．　8 症例は DSM-Ⅳ-TR における双極 I 型であった(症例 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9)．その他に併存する精神疾患として，症例 5 はアルコール依存症と診断されおり，症例 7 はアルコール多飲の既往があった．精神疾患以外の合併疾患として，症例 1 は低酸素脳症，症例 2 は糖尿病，症例 3 はパーキンソニズム，けいれん発作，症例 4，9 は悪性リンパ腫，症例 5 はアルコール性肝硬変，症例 6 は気管支拡張症，症例 8 は皮質基底核変性症(Corticobasal Syndrome)，症例 10 はパーキンソニズム，症例 11 は房室ブロックがあった. 認知機能障害は軽度認知機能障害も含むと 4 症例(症例 1，5，8，11)で認められた(36.4%)．双極性障害の治療薬として，5 症例(症例 2，4，5，7，8)で炭酸リチウムを内服しており，うち 2 症例(症例 5，8)で認知機能低下を認めた．その他，5 症例(症例 2，3，4，5，8)で抗精神病薬を，5 症例(症例 2，3，4，5，9)で抗不安薬を内服していた．またパーキンソニズムに対して，2 症例(症例 3，8)で L-dopa を，2 症例(症例 2，8)で抗コリン薬を，2 症例(症例 7，8)で抗パーキンソン薬(症例 7 : 塩酸アマンタジン，症例 8 : 塩酸アマンタジンとブロモクリプチン)を内服していた.

3.2　神経病理所見

3.2.1　神経病理診断，嗜銀顆粒以外の老年性変化

神経病理所見のまとめを表 3 に示す．神経病理診断では，嗜銀顆粒性認知症(軽度認知症も含む)が 2 症例，嗜銀顆粒性疾患が 2 症例(臨床的に認知症の記載はないが，神経病理学的に Saito の staging[48]；stageⅢ)，Lewy 小体病（DLBCG-R [23], Limbic form 相当），皮質基底核変性症，低酸素脳症，脳梗塞が各々1 症例，特記すべき診断なしが 3 症例であった．蓄積する異常蛋白に注目すると，タウオパチーが 5 症例(45.5%)，α シヌクレイノパチーが 1 症例(9.1%)であった．脳重は，低酸素脳症をきたした症例 1 では 652g と低値であったが，その他の症例では 1,160g から 1,470g であった．老年性変化では，NFT[84] は，Braak's NFT stage Ⅰ-Ⅱ(平均±SD=1.5±0.5)で，老人斑 [84] は，Braak's　Amyloid stage 0-A(平均±SD=0.5±0.5)，アミロイドアンギオパチー[85] は BBAR stage 0-1 (平均±SD=0.4±0.5)といずれも軽度であった．pTDP-43 の沈着は 2 症例で認められ，症例 2 では不確縫線核に dots を，症例 8 では扁桃核に dots，threads，グリア内陽性所見，下オリーブ核に dots，threads，第二側頭回に dots を認めた．

3.2.2　嗜銀顆粒

嗜銀顆粒は全例で認められ，嗜銀顆粒の出現率は対照群と比較し，有意に高かった($P<0.001$)(表 4-1)．Saito の stage[48] は，平均 2.1(stage0.5 が 2 症例(18.2%)，stage Ⅰ が 1 症例(9.1%)，stageⅡが 3 症例(21.3%)，stageⅢが 5 症例(45.5%))であった．

また，炭酸リチウムとの関連で見てみると，内服群では嗜銀顆粒性疾患/嗜銀顆粒性認知症

と診断された症例が 3 症例(症例 2，5，8)であり，内服していない症例群と比較すると嗜銀顆粒の stage の平均は高い傾向を示した(内服群：stage 2.3 vs 非内服群：stage 1.9).

対照群について，全症例での嗜銀顆粒の割合をみると，stage0 が 67.5%(932 人)，stage0.5 が 0.4%(5 人)，stage Ⅰ が 17.8%(246 人)，stageⅡが 9.6%(132 人)，stageⅢが 8.3%(114 人)であった．また双極性障害群と性別を一致させ，男性の嗜銀顆粒の割合を求めると，stage0 が 71%(528 人), stage0.5 が 0.3%(2 人), stage Ⅰ が 6.2%(117 人), stageⅡが 15.7%(116 人), stageⅢが 6.9%(50 人)であり, 対照群と比較し，stageⅡ及びⅢの症例が多い傾向を示した(表 4-2).

また，対照群における嗜銀顆粒の出現年齢およびその際の Saito の stage を評価すると，嗜銀顆粒の出現する最少年齢は 56 歳であり，その際の Saito の stage は Ⅰ であった．それと対比すると，双極性障害症例のなかで最も若年で認められた症例の年齢は 52 歳，Saito の stage はⅢであり，双極性障害症例の方が対照群と比べて若年で嗜銀顆粒が出現していた．次に，双極性障害症例と，対照症例群のうち年齢および嗜銀顆粒以外の老年性変化(NFT，老人斑，Lewy 小体病理，アミロイドアンギオパチー)がほぼ同等の症例を 4-7 症例抽出し，前述した方法にて同様に半定量化を行った(表 5)．対照群は各々，50 歳代は 5 症例，死亡時年齢 53-58 歳(56±1.9 歳)，60 歳代は 7 症例，死亡時年齢 62-69 歳(67±2.8 歳)，70 歳代以上は 4 症例死亡時年齢 84-85 歳(84±0.96 歳)であった．50 歳代で剖検された症例群(症例 1，症例 2)はいずれも 20-30 歳代に双極性障害を発症していたが，対照群と比較して嗜銀顆粒の密度が高い傾向を示し, 特に症例 2 では扁桃核, アンモン角, 海馬支脚を含む辺縁系や視床前核, 青斑核で顕著であった．60 歳代で剖検された症例群(症例 4，5，6)では，2 つの異なる傾向を示す群にわかれた．ひとつは症例 5 で，50 歳代で剖検された症例群とほぼ同様の傾向を示し，扁桃核，迂回回，海馬支脚を含む辺縁系や視床前核にて非疾患対照と比較して嗜銀顆粒の密度が高い傾向を示した．もう一方は症例 4 及び 6 で，対照群と差が認められなかった．70 歳代以降に剖検された症例(症例 7，8，9，10，11)では，CBD と診断された症例 8 を除き，

対照群と同様に辺縁系優位の傾向を示したが，対照群とほぼ同等の分布を示した．

3.2.3　Lewy 小体病理

Lewy 小体病理は症例 3 および症例 7 で認められた．そのうち，症例 3 は，Lewy 小体病理が中心であり，DLBCG-R では Limbic form であった．

症例 3 では，脳幹では，青斑核・中脳黒質においてメラニン含有色素細胞は脱落し，遊離メラニンやメラノファジアが散見され, 脳幹型 Lewy 小体, Lewy neurits が多数認められた．ほかに不確縫線核, 上中心核, 迷走神経背側運動核にて Lewy 小体, Lewy neurits, Lewy dots を多数認める点が特徴的であった．辺縁系では扁桃核に強く Lewy bodies や Lewy neuritis を認め，特に扁桃核の亜核に注目すると皮質核，内側核で特に強く認められ，基底核，副基底核にも中等度認められた．基底核では，Meynert 基底核にて脳幹型および皮質型 Lewy 小体が散見され，尾状核にも Lewy 小体，Lewy neuritis，Lewy dots が認められた．それらと比較して大脳新皮質への広がりはわずかであった（図 7).

第 4 章　考察

4.1　双極性障害の背景病理

本研究の結果，臨床的に双極性障害と診断された症例の背景病理として，神経変性疾患，特に銀顆粒性認知症/嗜銀顆粒性疾患を含むタウオパチーが約半数に存在していること，α シヌクレイノパチーである Lewy 小体病も約 5 分の 1 程度含まれることをはじめて明らかにした．また，双極性障害では，統計学的に優位に嗜銀顆粒の出現する頻度が高い事が明らかとなった.

これまでの報告例では，銀顆粒性認知症/嗜銀顆粒性疾患頻度は 6-9%[89-92] で，今回の対照群とほぼ同等であった．今回の双極性障害群では，嗜銀顆粒性認知症/嗜銀顆粒性疾患の頻度が 46.4%と報告例および対照群と比較して高く, 嗜銀顆粒そのものの出現頻度だけでなく, Saito の stageⅢの症例(嗜銀顆粒性認知症/嗜銀顆粒性疾患)の頻度も高い事が明らかであった. また, 嗜銀顆粒の出現率及び重症度は年齢に伴って増加することが報告されているが [48]，双極性障害群ではそれに反し，嗜銀顆粒の最小出現年齢が若年で，かつ進行した stage である点が特徴的であった(双極性障害群 vs 対照群：52 歳，stageⅢ vs 56 歳，stage Ⅰ).

老化に伴う pTDP-43 蓄積については，連続剖検例において pTDP-43 の蓄積を検討した報告がある [93]．検索した 286 例中，変性型病理診断基準を満たさない 213 例のうち 86 例に陽性所見を認め，海馬，扁桃核，延髄，腰髄の順に多く見られたと報告している．また変性型病理診断基準を満たしたアルツハイマー病，レビー小体病，嗜銀顆粒性疾患およびそれらの重複病理を満たした 69 例で pTDP-43 の陽性所見を検討しているが，嗜銀顆粒性疾患では 13 例中 9 例に，また嗜銀顆粒性疾患＋アルツハイマー病(3 症例)，嗜銀顆粒性疾患+レビー小体病(1 症例)ではいずれも全ての症例に pTDP-43 の陽性所見を認めていた．本検討では，低

酸素脳症の 1 例及び皮質基底核変性症の 1 例で陽性所見を認めた．つまり，変性型病理診断基準を満たさない 5 症例中 1 例(25%)で陽性所見があり，これは既報例の範囲内であった．また報告例のなかには皮質基底核変性症，ないし嗜銀顆粒性疾患+皮質基底核変性症と診断された症例は認められないが，嗜銀顆粒性疾患(重複病理も含む)と診断された症例では 76.5%と高い頻度で pTDP-43 陽性所見を認めた．本検討では嗜銀顆粒性疾患/嗜銀顆粒性認知症と診断された 5 症例中 1 症例のみ(20%)であり，こちらも既報例の範囲内であり，本検討では双極性障害との明らかな関連は見いだせなかった．

4.2　嗜銀顆粒の分布

非疾患対照と年齢および嗜銀顆粒以外の老年性変化を合致させた症例との嗜銀顆粒の密度を比較した検討では，50 歳代で死亡した症例と 60 歳で死亡した症例の一部において，扁桃核を含む辺縁系や視床において，嗜銀顆粒は高密度を示し，50 歳代の症例では青斑核において高密度を呈した．扁桃核は情動反応形成の基盤であり [94]，易怒性，衝動性と関与していると考えられている [36]．Functional MRI による研究では扁桃核の活性化が気分の状態を変化させているという報告もあり [95]，躁病相における情動反応性亢進の背景に，扁桃核の機能異常が関与している可能性が考えられる．一方で，青斑核はノルアドレナリンの起始核であり，うつ症状や気分不安定さに関連していると言われている [36]．また双極性障害の病態仮説としてモノアミン仮説も言われている(第一章参照)．これらより，今回 50-60 歳代の一部の症例で認められた嗜銀顆粒の特徴的分布は，双極性障害の症状および病因の一部に合致する所見であると考えられた．

4.3　炭酸リチウムと嗜銀顆粒

タウのリン酸化酵素である GSK-3βをリチウムが抑制するという既報例の結果から，当初リチウム内服群の方がタウのリン酸化が抑制され，タウの沈着が少なくなる可能性を考えた．しかし，本検討ではリチウム内服群および非内服群を比較すると嗜銀顆粒の stage の平均はむしろ内服群の方が高かった．

その理由として，炭酸リチウムの内服群において，罹病期間中内服していない期間が 11-33 年と長期に及んでおり，内服期間が短く，内服開始時にはタウの沈着がすでに認められていた可能性が考えられた．

4.4　双極性障害と Lewy 小体病理

今回の検討では双極性障害群のうち，2 症例に関して Lewy 小体病理を認め，うち 1 症例では DLBCG-R の Limbic form 相当の広がりを認めた．DLBCG-R [23] において中核的特徴である動揺性の認知機能，繰り返し出現する幻視，自然発生のパーキンソニズムに加えて，うつ症状は示唆的特徴の一つに挙げられており，臨床診断上重要な位置を占める．一方で，双極性障害との関連を示した報告は少ない．臨床診断におけるレビー小体型認知症と双極性障害との関連をみると，吉田らが臨床的に約 20 年間躁うつ病様の経過を呈した後，初老期になって遅発緊張病ないしレビー小体型認知症が疑われた一例を報告している [96]．また一家系内にパーキンソン病及び躁うつ病が多発した症例は少数ながら認められる [97]．モデルマウスによる検討では，α シヌクレインを過剰発現させたパーキンソン病のモデルマウスに炭酸リチウムを投与する事により，α シヌクレインの蓄積・凝集や神経細胞死を防ぐ事が報告されている [98]．また剖検脳における生化学的検索では，双極性障害と臨床診断された症例の

Brodmann area 40 や Brodmann area 9 において，非疾患対照と比較して α シヌクレインの減少が報告されており，中枢神経系におけるシナプス活性が低下している可能性が考えられている[99]．これらの人及びモデルマウスの検討では双極性障害と α シヌクレインとの関連を考えさせる．一方で病理学的検討として，双極性障害の剖検脳における検討では α シヌクレイン陽性所見を認めなかったという報告のみである[56, 100]．

今回の検討では双極性障害症例 11 例のうち，病理学的に Lewy 小体病と診断された症例を 1 例認めた．臨床的に双極性感情障害と診断され，剖検により Lewy 小体病と診断された症例は今まで報告例がない．また前述の通り，他の研究において双極性感情障害と α シヌクレインとの関連が指摘されており，これらは双極性感情障害の病因を考える点からも大変興味深い．一方で Lewy 小体型認知症のうつ症状の原因として扁桃核が挙げられているが、今回の検討では双極性障害の躁症状と変性部位と関連は明らかでなく，部位による臨床症状の差を検討するために，今後の症例の蓄積が必要であると考えられる．

4.5　精神疾患における死後脳研究の今後

死後脳研究は疾患の解明には不可欠である．一方で，日本全体として剖検率の低下が続いており，これは世界的にも同様の状況である．日本病理学会の刊行している日本病理剖検輯報によると剖検数は 1980 年代には 38,000～40,000 人以上であったが，その後は低下の一途をたどり，2012 年度では 12,354 人で，最も多かった 1985 年の 40,247 人の約 1/3 となっている[101]．その中でも精神疾患の割合は低く，2012 年度のうちわけでは双極性障害例でも 10 例以下で，統合失調症においても 30 例に満たない．一方で，神経変性疾患のひとつである筋萎縮性側索硬化症は 100 例を超えている．患者数を考慮すると(双極性感情障害を含む気分障害 101.4 万人，統合失調症 79.5 万人，筋萎縮性側索硬化症(特定疾患医療受給者数) 9000

人)，精神疾患，特に双極性障害の剖検数が少ないのがより明らかである．これらの理由としては，剖検数自体が減少している事，疾患の特性上事故死や自死などのため死体検案が必要となり病院を基盤とする病理解剖では収集が困難である事，古典的な病理学的検討では精神疾患では異常が指摘されず他の疾患と比較し病理学的検索の意義が少ないと考えられていたこと，などが挙げられる．

一方で，本研究で指摘し得たように，双極性障害と臨床的に診断された症例の一部では，その背景にタウオパチーやαシヌクレイノパチーなどの器質的疾患がある事が明らかとなり，今後剖検を行う事により，双極性障害の病因解明に貢献する可能性が見出された．今後のさらなる症例の蓄積が待たれるところである．

また双極性感情障害の原因疾患としてタウオパチーやα-シヌクレイノパチーの可能性を考慮すれば，今後タウペットを含めた画像検索，髄液バイオマーカー検索などが臨床応用されるようになった場合，それらの蓄積蛋白と発症時期との関連が分かり，蛋白の蓄積が病因なのか，それとも結果なのかが明らかとなるであろう．また，アミロイドワクチンのようにタウやαシヌクレインなどの蓄積蛋白に対する治療が開発された場合，これらの背景を考慮し，双極性障害の症例の一部もその適応になる可能性も考えられる．本研究の成果が臨床的に患者の福音となる事が期待される．

第 5 章　結語

本研究から，臨床的に双極性障害と診断された症例の背景病理として，嗜銀顆粒をはじめとしたタウオパチーや，α シヌクレイノパチーなど変性疾患が関与している一群があることが明らかとなった．また，双極性障害群では対照群と比較し，嗜銀顆粒の出現頻度及び Saito の stageⅢを満たす嗜銀顆粒性疾患/嗜銀顆粒性認知症の症例の割合が高度であった．さらに嗜銀顆粒性疾患では，対照群と比較し，若年発症で認められる点が特徴と考えられた．双極性障害を含めた精神疾患では様々な理由により剖検脳が少なく死後脳検索が難しい状態であり，本症例でも 2 つのブレインバンクからの提供にて 11 症例に留まった．今後さらなる病理学的検討が望まれるとともに，脳画像やバイオマーカー探索の際，このような一群もあることを考慮することが必要であると考えられた．

表 1．本研究で用いた一次抗体

抗体	クローン	エピトープ	Source	免疫動物	希釈倍率	抗原賦活化法
AT8	単クローン性	Anti-human PHF-tau	Innogenetics/S.A, Belgium	mouse	1：1000	不要
RD3	単クローン性	Anti-tau (3- repeat isoform RD3)	Millipore Corporation, Germany	mouse	1：3000	蟻酸 ＋オートクレーブ +過マンガン酸 +蓚酸
RD4	単クローン性	Anti-tau (4- repeat isoform RD4)	Millipore Corporation, Germany	mouse	1：400	蟻酸 ＋オートクレーブ
Aβ1-42	単クローン性	Aβ1-42 アミノ酸配列	IBL, Japan	Rabbit	1：400	蟻酸
Psyn#64	単クローン性	α- synuclein	Dr. T. Iwatsubo	mouse	1：16000	蟻酸
pTDP-43	単クローン性	pTDP-43	COSMO BIO CO., ILD, Japan	Rabbit	1：4000	不要

表 2. 双極性障害症例の臨床情報

Case	Age of death (years)	Age at onset (years)	Duration of disease (years)	Sex	Comorbidity other than bipolar disorder	Cognitive impairment	MMSE	Internal use history and period of lithium carbonate	Internal use history of antipsychotic or antidepressant drugs	
									Anti psychotic	Anti depressant
1	52	22	30	M	Hypoxic encephalopathy after suffocation	Yes	ND	ND	ND	ND
2	52	34	18	M	Diabetes mellitus	ND	ND	Over 7 years	(+)	(+)
3	58	28	30	M	Parkinsonism seizure	ND	ND	ND	(+)	(+)
4	67	33	34	M	Malignant lymphoma, diabetes mellitus	ND	ND	Over 1 year	(+)	(+)
5	68	45	23	M	Alcohol abuse, alcoholic liver cirrhosis	Yes	22 points (63 years)	5 years	(+)	(+)
6	69	56	13	M	Bronchial ectasia	ND	ND	ND	ND	ND
7	71	38	33	M	Heavy use of alcohol, parkinsonism	ND	ND	Over 1 year	ND	ND
8	79	50	29	M	Corticobasal syndrome	Yes	24 points (76 years)	2 years	(+)	ND
9	83	Young age	—	M	Malignant lymphoma	ND	ND	ND	ND	(+)
10	84	56	28	M	Parkinsonism	ND	ND	ND	ND	ND
11	90	56	34	M	AV block	Yes	12 points (87 years)	ND	ND	ND

AV, atrioventricular; M, male; ND, not described

表 3. 双極性障害症例の病理所見

Case	Neuropathologic diagnosis	Brain weight (g)	Argyrophilic grain stage[43]	Neurofibrillary tangle stage[69]	Lewy body stage[21]	Senile plaque stage[69]	Amyloid angiopathy stage[70]	pTDP-43
1	Hypoxia	652	Ⅱ	Ⅰ	None	None	None	+
2	Argyrophilic grain disease	1,430	Ⅲ	Ⅰ	None	A	None	none
3	Lewy body disease	1,470	0.5	Ⅰ	Limbic	None	1A	none
4	Unremarkable	1,325	Ⅱ	Ⅱ	None	None	None	none
5	Dementia with grains	1,116	Ⅲ	Ⅰ	None	A	None	none
6	Unremarkable	ND	Ⅱ	Ⅱ	None	None	None	none
7	Unremarkable	1,360	0.5	Ⅰ	Incidental	A	1C	none
8	Corticobasal degeneration, argyrophilic grain disease	1,266	Ⅲ	Ⅱ	None	None	None	+
9	Acute cerebral infarction	1,458	Ⅰ	Ⅰ	None	None	1A	none
10	Argyrophilic grain disease	1,300	Ⅲ	Ⅱ	None	A	1A	none
11	Dementia with grains	1,160	Ⅲ	Ⅱ	None	A	None	none

ND, not described

表 4．嗜銀顆粒：対照群との比較

表 4-1．嗜銀顆粒の出現率：対照群との比較

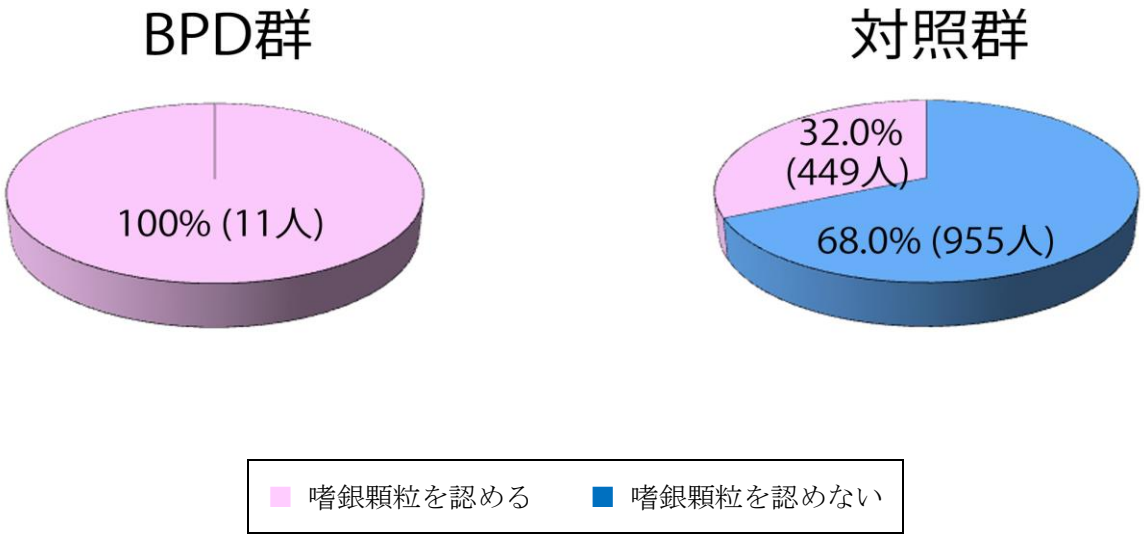


表 4-2．嗜銀顆粒のステージの割合：対照群との比較

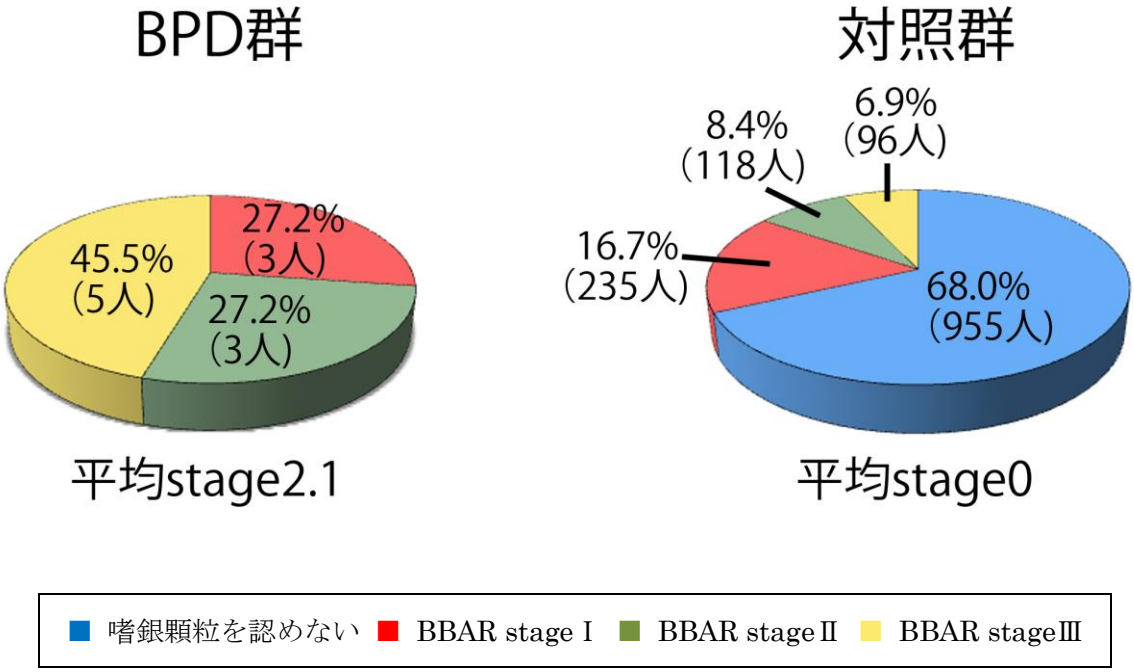


表 5.　各部位における嗜銀顆粒の密度評価

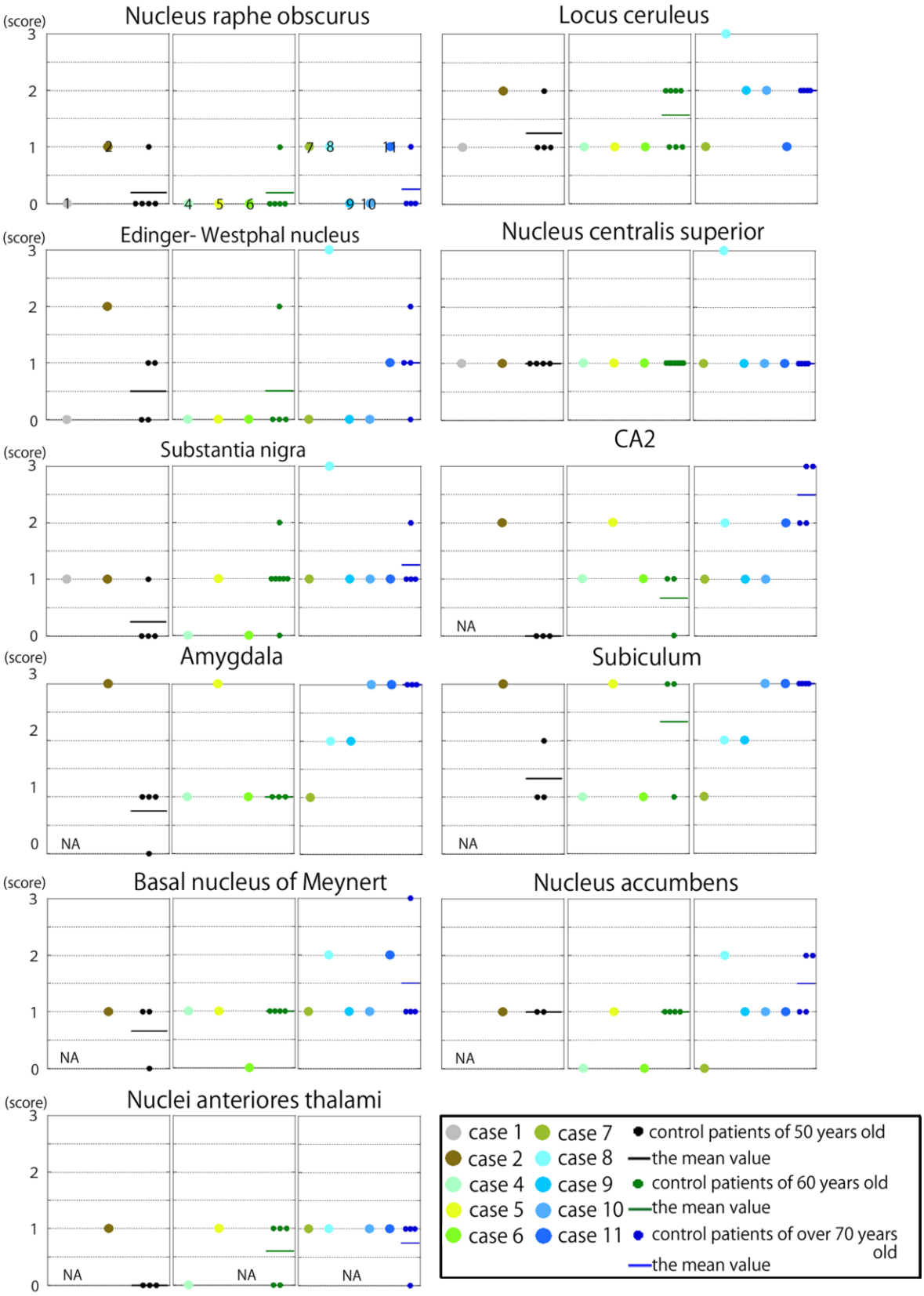
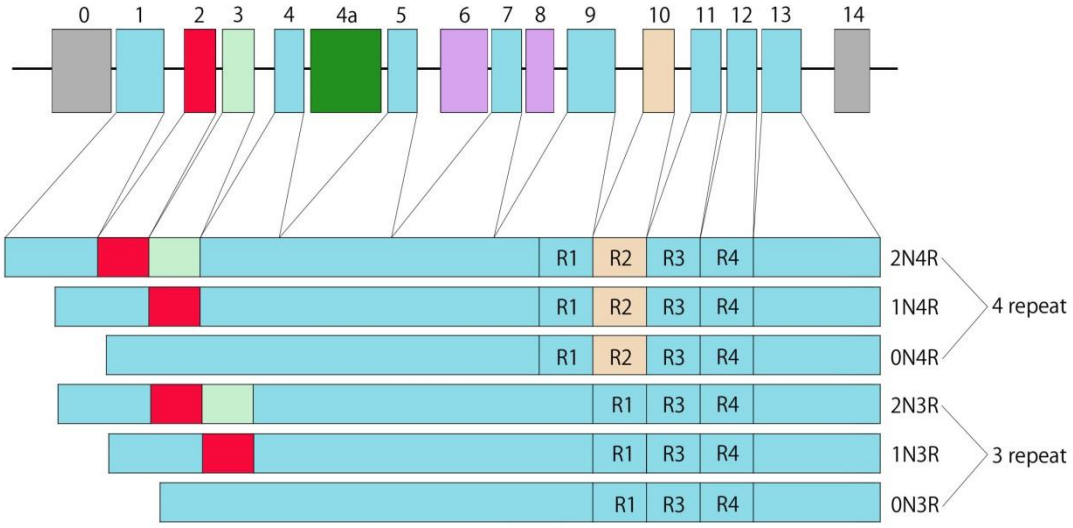


図１　ヒトタウのアイソフォーム



タウはエクソン 2，エクソン 2 と 3，エクソン 10 の選択的スプライシングによって，分子量の異なるアイソフォームを発現している．タウの C 末端側には繰り返し配列が存在し(リピート領域[R])，R1，R2，R3，R4 から構成される 4 リピートタウ(4R)と，R1，R3，R4 から構成される 3 リピートタウ(3R)が存在する．ヒトでは，エクソン 2 及び 3 がない 0N3R，0N4R，エクソン 2 を持つ 1N3R，1N4R，エクソン 2 と 3 をもつ 2N3R，2N4R の計 6 種類が存在する．

Tau pathology and neurodegeneration[5] より改変

図 2　リン酸化タウの病理形態

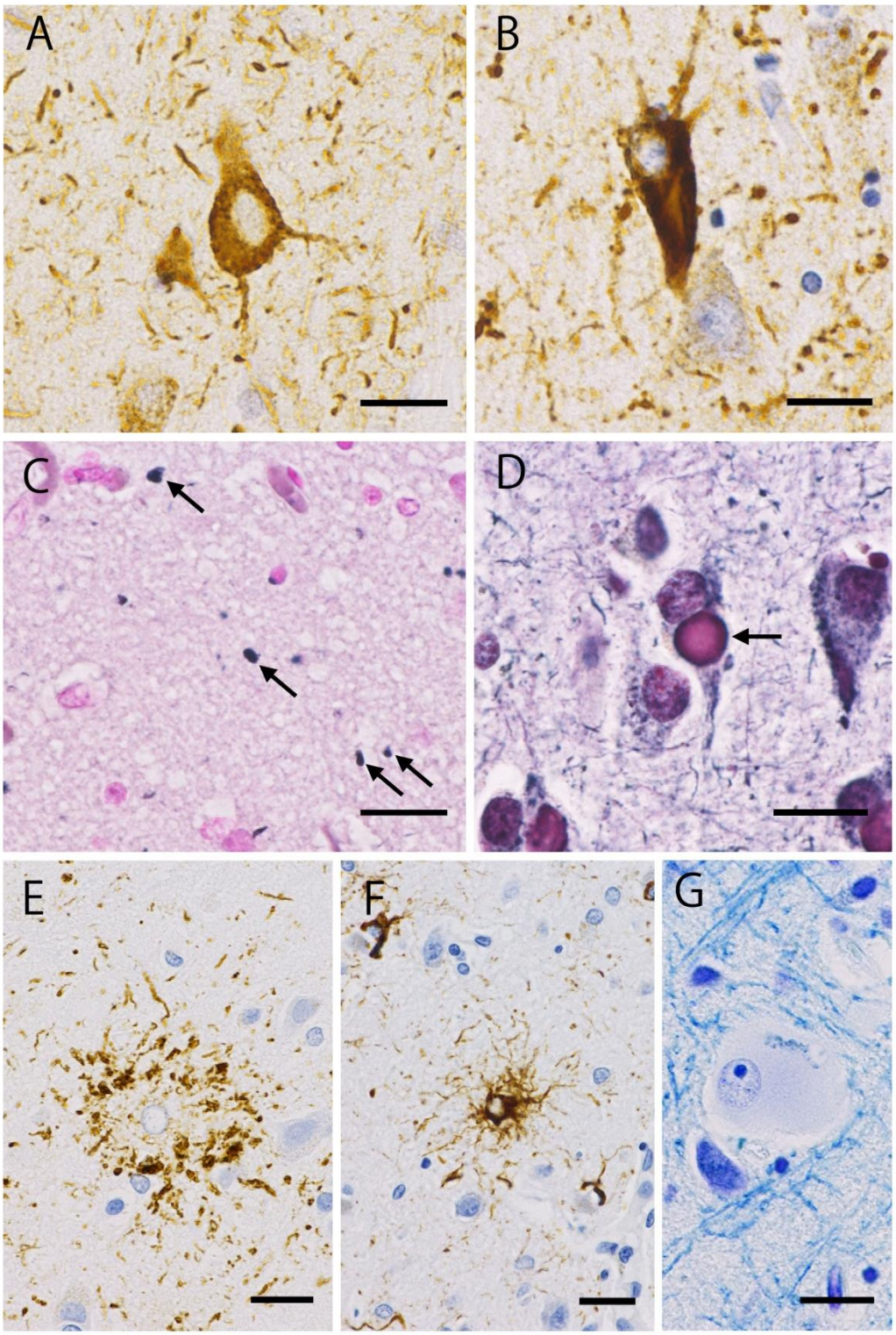


図 2　リン酸化タウの病理形態

A．pre-tangle．神経細胞内にリン酸化タウの不溶性の蓄積が起こるが，後述する NFT と異なり，異常線維の形成がないか，あってもごく少数しか観察されない．(抗リン酸化タウ免疫染色，bar=20μm).

B．NFT．神経細胞内にリン酸化タウが異常線維形成として蓄積されたもので，嗜銀性を有し，形態して火焔状を示す．(抗リン酸化タウ免疫染色，bar=20μm).

C．AGs．Gallyas-Braak 鍍銀染色にて直径数 μm のコンマ型，あるいは紡錘状に染色される顆粒状の構造物(写真：矢印)．(Gallyas-Braak 鍍銀染色，bar=20μm).

D．Pick 球．Pick 病の神経細胞内に形成される嗜銀性の円形構造物であり(写真：矢印)，海馬歯状回，海馬支脚などが好発部位である．(Bodian 染色，bar=20μm).

E. astrocytic plaque. アストロサイトの突起の遠位部にリン酸化タウが異常蓄積したもので，全体として斑状，あるいは花冠状に見えるものである．皮質基底核変性症の病理学的な指標となる構造物である．(抗リン酸化タウ免疫染色，bar=20μm).

F．tuft shaped astrocyte．アストロサイトの突起のうち，細胞体内に近い突起にリン酸化タウが異常蓄積したもので，全体として房状に見えるものをさす．進行性核上性麻痺の病理学的な指標となる構造物である．(抗リン酸化タウ免疫染色，bar=25μm).

G．ballooned neuron．クロマチン(ニッスル小体)が崩壊する現象をアクロマジアといい，さらに腫大した状態を ballooned neuron と呼称する. 皮質基底核変性症や嗜銀顆粒性疾患にて多く認められる．(KB 染色，bar=20μm).

図 3　α シヌクレインの病理形態

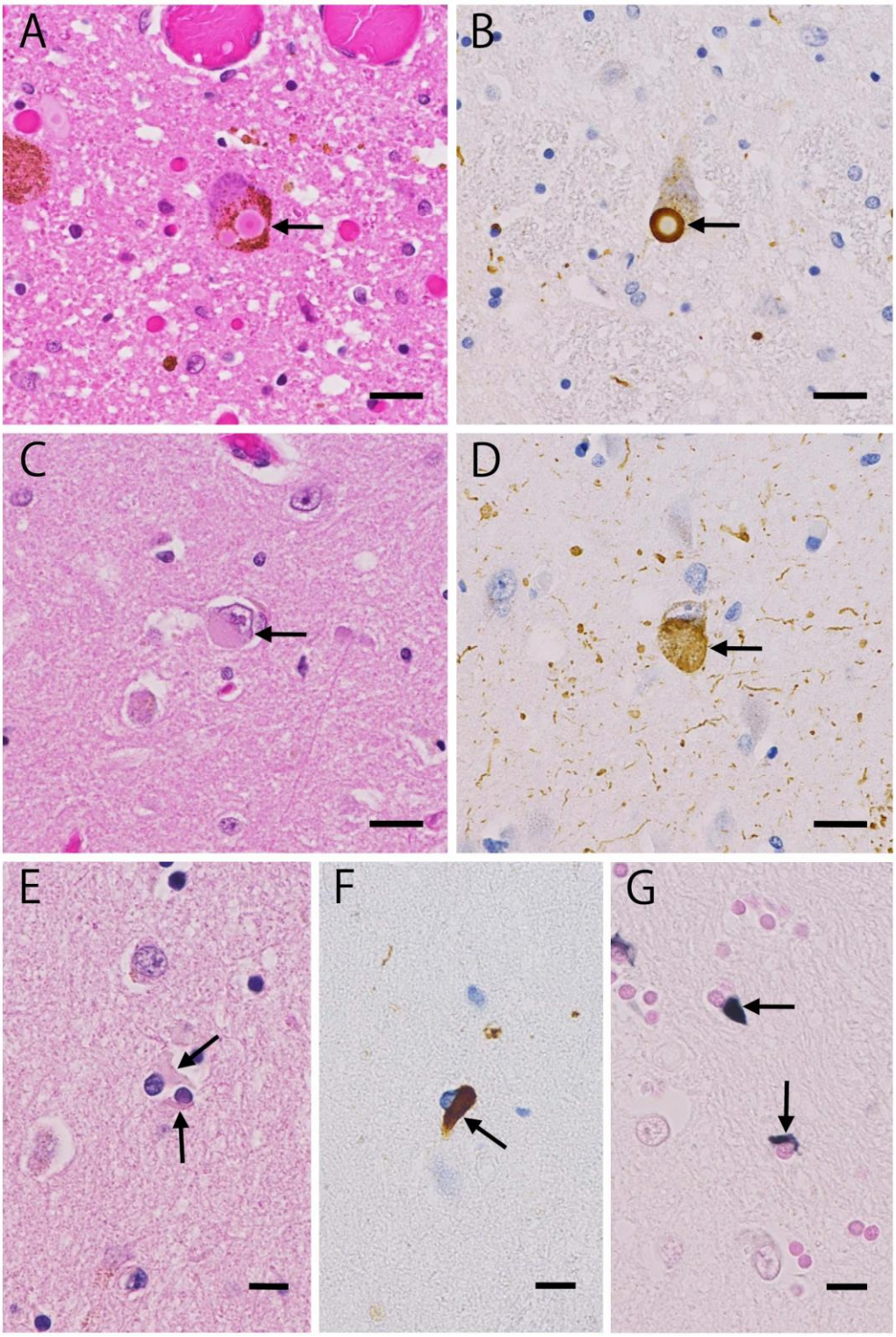


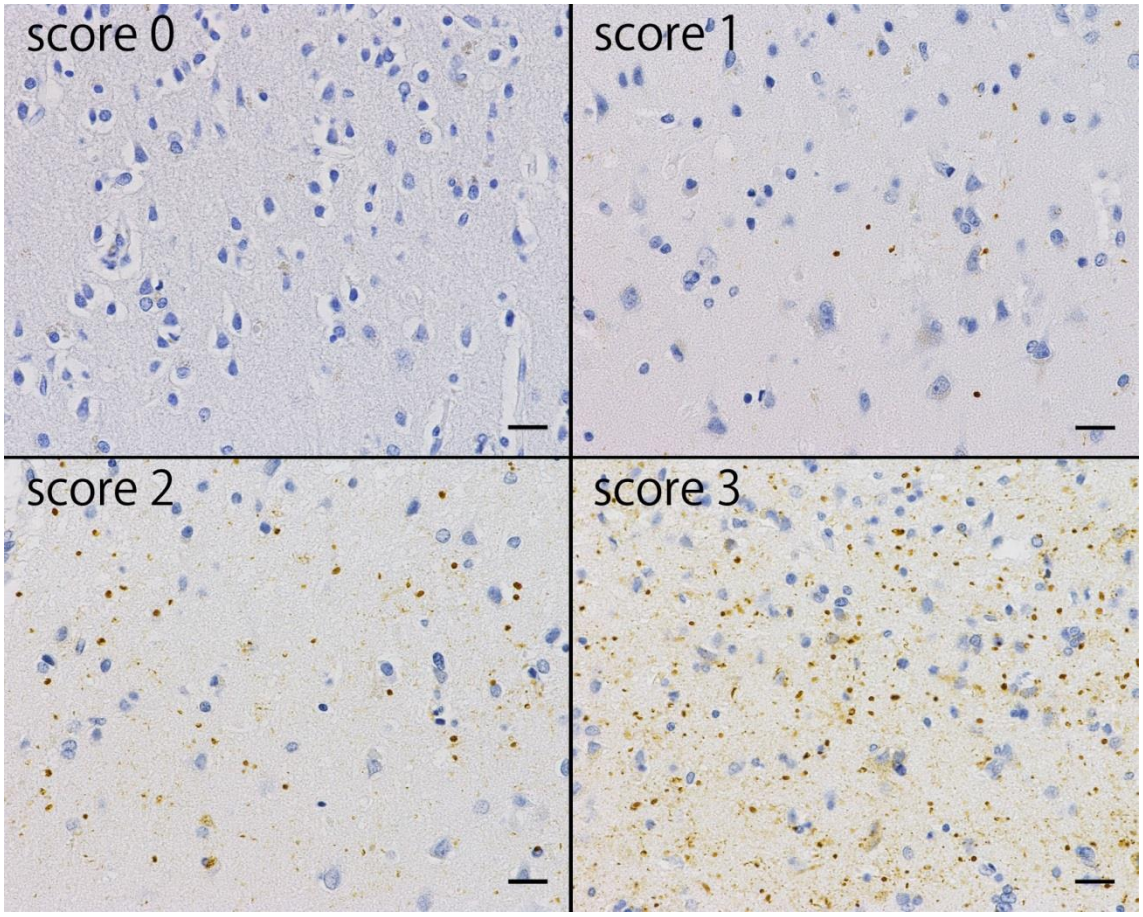
図 3　α シヌクレインの病理形態

A，B：脳幹型 Lewy 小体．HE 染色ではコアと呼ばれる好酸性の濃く染色される中心部と，ハローと呼ばれる明るい周辺部よりなる同心円状の形態を示す(A：写真の矢印)．抗リン酸化 α シヌクレイン免疫染色ではハローを中心に陽性像が見られる(B：写真の矢印)．脳幹型 Lewy 小体は脳幹や間脳で認められる．(写真はいずれも青斑核．Bar=20μm)．

C，D：皮質型 Lewy 小体．淡い好酸性で類円状の形態を示し(C：写真の矢印)，同部位にて α シヌクレイン免疫染色で陽性像を認める(D：写真の矢印)．大脳皮質や辺縁系で認められる．(写真はいずれも扁桃核．Bar=20μm)．

E，F，G：GCI．HE 染色ではオリゴデンドログリアの細胞質内に淡いピンク色を呈す(E：写真の矢印)．α シヌクレイン免疫染色では三角形，鎌状，半月状などの形態を示し(F：写真の矢印)，Gallyas-Braak 鍍銀染色でも陽性所見を示す(G：写真の矢印)．線条体，淡蒼球，内外包，橋底部，中小脳脚，小脳白質，大脳運動野とその皮質下白質に多く認められる．(写真はいずれも被殻．Bar=10μm)．

図 4　嗜銀顆粒の密度評価方法



score0；嗜銀顆粒なし

score1；嗜銀顆粒 1-30 個/×200 視野

score2；嗜銀顆粒 31-60 個/×200 視野

score3；61 個以上/×200 視野

いずれも，抗リン酸化タウ免疫染色．bar=20μm.

図 5　高齢者ブレインバンクの切り出しプロトコール

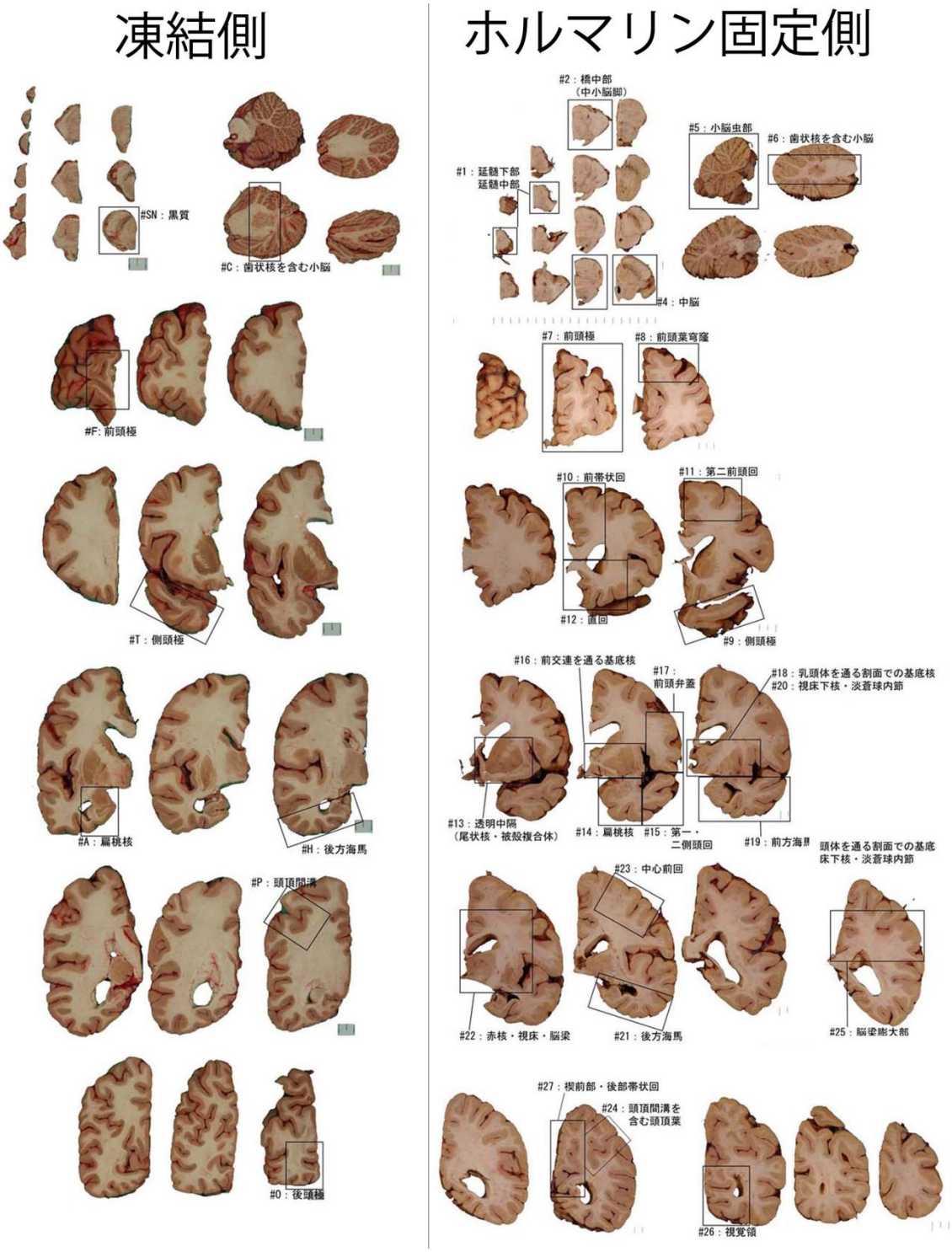


図 5　高齢者ブレインバンクの切り出しプロトコール

高齢者ブレインバンクの切り出しプロトコール.

各種診断基準に準拠した切り出し部位を網羅している.

図 6　嗜銀顆粒性疾患の代表的病理写真

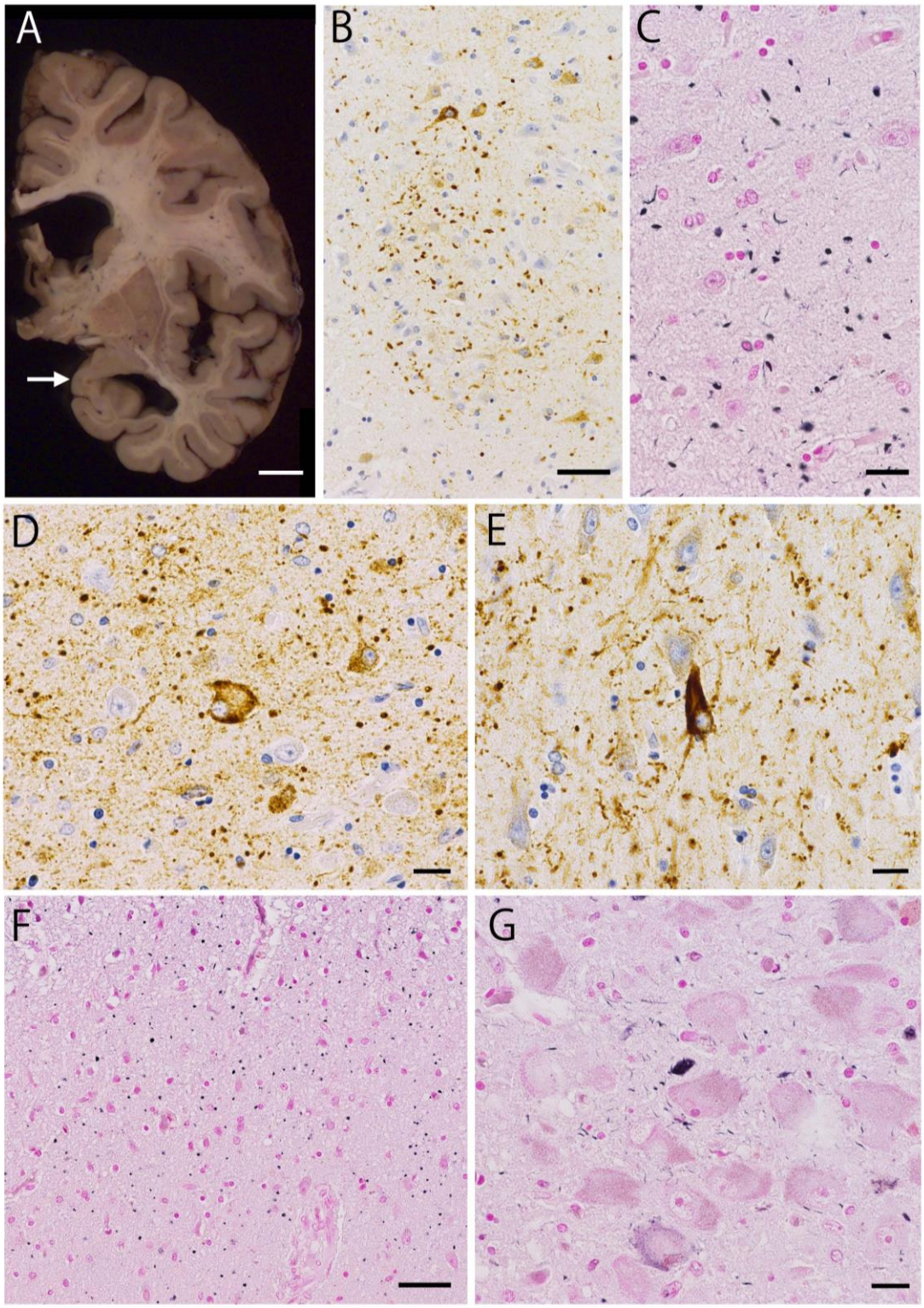


図 6　嗜銀顆粒性疾患の代表的病理写真

写真はいずれも症例 11.

A．大脳冠状断のホルマリン固定後の肉眼像．迂回回は萎縮し(矢印)，側脳室体部および下角の開大を認める(Bar=10mm)

B. 迂回回の弱拡大像. 顆粒状に染色された嗜銀顆粒を多数認め, pre-tangle も併存している. (抗リン酸化タウ免疫染色，Bar=50μm)

C．迂回回の強拡大像．顆粒状に染色された嗜銀顆粒を多数認める．(Gallyas-Braak 鍍銀染色，bar=20μm).

D．扁桃核でも嗜銀顆粒を多数みとめ，ballooned neuron や pre-tangle が併存する．(抗リン酸化タウ免疫染色，bar=20μm).

E．海馬支脚でも嗜銀顆粒を多数みとめ，dendrite にも嗜銀顆粒を認める．(抗リン酸化タウ免疫染色，bar=20μm).

F. 側頭葉内側皮質にまで嗜銀顆粒の広がりを認める(Gallyas-Braak 鍍銀染色, bar=50μm).

G．脳幹では青斑核に嗜銀顆粒を認める．(Gallyas-Braak 鍍銀染色，bar=20μm).

写真はいずれも症例 11.

図 7　Lewy 小体病の代表的病理写真

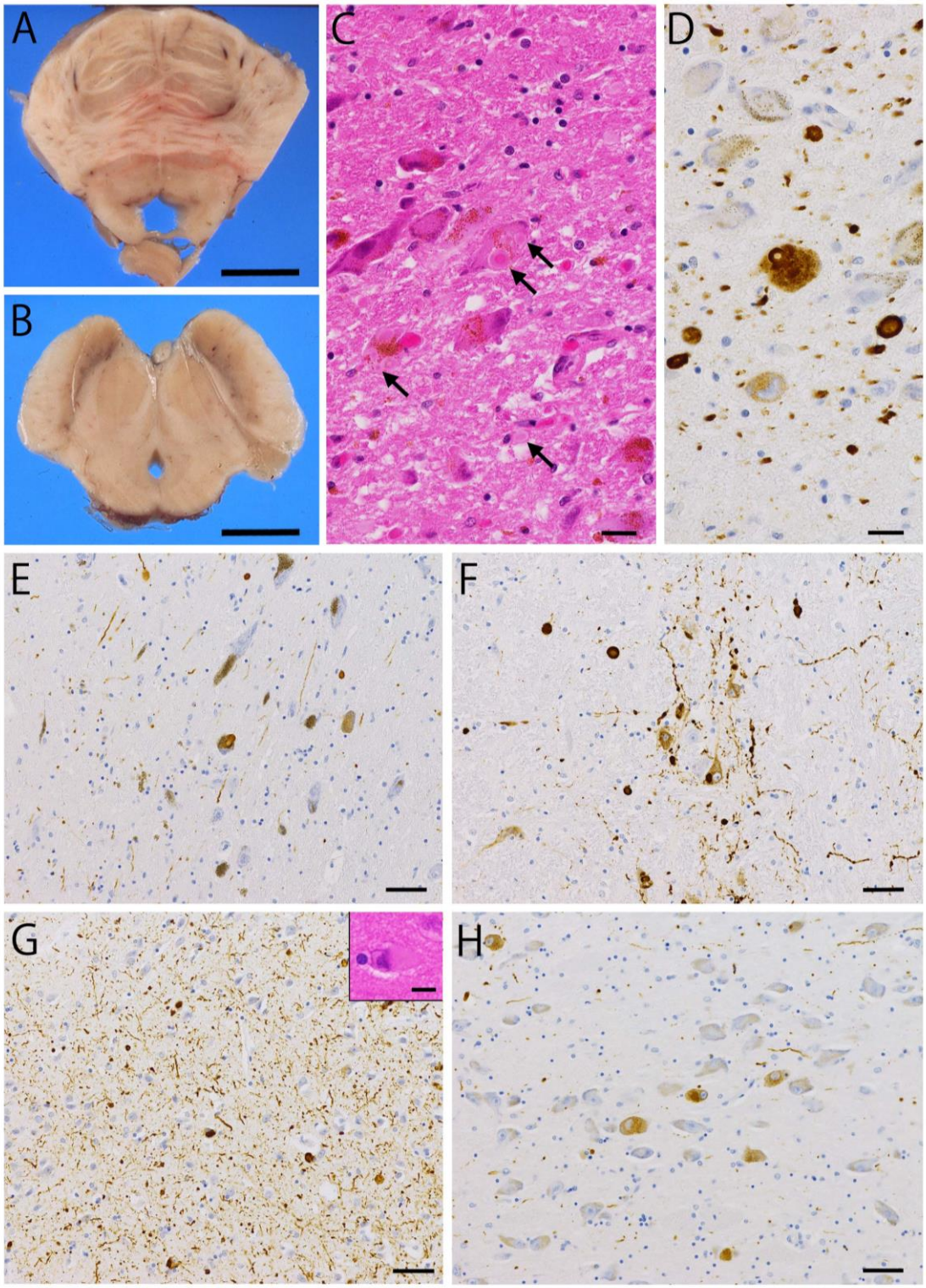


図 7　Lewy 小体病の代表的病理写真

写真はいずれも症例 3.

A．橋(青斑核断面)のホルマリン固定後の肉眼像．青斑核の脱色素を認める(bar=1cm).

B．中脳(赤核の断面) のホルマリン固定後の肉眼像．黒質の脱色素を認める(bar=1cm).

C. 青斑核ではメラニン含有色素細胞が脱落し，メラニンを貪食したメラノファジアや遊離メラニンが散見される．脳幹型 Lewy 小体を認める(矢印)(HE 染色，bar=20μm).

D．青斑核では Lewy 小体，Lewy dots が散見される(抗リン酸化αシヌクレイン免疫染色，bar=20μm).

E，F，G，H．　Lewy 小体，Lewy neuritis，Lewy dots が散見される(E：中脳黒質，　F：不確縫線核，　G:扁桃核(皮質核)，　H：Meynert 基底核．いずれも抗リン酸化αシヌクレイン免疫染色．bar=50μm(H の inret のみ HE 染色．bar=10μm)).

引用文献

1. Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, Kirschner MW. A protein factor essential for microtubule assembly. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1975;72:1858-1862.
2. Hirokawa N, Shiomura Y, Okabe S. Tau proteins: the molecular structure and mode of binding on microtubules. The Journal of cell biology 1988;107:1449-1459.
3. Papasozomenos SC, Binder LI. Phosphorylation determines two distinct species of Tau in the central nervous system. Cell motility and the cytoskeleton 1987;8:210-226.
4. Sultan A, Nesslany F, Violet M, et al. Nuclear tau, a key player in neuronal DNA protection. The Journal of biological chemistry 2011;286:4566-4575.
5. Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. The Lancet Neurology 2013;12:609-622.
6. Johnson GV, Stoothoff WH. Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction. Journal of cell science 2004;117:5721-5729.
7. Metcalfe MJ, Figueiredo-Pereira ME. Relationship between tau pathology and neuroinflammation in Alzheimer's disease. The Mount Sinai journal of medicine, New York 2010;77:50-58.
8. Spillantini MG, Goedert M, Crowther RA, Murrell JR, Farlow MR, Ghetti B. Familial multiple system tauopathy with presenile dementia: a disease with abundant neuronal and glial tau filaments. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1997;94:4113-4118.
9. Ji H, Liu YE, Jia T, et al. Identification of a breast cancer-specific gene, BCSG1, by direct differential cDNA sequencing. Cancer research 1997;57:759-764.
10. Ahmad M, Attoub S, Singh MN, Martin FL, El-Agnaf OM. Gamma-synuclein and the progression of cancer. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology 2007;21:3419-3430.
11. George JM, Jin H, Woods WS, Clayton DF. Characterization of a novel protein regulated during the critical period for song learning in the zebra finch. Neuron 1995;15:361-372.
12. Jenco JM, Rawlingson A, Daniels B, Morris AJ. Regulation of phospholipase D2: selective inhibition of mammalian phospholipase D isoenzymes by alpha- and beta-synucleins. Biochemistry 1998;37:4901-4909.
13. Ostrerova N, Petrucelli L, Farrer M, et al. alpha-Synuclein shares physical and functional homology with 14-3-3 proteins. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 1999;19:5782-5791.

14. Abeliovich A, Schmitz Y, Farinas I, et al. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. Neuron 2000;25:239-252.
15. Chandra S, Fornai F, Kwon HB, et al. Double-knockout mice for alpha- and beta-synucleins: effect on synaptic functions. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2004;101:14966-14971.
16. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science 1997;276:2045-2047.
17. Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, et al. alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. Nature cell biology 2002;4:160-164.
18. Hasegawa M, Fujiwara H, Nonaka T, et al. Phosphorylated alpha-synuclein is ubiquitinated in alpha-synucleinopathy lesions. The Journal of biological chemistry 2002;277:49071-49076.
19. Pronin AN, Morris AJ, Surguchov A, Benovic JL. Synucleins are a novel class of substrates for G protein-coupled receptor kinases. The Journal of biological chemistry 2000;275:26515-26522.
20. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Hasegawa M, Goedert M. alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1998;95:6469-6473.
21. Borroni B, Agosti C, Padovani A. Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB): frequency and relationship with disease severity and motor impairment. Archives of gerontology and geriatrics 2008;46:101-106.
22. Samuels SC, Brickman AM, Burd JA, Purohit DP, Qureshi PQ, Serby M. Depression in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. The Mount Sinai journal of medicine, New York 2004;71:55-62.
23. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology 2005;65:1863-1872.
24. 水上勝義. DLB とうつ状態. 精神経誌 2012;114:289-296.
25. Arnold P. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. . Prag Med Wochenschr 1982;17:165-167.
26. Alois A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. Z ges Neurol Psychiat 1911;4:356-385.
27. Onari K, H. S. Anatomische Beiträge zur lehre von der pickschen umschriebenen Grosshinrined-Atrophie (“Picksche Kranlheit”) Z ges Neurol Osycguat. Z ges Neurol Osycguat 1926;101:470-511.
28. Gustafson L. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II. Clinical picture and

differential diagnosis. Archives of gerontology and geriatrics 1987;6:209-223.
29. Neary D, Snowden JS, Northen B, Goulding P. Dementia of frontal lobe type. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 1988;51:353-361.
30. Groups LaM. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 1994;57:416-418.
31. Neary D, Snowden J. Fronto-temporal dementia: nosology, neuropsychology, and neuropathology. Brain and cognition 1996;31:176-187.
32. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive Supranuclear Palsy. A Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum with Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia. Archives of neurology 1964;10:333-359.
33. Albert ML, Feldman RG, Willis AL. The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 1974;37:121-130.
34. 池田研二．進行性核上性麻痺と皮質基底核変性症．老年精神医学雑誌 1998;9:629-635.
35. Bigio EH, Brown DF, White CL, 3rd. Progressive supranuclear palsy with dementia: cortical pathology. J Neuropathol Exp Neurol 1999;58:359-364.
36. McKee AC, Stern RA, Nowinski CJ, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. Brain : a journal of neurology 2013;136:43-64.
37. Gavett BE, Stern RA, Cantu RC, Nowinski CJ, McKee AC. Mild traumatic brain injury: a risk factor for neurodegeneration. Alzheimer's research & therapy 2010;2:18.
38. Gavett BE, Stern RA, McKee AC. Chronic traumatic encephalopathy: a potential late effect of sport-related concussive and subconcussive head trauma. Clinics in sports medicine 2011;30:179-188, xi.
39. Braak H, Braak E. Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. Neuroscience letters 1987;76:124-127.
40. Ikeda K AH, Kondo H, Haga C. A study of dementia with argyrophilic grains Possible cytoskeletal abnormality in dendrospinal portion of neurons and oligodendroglia. Acta Neuropathol 1995;89:409-414.
41. Schultz C, Koppers D, Sassin I, Braak E, Braak H. Cytoskeletal alterations in the human tuberal hypothalamus related to argyrophilic grain disease. Acta Neuropathol 1998;96:596-602.
42. Markus Tolnay FC. Argyrophilic grain disease : A late-onset dementia with distinctive features among tauopathies. Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology 2004;24:269-283.
43. Tolnay M, Mistl C, Ipsen S, Probst A. Argyrophilic grains of Braak: occurrence in dendrites of neurons containing hyperphosphorylated tau protein. Neuropathology and applied neurobiology 1998;24:53-59.

44. Togo T, Sahara N, Yen SH, et al. Argyrophilic grain disease is a sporadic 4-repeat tauopathy. J Neuropathol Exp Neurol 2002;61:547-556.
45. Braak H BE. Cortical and subcortical argyrophilic grains characterize a disease associated with adult onset dementia. Neuropathol Appl Neurobiol 1989 15:13-26.
46. Itagaki S MP, Akiyama H, Beattie BL, Walker DG, Moore GR, McGeer EG. A case of adult-onset dementia with argyrophilic grains. Ann Neurol 1989;56:685-689.
47. Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, Murayama S. Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. J Neuropathol Exp Neurol 2002;61:789-796.
48. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. J Neuropathol Exp Neurol 2004;63:911-918.
49. Yoshida M. Cellular tau pathology and immunohistochemical study of tau isoforms in sporadic tauopathies. Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology 2006;26:457-470.
50. 齊藤祐子，足立正，村山繁雄．嗜銀顆粒性認知症. Clinical neuroscience 2009;27:325-327.
51. Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Matsushita M, Tsuchiya K, Miyazaki H. Clinical aspects of argyrophilic grain disease. Clinical neuropathology 2000;19:278-284.
52. Togo T ID, Akatsu H, Suzuki K, Uchikado H, Katsuse O, Iseki E, Kosaka K, Hirayasu Y. clinical features of argyrophilic grain disease a retrospective survey of cases with neuropsychiatric symptoms. Am J Geriatr Psychiatry 2005;13:1086-1091.
53. Saito Y, Murayama S. Neuropathology of mild cognitive impairment. Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology 2007;27:578-584.
54. Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, et al. Neuropathologic features of amnestic mild cognitive impairment. Archives of neurology 2006;63:665-672.
55. KA. J. Dementia with grains (argyrophilic grain disease). Brain Pathol 1998;8:377-386.
56. Nagao S, Yokota O, Ikeda C, et al. Argyrophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders. European archives of psychiatry and clinical neuroscience 2014;264:317-331.
57. Dwork AJ, Susser ES, Keilp J, et al. Senile degeneration and cognitive impairment in chronic schizophrenia. The American journal of psychiatry 1998;155:1536-1543.
58. 野村総一郎．うつ病の真実．日本評論社 2008.
59. Angst J, Baastrup P, Grof P, Hippius H, Poldinger W, Weis P. The course of monopolar depression and bipolar psychoses. Psychiatria, neurologia, neurochirurgia 1973;76:489-500.
60. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. The American journal of psychiatry 1965;122:509-522.
61. Coppen A, Shaw DM, Herzberg B, Maggs R. Tryptophan in the treatment of depression. Lancet 1967;2:1178-1180.

62. Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'anna M, et al. Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum 2007:41-49.
63. Kato T. Molecular neurobiology of bipolar disorder: a disease of 'mood-stabilizing neurons'? Trends in neurosciences 2008;31:495-503.
64. Ostrow DG, Pandey GN, Davis JM, Hurt SW, Tosteson DC. A heritable disorder of lithium transport in erythrocytes of a subpopulation of manic-depressive patients. The American journal of psychiatry 1978;135:1070-1078.
65. Post RM, Weiss SR. Sensitization, kindling, and anticonvulsants in mania. The Journal of clinical psychiatry 1989;50 Suppl:23-30; discussion 45-27.
66. Harwood AJ. Lithium and bipolar mood disorder: the inositol-depletion hypothesis revisited. Molecular psychiatry 2005;10:117-126.
67. Ohnishi T, Murata T, Watanabe A, et al. Defective craniofacial development and brain function in a mouse model for depletion of intracellular inositol synthesis. The Journal of biological chemistry 2014;289:10785-10796.
68. Prickaerts J, Moechars D, Cryns K, et al. Transgenic mice overexpressing glycogen synthase kinase 3beta: a putative model of hyperactivity and mania. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 2006;26:9022-9029.
69. Dokucu ME, Yu L, Taghert PH. Lithium- and valproate-induced alterations in circadian locomotor behavior in Drosophila. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 2005;30:2216-2224.
70. Murray G, Harvey A. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. Bipolar disorders 2010;12:459-472.
71. Kato T, Kato N. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. Bipolar disorders 2000;2:180-190.
72. Li L, Ma N, Li Z, et al. Prefrontal white matter abnormalities in young adult with major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study. Brain research 2007;1168:124-128.
73. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. Biol Psychiatry 2001;49:741-752.
74. Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. Cerebral cortex 2002;12:386-394.
75. Benes FM, Vincent SL, Todtenkopf M. The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects. Biol Psychiatry 2001;50:395-406.

76. Chana G, Landau S, Beasley C, Everall IP, Cotter D. Two-dimensional assessment of cytoarchitecture in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia: evidence for decreased neuronal somal size and increased neuronal density. Biol Psychiatry 2003;53:1086-1098.
77. Beckmann H, Jakob H. Prenatal disturbances of nerve cell migration in the entorhinal region: a common vulnerability factor in functional psychoses? Journal of neural transmission General section 1991;84:155-164.
78. Benes FM, Kwok EW, Vincent SL, Todtenkopf MS. A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of schizophrenics and manic depressives. BIOL PSYCHIATRY 1998;44:88-97.
79. Baumann B, Danos P, Krell D, et al. Unipolar-bipolar dichotomy of mood disorders is supported by noradrenergic brainstem system morphology. Journal of affective disorders 1999;54:217-224.
80. Underwood MD, Khaibulina AA, Ellis SP, et al. Morphometry of the dorsal raphe nucleus serotonergic neurons in suicide victims. Biol Psychiatry 1999;46:473-483.
81. Baumann B, Bielau H, Krell D, et al. Circumscribed numerical deficit of dorsal raphe neurons in mood disorders. Psychological medicine 2002;32:93-103.
82. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. Journal of psychiatric research 1975;12:189-198.
83. 高齢者ブレインバンクホームページ. . http//www.mci.gr.jp/BrainBank/.
84. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 1991;82:239-259.
85. Hatsuta H, Saito Y, Sawabe M, Mori H, Murayama S. Staging of amyloid angiopathy in human aging brain. Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology 2007;27:191.
86. Gallyas F. Silver staining of Alzheimer's neurofibrillary changes by means of physical development. Acta morphologica Academiae Scientiarum Hungaricae 1971;19:1-8.
87. Braak H, Braak E, Ohm T, Bohl J. Silver impregnation of Alzheimer's neurofibrillary changes counterstained for basophilic material and lipofuscin pigment. Stain technology 1988;63:197-200.
88. Kuninaka N, Kawaguchi M, Ogawa M, et al. Simplification of the modified Gallyas method. Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology 2014.
89. H.Braak EB. Argyrophilic grain disease: frequency of occurrence in different age categories and neuropathological diagnostic criteria. J Neural Transum 1998;105:801-819.
90. Tolnay M, Monsch AU, Probst A. Argyrophilic grain disease. A frequent dementing disorder in aged patients. Advances in experimental medicine and biology 2001;487:39-58.

91. Martinez-Lage P MD. Prevalence and disease associations of argyrophilic grains of Braak. J Neuropathol Exp Neurol 1997;56:157-164.
92. Togo T, Cookson N, Dickson DW. Argyrophilic grain disease: neuropathology, frequency in a dementia brain bank and lack of relationship with apolipoprotein E. Brain pathology 2002;12:45-52.
93. 内野彰子，初田裕幸，中野雄太, et al. 老化における TDP-43 蛋白蓄積の意義. 第 55 回日本神経学科学術大会 2014.
94. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. Neuron 2005;48:175-187.
95. Townsend J, Altshuler LL. Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. Bipolar disorders 2012;14:326-339.
96. 吉田幸宏，阿部浩史，吉澤希久子，伊藤匡. 躁うつ病様の経過が 20 年間続いた後に遅発緊張病ないしレビー小体型認知症が疑われた一例. 精神科治療学 2007;22:207-214.
97. 武井明，佐藤譲，千葉茂，宮岸勉. パーキンソン病および躁うつ病が多発した 1 家系. 精神医学 1995;37:501-507.
98. Kim YH, Rane A, Lussier S, Andersen JK. Lithium protects against oxidative stress-mediated cell death in alpha-synuclein-overexpressing in vitro and in vivo models of Parkinson's disease. Journal of neuroscience research 2011;89:1666-1675.
99. Gray LJ, Dean B, Kronsbein HC, Robinson PJ, Scarr E. Region and diagnosis-specific changes in synaptic proteins in schizophrenia and bipolar I disorder. Psychiatry research 2010;178:374-380.
100. Jellinger KA. Lewy body/alpha-synucleinopathy in schizophrenia and depression: a preliminary neuropathological study. Acta Neuropathol 2009;117:423-427.
101. 日本病理学会 . http://pathology.or.jp/.

謝辞

本研究の対象である精神疾患で亡くなられた方々の御冥福をお祈りするとともに，病理診断をはじめ病理学的，生化学的研究のために献体を承諾されたご本人，御遺族の方々に深謝いたします.

研究の機会を与えて下さり，御助言および多大な援助を請けたまわりました指導教官，筑波大学医学医療系神経内科学分野，玉岡晃博士に深謝いたします．また，神経病理の基礎から本研究全てにわたり直接御指導請けたまわりました，国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部医長，齊藤祐子博士に深謝いたします．また神経病理および本研究の御指導を請けたまわりました，健康長寿医療センター村山繁雄博士に深謝いたします.

精神疾患の臨床および病理に関し基礎から御教授頂きました，元国立精神・神経医療研究センター病院特命副院長，現小諸高原病院院長有馬邦正博士に深謝いたします．双極性障害の臨床関し御教授頂きました吉田寿美子先生に深謝いたします．双極性障害の剖検症例の検索機会を与えて頂きました，肥前精神医療センターの杠岳文博士に深謝いたします.

健康長寿医療センターにて剖検症例の病理検体の検索をさせて頂きました，病理部部長新井冨生博士，元病理部医師現，現武蔵野赤十字病院病理部部長櫻井うらら博士に深謝いたします.

各種データの統計処理方法に関し，御指導頂きました国立国際医療センター田中紀子博士，国立精神・神経医療研究センター病院神経内科山本敏之博士に深謝いたします.

最後になりましたが，技術的なサポートを含め様々な援助をして下さいました，国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部，田中洋子さん，梅戸克之さん，佐藤裕子さん，坂本允弘さん，元国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部，現横浜医療センター，國仲信男さんに深謝いたします.