

令和5年度新潟大学脳研究所
「脳神経病理資源活用の疾患病態共同研究拠点」
共同利用・共同研究報告書

ポリプロテインパチーとしてのグアム島のパーキンソン認知症と ALS :
タウ、TDP-43、アルファシヌクレイン、ユビキチンの蓄積様態と
神経細胞脱落メカニズム

研究代表者 小柳 清光¹⁾
研究分担者 柿田 明美²⁾、小澤 美里³⁾

1) 信州大学医学部神経難病学講座 2) 新潟大学脳研究所病理学分野 3) 自治医科大学

研究要旨

グアム島パーキンソン認知症 (PDC) のタウ線維を凍結電顕法 (electron cryo-microscopy) により観察してその折れ曲がり部分の超微構造の特徴を解析した。前頭葉では、CTE Type I、CTE Type II、TMEM 106B Fold I-s、TMEM 106B Fold I-d が、脊髄では、CTE Type I、CTE Type II、CTE Type III、TMEM 106B Fold I-s が認められた。これらは、アルツハイマー型認知症とは異なり、慢性頭部外傷に生じる神経原線維変化のタウ、および亜急性硬化性全脳炎のタウ線維との類似性が認められた。このことは、グアム島の PDC が何らかの外因によって生じる可能性を示唆している、と考えられた。

A. 研究目的

グアム島にかつて多発したパーキンソン認知症 (Parkinsonism-dementia complex: PDC) と筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は、病因として神経毒説、ミネラル説が報告されて来た。いずれもいわゆる外因、である。グアム島の PDC と ALS の中枢神経系における神経細胞脱落は、リン酸化タウからなる神経原線維変化 (neurofibrillary tangle; NFT) (J Neuropathol Exp Neurol 1997, J Neuropathol Exp Neurol 2001, J Neuropathol Exp Neurol 2005, Neuropathology 2015, J Neuropathol Exp Neurol 2020a, J Neuropathol Exp Neurol 2020b, Proc Natl Acad Sci USA. 2023) やリン酸化シヌクレインを主構成成分とするレビー小体 (J Neuropathol Exp

Neurol 2000)、さらにはリン酸化 TDP-43 封入体の出現と密接に関連して生じていること (Brain 2007) を我々は報告してきた。

本年度の研究では、グアム島の PDC の神経原線維変化を凍結電顕法 (electron cryo-microscopy) により観察してその超微構造の特徴を解析した。

B. 研究方法

1. 本研究は、新潟大学脳研究所と米国衛生研究所との間に組まれた共同研究によって 1979 年から 1981 年にかけて剖検され、新潟大学脳研究所に保管されている計 175 症例の標本類とそれらの所見を基盤として研究を進めた。

2. 本年度、PDC 1 剖検例およびグアム島 ALS (G-ALS) 2 剖検例の脳および脊髄を用いて、サルコシル抽出法によりタウ線維を抽出して電顕

観察を行い、他のタウオパチーのタウ線維の超微構造と比較した。なお、これらの症例には頭部外傷の既往も、亜急性硬化性全脳炎（subacute sclerosing panencephalitis: SSPE）の感染も認められていない。

倫理面への配慮：全症例とも剖検施設（Guam Memorial Hospital および NINCDS Research Center）においてインフォームドコンセントが得られている。信州大学医学部倫理委員会承認済み（#5108）。

C. 研究結果

1. タウ線維折れ曲がり部分の超微構造

タウ線維の折れ曲がり部分の超微構造として、前頭葉では、CTE Type I、CTE Type II、TMEM 106B Fold I-s、TMEM 106B Fold I-d が、脊髄では、CTE Type I、CTE Type II、CTE Type III、TMEM 106B Fold I-s が認められた。

D. 考察

グアム島 PDC の神経原線維変化のタウ線維の折れ曲がり構造と他疾患との比較では、PDC のタウ線維は、アルツハイマー型認知症のそれとは異なり、慢性頭部外傷後（chronic traumatic encephalopathy: CTE）に生じる神経原線維変化のタウ、および亜急性硬化性全脳炎（SSPE）のタウ線維との類似性が認められた。CTE は外傷であり、SSPE は麻疹ウイルスによって惹起される疾患であるが、この度の検索症例にはこれらの既往は認められていない。CTE と SSPE を広く外因、と考えれば、グアム島の PDC は、何らかの外因によって生じた疾患である可能性が考えられる。

E. 結論

グアム島 PDC の神経原線維変化のタウ線維の折れ曲がり構造は、アルツハイマー型認知症のそれとは異なり、慢性頭部外傷（CTE）に生じる神経原線維変化のタウ線維、および亜急性硬化性全脳炎（SSPE）のタウ線維との類似性が認められた。このことは、グアム島の PDC が何らかの外因によって生じる可能性を示唆している、と考えられた。

F. 研究発表（上記課題名に関するもの）

1. 論文発表

1. 小柳清光、橋本智代、和田 学、山崎峰雄、中

原亜紗、柿田明美。グアム島と西ニューギニアの ALS と PDC とは何であり、医学はそれらから何を学んだのか。 *Clinical Neuroscience* 41: 325-329, 2023

2. Chao Qi, Bert M. Verheijen, Yasumasa Kokubo, Yang Shi, Stephan Tetter, Alexey G. Murzin, Asa Nakahara, Satoru Morimoto,, Marc Vermulst, Ryogen Sasaki, Eleonora Aronica, Yoshifumi Hirokawa, Kiyomitsu Oyanagi, Akiyoshi Kakita, Benjamin Ryskeldi-Falcon, Mari Yoshida, Masato Hasegawa, Sjors H.W. Scheres, Michel Goedert. Tau Filaments from Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) adopt the CTE Fold. *Proc Natl Acad Sci USA*. **120** (51): 2023 e2306767120. doi: 10.1073/pnas.2306767120.

3. Bert M. Verheijen, Claire Chung, Ben Thompson, Hyunjin Kim, Asa Nakahara, Jasper J. Anink, James D. Mills⁶, NYGC ALS consortium, Jeong H. Lee, Eleonora Aronica, Kiyomitsu Oyanagi, Akiyoshi Kakita, Jean-Francois Gout, Marc Vermulst. The cycad genotoxin methylazoxymethanol, linked to Guam ALS/PDC, induces transcriptional mutagenesis. *Acta Neuropathol Com*. 12:30 : 2023
<https://doi.org/10.1186/s40478-024-01725-y>

4. 小柳清光、池田修一：症例から学ぶ神経病理。中外医学社、2023 ISBN978-4-498-32894-5

2. 学会発表

ありません

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

ありません

2. 実用新案登録

ありません

3. その他

ありません