

## 嗜銀顆粒形成の病態に関する文献的考察

– 嗜銀顆粒と神経原線維変化が合併して認められた高齢者認知症の 1 剖検例を経験して –

小西吉裕<sup>1)\*</sup> 西村広健<sup>2)</sup>

1) 国立病院機構鳥取医療センター臨床研究部

2) 川崎医科大学病理学 I

Literature review on the pathology of argyrophilic grain formation:

An autopsy case of elderly dementia with concomitant argyrophilic grains and neurofibrillary tangles

Yoshihiro Konishi<sup>1)\*</sup> Hirotake Nishimura<sup>2)</sup>

\*Correspondence: ykonishi@tottori-iryu.hosp.go.jp

### 要旨

11 年の経過の徐々に進行する記憶力低下を呈した 93 歳（死亡時）女性で、病理組織学的には嗜銀顆粒（AGs）と神経原線維変化（NFTs）の両者の病変がみられ、一般的に嗜銀顆粒性認知症（AGD）と神経原線維変化型老年期認知症（SD-NFT）の合併例と報告されるであろう 1 剖検例を経験した。それを契機に AGs に関する内外の論文を網羅的に検討し、AGs 形成の病態についての一考察をここに紹介する。その一考察の発端になったのは、本例で AGs を認めた多くの部位での tau 蛋白に関する Western blot 解析にて、3 リピートタウ（3R-tau）及び 4 リピートタウ（4R-tau）の両者が同程度に蓄積していることが示されたことであった。

AGs の報告例には、(i) AGs が唯一の病理変化で留まるもの（pure AGs）、(ii) それに NFT 変化が伴うもの（SD-NFT が含まれる）、(iii) NFTs と共に amyloid  $\beta$ -peptide (A $\beta$ ) の沈着も伴うもの（Alzheimer 病: AD が含まれる）、(iv) その他の神経変性疾患を伴うものの 4 つのタイプがある。本提示例は(ii)の場合、つまり AD とは異なる SD-NFT を伴う場合と考えられる。他の多くの報告によれば、AGs 病変にはほぼ全てに NFTs 病変を伴っている。この合併を単なる偶然と片づけるのではなく、これは何らかの共通した 1 つの tauopathy としての背景となる病態が存在し、それに基づいて soma 内で tau の病的な異常リン酸化による pretangles 形成が起こり、一方では dendrite に AGs が形成され、またもう片方では soma 内の pretangles に様々な程度の paired helical filament (PHF) 化に伴い NFTs 病変が生じ、そこから NTs も形成されると考えた方がよいことを示唆している。つまり、AGs 病変と NFTs 病変は、1 つのバックグラウンドをなす 1 つの tauopathy の細胞の部位による発現形態の違いに過ぎないと考えられる。そして、pretangles、AGs、NFTs がそれぞれどの程度、どの範囲でできるかは固体差、部位差がある。本例では海馬領域を中心として、4R-tau 陽性、3R-tau 陰性の pretangles/AGs が多くみられ、その一部が soma 内の tau リン酸化の進展により pretangles から 4R-tau と 3R-tau の両者に陽性の NFTs の形成に発展し、細胞突起内に NTs が出来て、NFTs は更に 4R-tau 陰性、3R-tau 陽性の ghost tangles に至るという異常 tau

凝集物の経時的変化の各段階のものが存在している。soma 内の代謝系から隔絶された AGs では、これ以上の tau リン酸化が進行しないために 4R-tau 陽性、3R-tau 陰性のまま留まっていると考えられる。以上の考え方は、視点を変えて、AGs ではなく pretangles/NFTs 病変を中心とした見方をしていることに他ならない。3R-tau と 4R-tau の両方の異常リン酸化に伴う tau 凝集を基本病態として、神経細胞 soma での pretangles – NFTs – ghost tangles の変化を呈する疾患があると考え、本例は単なる SD-NFT 例で、たまたま AGs が比較的多く残っていた例とできる。SD-NFT にはバリエーションがあり、その疾患スペクトラムの片方に AGs が豊富に存在し NFT を伴わない pure AGs 例が位置し、もう一方の端に pretangles の段階で AGs を多数形成する機序よりも soma 内で PHF 形成から ghost tangles へと優先的に病態が進展した例（つまり、SD-NFT）が位置する。先に述べた(i)と(ii)は同一のスペクトラム上に位置し、本提示例はこのスペクトラムの前者の端に近いところに位置すると考えられる。この様に考えると、AGs 病変が神経系の他の変性疾患、例えば AD, Pick 病 (PiD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、皮質基底核変性症 (CBD) などの tau の異常蓄積を来す疾患や、それ以外に Parkinson 病 (PD) や Lewy 小体型認知症 (DLB)、多系統萎縮症 (MSA) などにも比較的高い頻度で出現することは、AGs を来す病態のスペクトラムは SD-NFT を軸とする 1 本だけでなく、AD, PSP, CBD を軸とするもの等、スペクトラムは多方向に広がるものである可能性を示唆している。つまり、結局は先に述べた(i), (ii), (iii), (iv) は、この多方向性に広がるスペクトラムに含まれる。例えば、AD は AGs を伴うことが多いことから、AGs を共通項として SD-NFT を軸とするスペクトラムと交わっていると考えるのである。神経細胞の骨格蛋白に影響が来るものであれば、PiD, PSP, CBD 等、何でも AGs 形成があり得るのではないかと考えられる。

AGs + pretangles/NFTs 病変は単なる new distinct neuropathological finding (feature) に過ぎないのか、distinct disease entity であるのか、議論のあるところだが、前者の意見は AGs を認めるのは頻度的には既知の種々の神経変性疾患に加えて健常高齢者にも多いことを根拠に挙げているのに対し、後者の方は前者の主張点を十分に踏まえたうえで、AGs が主要な病変か、それが認知症の責任病変とみなされ得るのか、AGs 及び合併している NFTs 病変の半定量的な程度だけでなく分布範囲の詳細はどうか、他の変性疾患に特徴的な所見がどの程度共存し、有意に認知症状に関与しているのか等をよく吟味した上で、AGs 病変に他の変性疾患に特徴的な所見が共存する際はそれぞれの疾患として臨床病理診断して解析対象から除外し、可能な限り pure な AGD 例に焦点を当て、AGs 病変の認知症発症への寄与、AGs 例/AGD の一疾患単位の可能性について検討している。pure AGs 例は結果的には pure であることはほとんどなく、これらの例もほぼ全てで Braak stage I~III の NFTs 病変、つまり SD-NFT 病変を伴っていたのである。ただ、前者の主張は、論点を蒸し返すようだが、的を射た指摘をしている。AGs 病変にはほぼ全例で neurofibrillary pathology を伴っていることを重視し、AGs 病変は単に neurofibrillary degeneration の transient phase に過ぎないと述べ、また、AGs 病変は NFTs 病変への単なる additive pathology に過ぎないとしている。これは我々が本稿で述べていることと矛盾はしない。

その pure AGs 例とは、(#1) 臨床的には、非常に緩徐に進行する軽度認知障害 (MCI) が最も多い症状で、記憶力低下に先んじて情動や人格上の異常が出現することがある。(#2) AGs 病変は認知症のない高齢者にもかなりの率で認められるが、認知症は、AGs 病変が海馬 CA1 部の後部や扁桃核と側頭葉内側部との間に位置する迂回回りの病変が高度であったり、Saito stage III で高率に認められる。(#3) 病理学的特徴の第一が AGs の出現で、projection neuron の特に dendrite 内に生じる小さな紡錘状ないしコマ状の non-argyrophilic な構造物である。その分布は非常に特徴的で辺縁系の neuropil に主としてみられる。(#4) AGs と同等に重要な病理組織上の特徴は projection neuron の細胞質内及び慢性に tau 陽性で

non-argyrophilic な顆粒状になることで, pretangles と呼ばれ, その分布はほぼ AGs と同じである. (#5) AGs 例のほぼ 100%で NFTs, NTs の出現を伴う. 免疫組織, Western blot, 電子顕微鏡下の微細構造などは AD のそれを違わない. しかしその程度は Braak stage I~III に留まることが多い. (#6) AGs や pretangles は異常に過剰リン酸化された tau より成るが, その主成分は 4R-tau である. 合併する NFTs 病変は 3R-tau と 4R-tau の両方から成る. (#7) AGs の電子顕微鏡像は, 9~19 nm の straight filament の凝集したものや, 25 nm の smooth tubule が束状になったもので, AD の特徴である PHF はみられない. pretangle neuron でも PHF の形成はみられない. 以上の様な特徴を有し, これが, 我々が AGs 例と解釈し, 多くは AGD と SD-NFT 合併例として報告されている疾患像であり, 実は SD-NFT 病変をメインとする一つの tauopathy のスペクトラムの中で additive な AGs 病変を伴うと捉えることができる. よって, AGs 病変は additive だが, それ自体を議論するのではなく, 我々が AGs 例, 及び AGD と言っている病態は SD-NFT のことであるという考え方も可能であり, その中での AGs 形成を, tau 蛋白のリン酸化を受けるアミノ酸残基の位置と数やそれに関わる kinase の種類が病期の進行に伴いどう変化するか, その活性化の機序はどうなのか, それぞれの微細立体構造の詳細な違いや, 立体構造の相互移行の有無やその機序, 4R-tau が中心に関わる病態から 3R-tau が中心となる病態への移行の可能性とその機序を, AD, PSP, CBD 等での AGs 形成と比較検討すべきであろう. 鳥取臨床科学 6(2), 214-243, 2015

## Abstract

We encountered an autopsy case involving a 93-year-old female (at the time of death) in whom memory disturbance had gradually progressed over an 11-year course and both argyrophilic grains (AGs) and neurofibrillary tangles (NFTs) were histopathologically observed, which may be generally reported as complications of argyrophilic grain dementia (AGD) or dementia with grains (DG) and senile dementia of the neurofibrillary tangle type (SD-NFT). We extensively searched the literature on AGs in Japan and other countries. We introduce a study on the pathology of AG formation, which started from the finding that both 3-repeat tau (3R-tau) and 4-repeat tau (4R-tau) had accumulated to similar levels in many regions in which AGs were detected on Western blot analysis of tau protein in this patient.

Four types of AG case have been reported. AGs were: (i) the only pathological change (pure AGs), (ii) accompanied by NFTs (including SD-NFT), (iii) accompanied by NFTs and amyloid  $\beta$ -peptide (A $\beta$ ) deposition (including Alzheimer disease (AD)), and (iv) accompanied by other neurodegenerative diseases. The present case may have been included in (ii), i.e., the patient may have been accompanied by SD-NFT, being different from AD. According to many other reports, most AG lesions were accompanied by NFT lesions, suggesting that this complication should not be simply viewed as a coincidence, and it is better to consider that some common pathology serving as a background of tauopathy exists and induces pretangle formation by morbid abnormal hyperphosphorylation of tau in the soma, while AGs are formed in dendrites and NFT lesions develop through paired helical filament (PHF) formation of pretangles to various levels in the soma, and NTs are also formed from these, i.e., AG and NFT lesions may only represent different morphological manifestations among regions in background cells with tauopathy. There are individual and regional differences in the level and range of pretangles, AGs, and NFT formation. In this patient, all steps of time-course changes leading to abnormal tau aggregates were present: 4R-tau-positive, 3R-tau-negative pretangles/AGs were abundant mainly in the hippocampal region, and some of these progressed from pretangles to NFT formations positive for both 4R-tau and 3R-tau with the progression of tau hyperphosphorylation in the soma, with which NTs were subsequently formed in cell processes and NFTs became 4R-tau-negative, 3R-tau-positive ghost tangles. AGs isolated from the metabolic system in the soma may remain 4R-tau-positive and 3R-tau-negative because tau hyperphosphorylation does not progress any further. With this thinking, the viewpoint was changed from centering on AGs to centering on pretangle/NFT lesions. Considering that there is a disease showing pretangle–NFT–ghost tangle changes in the nerve cell soma in which tau aggregates with abnormal hyperphosphorylation of both 3R-tau and 4R-tau as a basic pathology, the present case could be regarded as just an SD-NFT case with AGs which remained in a relatively large amount. There is variation in SD-NFT: pure AGs cases with abundant

AGs without NFTs are positioned at one end of the disease spectrum, and cases in which progression of the pathology from PHF formation to ghost tangles in the soma dominates the mechanism of forming many AGs in the pretangle step (i.e., SD-NFT) are positioned at the other end. (i) and (ii) described above may be present on the same spectrum, and the present case may be present near the former end of this spectrum. In this way, the fact that AG lesions appear at a relatively high frequency in other degenerative diseases of the nervous system, for example, diseases abnormally accumulating tau, such as AD, Pick's disease (PiD), progressive supranuclear palsy (PSP), and corticobasal degeneration (CBD), and other diseases, such as Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB), and multiple system atrophy (MSA), suggests that the pathological spectrum forming AGs does not extend in one direction to SD-NFT as an axis, but it expands in many directions to AD, PSP, and CBD, and (i), (ii), (iii), and (iv) described above are included in this spectrum, expanding in multiple directions. For example, AD is accompanied by AGs in many cases, suggesting that it crosses the spectrum to SD-NFT, sharing AGs in common. If cytoskeletal proteins in neurons are influenced, AG formation may occur in PiD, PSP, CBD, or any of disease.

It remains controversial whether or not AGs + pretangle/NFT lesions are just a new distinct neuropathological finding (feature) or distinct disease entity. The former opinion is based on high frequencies of AGs in various known neurodegenerative diseases as well as in the healthy elderly. In the latter, sufficiently taking the argument of the former into consideration, whether or not AGs are the main lesions, it is possible to regard them as lesions responsible for dementia, and we closely examined details of the distribution range in addition to semi-quantitative levels of AGs and concomitant NFT lesions, the level of coexistence of findings characteristic of other degenerative diseases with AG lesions, and whether or not these are significantly involved in dementia. When characteristic findings of other degenerative diseases coexisted with AG lesions, each disease was clinicopathologically diagnosed and excluded from analysis, focusing on pure AGD cases as much as possible, and the contribution of AG lesions to the development of dementia and the possibility of AG cases/AGD being one disease unit were investigated. As a result, pure AG cases were mostly not pure, and most of these cases were accompanied by Braak stage I-III NFT lesions, i.e., SD-NFT lesions. However, the former opinion is correct to a certain extent: Attaching greater importance to the fact that AG lesions are accompanied by neurofibrillary pathology in almost all cases, AG lesions are regarded as just a transient phase of neurofibrillary degeneration, and they are just an additive pathology to NFT lesions, and these do not contradict the findings described in this manuscript.

Such pure AG cases are described as follows: (#1) Clinically, very slowly progressing mild cognitive impairment (MCI) is the most frequent symptom, and abnormality of emotion or personality may appear before memory disturbance. (#2) Although AG lesions are present at a high rate in the elderly without dementia, dementia develops at a high rate when AG lesions are marked in the posterior part of the hippocampal CA1 subfield and the ambient gyrus located between the amygdaloid nucleus and medial region of the temporal lobe, and in Saito stage III. (#3) The first pathological characteristic is the appearance of AGs, and these are small spindle- or comma-shaped non-argyrophilic structures produced in projection neurons, particularly in their dendrites. Their distribution is very characteristic and mainly observed in neuropils in the limbic system. (#4) The histopathological characteristic, which is as important as AGs, is diffuse tau-positive non-argyrophilic granules in the cytoplasm of projection neurons, being termed pretangles, and their distribution is almost the same as that of AGs. (#5) Almost 100% of AG cases are accompanied by the appearance of NFTs and NTs, and immunohistochemical and Western blot findings and microstructures on electron microscopy are the same as those of AD. However, the grade remains at Braak stage I-III in many cases. (#6) AGs and pretangles consist of abnormally hyperphosphorylated tau, and the main component is 4R-tau, whereas concomitant NFT lesions are comprised of 3R-tau and 4R-tau. (#7) The electron microscopic findings of AGs show aggregates of straight 9-19-nm filaments and bundles of smooth 25-nm tubules, but no PHF, which is a characteristic of AD, is observed. PHF formation is also absent in pretangle neurons. We regard cases with the above characteristics as AG cases. Many cases show the features reported as complications of AGD and SD-NFT, and they can actually be regarded as being accompanied by additive AG lesions in a spectrum of tauopathy with SD-NFT lesions as the main lesions. Thus, it is possible that AG lesions are additive and the pathology that we call AGs or AGD is SD-NFT, rather than discussing AG lesions. AG lesions related to NFT formation within it should be investigated, such as changes in the positions and number of phosphorylated amino acid residues of tau protein

and in type of kinase involved in it with disease stage progression, the mechanism of its activation, detailed differences in the ultramicrostructures, the presence or absence of mutual transition of the 3-dimensional structure, and the possibility of transition of the pathology mainly involving 4R-tau to that mainly involving 3R-tau and its mechanism, and these should be compared with those in AG lesions related to NFT formation in AD, PSP, and CBD. *Tottori J. Clin. Res.* 6(2), 214-243, 2015

**Key Words:** 後期高齢者認知症, 嗜銀顆粒 (AGs), 嗜銀顆粒性認知症 (AGD), 神経原線維変化型老年期認知症 (SD-NFT), pretangle, 4リピートタウ (4R-tau); Dementia in the advanced elderly, argyrophilic grains (AGs), argyrophilic grain dementia (AGD), senile dementia of the neurofibrillary tangle type (SD-NFT), pretangle, 4-repeat tau (4R-tau)

## 目次

1. はじめに	218
2. 考察	
2-1: GB 鍍銀染色と AT8 による免疫組織染色の両方の重要性	220
2-2: 認知症発症の責任病巣・病変: AGs か NFTs か	221
2-3: AGs 形成機序: 4 通りのパターン	222
2-4: Pretangles と tau isoforms (4R-tau, 3R-tau)	224
2-5: Sarcosyl-insoluble 画分の Western blot 解析	227
2-6: 過剰リン酸化 tau の経時的変化 (aging)	228
2-7: AD 病変 (NFTs/NTs, SP) との関連性	229
2-8: AGs を認める種々の神経系病変:	
認知症の責任病変は AGs か他の合併病変か	230
2-9: AG 例は独立した疾患単位か: 肯定論と反対論の視点の違い	232
2-10: AGD は独立した疾患単位か: pure AGD 例からの解析	234
2-11: まとめ	236
2-12: 独立した疾患単位であることの証明: 今後の方向性	237
3. 謝辞	239
4. 参考文献	239

## 1. はじめに

この度, 11 年の経過で記憶力低下が徐々に進行し, それ以外に目立った症状もなく, 次第に意思疎通不可能, 寝たきりになって, 老衰で死亡し, 生前は AD と診断されていた 93 歳 (死亡時) 女性で, 病理組織学的には AGs と NFTs の両者を認めた 1 剖検例を経験し, 前稿<sup>1)</sup>にてその症例を提示した. 本提示例を AGD (dementia with grains: DG) と SD-NFT の合併例と考えるべきなのか, 特に AGs 形成に関する病態をいかに捉えるか, 文献的考察を加え, その

詳細を報告する. 我々の一考察の契機になったのは, 以下に示すように, 本例で AGs を認めた多くの部位での tau 蛋白に関する Western blot 解析にて, 3R-tau 及び 4R-tau の両者が同じくらい蓄積していることが示されたことである.

AGD とは, 原因が AGs 以外に認められない認知症疾患を指し, AGs は Heiko Braak と Eva Braak<sup>2)</sup> が高齢者連続剖検例を GB 鍍銀染色で観察中に, 辺縁系を中心に neuropil にて発見したコマ状あるいは紡錘状の形態をとる構造物である<sup>3, 4)</sup>. 全ての鍍銀染色法で AGs が染まる訳