

## 特集 1 精神科ブレインバンクと脳科学研究

## 2. 神経回路に着目した精神科における神経病理学的探索研究

河上 緒<sup>1, 2, 3)</sup>

**抄録：**変性疾患脳における精神症候と病変局在を検討した神経病理研究は、精神疾患における病態を考えるうえで意義深い。アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) やレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) などの認知症疾患は、病理学的にタウや  $\alpha$ -synuclein などの変性タンパクが蓄積することが知られているが、病初期においてうつや幻覚妄想などの精神症候を伴いやすく、精神症候の責任病巣として辺縁系領域や前頭葉皮質に着目した報告が多い。AD 同様、タウタンパクを病因とする神経原線維変化型老年期認知症では、老年期精神障害を呈する一群の存在が知られ、側坐核を含む辺縁系領域の高度タウ病変と精神症候との関連が示唆されている。さらに、DLB の抑うつを呈する群では、精神症状を欠く群と比べて側坐核や関連投射路において高度に  $\alpha$ -synuclein 病変が多いとする報告など、mesolimbic dopaminergic pathway と精神症状との関連を示唆する報告が相次いでいる。本稿は、わが国の精神科神経病理研究の礎となってきた松沢・医学研ブレインバンクにて、筆者らが進めてきた老年期認知症疾患における臨床病理学的研究の成果に触れ、最近筆者らが取り組んでいる神経回路に着目した精神神経疾患の病理学的探索研究について紹介する構成とした。

日本生物学的精神医学会誌 34 (2) : 53-57, 2023

**Key words :** brain bank, neuropathology, neuronal circuit, mesolimbic dopaminergic pathway, nucleus accumbens

## はじめに

精神疾患の脳リソースは収集・蓄積することが諸々の原因から難しく、わが国の研究者は欧米のブレインバンクに依拠することが多かった。しかし、2016 年以來、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development: AMED) の支援によって日本版精神科ブレインバンクの拠点構築が整備され始めている。認知症性疾患の病態解明において、Alzheimer's disease (AD) や Pick's disease をはじめとし、神経病理学の果たしてきた功績はよく知られているが、統合失調症や気分障害などの精神神経疾患においては、神経病理学的に疾患特異的な所見は未だ十分に見いだしているとは言い難い。近年、遺伝子解析技術の進歩や神経画像の技術革新に加え、免疫

組織化学手法などの神経病理における解析技術も発展し、ブレインバンクの脳リソースを活用し、新技術を融合させることで一気に病態解明が進むことが期待される。

精神疾患における病態を検証するうえで変性疾患脳における精神症候と病変局在を検討した神経病理研究は、意義深いと考える。AD やレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) などの認知症性変性疾患は、病初期においてうつや幻覚妄想などの精神症候を伴いやすいことが知られ、病変局在に関連してこれまでさまざまな病理学的な研究がなされてきた。各々の変性疾患は、タウや  $\alpha$ -synuclein などの変性タンパクが蓄積することが明らかにされており、精神症候の責任病巣として辺縁系領域や前頭葉皮質に着目し、変性タンパクの蓄積、神経変性やグリア細胞の挙動を検証した報告が多く

## Clinicopathological studies focusing on neuronal circuits in Psychiatry

1) 順天堂大学医学部 精神医学講座 (〒 113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1) Ito Kawakami : Department of Psychiatry, Juntendo University School of Medicine. 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan

2) 東京都医学総合研究所 認知症プロジェクト (〒 156-8506 東京都世田谷区上北沢 2-1-6) Ito Kawakami : Dementia research project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science. 2-1-6 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo 156-8506, Japan

3) 東京都立松沢病院 精神科 (〒 156-0057 東京都世田谷区上北沢 2-1-1) Ito Kawakami : Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital. 2-1-1 Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo 156-0057, Japan

なされてきた。

本稿では、代表的な認知症性変性疾患における精神症候の病理学的基盤を探索する研究を概説し、特にモノアミン系神経回路の観点から考察を深めた。さらに、最近筆者らが取り組んでいる神経回路に着目した精神神経疾患の病理学的探索研究についても紹介する構成とした。

## 1. 認知症性変性疾患における 精神症候の病理学的基盤

代表的な認知症疾患である AD では、不安、焦燥、食欲低下、抑うつ、睡眠障害、妄想などの精神症状が出現することが知られている。特に抑うつに関しては、30～50%の症例に出現することが指摘される<sup>8)</sup>。AD 病理を伴ううつ病の特徴としては、アパシーが目立ち、悲哀感、罪業感に乏しく、症状の訴えに深刻さを欠くことが知られる。AD の二大病理であるタウ（神経原線維変化 [neurofibrillary tangle : NFT]) とアミロイド (amyloid : A)  $\beta$  (老人斑) のうち  $A\beta$  に関しては、うつ病高齢者の末梢血や脳脊髄液で  $A\beta$  の変化が報告され、加えてアミロイド positron emission tomography (PET) による  $A\beta$  集積の所見から、うつ病が AD の前駆状態に留まらず、AD の病理を促進している可能性がかねてより指摘されていた。しかし、近年、AD の神経細胞死の根本原因として  $A\beta$  蓄積よりもタウ蓄積に比重が置かれるようになってから、うつ病とタウとの関連を支持する報告が増えている<sup>4, 9)</sup>。NFT の進展は、Braak らによる分類が有名であり stage I-II (経嗅内野) は正常加齢範囲内 (無症候期)、stage III-IV (辺縁系) 以上から認知機能障害出現、stage V-VI (新皮質) で症状が顕在化するというように、認知機能障害をはじめとする臨床症状と相関することで知られている。Ehrenberg らは、AD 病理を持つ 455 例を精神症候の側面から検討し、Braak NFT stage I-II では不安、焦燥、食欲低下、抑うつ、睡眠障害が出現し、stage III-IV に進むと、焦燥は悪化し、その他の精神症候は消退する。stage V-VI になると焦燥も消退し、新たに妄想や認知機能障害が出現すると報告し、これらの精神症状に  $A\beta$  沈着は相関しなかった<sup>3)</sup> とし、この結果は既報告とも大方一致している。

神経原線維変化型老年期認知症 (senile dementia of neurofibrillary tangles type : SD-NFT) は、AD と同様、3 リピート (R) + 4R タウの NFTs が海馬辺縁系に限局する (Braak stage III-IV) 一方、老人斑

( $A\beta$ ) を伴わないことを特徴とし、嗜銀顆粒性認知症などとまとめて高齢者タウオパチーに包含される認知症疾患である。臨床的には、85 歳以上の超高齢者に好発し、軽度認知障害や軽度認知症に留まる症例が多いとされている。同疾患の病理学的主座は海馬領域をはじめとする辺縁系にあり、側坐核、扁桃核、マイネルト核、背側縫線核などの皮質下において神経細胞内、神経突起内、一部グリア細胞にタウ病理が認められる。近年、Braak NFT stage I-II の加齢性変化としていた例から SD-NFT に相当する例までを含む、primary age-related tauopathy (PART) という病理学的概念にまとめられた<sup>2)</sup>。筆者らは、SD-NFT 症例を対象に検討し、同疾患の妄想症状出現頻度が高く、海馬領域に加え、海馬からの投射領域である側坐核における高度の異常リン酸化タウ蓄積を報告した<sup>5)</sup> (図 1B)。この結果は、辺縁系領域のタウ病変がドーパミン系回路の機能障害を惹起し、妄想症状の出現に関与することを示唆しており、認知症が明らかではない老年期精神障害の背景病理として SD-NFT を考慮する必要があるという臨床的意義も示した。その後も精神科ブレインバンクを中心に辺縁系に高度タウ病変を伴う老年期精神障害の剖検報告がなされており<sup>7)</sup>、さらに剖検例を増やして検討する必要があると考える。

変性疾患の精神症候出現には、変性タンパクの種類は違えど抑うつや妄想といった精神症候の表出は似通っており、共通の病理基盤、すなわち特定の神経回路における機能障害があるものと推察される。特に精神活動にかかわるドーパミン系・ノルアドレナリン系・セロトニン系をはじめとするモノアミン系神経回路の機能障害との関連が強く示唆される。AD においては、近年、先述した Braak 分類が改訂され、青斑核 (ノルアドレナリン系) や縫線核 (セロトニン系) において、海馬領域より先に NFTs が形成されることが明らかになっているが<sup>1)</sup>、認知症の中核症状が顕在化する以前の発症早期に同部位の機能障害によって精神症状が出現するという臨床経過を鑑みても皮質下核の機能障害が精神症状に影響を及ぼすというのは合点がいくように思える。ドーパミン系回路に関しても、近年報告が相次いでおり、高齢期うつ病群を対象にし、健常群に比して側坐核と被殻におけるドーパミントランスポーター (dopamine transporter : DAT) 結合能が有意に低いことを示した報告<sup>10)</sup> や、DLB 関連疾患 (Lewy body disease : LBD) のうち、パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD)、Parkinson's disease with dementia (PDD)、DLB の各群に対し病理学的解析を行い、

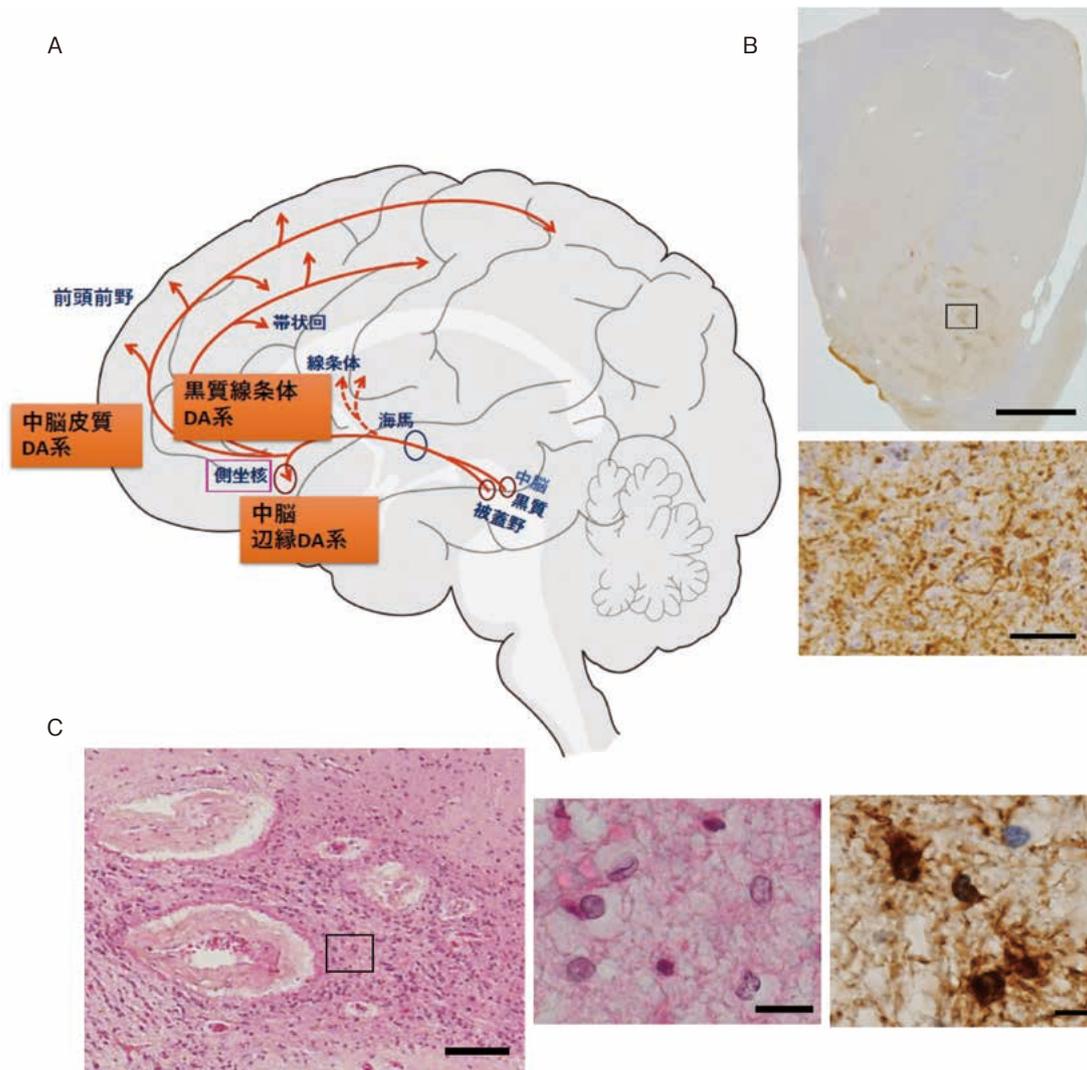


図1 mesolimbic cortical pathway と各疾患における側坐核病変

A: mesolimbic cortical pathway の簡略図。側坐核は、中脳辺縁系ドーパミン (dopamine: DA) 回路の主要な神経核であるのに加え、黒質線条体 DA 経路や中脳皮質 DA 経路とも連絡し、精神症状に深くかかわる。

B: 神経原線維変化型老年期認知症の側坐核病変。上図: AT8 染色の弱拡大像 (ホルマリン固定パラフィン切片) 島状に陽性像を認める。下図: 上図囲み部分の強拡大像 (AT8 染色, 4%パラフォルムアルデヒド固定凍結切片) 神経細胞内、神経突起内に陽性像を顕著に認める。(文献4より改変引用)

C: 神経性無食欲症の側坐核病変。ヘマトキシリンエオジン染色の弱拡大像 (ホルマリン固定パラフィン切片, 左図) と強拡大像 (左図囲み部分強拡大, 中央図)。アストロサイトの増生を顕著に認める。glial fibrillary acidic protein (GFAP) 染色でも繊維性アストロサイトの増生を認める (左図囲み部分強拡大, 右図)。(文献6より改変引用)

Scale bars, B (上図, 1cm, 下図, 100 $\mu$ m), C (左図, 100 $\mu$ m, 中央・右図, 10 $\mu$ m)

抑うつ症状を伴う群では抑うつを認めない群と比較して、側坐核、中脳黒質や中脳腹側被蓋野における高度 synuclein 病変が報告されている。いずれも、変性疾患の精神症候発現における共通の病理基盤の存在を示唆するものとする<sup>11)</sup>。

## 2. 神経回路に着目した 精神神経疾患の病理学的探索研究

筆者らは、近年、変性疾患で得られた免疫組織学的解析手法を活かし、遷延化した高度栄養障害を伴う神経性食思不振症 (anorexia nervosa: AN) 脳における神経病理学的探索を行った<sup>7)</sup>。AN を含む摂食障害は、強いやせ願望と肥満恐怖の存在、ボディイメージの歪み、摂食行動異常や認知機能、行動異

常を認める致死率の高い精神神経疾患である。病因には、心理・社会的要因が相互に関与する一方、核磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging : MRI) や拡散テンソル画像による画像研究では、特に前頭前野、側坐核、淡蒼球や前部帯状回などの mesolimbic dopaminergic pathway (図 1A) との関連に関する報告が相次いでいた。松沢・医学研ブレインバンクをはじめとする、全国のブレインバンクの遷延性 AN 5 例を対象に、報酬系回路領域、特に側坐核を主体とする mesolimbic dopaminergic pathway に着目して解析した。組織学的に前頭葉眼窩皮質や前部帯状回などの報酬系関連領域に神経細胞の低形成や単純萎縮を確認し、側坐核領域におけるドーパミン作動性ニューロンのマーカーである tyrosine hydroxylase (TH) とアストロサイトのマーカーである glial fibrillary acidic protein (GFAP) の二重免疫組織像では、腹側被蓋野から投射を受ける striosome と呼ばれる領域 (TH 染色性が乏しい領域) に選択的にアストロサイトの増生がみられた。さらに AN 群では、健常者群と比較し、側坐核や腹側被蓋野における GFAP 陽性アストロサイト数が有意に高く ( $P = 0.0079, 0.0025$ ) (図 1C)、生化学的解析では、AN の側坐核において、強い免疫反応性を示す 18 ~ 25 kDa のバンドが検出され、これが変性の分解産物であることが示唆された。臨床上、対象例全例で認知の障害を認め、AN の報酬系関連ネットワークにおける機能的結合不全、特に側坐核～腹側被蓋野間におけるドーパミンの神経伝達障害が精神症状を惹起している可能性が示された。

### 3. おわりに

変性疾患脳における精神症候と病変局在を検討した神経病理研究は、精神疾患における精神症候の病態を考えるうえでも参考になる知見が多い。特に神経回路に着目した神経病理学的解析は、精神疾患の病態解明においても有用な研究手法であり、多くの精神神経疾患で検証すべき課題と考える。全国的なブレインバンクネットワークの構築が進み、精緻な病理診断による脳リソースは、海外からも高い評価を受けている。神経病理研究に留まらず、さらに多面的な生物学的精神医学研究に貢献できるものとなるだろう。

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。開示すべき利益相反は存在しない。

### 文 献

- 1) Braak H and Del Tredici K (2011) The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol*, 121 (2) : 171-181.
- 2) Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, et al (2014) Primary age-related tauopathy (PART) : a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol*, 128 : 755-766.
- 3) Ehrenberg AJ, Suemoto CK, Franca Resende EP, et al (2018) Neuropathologic correlates of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 66 : 115-126.
- 4) Farber NB, Rubin EH, Newcomer JW, et al (2000) Increased neocortical neurofibrillary tangle density in subjects with Alzheimer disease and psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 57 : 1165-1173.
- 5) Kawakami I, Hasegawa M, Arai T, et al (2014) Tau accumulation in the nucleus accumbens in tangle-predominant dementia. *Acta Neuropathol Commun*, 2 : 40.
- 6) Kawakami I, Iritani S, Riku Y, et al (2022) Neuropathological investigation of patients with prolonged anorexia nervosa. *Psychiatry Clin Neurosci*, 76 (5) : 187-194.
- 7) Kawakami I, Arai T, Ikeda K, et al (2023) Possible association of limbic tau pathology with psychosis or behavioral disturbances : Studies of two autopsied psychiatric patients. *Neuropathology*, 43 (1) : 44-50.
- 8) Lee HB and Lyketsos CG (2003) Depression in Alzheimer's disease : heterogeneity and related issues. *Biol Psychiatry*, 54 : 353-362.
- 9) Murray PS, Kirkwood CM, Gray MC, et al (2014) Hyperphosphorylated tau is elevated in Alzheimer's disease with psychosis. *J Alzheimers Dis*, 39 : 759-773.
- 10) Moriya H, Tiger M, Tateno A, et al (2020) Low dopamine transporter binding in the nucleus accumbens in geriatric patients with severe depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 74 : 424-430.
- 11) Patterson L, Rushton SP, Attems J, et al (2019) Degeneration of dopaminergic circuitry influences depressive symptoms in Lewy body disorders. *Brain Pathol*, 29 : 544-557.
- 12) Tsopelas C, Stewart R, Savva GM, et al (2011) Neuropathological correlates of late-life depression in older people. *Br J Psychiatry*, 198 : 109-114.

---

**■ ABSTRACT**

---

**Clinicopathological studies focusing on neuronal circuits in Psychiatry**Ito Kawakami<sup>1,2,3)</sup>

- 1) *Department of Psychiatry, Juntendo University School of Medicine*
- 2) *Dementia research project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science*
- 3) *Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital*

In evaluating the pathophysiology of neuropsychiatric disorders, it is helpful to take account of research on neurodegenerative diseases showing psychiatric symptoms, such as Alzheimer's disease or dementia with Lewy bodies. Recent pathological studies have mostly focused on the neuronal circuits associated with psychiatric features, especially the mesolimbic dopaminergic pathway. For example, primary age-related tauopathy, one of tauopathies characterized by pathological aggregation of tau protein, is known to present with delusions, and it has been suggested that increased levels of phosphorylated tau in the nucleus accumbens are associated with psychiatric symptoms. Furthermore, recent clinicopathological studies of monoaminergic systems indicate the association of nigrostriatal degeneration with depression across the Lewy body disease spectrum. Here, I review studies of age-related pathologies linked to psychiatric symptoms, focusing on neuronal circuits, including our recent pathological studies of psychiatric disorders.

---

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 34 (2) : 53-57, 2023)

---