

綜 説

神経変性疾患とタウオパチー

天 野 直 二

信州大学医学部精神医学教室

Neurodegenerative Diseases and Tauopathy

Naoji AMANO

Department of Psychiatry, Shinshu University School of Medicine

Key words: tauopathy, Alzheimer's neurofibrillary tangles, Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, glial tau protein abnormality

タウオパチー, アルツハイマー神経原線維変化, アルツハイマー病, 前頭側頭型痴呆, グリア系細胞タウ蛋白異常

I はじめに

タウオパチー (tauopathy) とは Spillantini ら¹⁾によりアルツハイマー神経原線維変化 (Alzheimer's neurofibrillary tangle: NFT) が脳内に多量に貯留する家族性神経変性疾患に初めて用いられた用語である。この用語は新しいけれどもタウ蛋白の異常を呈する NFT に関する研究の歴史は古い。本稿では, さまざまなタウオパチーについてその臨床病理を中心にして, 嚆矢となったアルツハイマー病から他の変性疾患を交えて概説する。

II タウ蛋白と NFT

タウ蛋白は55~60kDの微小管付随蛋白であり, 微小管の重合促進と安定化に働く。脳に最も多く発現しており, 当初, 神経細胞に特異的とされたが, グリア系細胞にも発現することが分かった。カルボキシル末端側の3ないし4個の微小管結合ドメインのくり返しが存在し, アミノ末端側の構成の相違も加えると6つの isoform がみられる (Fig. 1)。磷酸化を受ける部位が多く, 異常に磷酸化されたタウ蛋白が難溶性の NFT を形成し, 神経細胞内に蓄積する。蓄積した NFT の性状は, 線維状であり, 火炎状であり, ヘマトキシリンの色調をとり, 嗜銀性であり, 海馬やその

近傍組織から出現し始める (Fig. 2)。

超微形態では, 2本の線維が螺旋状に規則的にねじれるので paired helical filament (PHF) と呼称される。走査型でも, helical な成分に加えて1本の線維である straight tubules の2種類が観察され, straight は20-25nmの径で表面は平滑であり, helical は径28nmの100nmごとにくびれのある構造が主である。その他に径38nmでくびれ100nmごとの太い PHF, 径20nmでくびれ50nmの細い helical filament もみられる²⁾ (Fig. 3)。

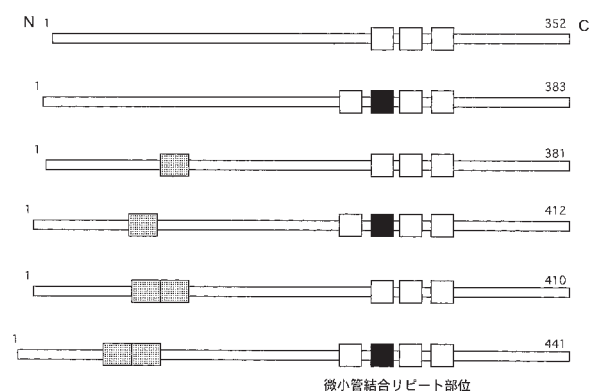


Fig. 1 タウ蛋白の6種類の isoform

ヒト脳からは6種類のタウの isoform が確認され, これらは352から441アミノ酸からなり, 3種類の挿入配列によって異なる。黒塗りの四角は exon 10 の挿入配列を示し, アミノ酸18のくり返し配列が3つ (three repeat tau) と4つ (four repeat tau) がある。成人になると点状の四角が選択的スプライシングで挿入される。

別刷請求先: 天野 直二 〒390-8621

松本市旭 3-1-1 信州大学医学部精神医学

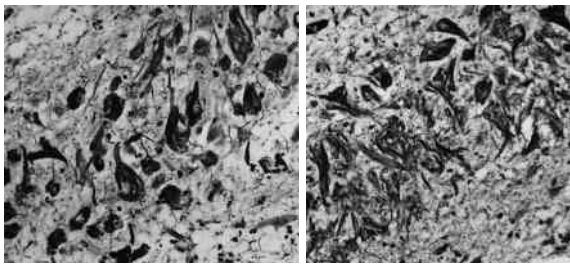


Fig. 2 海馬に多数出現しているアルツハイマー神経原線維変化 (NFT)

蓄積した NFT は線維状、火炎状であり、嗜銀性である。密になっている NFT は細胞内にあるが、粗になってばらけたようにみえるのが細胞外 NFT である。Bodian 染色。

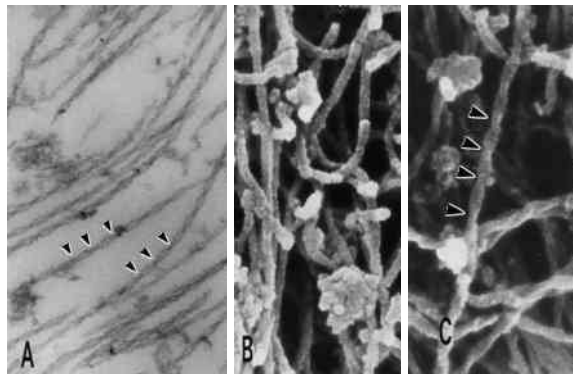


Fig. 3 アルツハイマー神経原線維変化 (NFT) の透過型 (A) と走査型電顕 (B, C) による超微形態
2本の線維がよじれて螺旋状を呈する。Straight と helical な成分から構成される。A はすべて helical な線維で構成され、B は straight, C は helical からなっている。

さらに NFT の崩壊の過程をみると神経細胞外に遊出したものがあり、ghost tangle と呼称される。細胞内の NFT は淡くヘマトキシリン親和性を呈するが、細胞外 NFT は、エオジン親和性のピンク色を呈し、電顕的には細胞外にみられる NFT の線維束間に星状膠細胞の突起が密に入り込んでいる所見が観察されている³⁾。一方、NFT はニューロン由来であるが、近年、PHF が星状膠細胞にみられたとする報告が注目された⁴⁾。同一の胞体内にグリア線維とともに存在しており、この生成には長い罹病期間が関連し、海馬、側頭葉、前頭葉など高度な崩壊をきたした神経網に出現し、電顕的には PHF や straight tubules に類似する形態がみられるが、やや細く電子密度も低く、細胞外 NFT では反応しない抗リン酸化タウ抗体に陽性であり、タウ免疫電顕でも実証され、嗜銀性があり、星状膠細胞を母体とする原線維変化と考えられた。

III アルツハイマー病 (AD) と類縁疾患 (Table 1)

NFT に関する知見の大半は AD や老化脳で確立されてきた。この項では NFT の理解のために AD と類縁疾患の神経病理から論点を進める。

A AD の病理診断

AD の病理診断は、神経細胞の脱落 (neuronal loss), NFT や老人斑 (senile plaque : SP) の量と分布が指標となった。その中でも国際的に汎用されてきた Braak H と Braak E⁵⁾によるステージ分類をみると、AD と健常老化例の SP や NFT についての綿密

Table 1 タウオパチーをめぐっての疾患分類

1) アルツハイマー神経原線維変化が中心の疾患
アルツハイマー病 Alzheimer's disease
アルツハイマー型老年痴呆 senile dementia of Alzheimer type
辺縁系神経原線維変化型の痴呆 senile dementia with tangles only
石灰沈着を伴うび慢性神経原線維変化病 diffuse neurofibrillary tangles with calcification
亜急性硬化性全脳炎 subacute sclerosing panencephalitis
パーキンソニズム・痴呆複合 parkinsonism-dementia complex
筋緊張性ジストロフィー myotonic dystrophy
脳炎後パーキンソニズム post-encephalitic parkinsonism
2) ピック嗜銀球を有する疾患
前頭側頭型痴呆のピック型 (ピック病)
3) グリア系にも細胞骨格異常を呈する疾患
第17番染色体に連鎖する前頭側頭型痴呆・パーキンソニズム frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17
進行性核上麻痺 progressive supranuclear palsy
皮質基底核変性症 corticobasal degeneration
淡蒼球黒質ルイ体萎縮症 pallido-nigro-luysial atrophy
嗜銀性グレイン型痴呆 argyrophilic grain dementia

な検討結果、とくに NFT の分布の特徴から transentorhinal stage (I 期, II 期), limbic stage (III 期, IV 期), isocortical stage (V 期, VI 期) の 6 段階に分けられ, NFT は海馬に先行して内嗅領皮質の pre- α 層に出現すること, 痴呆との相関はとくに isocortical stage であり, transentorhinal stage や limbic stage の III 期には痴呆例はなかったことが報告された (Fig. 4)。

B 辺縁系に局限した変性と NFT のみを呈する老年痴呆⁶⁾

病理学的にみるとアルツハイマー型痴呆 (ATD: AD とアルツハイマー型老年痴呆を総称した呼称) には多様性があり, 従来の診断基準では必ずしも網羅できない。ATD には SP が優位な症例群 (plaque-predominant type) がある⁷⁾が, その一方, 高齢者において NFT が海馬や海馬傍回など大脳辺縁系にほぼ局限して多く出現し, SP をみない症例群がある。80 歳を越えた女性に多く, 緩徐に進行する記憶力障害, 失見当識を呈し, その他の高次皮質機能障害は少ない。その NFT は, 海馬, 海馬傍回を中心に扁桃核に広がる。内嗅領皮質では pre- α およびその深層,

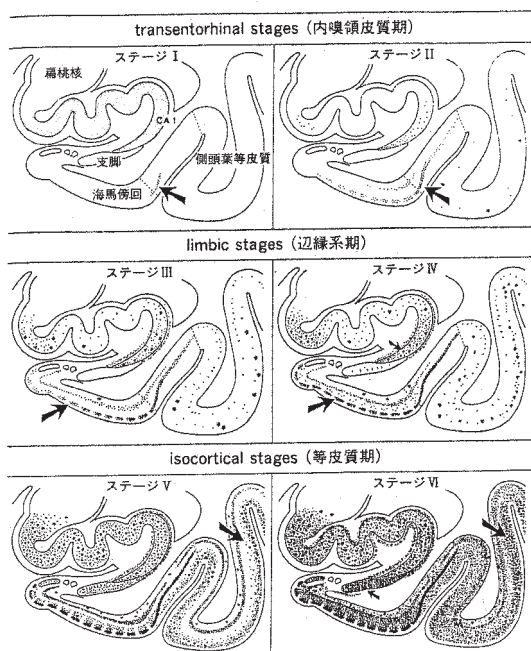


Fig. 4 アルツハイマー病の病理診断の 1 指標。Braak らによるステージ分類 (文献 5 より)

アルツハイマー神経原線維変化(NFT)の海馬, 海馬傍回, 内側後頭頭回などにおける分布状況からステージ分類を提示した。多数の老人脳を用いて NFT を一つずつプロットし, その蓄積状況と臨床診断を比較検討したものである。

海馬では CA1, CA2 に多く, 支脚にも多発する。内側側頭後頭回では一挙に減少し, 前頭葉などの新皮質には極めて少数にとどまる (Fig. 5)。Braak らによる分類と対比すると, III ないし IV 期の limbic stage に相当する例がほとんどであり, V と VI 期の isocortical stage のような広汎な分布を呈することはないが, その出現量はより多い傾向にある。この一群は, senile dementia with tangles only, senile dementia of the NFT type などと呼称され, その位置づけの検討が成されている⁸⁾⁻¹²⁾。

C その他の NFT 優位の変性疾患

神経細胞の変性と NFT が多く出現する疾患には post-encephalitic parkinsonism, subacute sclerosing panencephalitis, parkinsonism dementia complex of Guam, myotonic dystrophy などがある。また, 近年に注目されている疾患に diffuse neurofibril-

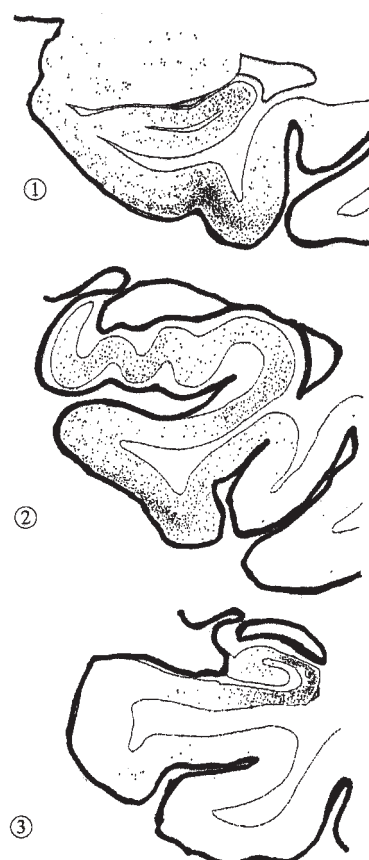


Fig. 5 大脳辺縁系に局限した変性と NFT のみを呈する老年痴呆

アルツハイマー神経原線維変化は, 海馬, 海馬傍回を中心に扁桃核に広がり, 内嗅領皮質では pre- α , 海馬では CA1, CA2, さらに支脚に多発する。内側側頭後頭回では一挙に減少する。①: 扁桃核を含む断面, ②: 歯状回の断面, ③: 海馬後方部の断面。

lary tangles with calcification (DNTC) がある。

DNTC は前頭葉、側頭葉に高度な萎縮がみられ、AD やピック病の臨床像を合わせ持つ病態を呈し、NFT が海馬などの大脳辺縁系に多発する特異な初老期痴呆である。また、大脳基底核と小脳歯状核に石灰化を伴う症候群でもあり、本邦に報告例が多い^{13)~15)} (Fig. 6)。

Ⅳ タウ蛋白に異常を呈する前頭側頭型痴呆 (fronto-temporal dementia : FTD)

FTD は1994年の Lund と Manchester の両グループによる提唱論文¹⁶⁾、1996年の Snowden ら¹⁷⁾によるモノグラフに明記され、前頭葉、側頭葉に局限した萎縮を呈する神経変性疾患の総称である。前頭葉変性型、ピック型、運動ニューロン病型の3型に分類され、この中でもタウ蛋白の異常を呈する型はピック型であり、その後に17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型痴呆 (FTD and parkinsonism linked to chromosome 17 : FTDP-17) という遺伝性変性疾患が報告され、タウオパチーという呼称とタウ遺伝子研究の発展に大きく寄与した¹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。

A ピック型

ピック型の原点を求めれば至極当然にピック病に行き当たる。1892年に Arnold Pick は、進行性の記憶障害を呈し、人格変化や失語症を認めた71歳の症例を報告し、1926年に Onari と Spatz はピック病と命名した。萎縮部位により前頭型、側頭型、前頭優位型、

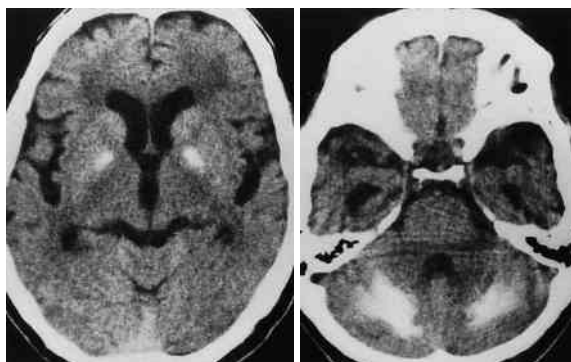


Fig. 6 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 diffuse neurofibrillary tangles with calcification (頭部CT)

側頭葉、前頭葉に目立つ萎縮と大脳基底核と小脳歯状核の石灰化がみられる。臨床的にはアルツハイマー病とピック病の特徴を併せ持つ例が多く、剖検例では老人斑の出現には乏しく、アルツハイマー神経原線維変化が主体である。(井関栄三：石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病, Dementia 10 : 372-377, 1996)

側頭優位型、前頭側頭型に分けられ、神経細胞の消失、ピック嗜銀球、皮質下白質の線維性グリオシスを特徴とする²⁰⁾。

ピック嗜銀球は神経細胞の封入体であり、ヘマトキシリンに淡く染まり、強い嗜銀性を呈し、境界が鮮明な球状を成す。変性部位に好発し、大脳皮質では第2、5、6層に多い。抗リン酸化タウ抗体、抗 PHF 抗体に強染し、抗 MAP2 抗体、抗 NF200K 抗体にも陽性である。超微形態では、径15nmの直細管(ピック細管)が不規則に配列し、径22-24nmでくびれが120-160nm周期の long twisted fibril がみられ (Fig. 7)、そのタウの性状は6種類の isoform のうち微小管結合部が3カ所ある three repeat tau である²¹⁾。

B FTDP-17¹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾

家族性を呈する前頭側頭型痴呆の多くの例はタウオパチーの特徴を有する。この疾患群の発見につながった大きな要因は、ピック病と家族性という観点から遺伝学的な検討が進められたことによる。この疾患群の原因遺伝子としてタウ遺伝子変異が相次いで発見され、その変異は exon のみではなく intron にも存在する

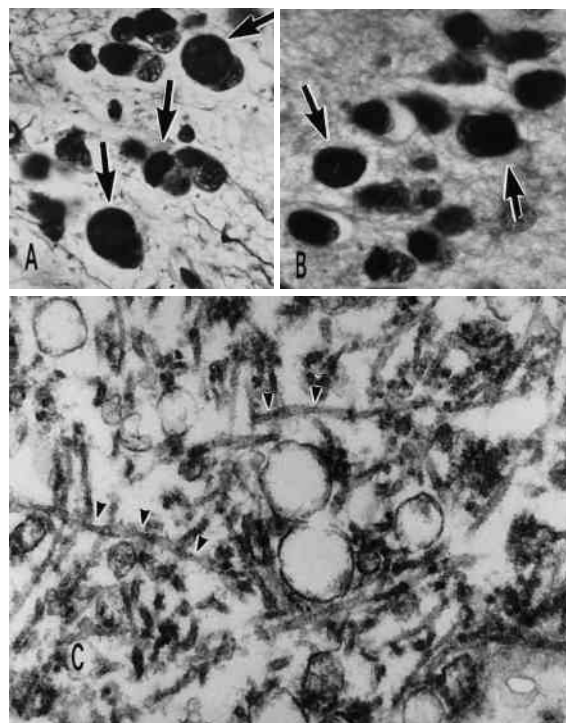


Fig. 7 ピック嗜銀球の光顕所見と超微形態

ピック嗜銀球は、強い嗜銀性を呈し境界が鮮明で球状である (A : Bodian 染色)。B は抗ユビキチン抗体染色であり、強陽性に染まっている。超微形態では、径15nmの直細管(ピック細管)が不規則に配列し、径22-24nmでくびれが120-160nm周期の long twisted fibril がみられる (C)。

ことが明らかになった。

臨床的には性格変化や行動異常、脱抑制がみられ、記銘や空間認知の障害は後に加わり、常染色体優性遺伝を呈する。磷酸化タウを含む NFT などの神経細胞内封入体がみられ、グリア系細胞にも嗜銀性、タウ陽性の異常構造物が多数みられる。本邦でも FTDP-17 の優性遺伝を呈する新たな家系が発見されている。

V グリア系細胞にもタウ蛋白異常を呈する疾患

タウ蛋白異常は元来はニューロン由来と重視されてきたが、近年の研究の進歩によりグリア系の異常が注目されている疾患群である。新しい見方によってさまざまな疾患に対する考え方が一気に変貌を遂げてきた。この範疇における代表的な疾患は進行性核上麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP) と皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration : CBD) である。

A PSP

初老期に人格変化、皮質下性痴呆、パーキンソニズム、眼球運動障害、頸部ジストニア、全身の筋固縮を呈する疾患である。神経細胞にタウ陽性の封入体が淡蒼球、ルイ体、中脳黒質、橋核、下オリーブ核、小脳

歯状核などに出現するが、この NFT は老化脳や AD にみる NFT とは異なり、Bodian 染色ではやや弱く、皮質下諸核の特徴である楕円状、すなわち globose に貯留する。高倍率では走行する線維成分が明瞭に観察される (Fig. 8A, B)。AD でみられる神経細胞外に放出された ghost tangle はない²²⁾。

皮質下諸核にみられる NFT は、径が15nm の straight tubules が主たる構成線維であり、PHF も混在する場合もある²³⁾。AD の NFT とは異なり、抗磷酸化タウ抗体に陽性であるが、PHF やユビキチンには一部陽性か陰性である。この異同はタウ蛋白の磷酸化サイトが異なる結果である²⁴⁾²⁵⁾。

B グリア系の細胞骨格異常

近年になってグリア系の細胞 (星状膠細胞、乏突起膠細胞) にもタウ蛋白異常が指摘された^{22)26)–30)}。ヘマトキシリン・エオジン染色ではその識別は困難であり、NFT の特異的な染色性に関連されたガリアス法を改良した鍍銀染色 (Gallyas-Braak 法 ; GB 法) に好染し、抗磷酸化タウ抗体でもよく表現される。その形状からは、主として① tuft-shaped astrocytes (TuSAs), ② glial coiled bodies (GCBs), ③ argy-

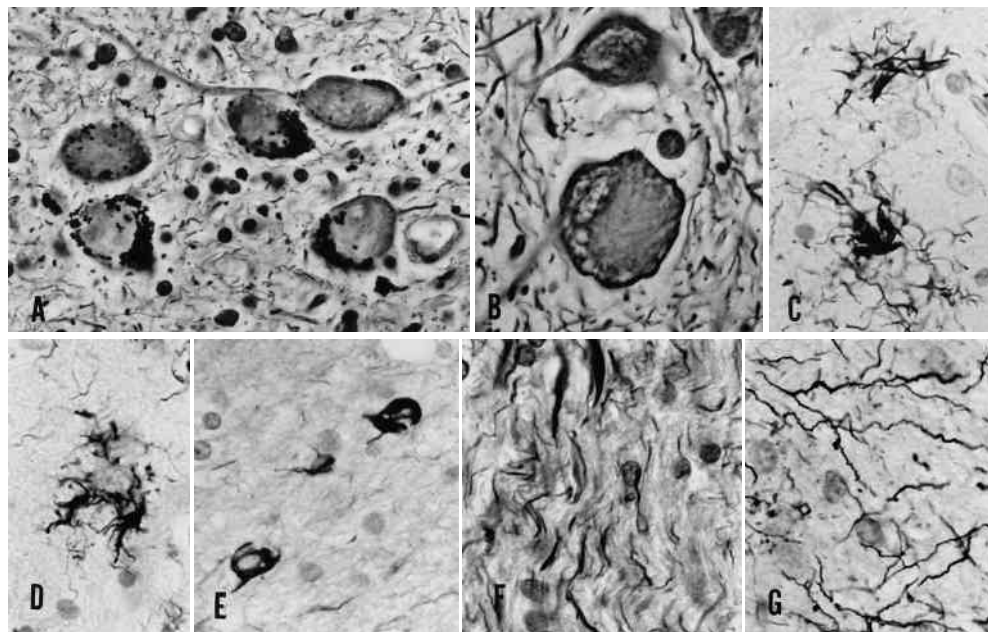


Fig. 8 進行性核上麻痺例

中脳黒質の神経細胞にみられたアルツハイマー神経原線維変化 (NFT) とグリア系の細胞 (星状膠細胞、乏突起膠細胞) の封入体

NFT は Bodian 染色ではやや弱く、皮質下諸核の特徴である楕円状、すなわち globose に貯留する。高倍率では走行する線維成分が明瞭に観察される。(A, B : Bodian 染色) グリア系の細胞の封入体は、その形状から主として① tuft-shaped astrocytes (C, D), ② glial coiled bodies (E), ③ argyrophilic threads (F, G) の3つに分類される。(C, D, E, F, G : Gallyas-Braak 法)

ophilic threads (ATs) の3つに分類される (Fig. 8C-G)。TuSA は大脳皮質や皮質下諸核の灰白質にみられ、原形質性星状膠細胞に由来する。GCB と AT は大脳皮質や白質に分布し、乏突起膠細胞由来である。免疫組織学的には PSP の NFT と類似する。抗燐酸化タウ抗体には陽性であるが、PHF やユビキチンにはほぼ陰性である。電顕では NFT と同じように径が約15nm の straight filaments が観察されているが、GB 法や免疫染色で広汎かつ多量に観察されながら、超微形態ではごく僅かしか確認できない。この点は、グリアのタウ蛋白異常が、細胞骨格の異常線維として形態を成さずに留まっている現象を意味する³¹⁾。

C CBD

CBD は、主に初老期にみられ、明らかな遺伝傾向は認めない。一肢または片側の運動拙劣、下肢の固縮、歩行障害、振戦で発症し、寡動、筋強剛、振戦のパーキンソン症状、捻転症、姿勢反射障害による転倒、ミオクロヌスなどの不随意運動をみ、その後に垂直性の眼球運動障害や嚥下障害、構音障害が顕在化する。また、多くの症例で構成失行、開眼失行がみられ、錯語、感覚失語、超皮質性運動失語、運動失語もみられる。また、前頭葉性の意欲障害や人格変化を呈することが多い。

脳は前頭葉、頭頂葉、特に中心前回の萎縮を呈し、左右差を認める。大脳皮質は、萎縮に応じて神経細胞の脱落、グリオーシスがみられ、中心前回から前頭葉、帯状回、島回に ballooned neuron が多く出現する。

NFT は PSP の分布に似ており、大脳基底核や脳幹にみられるが、PSP ほど多くはない。また、PSP と並んでグリア細胞内に多くの嗜銀性構造物をみるのが特徴であり、その性状はタウ陽性であり、ユビキチ

ンや PHF には陰性ないし軽微陽性である。超微形態では、PSP の NFT にみる15nm straight tubules と酷似する。PSP との異同が検討されており、乏突起膠細胞由来の GCB, AT は多くみられるが、TuSA はなく astrocytic plaque が出現する³²⁾³³⁾。

D その他の類縁疾患

PSP の類縁疾患として淡蒼球黒質ルイ体萎縮症 (pallido-nigro-luysial atrophy: PNLA) がある。臨床的には PSP と同じように歩行障害、眼球運動障害、頸部ジストニア、仮性球麻痺を呈し、病変の主座は PSP よりも狭い範囲で淡蒼球、黒質、ルイ体にはほぼ限局し、NFT の量も少ない。

VI ま と め

タウオパチーという新しい呼称は、連続的に発見されたタウ遺伝子の変異と、ニューロンとグリアに蓄積する異常タウ蛋白から生まれた。とくに FTDP-17 は家族性タウオパチーと言われ、ピック型、PSP、CBD のタウ遺伝子異常が未だ判明していない疾患については孤発性タウオパチー、発達障害やウイルス感染などのその疾患そのものの遺伝子や染色体の異常、さらに原因ウイルスの同定が行われた場合には二次性タウオパチーと呼ばれている。

この100年の歴史をふりかえてみても、アルツハイマー神経原線維変化から始まって、グリア系の細胞骨格異常、タウオパチー、タウ遺伝子とその研究の進歩には隔世の感があり、疾患に対する考え方が豹変してきている。本稿では NFT という象徴的な蛋白異常を通して主に孤発性タウオパチーを中心に神経変性疾患の一部を展望してみた。

文 献

- 1) Spillantini MG, Goedert M, Crowther RA, Murrell J, Farlow MJ, Ghetti B: Familial multiple system tauopathy: a new neurodegenerative disease of the brain with tau neurofibrillary pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 4113-4118, 1997
- 2) Itoh Y, Amano N, Inoue M, Yagishita S: Scanning electron microscopical study of the neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 94: 78-86, 1997
- 3) Probst A, Ulrich J, Heitz U: Senile dementia of Alzheimer type: Astroglial reaction to extracellular neurofibrillary tangles in the hippocampus. *Acta Neuropathol (Berl)* 57: 75-79, 1982
- 4) Arima K, Izumiyama Y, Nakamura H, Nakayama H, Kimura M, Ando S, Ikeda K, Takahashi K: Argyrophilic tau-positive twisted and non-twisted tubules in astrocytic processes in brains of Alzheimer-type dementia: an electron microscopic study. *Acta Neuropathol (Berl)* 95: 28-39, 1998
- 5) Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 82: 239-

259, 1991

- 6) 天野直二, 坂田増弘: 辺縁系に局限した変性と tangle のみを呈する老年期痴呆. 神経内科 49: 416-420, 1998
- 7) Terry RD, Hansen LA, DeTeresa R, Davies P, Tobias H, Katzman R: Senile dementia of the Alzheimer type without neocortical neurofibrillary tangles. J Neuropathol Exp Neurol 46: 262-268, 1987
- 8) Ulrich J, Spillantini MG, Goedert M, Dukas L, Stahelin HB: Abundant neurofibrillary tangles without senile plaques in a subset of patients with senile dementia. Neurodegeneration 1: 257-264, 1991
- 9) Amano N, Mizutani T, Otani T, Kase A, Saitoh A, Matsushita M, Yagishita S: Clinicopathological investigations of atypical senile dementia of Alzheimer type. Neuropathology 14: 127-136, 1994
- 10) Yamada M, Itoh Y, Otomo E, Suematsu N, Matsushita M: Dementia of the Alzheimer type and related dementias in the aged: DAT subgroups and senile dementia of the neurofibrillary tangle type. Neuropathology 16: 89-98, 1996
- 11) Itoh Y, Yamada M, Yoshida R, Suematsu N, Oka T, Matsushita M, Otomo E: Dementia characterized by abundant neurofibrillary tangles and scarce senile plaques: a quantitative pathological study. Eur Neurol 36: 94-97, 1996
- 12) Jellinger KA, Bancher C: Senile dementia with tangles (tangle predominant form of senile dementia). Brain Pathol 8: 367-376, 1998
- 13) Berlin L: Presenile sclerosis (Alzheimer's disease) with features resembling Pick's disease. Arch Neurol Psychiatr 61: 369-384, 1949
- 14) Shibayama H, Kobayashi H, Nakagawa M, Yamada K, Iwata H, Iwai K, Takeuchi T, Mu-Qure X, Ishihara R, Iwase S: Non-Alzheimer non-Pick dementia with Fahr's syndrome. Clin Neuropathol 11: 237-250, 1992
- 15) Kosaka K: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a new presenile dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57: 594-596, 1994
- 16) The Lund, Manchester Groups: Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57: 416-418, 1994
- 17) Snowden JS, Neary D, Mann DMA: Fronto-temporal lobar degeneration: Fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. Churchill Livingstone, New York, 1996
- 18) Spillantini MG, Bird TD, Ghetti B: Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a new group of tauopathies. Brain Pathol 8: 387-402, 1998
- 19) 天野直二: 神経病理学のトピックスー前頭側頭型痴呆について一. 脳と精神の医学 10: 435-443, 1999
- 20) 井上雅之, 天野直二: ピック病の神経病理. 老年精神医学雑誌 7: 266-274, 1996
- 21) 長澤淳也, 天野直二: ピック病ー嗜銀球の存在は病理診断に必須であるかー. 病理と臨床 19: 701-706, 2001
- 22) 天野直二: 進行性核上麻痺. 松下正明 (編), 臨床精神医学講座 10, 器質・症状性精神障害, 初版, pp 160-176, 中山書店, 東京, 1997
- 23) 天野直二, 岩淵 潔, 横井 晋, 柳下三郎, 伊藤洋二, 斉藤 惇, 長友秀樹, 松下正明: 進行性核上性麻痺におけるアルツハイマー神経原線維変化の超微形態; 3 自験例と文献との比較検討から. 脳神経 41: 35-44, 1989
- 24) Bancher C, Lassmann H, Budka H, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Wiche G, Seiterberger F, Wisniewski HM: Neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy: antigenic similarities and differences. Acta Neuropathol (Berl) 74: 39-46, 1987
- 25) Tabaton M, Whitehouse PJ, Perry G, Davies P, Autilio-Gambetti L, Gambetti P: Alz 50 recognizes abnormal filaments in Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. Ann Neurol 24: 407-413, 1988
- 26) Yamada T, McGeer PL, McGeer EG: Appearance of paired nucleated, tau-positive glia in patients with progressive supranuclear palsy. Neurosci Lett 135: 99-102, 1992
- 27) Yamada T, Calne DB, Akiyama H, McGeer EG, McGeer PL: Further observations of Tau-positive glia in the brains with progressive supranuclear palsy. Acta Neuropathol (Berl) 85: 308-315, 1993

- 28) Nishimura M, Namba Y, Ikeda K: Glial fibrillary tangles with straight tubules in the brains of patients with progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett* 143: 35-38, 1992
- 29) 天野直二: 細胞内嗜銀性構造物—glial fibrillary tangle と glial cytoplasmic inclusion について—. *病理と臨床* 12: 259-265, 1994
- 30) 池田研二, 天野直二: Progressive supranuclear palsy と corticobasal degeneration—両疾患の異同と痴呆の責任病巣—. *病理と臨床* 14: 997-1002, 1996
- 31) Amano N, Takahashi T, Yagishita S, Inoue M, Matsushita M: Abnormal glial cytoskeleton in progressive supranuclear palsy. *Neuropathology* 16: 139-144, 1996
- 32) 若林孝一, 高橋 均: Corticobasal degeneration の病理. *脳神経* 48: 521-532, 1996
- 33) Takahashi T, Amano N, Hanihara T, Nagatomo H, Yagishita S, Itoh Y, Yamaoka K, Toda H, Tanabe T: Corticobasal degeneration: widespread argentophilic threads and glia in addition to neurofibrillary tangles. Similarities of cytoskeletal abnormalities in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 138: 66-77, 1996

(H 14. 4. 8 受稿)