

特集 精神科臨床と脳病理——精神科ブレインバンクへの期待——

精神医学における臨床神経病理の歴史的意義と今後のめざすべき方向性

河上 緒^{1,2,3)}，大島 健一¹⁾，新里 和弘¹⁾

東京都立松沢病院における神経病理研究の歴史は1919（大正8）年に始まり、現在まで続く解剖台帳には2,500例（凍結脳は約300例）を超える症例が記載されている。1973（昭和48）年以降は東京都精神医学総合研究所・神経病理研究室がキャンパス内に設立され、同施設と密接に連携を図りながら、レビー小体型認知症の疾患体系の確立や認知症の変性蛋白の1つであるTDP-43の発見など、世界的な学術業績をあげてきた。精神・行動異常を伴うことが多いとされる前頭側頭葉変性症（FTLD）においては、同院の豊富な蓄積例をもとに、数多くの研究業績がある。精神科領域における神経病理研究者が減少している現状があるが、昨年度より全国レベルの日本ブレインバンクネットが組織化され、再興に向けて一步を踏み出した。歴史を振り返ってみても、多くの神経病理研究は1例の患者の臨床病理像を丁寧に診る・観ることから端を発している。いまだなお、脳変性疾患の確定診断は脳病理でしかなされないという現状があり、神経画像の進歩と相まって今後さらに組織病理学研究が重要であることは間違いない。

<索引用語：神経病理，剖検，精神疾患，ブレインバンク>

はじめに

神経画像の進歩に伴い、近年神経病理研究は再度注目を浴びている。2016（平成28）年度より、精神疾患および神経疾患の病因解明のため、それまで独自に疾患脳を蓄積していた諸施設が共同し、日本ブレインバンクネット（Japan Brain Bank Net：JBBN）が全国的に組織された。今後は、国内における剖検脳を用いた脳研究の一層の発展が期待されている。東京都立松沢病院（以下、松沢病院）は、大正時代から継続的に剖検を実施し、蓄積した精神疾患患者剖検例数としては国内最多を誇る。はじめに同院における神経病理研究の歴史を振り返り、隣接する東京都精神医学総合研究所・神経病理研究室の設立の経緯と、同施設との共同研究においてなされた学術業績を紹介し、神経病理研究の精神科臨床における意義を述

べるとともに、今後のめざすべき方向性についても模索したい。

I. 松沢病院における剖検の歴史

松沢病院は1879（明治12）年に上野公園内に設立された東京府癲狂院を源流とする現存するわが国最古の公立精神科病院である。1889（明治22）年に巣鴨に移転後、東京府巣鴨病院と改称し、その後、1919（大正8）年11月に現在地（世田谷区上北沢）へ移転し、東京府立松澤病院と改称後、1943（昭和18）年東京都立松沢病院となった^{8,18)}。

同院は日本に近代的な精神医学の礎を築き、日本神経学会（現・日本精神神経学会）を設立したことで知られる初代院長の呉秀三の時代から、神経組織学的研究が推進されてきた。最初の剖検は1887（明治20）年にまで遡り、当時の院長で

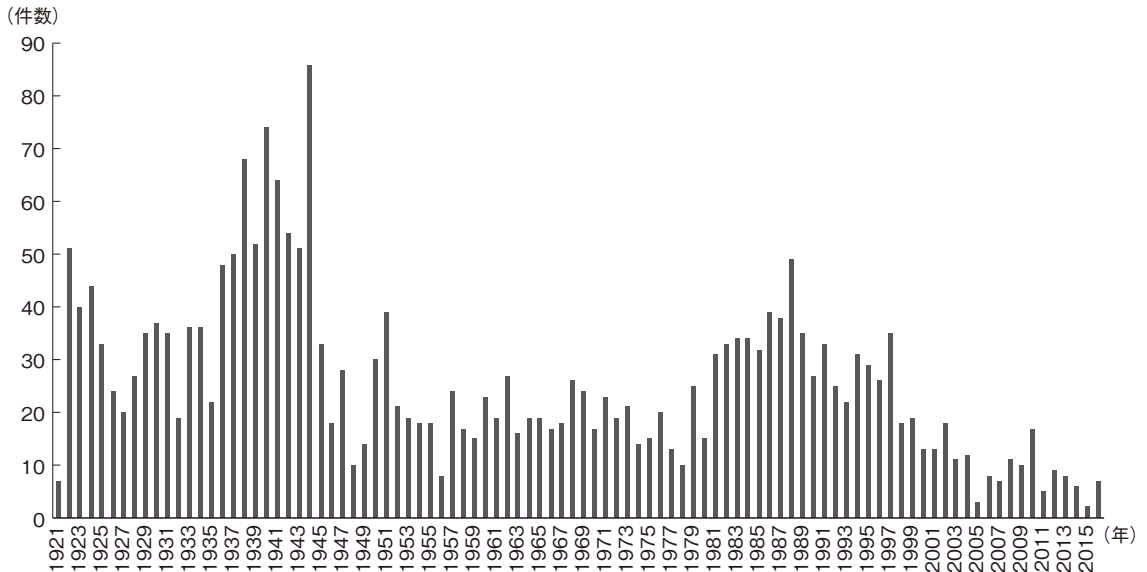


図1 松沢病院における解剖件数の推移

あった榊俣によって当時の麻痺狂（神経梅毒）の症例に対し施行された。榊の記した当時の日記には、「明治二十年六月十日癲狂院ニテ病理解剖ヲ催ス（麻痺狂）是ヲ同院ニテ解剖ノハジメトス」と記載されている。残存する最初の剖検記録は下田光造らによる1918（大正7）年11月13日に施行された症例である。1922（大正11）年から連続剖検番号が付与され、現在まで続く解剖台帳には、2,500例（凍結脳は約300例）を超える症例が登録されている。

同院の全解剖件数は、大正期から昭和初期にかけて年間30例程度で推移していたが、第二次大戦前後1937～1947（昭和12～22）年頃は食糧不足や衛生管理上の問題から、院内死亡数が増え、年間60例程度まで上昇した。その後は、平均20例程度で推移していたが、全国的な病理解剖の推進、また東京都精神科合併症事業の開始により身体合併症を伴う患者の入院が増え、死亡者数が増加したこと、さらに1973（昭和48）年の東京都精神医学総合研究所の設立による死後脳研究の活発化などによって、1998（平成10）年頃までは年間35例程度に増加した。しかし、以降は現在に至るま

で約10例程度に減少している。減少の原因として、医療制度の変化によって、長期入院が困難となり、院内における剖検数が減少したこと、さらには1980年代以降、神経画像研究やゲノム研究が優勢になり、神経病理研究が下火になったこと、剖検の承諾が得られにくい社会情勢の影響などが推察される（図1）。

大正年間（1918～1926年）に病理解剖がなされた64例の精神科診断名は、統合失調症圏23例、神経梅毒12例、知的能力障害5例、てんかん4例であり、老年期認知症、双極性感情障害、アルコール依存症、神経症が後に続いている。大正期から現在に至るまで、統合失調症圏は、全剖検数の3～4割を占め、第1位である。神経梅毒は大正期には統合失調症に次ぐ第2位であったが、1934（昭和9）年の19/35件（54%）をピークとし、その後減少の一途をたどっている。同疾患は、無治療で経過すると約10年の潜伏期を経た後、進行麻痺を発症し、数年以内に死亡するという経過をとるが、1928（昭和3）年にペニシリン系抗生物質が開発され、本邦では1947（昭和22）年以降に治療法が普及したことにより、全国的にも急速に患

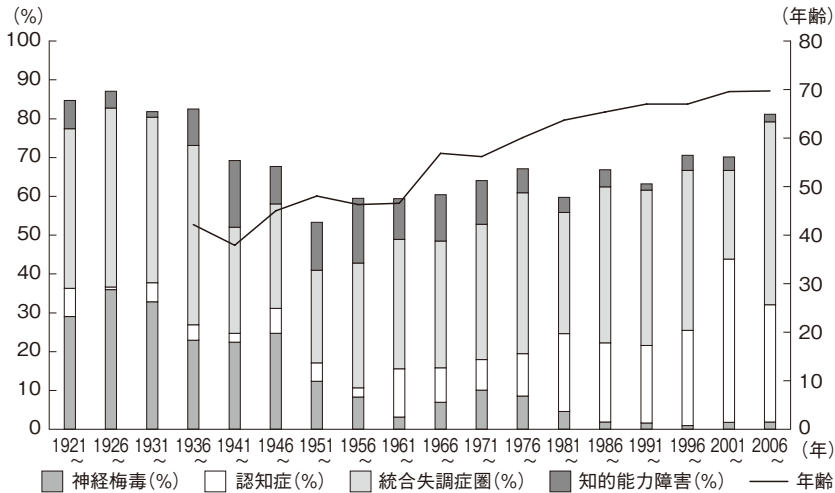


図2 剖検における4疾患の推移

者数が減少した。知的能力障害は1960年代までは約1割を占めたがその後減少の傾向にある。近年の傾向としては、高齢化に伴い、認知症疾患の増加が挙げられる。1960年代よりその数は徐々に増加し、1983（昭和58）年の8.9%に対し、2010（平成22）年では41%となっている。今後、さらに増加していくことが推定される（図2）。

II. 松沢病院と東京都精神医学総合研究所との共同研究

近年は、東京都精神医学総合研究所・神経病理研究室との連携によって、多くの世界的研究業績が生み出されてきた。1973（昭和48）年7月、精神障害の原因究明に関する生物医学的・臨床医学的総合研究を目的とし、松沢病院のキャンパス内に設立された。本研究所設立の直接的な動機は、松沢病院内における医師からの強い要望であり、当時臨床面でその業務が多様化し、さらに研究面で急速な研究技術の高度化と分化が進んだため、それに対応する新しい研究体制の確立が求められたことによる²⁰⁾。設立当初、10研究室が設けられ、生物学的研究室の1つとして神経病理研究室（初代室長は松下正明）が発足した。各研究室につき、1名の主任研究員という構成であったことか

ら、松沢病院の勤務医が流動研究員などとして兼務で研究所にて研究活動を行い、臨床と研究が地続きでなされていた²⁰⁾。アルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）を中核として、前頭側頭葉変性症（frontotemporal lobar degeneration：FTLD）やハンチントン舞踏病、進行性核上性麻痺などの精神症状を随伴する変性疾患を対象に研究が進められた。

1976（昭和51）年には、小阪憲司らによって、それまで脳幹にのみみられるとされていたレビー小体が脳皮質に存在する認知症として、びまん性レビー小体病（diffuse Lewy body disease：DLBD）の症例報告が英文誌に報告された¹²⁾。その後、脳皮質のレビー小体の性状と分布に焦点をあて、国内外の複数例が検討され¹³⁾、最終的にパーキンソン病を包含する疾患単位としてレビー小体病（Lewy body disease）の概念が確立された¹⁴⁾。疾患単位確立後、同様の病理像をきたす疾患の臨床像が後方視的に検討され、幻視や抑うつをはじめとする精神症状を高頻度に呈することが判明し、現在ではAD、血管性認知症に次ぐ認知症として、同疾患は広く知られている。

同院の剖検例で第1位を占める統合失調症においても、神経病理学的研究が継続して進められ

た。統合失調症の疾病概念を提唱し、脳研究を推進した Kraepelin, E. や、その弟子である Alzheimer, A. らによって、同疾患の器質因は熱心に探索された。しかし、当時は疾患特異的な病理学的所見が見いだされなかったために、「神経病理学者にとって統合失調症は墓場である (Schizophrenia is the graveyard of neuropathologists)」とさえ言われ、一時、同疾患の病理研究は下火となった⁷⁾。しかし、1980 年代以降に CT, MRI などの神経画像の進歩によって、同疾患の脳形態の変化が相次いで報告されるのに伴い、再び神経病理学的研究が活発化した。同院でも入谷修司らによって、海馬における GABA 神経系の機能異常⁶⁾ やアストロサイトにおける機能異常¹⁷⁾ など、神経分化や発達、可塑性と関連した病理報告がなされた。また、マイコプラズマ感染によって広範な白質脳症をきたした症例報告¹⁹⁾ や統合失調症における AD 病理の質、量的評価に関する研究¹⁶⁾ など、独自性のある報告もなされた。近年、同疾患のリスク遺伝子が複数見いだされており、今後は分子遺伝学研究、神経機能研究などを取り入れ、新たな視点で病因を解明する時期を迎えている。

1990 年代以降は、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺をはじめとする変性疾患の封入体に焦点をあてた研究が池田研二らを中心に進められた⁴⁾。神経原線維変化型老年期認知症の臨床病理像への理解を深め、所内の分子生物学研究室との共同研究のもと、同疾患がアポリポ蛋白のうち e2 型に親和性が高いことを報告した⁵⁾。この頃、世界的にも分子遺伝学的研究が進み、認知症疾患の蓄積蛋白が次々に発見され、対応する抗体が多く開発され、免疫組織学的な研究が活発化した。その流れを受けて、同研究室でも免疫組織学的方法が主流となり、秋山治彦らは老人斑の構成成分である amyloid β やそれに伴うミクログリアや補体系の免疫反応に関する研究を進めた¹⁾。2000 年代には、それまで不明であった筋萎縮性側索硬化症およびタウ陰性ユビキチン陽性封入体を伴う FTLD (FTLD-U) に出現する封入体の主要構成

成分が TAR DNA-binding protein of 43 kD (TARDBP あるいは TDP-43) であることを、新井哲明らが同定し、両疾患が共通の病理基盤を有することを明らかにした³⁾。その後、FTLD を中心に病因蛋白による細分類化がさらに加速した。2009 (平成 21) 年には世界的に fused in sarcoma (FUS) の遺伝子変異が同定され、近年は同研究室で FTLD-FUS に関する報告が多くなされている^{2,10,11)}。精神科臨床医の神経病理研究の拠点として、数多くの研究生を受け入れ、病理研究の発展に寄与した。2011 (平成 23) 年に東京都臨床医学総合研究所、東京都神経科学総合研究所とともに東京都医学総合研究所に統合された。現在でも、松沢病院と認知症プロジェクトをはじめとする多くのプロジェクトとの共同研究が続いている。

Ⅲ. 臨床医における神経病理研究の意義

目の前の 1 例の患者から系統研究が始まり、それが疾患概念につながるということは小阪らのレビー小体病の一連の研究を振り返っても明らかである。著者らは最近、30 代に発症した前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD) の 1 例に端を発した系統研究を経験したのでここに紹介したい。本例は、30 代で情動障害、行動変化をきたした認知症であり、治療法に関して、抗認知症薬をはじめとするさまざまな治療薬を試したが、行動障害や認知機能低下は急速に進行した。頭部 MRI や脳血流シンチにおいて、前頭葉における高度の萎縮・血流低下があるものの、当時 FTLD の診断基準では除外項目とされた舞蹈病を伴っていたことから診断が合致せず、研究所との共同研究によってハンチントン舞蹈病はじめ多くの変性疾患の遺伝子異常の検索を行ったが、すべて陰性であった。その後、在院日数など医療システムの関係上、数度の転院をしたが、その度に主治医やご家族と連絡をとりあい数年かけて状態像を追い、診断に難渋した FTD の 1 例として臨床報告を行った⁹⁾。死去後、ご遺族の承諾のもと、剖検が施行され、神経病理学的に FTLD-FUS の確定診断がついた。FTLD のなかで舞蹈病の症候を示し

た症例がないか、同院が保管する全FTLD例(72例)の臨床病歴を後方視的に検索したところ、同症例のほかに2例あることがわかった。2例はいずれも1980年代に極めて稀な症候をきたすFTDの1例として、丁寧な報告がなされていた^{15,21)}ために、詳細にその臨床像を比較検討することが可能であった。驚くべきことに、同3例はすべてFTLD-FUSのうち好塩基性封入体(basophilic inclusions: BIs)を伴うbasophilic inclusion body disease (BIBD)という共通の病理型を示すことがわかり、FTLD-FUS、特にBIBDには舞踏病をきたす一群があるという新規の臨床病理学的知見を英文誌に発表した¹⁰⁾。発表後間もなく、同論文は欧米の研究グループの目にとまり、現在、超若年性のFTLD-FUS患者の分子遺伝学的背景に焦点をあてた共同研究が始まろうとしている。目の前にいた1人の患者の臨床報告が、系統研究になり、国際的な共同研究に発展し、同じ病気で苦しむ多くの患者の病因解明につながるということはまさに医学研究の醍醐味である。情報化が進む今日では、同様の臨床病理像をきたす症例を複数例集めて検討するというプロセスが非常に早く進むことが予想される。その時点では有用な診断・治療的手段がなかったとしても、自らが稀有な症例を報告することで同様の症例を経験した多くの臨床医と連携することが可能となり、病因解明や治療法開発の道が開けることになる。まさに一人一人の臨床医にかかっていると言っても過言ではない。

IV. 神経病理研究における今後の方向性

欧米の主要なブレインバンクは、院内の剖検例だけでなく、院外の施設から剖検脳を受け入れている。ハーバード大学医学部附属のMcLean Hospitalは、1811年に設立され、松沢病院同様、古い歴史をもつ精神科総合病院であり、Harvard Brain Tissue Resource Center (HBTRC) と呼ばれる全米屈指のブレインバンクが併設されている。同バンクは、National Institute of Health (NIH)をはじめ高額の公的研究費を受け、精神科

医、神経病理医のほか、検査技師、コーディネーターなどのメンバーで運営されている。1978年のバンク設立当初は同院で死去した患者が中心であったが、院内の剖検数減少に伴い、現在は24時間体制で全米各地から脳の搬送を受け入れるようになった。搬送された剖検脳は、院内にて病理診断を行った後、同バンクに全例が保管される。国外の研究施設との共同研究も活発であり、院内の倫理委員会の承認が得られれば、世界各国へ検体を郵送し、研究協力を行う体制がとられている。

本邦でもJBBNの組織化に伴い、研究費によって、技師の雇用が可能となり、松沢病院でも標本の整理や剖検記録のデータ化が進行し、国内外の精神疾患の病因解明のための死後脳研究に応えられるよう整備が進んでいる。先述したように、剖検数が年々減少している現状があり、今後いかに剖検数を増やすかという点が大きな課題である。院内外に向けて病理研究の必要性や意義への理解を促すことが重要である。剖検後に実施されるブレインカッティングや病理診断のためのカンファレンスでは、個人情報に留意しつつ、広く開かれた形で開催し、臨床医や基礎系研究者、病理医が相互に参加し、意見交換しあう場となる必要がある。剖検施設をもたない精神科病院の死亡例においても各地域のバンク拠点病院が受け入れ、貴重な症例を蓄積するシステムが整うことが望まれる。また同時に、生前同意登録の整備を進め、在宅での死亡例も在宅診療医との連携のうえで拠点病院に搬送・剖検する手段も模索する必要がある。そのためには、標本作製を行う技師に加え、ソーシャルワーカーやコーディネーターなど、多くの人材が必要となり、より高額の研究費投入が不可欠である。

現在、神経病理研究を行う精神科医の減少が危惧されている。認知症領域では変性蛋白が同定されていない疾患が存在し、統合失調症をはじめとする内因性精神疾患においてもその機能的・器質的背景の多くはいまだ解明されていない。神経画像研究や遺伝学的研究と統合して、精神症候の器質的病理基盤を明らかにする試みは、精神症候自

体の理解を深め、さらには病因解明や治療法探索のうえでも重要である。今後は、多くの臨床医に魅力的で有用な研究知見を、視覚的にわかりやすく提示していくことが求められると考える。

おわりに

松沢病院は、東京都精神医学研究所と連携し、本邦の精神科における神経病理研究の礎となってきた。同院には、内因性精神疾患に加え、精神・行動障害を伴う若年発症の認知症疾患など、稀な症例も多数蓄積されている。今後も内外問わず多くの研究に寄与できると考える。これからの神経病理研究には、神経画像研究や分子遺伝学的研究などの諸分野を融合させた、従来の枠組みを超えた発想が必要となる。日本の神経病理研究は、精緻な評価・診断技術から国際的にも評価を受けており、全国的なブレインバンクネットワークの組織化によって、今後さらに研究が発展していくことが期待される。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

謝 辞 本稿のご校閲をいただきました筑波大学医学医療系精神医学の新井哲明先生、諸資料をいただきました名古屋大学大学院精神医学の入谷修司先生、東京都医学総合研究所認知症プロジェクトの長谷川成人先生、亀谷富由樹先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Akiyama, H., Kondo, H., Mori, H., et al. : The amino-terminally truncated forms of amyloid beta-protein in brain macrophages in the ischemic lesions of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett*, 219 (2) ; 115-118, 1996
- 2) Aoki, N., Higashi, S., Kawakami, I., et al. : Localization of fused in sarcoma (FUS) protein to the post-synaptic density in the brain. *Acta Neuropathol*, 124 (3) ; 383-394, 2012
- 3) Arai, T., Hasegawa, M., Akiyama, H., et al. : TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 351 (3) ; 602-611, 2006
- 4) Ikeda, K., Akiyama, H., Kondo, H., et al. : A study of dementia with argyrophilic grains. Possible cytoskeletal abnormality in dendrospinal portion of neurons and oligodendroglia. *Acta Neuropathol*, 89 ; 409-414, 1995
- 5) Ikeda, K., Akiyama, H., Arai, T., et al. : A subset of senile dementia with high incidence of the apolipoprotein E epsilon2 allele. *Ann Neurol*, 41 (5) ; 693-695, 1997
- 6) Iritani, S., Kuroki, N., Ikeda, K., et al. : Calbindin immunoreactivity in the hippocampal formation and neocortex of schizophrenics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23 ; 409-421, 1999
- 7) 入谷修司 : 統合失調症に組織病理学的異常はあるか. *精神医学*, 52 (4) ; 329-339, 2010
- 8) 金子嗣郎 : 松沢病院外史. 日本評論社, 東京, 1982
- 9) 河上 緒, 新里和弘, 新井哲明ほか : 32歳で発症した舞蹈病様不随意運動を伴う前頭側頭型認知症の一例. *老年精神医学雑誌*, 23 (9) ; 1121-1127, 2012
- 10) Kawakami, I., Kobayashi, Z., Arai, T., et al. : Chorea as a clinical feature of the basophilic inclusion body disease subtype of fused-in-sarcoma-associated frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol Commun*, 4 ; 36, 2016
- 11) Kobayashi, Z., Kawakami, I., Arai, T., et al. : Pathological features of FTLD-FUS in a Japanese population : analyses of nine cases. *J Neurol Sci*, 335 (1-2) ; 89-95, 2013
- 12) Kosaka, K. : Lewy bodies in cerebral cortex, report of three cases. *Acta Neuropathol*, 42 ; 127-134, 1978
- 13) 小阪憲司, 松下正明, 小柳新策ほか : “Lewy小体病”の臨床神経病理学的研究. *精神経誌*, 82 (5) ; 292-311, 1980
- 14) Kosaka, K., Yoshimura, M., Ikeda, K., et al. : Diffuse type of Lewy body disease : progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree—a new disease? *Clin Neuropathol*, 3 (5) ; 185-192, 1984
- 15) 久山圭介, 黒田重利, 森岡英五ほか : 大脳基底核, 脳幹に特異な封入体を認めた Pick 病の 1 例. *神経病理学*, 8 (1) ; 35-44, 1987
- 16) Niizato, K., Arai, T., Kuroki, N., et al. : Autopsy study of Alzheimer's disease brain pathology in schizophrenia. *Schizophr Res*, 31 (2-3) ; 177-184, 1998

17) Niizato, K., Iritani, S., Ikeda, K., et al. : Astroglial function of schizophrenic brain : a study using lobotomized brain. *Neuroreport*, 12 ; 1457-1460, 2001

18) 岡田靖雄：私説松沢病院史 1879-1980. 岩崎学術出版社，東京，1981

19) Oshima, K., Tsuchiya, K., Niizato, K., et al. : Clinicopathological study of early progressive multifocal leu-

koencephalopathy incidentally found in a schizophrenia patient. *Neuropathology*, 29 (6) ; 684-688, 2009

20) 東京都精神医学総合研究所：東京都精神医学総合研究所年報 25周年記念増刊号. p.5-26, 1998

21) 吉田哲雄，松下正明，長尾佳子ほか：前頭葉型ピック病の1例—前頭葉症状群ならびに「立ち去り行動」と関連して—。精神経誌，83 (3) ; 129-146, 1981

Historical Significance and Future Direction of Neuropathology in Psychiatry

Ito KAWAKAMI^{1,2,3)}, Kenichi OSHIMA¹⁾, Kazuhiro NIIZATO¹⁾

1) *Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital*

2) *Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science*

3) *Harvard Medical School/Massachusetts General Hospital, Alzheimer's Disease Research Center*

Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital is one of the oldest psychiatric hospitals in Japan. Over the past 100 years, neuropathological research has been essential in advancing current understanding of the etiology of psychiatric symptoms with world-famous achievements such as the establishment of Lewy body disease's entities and the discovery of TAR DNA-binding protein of 43 kD, in cooperation with Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science. The Japan Brain Bank Net (JBBN) has recently been established as a national organization which will advance future neuropathological research in clinical psychiatry.

<Authors' abstract>

<**Keywords** : neuropathology, autopsy, psychiatric disorders, brain bank>
