

双極症の視床室傍核における顆粒空胞変性と海馬における神経原線維変化ステージの上昇

永倉 暁人^{1,2)}, 河上 緒^{2,3)}, 木村 朴^{2,4)}, 池田 研二⁴⁾,
 大島 健一¹⁾, 窪田-坂下 美恵²⁾, 加藤 忠史 ²⁾
 Akito Nagakura^{1,2)}, Ito Kawakami^{2,3)}, Akira Kimura^{2,4)}, Kenji Ikeda⁴⁾,
 Kenichi Oshima¹⁾, Mie Kubota-Sakashita²⁾, Tadafumi Kato ²⁾

【背景】双極症（BD）は気分の変動を主徴とする精神疾患であるが、その病態における神経変性過程の関与は十分に解明されていない。近年、皮質下領域における神経変性疾患関連蛋白質の蓄積が精神症状や気分症状と関連する可能性が示唆されている。さらにBDの動物モデルおよび死後脳のシングルセル RNA シーケンスの結果から、情動制御に関与する視床室傍核（PVT）が注目されている。本研究では、BD 患者の死後脳を用いて、視床および海馬を含む内側側頭葉における神経変性病理を系統的に検討した。【方法】松沢病院で得られた BD 患者 9 例と年齢がほぼ一致した対照 9 例の視床および内側側頭葉の死後脳組織、およびスタンレー財団ブレインバンクから得られた 14 例の BD 患者の内側側頭葉死後脳組織を用いて解析を行った。リン酸化タウ、アミロイド β 、 α -シヌクレイン、TDP-43 に対する免疫組織化学的解析を行った。また、顆粒空胞変性（GVD）については CHMP2B および CK-1 δ を用いて評価した。【結果】BD 群の平均発症年齢は 28.2 歳、平均死亡年齢は 51.3 歳であった。BD 群は対照群と比較して神経原線維変化の Braak ステージが有意に高く（ $P=0.015$ ）、嗜銀顆粒の Saito ステージもより進行していた（ $P=0.029$ ）。一方、アミロイド β 沈着は限定的であり、タウ病理が内側側頭葉に局限していた。さらに、BD 症例の約半数の PVT において CHMP2B 陽性 GVD が認められた一方で、対照群では観察されなかった（9 例中 5 例 vs 9 例中 0 例、 $P=0.029$ ）。40 歳以上発症の遅発性 BD 症例では、タウ病理が進行し、PVT の GVD 出現頻度が高い傾向を示した。【考察】これらの所見は、BD の一部症例においてタウ病理および PVT における GVD が関与する可能性を示唆しており、BD の病態理解に新たな神経病理学的視点を提供するものである。

索引用語

双極症, 顆粒空胞変性, 神経変性疾患関連蛋白質, 神経病理, 視床室傍核

著者所属：1) 東京都立松沢病院精神科, Department of psychiatry, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital

2) 順天堂大学大学院医学研究科精神・行動科学, Department of Psychiatry and Behavioral Science, Juntendo University Graduate School of Medicine

3) 東京都立医学総合研究所分子病理・ヒストロジー解析, Molecular Pathology and Histology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

4) 東京都立医学総合研究所認知症プロジェクト, Dementia Research Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

本論文は PCN 誌に掲載された最新の研究論文²⁷⁾を編集委員会の依頼により、著者の 1 人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

✉ E mail : tadafumi.kato@juntendo.ac.jp

受付日：2026 年 3 月 12 日

受理日：2026 年 5 月 20 日

doi : 10.57369/pnj.26-120

はじめに

双極症 (Bipolar disorder : BD) は、うつ病と躁病のエピソードを繰り返すことを特徴とする重篤な気分障害である¹⁸⁾。初回気分エピソードは通常青年期または成人早期に発生するが、中年期または高齢期に発症する場合もあり、複数のライフステージにわたり大きな負担となる^{12,29)}。

高齢者における気分症状や精神症状は、側坐核、黒質、腹側被蓋野、青斑核などの皮質下領域における神経変性疾患関連蛋白質の蓄積と関連することが明らかになってきている^{18,20,46)}。臨床的には、認知症患者は前駆期症状として易刺激性、気分高揚、抑うつなどの BD 様の症状を呈することがある^{8,24)}。例えば、行動障害型前頭側頭型認知症患者の 10% が以前に BD の臨床診断を受けていたという研究結果もある²⁶⁾。

BD 患者は認知症を発症するリスクがメタアナリシスでオッズ比 3.0 と報告されている⁴²⁾。ゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study : GWAS) では BD とアルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) との間に有意な遺伝的相関が明らかにされている⁷⁾。多数の研究が BD における炎症プロセスの亢進と酸化ストレスの証拠を報告しており^{11,35)}、これらは神経変性蛋白質の蓄積に重要な役割を果たすものである¹³⁾。以上の知見は、BD と神経変性疾患の間で遺伝的および分子的な病態生理学的メカニズムが共有されていることを示唆している³¹⁾。しかし、BD 患者の死後脳を対象として神経変性蛋白質蓄積を調査した研究は限られており、結果は一貫していない^{2,5,38)}。

近年では視床室傍核 (Paraventricular thalamic nucleus : PVT) が BD 研究で注目されている。PVT は視床の内側部に位置し側脳室に接する亜核であり、情動調節において重要な役割をもつ^{16,18)}。Polg1 変異トランスジェニックマウスを用いた BD 動物モデルでは、PVT に異常ミトコンドリアのホットスポットが確認されている¹⁷⁾。シングルセル RNA シーケンシングでは BD 死後脳での PVT における神経細胞数の著明な減少や遺伝子発現変化が特定され³⁰⁾、この領域における構造的・機能的異常が BD の症状発現に重要な役割をもつことが示唆されている。

本研究は、BD 患者の死後脳組織を用いた系統的な神経病理学的解析を行うことにより、これらの神経変性プロセスが BD の病態生理において果たす役割を検討することを目的とする。具体的には、(i) 海馬を含む内側側頭葉、

(ii) PVT を含む視床の 2 つの領域に焦点を当て、主要な神経変性疾患関連蛋白質であるリン酸化タウ、アミロイド β 、 α -シヌクレイン、TDP-43 の蓄積を調査し、さらに探索的研究を行った。

1. 研究の方法と結果

1. 方法

1) 対象

松沢病院の BD 症例 9 例と対照群 9 例の視床および海馬を含む内側側頭葉、ならびにスタンレー財団ブレインバンク⁴⁰⁾からの BD 症例 14 例の海馬を含む内側側頭葉の死後脳組織を検討した。松沢病院の症例については、医療記録の遡及的解析により DSM-5 に基づいて BD の診断を確認した。対照群は、松沢病院で剖検された症例のうち、精神科医による診察により神経疾患または精神疾患の既往がないことが確認された症例の試料を用いた。BD 症例および対照群ともに、認知症を含む神経変性疾患の臨床診断は受けていない。すべての患者の人口統計学的データを表に示す。

発症年齢による背景の神経病理の違いを検討するため、詳細な医療記録が利用可能な松沢病院の 9 症例を、早発群と遅発群に層別化した。ただし各群のサンプル数が少ないため予備的な検討である。発症年齢によって BD を層別化するための年齢の閾値に関する明確な合意はないものの、一般的には 40 歳または 50 歳というカットオフ値が用いられている^{6,36)}。2015 年のタスクフォース報告書の推奨に従い³⁴⁾、本研究では 40 歳をカットオフ年齢として採用した。

2) 組織処理、免疫染色、神経病理学評価

脳は 10% 中性緩衝ホルマリンで固定され、パラフィン包埋後、6~7 μ m 厚で薄切された。切片はヘマトキシリン・エオジン (Hematoxylin-eosin : HE) 染色およびクリューバー・バレラ (Klüver-Barrera : KB) 染色を行った。必要に応じて、修正ガリアス・ブランク (Gallyas-Braak : GB) 銀染色およびメセナミン銀染色を追加で行った。免疫組織化学染色として、以下の一次抗体を用いた²⁷⁾：抗リン酸化タウ (AT8)、抗 β アミロイド (4G8)、抗 α -シヌクレイン (pSyn)、および抗 TDP-43 (TDP-43)。顆粒空胞変性 (Granulovacuolar degeneration : GVD) の評価については、抗 CHMP2B および抗カゼインキナーゼ 1 δ (CK-1 δ) を用いた。視床の PVT の同定には、抗カルレチニン抗体を使用した。

表 松沢病院の個々の BD 症例における臨床的および神経病理学的特徴

症例	早発/遅発	発症年齢 (歳)	死亡年齢 (歳)	NFT Braak ステージ	視床の GVD
1	早発	19	77	III	–
2	早発	26	75	III	+
3	早発	30	56	III	–
4	早発	30	62	0	–
5	早発	30	63	II	–
6	遅発	44	47	0	+
7	遅発	46	76	IV	+
8	遅発	59	59	II	+
9	遅発	59	77	III	+

GVD : Granulovacuolar degeneration (顆粒空胞変性), NFT : Neurofibrillary tangle (神経原線維変化)
(文献 27 より和訳して引用)

神経原線維変化 (Neurofibrillary tangle : NFT) のステージングは, AT8 免疫染色を用いて Braak ステージ (0–VI) に従って評価した¹⁾. アミロイド β プラークの分布は 4G8 免疫染色を用いて Thal phase (0–5) に従って評価した³⁹⁾. 病理学的 AD 診断は NIA-AA ガイドラインに従った¹⁴⁾. 嗜銀顆粒の分布は Saito 分類 (ステージ 0–III) に従って評価した³³⁾. レビー小体病理は DLB コンソーシアムの第 4 次コンセンサスレポートに従って評価した²⁵⁾.

3) GVD の評価

視床を評価した松沢病院の BD 9 症例のうち数例において, HE 染色で PVT を中心として GVD 様の構造が認められた. 本研究ではこれら構造が GVD であるかどうかを同定し特徴づけるために CHMP2B と CK-1 δ を用いた免疫組織学的解析を行い, 年齢の一致した対照と比較した. CHMP2B と CK-1 δ 抗体は GVD の特異的のマーカーとして報告されており^{10,47)}, GVD の顆粒成分を標識することが以前の研究で示されている^{39,45)}.

4) 統計解析

人口統計学的変数の群間比較には, 連続変数についてはスチューデントの t 検定, カテゴリー変数についてはカイ二乗検定を用いた. 非正規分布を示す変数には, マン・ホイットニーの U 検定を適用した. 病理学的所見の有無に関する群間比較については, サンプルサイズが小さいため, フィッシャーの正確確率検定を用いた. 統計的有意水準は $P < 0.05$ とした. すべての統計解析は SPSS version 27.0 (IBM) を用いて行った. 本研究は松沢病院 (承認番号: 2022–3) および順天堂大学 (研究番号: M19–0278) の倫理委員会の承認を得ており, ヘルシンキ宣言の倫理原則

に従って実施された. 患者の代諾者から書面によるインフォームド・コンセントを取得し, 患者の匿名性は保持された.

2. 結 果

1) BD 症例と対照群における神経変性ステージング

23 例の BD 症例と 9 例の年齢をマッチさせた対照群の神経変性ステージングを図 1 に示す. BD 群の平均発症年齢は 28.2 歳 (SD 13.6 歳) であった. 平均死亡年齢は, BD 群で 51.3 歳 (SD 16.5 歳), 対照群で 48.1 歳 (SD 6.9 歳) であり, 両群間に有意差はなかった.

NFT の蓄積は BD 症例の 39.1% (23 例中 9 例) に観察されたが, 対照群では NFT を認めたのは 11.1% (9 例中 1 例) のみであった. Braak ステージを用いたタウ病理の評価では, BD 群は対照群と比較して有意に高いステージを示した ($P = 0.015$, 両側 t 検定). 嗜銀顆粒については Saito ステージ I 以上の嗜銀顆粒病理は BD 群の 23 例中 10 例 (43.5%) で観察されたが, 対照群では 9 例中 1 例 (11.1%) のみであった ($P = 0.12$, フィッシャーの正確確率検定). ステージの重症度を比較すると, BD 群は対照群よりも有意に高い Saito ステージを示した ($P = 0.029$, 両側 t 検定). NFT および嗜銀顆粒を含むこれらのタウ病理はすべて内側側頭葉に局限しており, 他の新皮質領域には進展していなかった. アミロイド β 病理は BD 症例の 17.4%, 対照群の 11.1% に観察され, 同程度の蓄積レベルを示した. 最大でも Thal phase 2 であった. α -シヌクレインおよび TDP-43 は, いずれの群においても有意な蓄積を認めなかった.

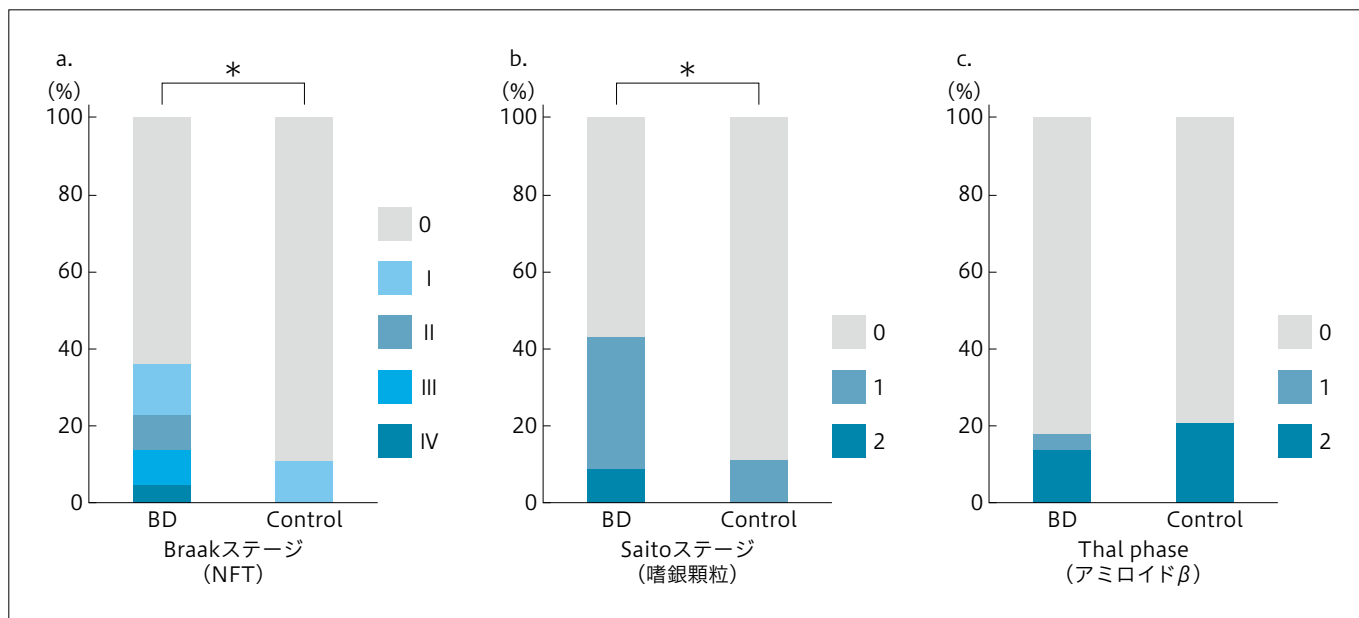


図1 BD患者と対照群における神経変性病理の比較

神経変性病理変化を、BD患者 (n=23) と age-match 対照群 (n=9) の間で比較した。

a. BD患者は、対照群と比較して有意に高いNFT Braakステージを示した ($P=0.015$, 両側t検定)。

b. BD患者は、対照群と比較して有意に高い嗜銀顆粒 Saitoステージを示した ($P=0.029$, 両側t検定)。

c. アミロイドβプラークのThal phaseには有意差は認められなかった。

y軸は症例または対照群における割合 (%) を示す。

* $P<0.05$.

(文献27より和訳して引用)

2) 遅発性BDと神経変性変化

発症年齢40歳をカットオフとして、松沢病院のBD9症例を早発群と遅発群に層別化しサブグループ解析を行った。ただし、各群のサンプル数が少ないため、この比較は予備的なものである。早発群 (n=5) の平均発症年齢は27歳、遅発群 (n=4) の平均発症年齢は52歳であった。平均死亡年齢は2つのサブグループ間で同等であり、早発群で66.6歳、遅発群で64.8歳と両群間に有意差は認められなかった。個々の神経変性変化を図2に示す。NFTの蓄積頻度は両群間で同様であったが、遅発群ではより重度な病理を示し、4例中3例がBraakステージII以上であった。遅発群の4例全例に嗜銀顆粒が認められ、うち2例はSaitoステージII以上を示した。アミロイドβの蓄積は遅発群の4例中3例に存在し、早発群と比較して統計的に有意に高頻度であった ($P=0.048$, フィッシャーの正確確率検定)。

3) 視床におけるGVD

HE染色を用いた視床サンプルの予備的解析において、われわれは何例かのBD症例の視床内側部、特にPVTを中心としてGVD様所見が観察されることに気づいた。GVDは神経細胞質内に観察される構造で、中心に高密度

のコア顆粒をもつ空胞を特徴とする。この所見をさらに検証するために、GVD検出の標準的なマーカーであるCHMP2BおよびCK-1δの両方を用いて免疫染色を行った。BD群および対照群のいずれの症例もCK-1δに対して陽性染色を示さなかった一方で、CHMP2B免疫染色はBD症例の9例中5例で神経細胞質内に顆粒状の染色を示し、これは対照群よりも有意に高頻度で認められた ($P=0.029$, フィッシャーの正確確率検定)。個々の症例の特徴は表に示されている。さらに、発症年齢によってPVTにおけるGVDを層別化すると、早発性BD症例5例中1例のみでGVDが陽性であったのに対し、遅発性BD症例4例では全例が陽性であった ($P=0.048$, フィッシャーの正確確率検定)。これら2つのサブグループ間で、死亡年齢に統計的に有意な差はなかった。ごく少数の対照群症例においてグリア細胞に淡い染色が観察されたものの、神経細胞質内に顆粒状染色を示した対照群症例はなかった。各症例のHEおよびCHMP2B染色画像を図3に示す。視床におけるCHMP2B陽性GVDの局在を特定するために、隣接切片をPVTのマーカーである抗カルレチニン抗体で染色した。われわれは、GVDが観察された領域が、カルレ

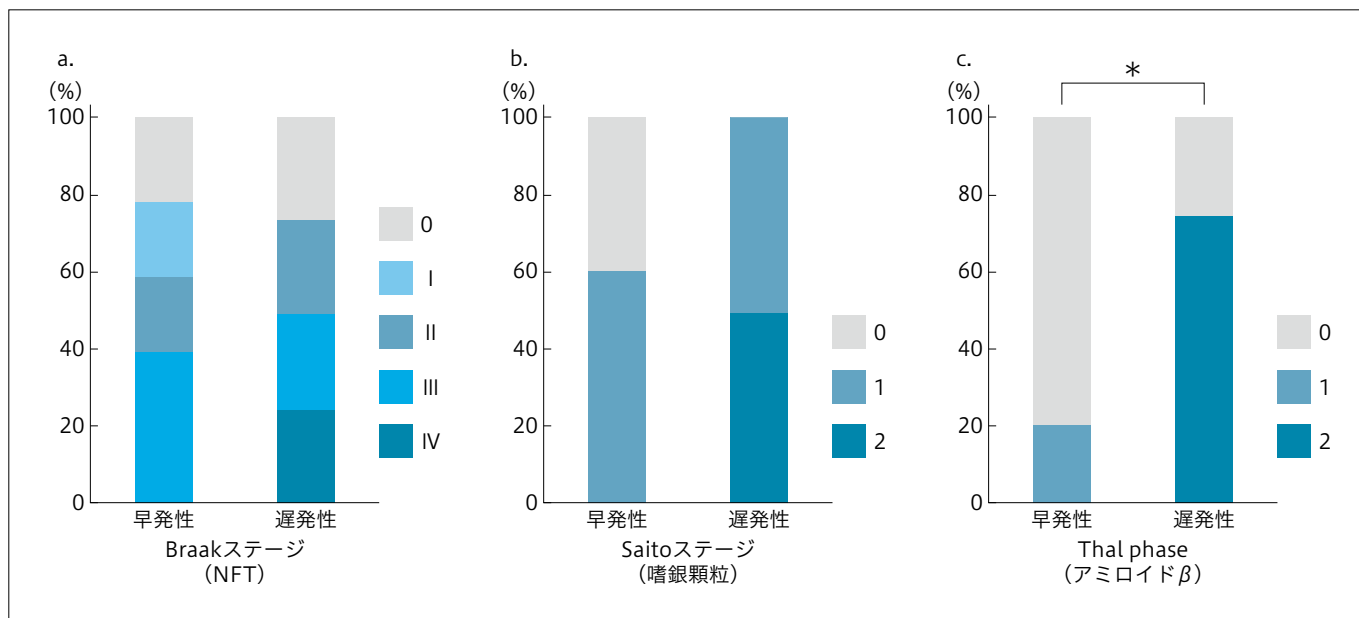


図2 早発性 BD および遅発性 BD 間の神経変性病理の比較

神経変性病理学的変化を、早発性（発症年齢 40 歳未満）BD 症例と遅発性（発症年齢 40 歳以上）BD 症例との間で比較した。
a, b. 早発群と遅発群の間で、NFT Braak ステージ (a) および嗜銀顆粒の Saito ステージ (b) に有意差は認められなかった。
c. 遅発群は、早発群と比較してアミロイド β プラークの Thal phase が有意に高かった ($P=0.048$, フィッシャーの正確確率検定)。
y 軸は各ステージ/phase における症例の割合 (%) を表す。* $P<0.05$ 。
(文献 27 より和訳して引用)

チニン陽性免疫反応によって示される PVT 領域と重複していることを見出した (図 3p)。

海馬は典型的な神経変性症例において GVD が最初に出現し最も頻繁にみられる部位である。この海馬では BD 症例 9 例中 4 例に GVD が認められた。これら 4 例すべてにおいて、視床にも CHMP2B 陽性 GVD が認められた。対照的に、対照群では海馬に GVD を認めたのは 9 例中 1 例 (11.1%) のみであり、この症例は視床には GVD 病理を示さなかった。

II. 考 察

本研究では以下が示された。(i) BD 患者は対照群と比較して NFT ステージが高かった、(ii) 遅発性 BD 症例は早発性 BD 症例と比較して AD 病理の頻度が高かった、および (iii) BD 患者の PVT において高い頻度で CHMP2B 陽性 GVD が存在した。

1. BD におけるタウ病理

今回の研究では BD 症例が対照群と比較して有意に高い NFT Braak ステージを示した。併存するアミロイド β 病理

はびまん性プラークが大半で神経突起プラーク (Neuritic plaque) は遅発性 BD の 1 例だけで観察されたことを考慮すると、観察された NFT 蓄積は「原発性加齢性タウオパチー (Primary age-related tauopathy : PART)」に相当すると考えられる⁴⁾。PART は、アミロイド β プラーク沈着が欠如しているか、あるいはわずか (典型的には Thal phase 0-2) であり、NFT が主に嗅内皮質および辺縁系領域に局限していることを特徴とする。すべての BD 症例が NFT 蓄積を示したわけではないが、対照群と比較して NFT の頻度が有意に高く分布がより広範であったことは、BD において NFT がより早期に蓄積する背景が存在する、あるいは辺縁系領域への NFT 伝播に対する脆弱性に関連している可能性を示唆している^{3,9)}。

加えてサブグループ解析として発症年齢 40 歳をカットオフとして症例を層別化したところ、遅発性 BD 群は早発群と比較して、アミロイド β 沈着 (Thal phase, $P=0.048$) が有意に多いことが示された。なお、本研究のいかなる症例も、臨床的な認知症とは診断されておらず、死亡年齢にも両群に有意差はなかった。各群の患者数が少なすぎるため、確定的な結論を導くことはできないが、認知症初期の神経変性プロセスが BD の臨床症状を引き起こす可能性が

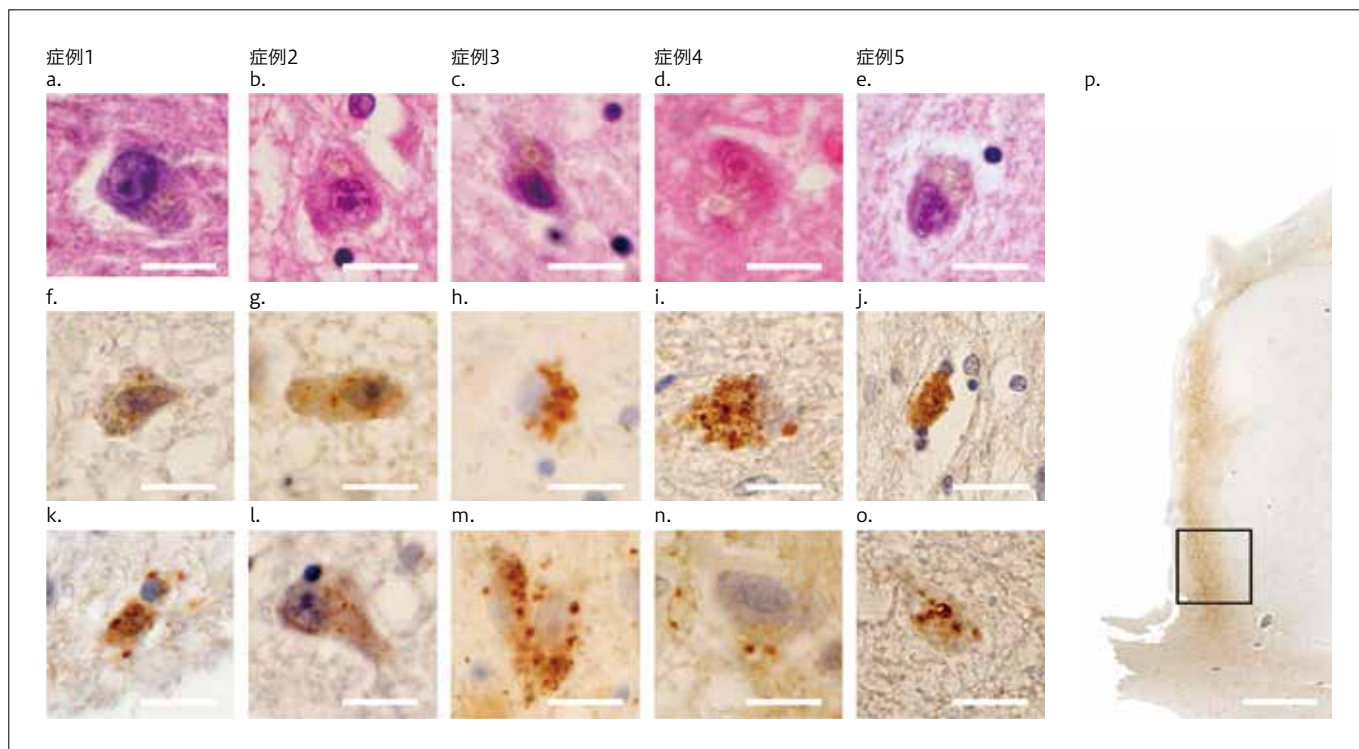


図3 BD患者の視床におけるCHMP2B陽性顆粒空胞変性（GVD）

全症例が松沢病院のBD患者である。

(a～e) 各症例のHE染色。単一または複数の顆粒状コアを含む空胞をもつ、神経細胞質内の構造が確認できる。(f～o) CHMP2B免疫染色。CHMP2BはGVDの同定に一般的に用いられており、本研究でも神経細胞質内における顆粒状の染色が確認できる。

(p) 視床室傍核（PVT）同定のための、症例2の視床のカルレチニン免疫染色。カルレチニンは視床においてPVTを特異的に標識することで知られており、側脳室に沿った帯状の構造としてPVTが同定できる。黒い四角枠は、症例2（b, g, l）においてGVDが観察された領域を示している。他の症例においても、側脳室に沿った内側視床に同様にGVDが観察された。スケールバー：10 μm（a～o）、1 mm（p）。

（文献27より改変して引用）

考えられる^{8,15,24)}。今回の知見は、いくつかの先行研究で示唆されているように、遅発性BDは早発性BDと比較して神経変性変化とより密接に関連している仮説を補強するものである^{6,28,34)}。この関連性は、最近のマルチモーダル研究によってさらに支持された。F-フロロゾロタウを用いた生体ポジトロン断層撮影（PET）イメージングと神経病理学的研究を組み合わせた研究では、BDを含む晩期発症気分障害の個人において多様なタウオパチーが高い有病率を示すことを報告し、タウ病理が晩期発症気分障害の基礎にある病態生理学的メカニズムの一部である可能性を示唆した²³⁾。

2. 視床におけるCHMP2B陽性GVD

またBD死後脳のPVTにCHMP2B陽性のGVDが認められるという発見は初めての報告である。GVDは空胞で周囲と区画され、中心に顆粒状のコアを内包する構造で、神経の細胞体や神経突起に出現する。この顆粒には、細胞

骨格、オートファジー、および細胞ストレスに関連するさまざまな蛋白質が含まれる^{21,22)}。典型的にはGVDは特定のステージングパターンに従って嗅内皮質および海馬から出現し、加齢に伴って徐々に拡大するが、視床はGVDの好発部位ではない³⁹⁾。注目すべき点として、海馬にGVDを有する対照群症例は視床にGVDが認められなかったのに対し、BD症例では視床にGVDが出現していた5症例のうち、海馬にもGVDを認めたのは1例にとどまった。このことは、視床におけるGVDがBDに特異的である可能性を示唆している。

CHMP2B陽性GVDが観察されたPVTは、視床上部の一部として分類され、前帯状皮質、島皮質、側坐核、および扁桃核との広範な結合を有している^{37,44)}。この神経核は、BDにおいてしばしば障害される情動の調節に重要な役割を果たしている^{32,43)}。マウスにおけるPVTの神経回路操作は反復性のうつ様エピソードを引き起こすことから、この領域における病理学的変化はBDの病態生理にお

いて重要な役割を果たしている可能性がある¹⁹⁾。今回の GVD 所見は、シングルセル RNA シーケンシングで報告された、BD 患者脳の PVT における顕著な神経細胞数低下や遺伝子発現変化を形態学的に示したものである可能性があり、さらなる研究が必要である³⁰⁾。

3. リミテーション

今回の研究にはいくつかのリミテーションがある。(i) 確定的な結論を導くには症例数が少ない。(ii) 臨床的な認知症診断がないことは確認したものの、後ろ向き研究であるために各症例で認知機能や精神症状の詳細な評価を行うことができなかった。(iii) ヒトにおける PVT の位置や形状を報告している研究はいまだ乏しいため⁴¹⁾、CHMP2B 陽性 GVD が観察された PVT の局在を同定することは困難であった。したがって、切り出しの部位の個体差が結果に影響を与えた可能性は排除できない。げっ歯類では PVT は前部 PVT と後部 PVT に分けられ、これらは異なる機能を担っている^{37,43)}。ヒトの PVT はシングルセル RNA シーケンスの結果ではげっ歯類の後部 PVT に対応すると思われ、前部 PVT が存在するのかどうかは不明である。今後の研究では、より詳細な解剖学的特性の評価を行う必要がある。

おわりに

本研究は、BD 患者における NFT ステージの上昇、遅発性 BD 症例における AD 病理の高い有病率、および BD 患者の PVT における CHMP2B 陽性 GVD の存在を明らかにした。これらの神経病理学的所見からは、BD の病態生理において情動調節にかかわる神経回路の脆弱性と神経変性が重要な役割を果たしている可能性を示している。PVT は内側側頭葉をはじめとして前帯状皮質、島皮質、側坐核、扁桃体などと結合し、情動制御やストレス応答に関与する領域であることから、情動調節回路とのかかわりが示唆される。今後は PVT の GVD 所見に焦点を当てて研究をさらに深化していきたいと考えている。具体的には BD の PVT において、GVD の形成を含む神経細胞の病的変化が BD の病態生理にどのようなかわりをもっているかを調べていく。そのアプローチ方法として、組織の形態や細胞の位置情報を保持したまま遺伝子発現解析ができる空間的トランスクリプトーム (Xenium) の活用を考えている。

利益相反

加藤忠史：(報酬額) 住友ファーマ株式会社 (講演料) 住友ファーマ株式会社、大塚製薬株式会社、Vista Health Japan 株式会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 (研究費・助成金) 住友ファーマ株式会社 窪田-坂下美恵：(研究費・助成金) 住友ファーマ株式会社、日本医療研究開発機構、武田科学振興財団 (寄付講座) 住友ファーマ株式会社 大島健一：(研究費・助成金) 日本医療研究開発機構

謝辞

死後脳を提供してくださったすべての提供者とそのご遺族に感謝いたします。研究のために死後脳を提供してくださった Stanley Medical Research Institute の Michael B. Knable 博士、E. Fuller Torrey 博士、Maree J. Webster 博士、および Robert H. Yolken 博士に感謝いたします。優れた技術的支援をいただいた E. Seki 氏、R. Kojima 氏、および M. Konoe 氏に感謝申し上げます。本研究は、武田科学振興財団から河上緒への助成、および加藤忠史への AMED 助成金 (JP24tm0424224, JP24wm0425006, JP25wm0625323) ならびに JSPS 科研費 (課題番号 JP23K07021, 25H01047) の支援を受けて行われました。

本研究の立案者であり、神経病理学研究に多大な足跡を残された河上緒先生は、研究の途上で惜しくも逝去されました。河上緒先生は FTLD (Frontotemporal lobar dementia) や SD-NFT (Senile dementia with neurofibrillary tangles) に伴う妄想の研究などで多くの業績を残されました。神経病理学のスペシャリストである河上緒先生が双極症研究に乗り出すことがなければ、顆粒空胞変性は見つかることは決してなかったでしょう。謹んで哀悼の意を表し、本論文を河上緒先生に捧げます。

文献

- 1) Braak, H., Braak, E. : Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 82 (4) ; 239-259, 1991
- 2) Buhl, L., Bojsen-Møller, M. : Frequency of Alzheimer's disease in a postmortem study of psychiatric patients. *Dan Med Bull*, 35 (3) ; 288-290, 1988
- 3) Cao, B., Passos, I. C., Mwangi, B., et al. : Hippocampal volume and verbal memory performance in late-stage bipolar disorder. *J Psychiatr Res*, 73 ; 102-107, 2016
- 4) Crary, J. F., Trojanowski, J. Q., Schneider, J. A., et al. : Primary age-related tauopathy (PART) : a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol*, 128 (6) ; 755-766, 2014
- 5) Damadzic, R., Shuangshoti, S., Giblen, G., et al. : Neuritic pathology is lacking in the entorhinal cortex, subiculum and hippocampus in middle-aged adults with schizophrenia, bipolar disorder or unipolar depression. *Acta Neuropathol*, 103 (5) ; 488-494, 2002
- 6) Depp, C. A., Jeste, D. V. : Bipolar disorder in older adults : a critical review. *Bipolar Disord*, 6 (5) ; 343-367, 2004
- 7) Drange, O. K., Smeland, O. B., Shadrin, A. A., et al. : Genetic overlap between Alzheimer's disease and bipolar disorder implicates the MARK2 and VAC14 genes. *Front Neurosci*, 13 ; 220, 2019
- 8) Elefante, C., Brancati, G. E., Torrigiani, S., et al. : Bipolar disorder

- der and manic-like symptoms in Alzheimer's, vascular and frontotemporal dementia : a systematic review. *Curr Neuroparmacol*, 21 (12) ; 2516-2542, 2023
- 9) Fries, G. R., Bauer, I. E., Scaini, G., et al. : Accelerated hippocampal biological aging in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 22 (5) ; 498-507, 2020
 - 10) Funk, K. E., Mrak, R. E., Kuret, J. : Granulovacuolar degeneration (GVD) bodies of Alzheimer's disease (AD) resemble late-stage autophagic organelles. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 37 (3) ; 295-306, 2011
 - 11) Grande, I., Magalhães, P. V., Kunz, M., et al. : Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. *Physiol Behav*, 106 (1) ; 46-50, 2012
 - 12) Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., et al. : Bipolar disorder. *Lancet*, 387 (10027) ; 1561-1572, 2016
 - 13) Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., et al. : Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 14 (4) ; 388-405, 2015
 - 14) Hyman, B. T., Phelps, C. H., Beach, T. G., et al. : National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 8 (1) ; 1-13, 2012
 - 15) Ismail, Z., Smith, E. E., Geda, Y., et al. : Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia : provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement*, 12 (2) ; 195-202, 2016
 - 16) Kark, S. M., Birnie, M. T., Baram, T. Z., et al. : Functional connectivity of the human paraventricular thalamic nucleus : insights from high field functional MRI. *Front Integr Neurosci*, 15 ; 662293, 2021
 - 17) Kasahara, T., Takata, A., Kato, T. M., et al. : Depression-like episodes in mice harboring mtDNA deletions in paraventricular thalamus. *Mol Psychiatry*, 21 (1) ; 39-48, 2016
 - 18) Kato, T. : Current understanding of bipolar disorder : toward integration of biological basis and treatment strategies. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73 (9) ; 526-540, 2019
 - 19) Kato, T. M., Fujimori-Tonou, N., Mizukami, H., et al. : Presynaptic dysregulation of the paraventricular thalamic nucleus causes depression-like behavior. *Sci Rep*, 9 (1) ; 16506, 2019
 - 20) Kawakami, I., Hasegawa, M., Arai, T., et al. : Tau accumulation in the nucleus accumbens in tangle-predominant dementia. *Acta Neuropathol Commun*, 2 ; 40, 2014
 - 21) Köhler, C. : Granulovacuolar degeneration : a neurodegenerative change that accompanies tau pathology. *Acta Neuropathol*, 132 (3) ; 339-359, 2016
 - 22) Kurdi, M., Alghamdi, B. : Is granulovacuolar degeneration an essential pathological component of Alzheimer's disease? A review of the pathogenesis and histochemistry of old studies. *Folia Neuropathol*, 58 (4) ; 277-286, 2020
 - 23) Kurose, S., Moriguchi, S., Kubota, M., et al. : Diverse tau pathologies in late-life mood disorders revealed by PET and autopsy assays. *Alzheimers Dement*, 21 (6) ; e70195, 2025
 - 24) Lyketsos, C. G., Lopez, O., Jones, B., et al. : Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment : results from the cardiovascular health study. *JAMA*, 288 (12) ; 1475-1483, 2002
 - 25) McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., et al. : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89 (1) ; 88-100, 2017
 - 26) Mendez, M. F. : Manic behavior and asymmetric right frontotemporal dementia from a novel progranulin mutation. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 14 ; 657-662, 2018
 - 27) Nagakura, A., Kawakami, I., Kimura, A., et al. : Increased granulovacuolar degeneration in the thalamus and higher neurofibrillary tangle Braak stages in bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 79 (12) ; 801-807, 2025
 - 28) Ng, B., Camacho, A., Lara, D. R., et al. : A case series on the hypothesized connection between dementia and bipolar spectrum disorders : bipolar type VI? *J Affect Disord*, 107 (1-3) ; 307-315, 2008
 - 29) Nierenberg, A. A., Agustini, B., Köhler-Forsberg, O., et al. : Diagnosis and treatment of bipolar disorder : a review. *JAMA*, 330 (14) ; 1370-1380, 2023
 - 30) Nishioka, M., Sakashita-Kubota, M., Iijima, K., et al. : Disturbances of paraventricular thalamic nucleus neurons in bipolar disorder revealed by single-nucleus analysis. *Nat Commun*, 17 (1) ; 1338, 2026
 - 31) Ochneva, A., Zorkina, Y., Abramova, O., et al. : Protein misfolding and aggregation in the brain : common pathogenetic pathways in neurodegenerative and mental disorders. *Int J Mol Sci*, 23 (22) ; 14498, 2022
 - 32) Price, J. L., Drevets, W. C. : Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35 (1) ; 192-216, 2010
 - 33) Saito, Y., Ruberu, N. N., Sawabe, M., et al. : Staging of argyrophilic grains : an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*, 63 (9) ; 911-918, 2004
 - 34) Sajatovic, M., Strejilevich, S. A., Gildengers, A. G., et al. : A report on older-age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force. *Bipolar Disord*, 17 (7) ; 689-704, 2015
 - 35) Sayana, P., Colpo, G. D., Simões, L. R., et al. : A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *J Psychiatr Res*, 92 ; 160-182, 2017
 - 36) Schürhoff, F., Bellivier, F., Jouvent, R., et al. : Early and late onset bipolar disorders : two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord*, 58 (3) ; 215-221, 2000
 - 37) Shima, Y., Skibbe, H., Sasagawa, Y., et al. : Distinctiveness and continuity in transcriptome and connectivity in the anterior-posterior axis of the paraventricular nucleus of the thalamus. *Cell Rep*, 42 (10) ; 113309, 2023
 - 38) Shioya, A., Saito, Y., Arima, K., et al. : Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders. *Neuropathology*, 35 (3) ; 245-253, 2015
 - 39) Thal, D. R., Del Tredici, K., Ludolph, A. C., et al. : Stages of granulovacuolar degeneration : their relation to Alzheimer's disease and chronic stress response. *Acta Neuropathol*, 122 (5) ; 577-589, 2011
 - 40) Torrey, E. F., Webster, M., Knable, M., et al. : The stanley foundation brain collection and neuropathology consortium. *Schizophr*

- Res, 44 (2) ; 151–155, 2000
- 41) Uroz, V., Prensa, L., Giménez-Amaya, J. M. : Chemical anatomy of the human paraventricular thalamic nucleus. *Synapse*, 51 (3) ; 173–185, 2004
- 42) Velosa, J., Delgado, A., Finger, E., et al. : Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium : a systematic review and meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand*, 141 (6) ; 510–521, 2020
- 43) Vertes, R. P., Hoover, W. B. : Projections of the paraventricular and paratenial nuclei of the dorsal midline thalamus in the rat. *J Comp Neurol*, 508 (2) ; 212–237, 2008
- 44) Vertes, R. P., Linley, S. B., Hoover, W. B. : Limbic circuitry of the midline thalamus. *Neurosci Biobehav Rev*, 54 ; 89–107, 2015
- 45) Wiersma, V. I., Hoozemans, J. J. M., Scheper, W. : Untangling the origin and function of granulovacuolar degeneration bodies in neurodegenerative proteinopathies. *Acta Neuropathol Commun*, 8 (1) ; 153, 2020
- 46) Wilson, R. S., Nag, S., Boyle, P. A., et al. : Brainstem aminergic nuclei and late-life depressive symptoms. *JAMA Psychiatry*, 70 (12) ; 1320–1328, 2013
- 47) Yamazaki, Y., Takahashi, T., Hiji, M., et al. : Immunopositivity for ESCRT-III subunit CHMP2B in granulovacuolar degeneration of neurons in the Alzheimer's disease hippocampus. *Neurosci Lett*, 477 (2) ; 86–90, 2010

Bipolar Disorder : Granulovacuolar Degeneration in the Paraventricular Nucleus of the Thalamus and Advanced Neurofibrillary Tangle Stages in the Hippocampus

Akito NAGAKURA^{1,2)}, Ito KAWAKAMI^{2,3)}, Akira KIMURA^{2,4)}, Kenji IKEDA⁴⁾,
Kenichi OSHIMA¹⁾, Mie KUBOTA-SAKASHITA²⁾, Tadafumi KATO²⁾

1) Department of psychiatry, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital,

2) Department of Psychiatry and Behavioral Science, Juntendo University Graduate School of Medicine

3) Molecular Pathology and Histology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Sciences

4) Dementia Research Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

【Background】 Bipolar disorder (BD) is a severe mental illness characterized by mood fluctuations ; however, the involvement of neurodegenerative processes in its pathophysiology remains insufficiently elucidated. Recent studies suggest that the accumulation of neurodegenerative disease-related proteins in subcortical regions may be associated with psychotic and mood symptoms. Furthermore, animal models of BD and postmortem brain analysis by single cell RNA sequencing have emphasized the role of paraventricular thalamic nucleus (PVT), which is involved in emotional regulation. In this study, we investigated neurodegenerative pathology in the thalamus and the medial temporal lobe, including the hippocampus, using postmortem human brains of patients with BD.

【Methods】 The analysis was conducted using postmortem brain tissues from the thalamus and medial temporal lobe of 9 BD patients and 9 age-matched controls obtained from Matsuzawa Hospital, along with medial temporal lobe tissues from 14 BD patients provided by the Stanley Foundation Brain Bank. Immunohistochemical analyses were performed for phosphorylated tau, amyloid-beta ($A\beta$), α -synuclein, and TDP-43. Additionally, granulovacuolar degeneration (GVD) was evaluated using CHMP2B and CK-1 δ markers.

【Results】 In the BD group, the mean age of onset was 28.2 years, and the mean age at death was 51.3 years. Compared to the control group, the BD group exhibited significantly higher Braak stages for neurofibrillary tangles ($P=0.015$) and more advanced Saito stages for argyrophilic grains ($P=0.029$). Meanwhile, $A\beta$ deposition was limited, and tau pathology was localized to the medial temporal lobe. Furthermore, CHMP2B-positive GVD was observed in the PVT of approximately half of the BD cases, whereas it was absent in the control group (5 out of 9 vs. 0 out of 9, $p=0.029$). Late-onset BD cases (onset at age 40 or older) tended to show more advanced tau pathology and a higher frequency of GVD in the PVT.

【Discussion】 These findings suggest that tau pathology and GVD in the PVT may be involved in a subset of BD cases, providing a novel neuropathological perspective for understanding the pathophysiology of bipolar disorder.

Authors' abstract

Keywords bipolar disorder, granulovacuolar degeneration, neurodegenerative protein, neuropathology, paraventricular thalamic nucleus