
認知症の臨床病理学： 臨床病理学的表現型とその分子基盤

Clinicopathological phenotypes of dementia and their molecular basis

国家公務員共済組合連合会九段坂病院／院長 内科（脳神経内科）¹⁾
東京医科歯科大学／特命教授²⁾
金沢大学／名誉教授³⁾

山田 正仁*

1. はじめに

Alzheimer病（AD）を代表とする認知症疾患の多くは病理学的に定義されている。ADの診断・治療の最近の進歩は、かつては病理学的検査によってしかわからなかった脳の病理が新たに開発されたバイオマーカーによって高い確実度で診断できるようになってきたこと、脳病理を修飾可能な治療法、すなわち、疾患修飾療法の臨床開発が進み臨床応用が間近になってきたことである。診断治療法開発の基盤となるのは、認知症疾患の臨床病理学の理解および臨床病理学的表現型をもたらす分子機構の解明である。

本稿では、まず、AD類似の非AD病態である suspected non-AD pathophysiology (SNAP) の臨床病理学について述べる。次に、臨床病理学的表現型を決定する分子基盤解明の例として、ヒトにおけるプリオン病及び類縁疾患の伝播に関わる研究を紹介したい。

2. SNAP の臨床病理学

1) SNAP

臨床的にADによる認知症あるいは軽度認知障害（MCI）と診断される例の2割前後がSNAPに該当する¹⁾。SNAPはバイオマーカーによって定義されるため、使用するバイオマーカーの種類、測定法、測定の精度、正常・異常の閾値の設定等により左右される。病理学的にもアミロイドを認めないpathology-based SNAPの背景には、非AD型神経変性、脳血管障害が

あり、複数の病理が混在する混合病理が多い。非AD型神経変性の主な分子病態には非ADタウオパチーやTDP-43タンパク異常症がある。非ADタウオパチーとして原発性年齢関連タウオパチー [primary age-related tauopathy (PART)] と嗜銀顆粒病 [argyrophilic grain disease (AGD)] が、TDP-43タンパク異常症として辺縁系優位型年齢関連TDP-43脳症 [limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE)] が知られている。PART病理による認知症が神経原線維変化型老年期認知症 [senile dementia of the neurofibrillary tangle type (SD-NFT)] である。

2) 神経原線維変化型老年期認知症（SD-NFT）：

PART 病理による認知症

概念：1996年、筆者らはADと同様に海馬領域を中心に多数の神経原線維変化 [neurofibrillary tangles (NFT)] を有するが、ADとは異なり老人斑 [アミロイドβ蛋白 (Aβ) の沈着] をほとんど欠くという特徴を有する老年期認知症例を、臨床、病理、アポリポ蛋白E遺伝子 (APOE) の遺伝子型等について同年代のADと比較し、それがADとは異なる新しい疾患単位であることを示し、SD-NFTという名称を提唱した²⁾。

疫学：SD-NFTは認知症高齢者剖検例の約5～10%を占める^{2,4)}。

SD-NFTとPART病理：海馬領域に大量のNFTがneuropil threadsと共に分布し、大脳新皮質には稀で、Braak分類のステージIII-IV (limbic stage) に該当す

* Masahito Yamada : 1) Director, Kudanzaka Hospital, Division of Neurology, Department of Internal Medicine,
2) Specially Appointed Professor, Tokyo Medical and Dental University, 3) Professor Emeritus, Kanazawa University

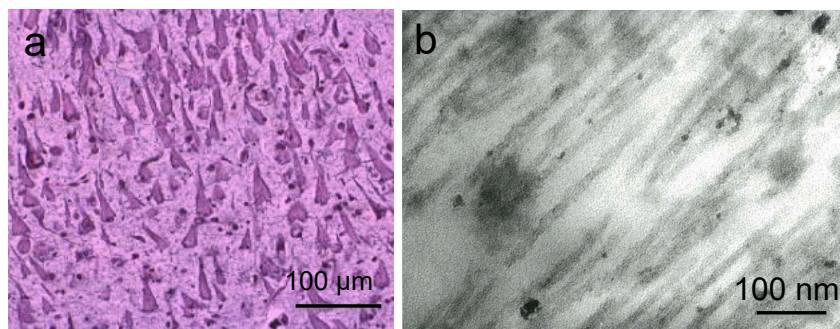


図1 神経原線維変化型老年期認知症 (SD-NFT) の海馬 CA1 病変。

- (a) 多数の神経原線維変化 (NFT) があるが、老人斑はみられない。細胞外 NFT (ghost tangles) がめだつ。(メセナミン-ボディアン染色、bar = 100 μm)
 (b) 電子顕微鏡では Alzheimer 病と同様の paired helical filament (PHF) 構造を示す。(bar = 100 nm)

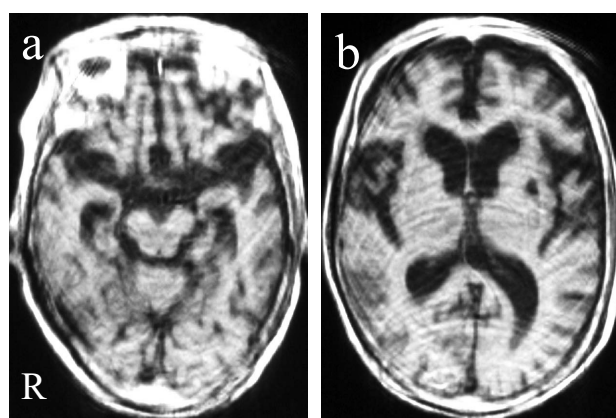


図2 神経原線維変化型老年期認知症 (SD-NFT) (後に剖検で確定診断された例) の頭部 MRI (T1 強調画像)。

海馬領域の萎縮、側脳室下角の開大がみられる。本例では左被殻に陳旧性の小梗塞巣を認める。

る場合が多い (図1a)^{2,5)}。NFTの超微構造 (図1b) や構成成分のタウ蛋白のアイソフォーム [3+4リピート (R)]、Cryo電顕構造等はADと同様である^{6,7)}。一方、Aβ沈着については老人斑はほとんどみられず、脳アミロイドアンギオパチー (CAA) も軽微にとどまる。SD-NFTを年齢に関連して出現する海馬 NFT 病理のスペクトラムの1つの極に位置づける考えかた^{2,5,8)} は、近年、多くの研究者によって支持されるようになり、2014年、筆者を含むグループは、加齢に伴い NFT が内側側頭葉を中心に分布し、老人斑 (Aβ) はないか、あるいは少数に留まる病理を、広く PART と呼ぶことを提案した⁹⁾。すなわち、PART は、年齢に関連して内側側頭葉に出現する極少数の NFT の出現から SD-NFT でみられる多量の NFT 病理までを包含する病理用語であり、「PART 病理による認知症」が SD-NFT に該当する。遺伝的因子について、AD とは異なり APOE ε4 とは関連せず²⁾、一方 ε2 が高率にみられる¹⁰⁾。

PART 病理と他の病理の混在：PART 病理に AD 病理が合併した場合、病理学的に AD と診断されているものと考えられる。PART 病理の 29% が TDP-43 病理を、31% が AGD 病理を、6% が Lewy 小体病理を合併すること、PART 病理に共存する TDP-43 病理は MRI 上の海馬や扁桃核の萎縮に関連していることなどが報告されている¹¹⁻¹⁷⁾。

臨床症候：主症状は記憶障害であり、PART 病理の進展が認知機能の低下に関連している^{11,18,19)}。海馬領域の NFT が増加すると、記憶を中心に認知機能が軽度障害され (健忘型 MCI)、その後緩徐に進行し SD-NFT として記載される認知症の段階に至る²⁰⁻²²⁾。共存する TDP-43 (LATE) 病理や脳血管病理が認知機能障害低下に影響する^{14,15,17)}。

検査所見：CT/MRI では内側側頭葉の萎縮がみられる (図2)¹¹⁾。AGD では左右非対称性に内側側頭葉前方優位の萎縮が特徴である²³⁾ のに対し、SD-NFT では内側側頭葉萎縮は比較的左右対称性である。

アミロイドPETは陰性であり、タウPET (flortaucipir)ではBraak NFTステージIII以下のPART病理例では有意なシグナル上昇はみられなかったと報告されており²⁴⁾、検出精度の向上が必要である。

CSFマーカーではAβ₁₋₄₂は正常で、リン酸化タウ(p-tau)は正常ないし軽度上昇にとどまるものと考えられている。PART脳のp-tau217のレベルはADと比較して低く、脳p-tau217は血漿p-tau217濃度と相関することから、血漿p-tau217測定が両者の鑑別に役立つ可能性がある²⁵⁾。

診断：筆者によるSD-NFTの臨床診断ガイドラインは、①老年期に記憶障害で発症、②初期は記憶障害を主体とし他の認知機能や人格は比較的保たれ(MCI段階)、非常に緩徐に進行し、見当識や他の認知機能も障害されてくる(認知症段階)、③CT/MRIでは海馬領域の萎縮と側脳室下角の拡大、④ADおよび他の非AD型認知症の鑑別除外を骨子としている²⁶⁾。アミロイドPETやCSFアミロイドマーカー(保険未収載)を用いてADを除外する。AGDやLATEといった非AD型変性疾患との鑑別は今後の課題である。

治療と予後：ADほかのタウオパチーを対象にタウの凝集蓄積過程を標的とするタウ標的療法が開発中である。経過はADと比較して緩徐であり^{20,22)}、しばしば合併する脳血管障害等により病状や経過が修飾される^{14,15,17)}。

3) 嗜銀顆粒性認知症 (argyrophilic grain dementia/dementia with grains)：嗜銀顆粒病 (argyrophilic grain disease: AGD) による認知症

概念：AGDあるいは嗜銀顆粒性認知症 (argyrophilic grain dementia/dementia with grains) は、主に側頭葉内側部における嗜銀顆粒 (4Rタウ) の蓄積を特色とし、高齢者の認知症の原因となる^{27,28)}。

頻度：AGDが主な原因と考えられる認知症は、全認知症患者の5-10%前後を占めると推定される²⁹⁾。

病理・病態：嗜銀顆粒の分布が迂回回 (ambient gyrus) から側頭葉内側、辺縁系へ拡大していく様式はステージI~IIIに分類されている²⁹⁾。迂回回に強調される側頭葉内側部前方における萎縮、側脳室下角の拡大がみられ、病変はしばしば左右非対称性である^{30,31)}。嗜銀顆粒は過剰リン酸化されたタウの4Rアイソフォームが主に神経突起内に蓄積している。

AD、PART病理、Lewy病理の合併もみられる。

臨床症候：多くは健忘症状で高齢発症し易怒性や性格変化などの精神症状を伴い緩徐進行性の臨床経過を示す³²⁾。記憶以外の認知機能は比較的保たれる。高齢発症の統合失調症や妄想性障害にAGDが関連

している可能性が指摘されている³³⁾。

検査所見：CT/MRIでは、内側側頭葉萎縮がみられるが、萎縮が前方に優位であり、左右非対称の所見が約半数にみられる^{23,30,31)}。脳血流SPECTや糖代謝PETでは、側頭葉内側前方優位に左右非対称性の低下がみられる³¹⁾。アミロイドイメージングは陰性である。脳脊髄液マーカーのAβ₄₂とp-tauについては、Aβ₄₂は正常で、p-tauも明らかな異常は報告されていない。嗜銀顆粒のタウイメージングは今後の課題である。

診断：①高齢発症、②記憶障害が主体で遂行機能が比較的保たれ進行は緩徐、③易怒性、頑固、自発性低下などの前頭側頭型認知症と類似の症状を示すが、前頭側頭型認知症より軽度、④画像上、左右差を示す、迂回回を含む側頭葉内側前方の萎縮、代謝・血流低下、⑤脳脊髄液バイオマーカー、アミロイドPETは原則として正常、などの特徴に注目して診断する。**治療・予後：**根本的治療はなく、AD症状改善薬の有効性のエビデンスはない。ADと較べて進行は緩徐である。

4) 辺縁系優位型年齢関連 TDP-43 脳症 (LATE)

TDP-43が主に辺縁系に蓄積するLATE神経病理変化 (LATE-NC) は、TDP-43蓄積を伴う前頭側頭葉変性症 (FTLD-TDP) とは病変分布が異なり、高齢者の記憶障害と関連する^{34,35)}。LATE-NCはしばしば海馬硬化 (HS) を伴い、80歳以上の剖検脳の20%以上にみられる³⁴⁾。LATE-NCはAD神経病理変化 (AD-NC) やLewy小体病理や細動脈硬化を合併しやすい³⁶⁻³⁸⁾。LATE-NC例はAD-NC例よりも進行が緩徐であること、LATE-NCでHSを有する例はHSがない例に較べて健忘や失見当識が高度であることなどが報告されている³⁹⁻⁴¹⁾。

3. ヒトにおけるプリオン病及び類縁疾患の伝播：異常タンパク質の伝播において臨床病理学的表現型はどのように決定されるのか？

1) プリオン及びプリオン様タンパク質の伝播

近年、AD、Parkinson病 (PD) /Lewy小体型認知症 (DLB)、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患にみられるAβ、タウ、αシヌクレイン、ポリグルタミン、TDP-43など蓄積タンパク質は、プリオン病における異常プリオンタンパク質 (PrP^{Sc}) と同様のメカニズムで伝播すると考えられるようになった。

それらのミスフォールドしたタンパク質よりなる凝集体は、試験管内でシーズ (seeds) として作用し

正常型タンパク質を異常型に変換し凝集させること (seeding)、さらには、実験動物の脳に接種すると脳内に伝播し広がっていくこと⁴²⁾が報告されるなど、実験的には、分子レベルから個体間に至るまで伝播が起こることが確立している⁴³⁾。ヒトにおいても、ADやPDで見られる神経系内における病変の進展過程は、A β 、タウ、 α シヌクレインなどの個体内での伝播に合致していると考えられている⁴³⁾。さらに、ヒトにおいて、これらの異常タンパク質蓄積病変やそれに伴うADやPDなどの神経変性疾患がプリオン病と同様に個体間を伝播しているかどうかが問題になっている。

2) ヒトにおけるプリオン病の個体間伝播

わが国におけるプリオン病サーベイランス委員会による調査(1999年4月～2022年2月)では、プリオン病と判定された4,321例中、孤発性(特発性)Creutzfeldt-Jakob病(CJD)が76.1%、遺伝性が21.3%、獲得性が2.2%を占めていた。獲得性プリオン病94例は、1例の変異型CJD⁴⁴⁾を除き全例が硬膜移植後CJD(dCJD)であった。dCJDは以前の調査で判明した例を合計すると156例で、全世界のdCJDの2/3近くを日本の例が占める。一方、ヒト下垂体由来成長ホルモンの筋注による医原性CJDは、フランス、英国、米国から多く報告され、わが国からの報告は

ない。

わが国のdCJD患者で使用された硬膜は、製品名が判明している例では全例がLyodura®(B. Braun, Germany)であり、硬膜移植を受けた暦年は1975～1993年に分布し、1980年代半ばにピークがあり、Lyodura®の消毒法が変わった1987年以降は急減している。移植時は1～70(平均42)歳で、移植の原因となった疾患は脳腫瘍、脳出血、片側顔面けいれん、三叉神経痛などであった。dCJD発症年は1985～2020年(ピークは1995年)で、発症年齢は15～81(平均56)歳に分布していた。硬膜移植からdCJD発症までの潜伏期間は1～33(平均13.5)年であった。

dCJDには古典型CJDの病像を示す非ブランク型と、失調症状等で発症し比較的緩徐な進行を示すブランク型があり、非ブランク型が約2/3、ブランク型が約1/3を占める(図3)⁴⁵⁾。非ブランク型は古典的なCJD典型例と同一の臨床病理像を呈する。一方、ブランク型は非典型的な臨床病理像を呈し、比較的緩徐に進行する神経症状(多くは運動失調)を示し、発症1年以内には脳波上周期性同期性放電を認めず、脳にはPrP斑を認める。その後の研究により、ブランク型はV2プリオン株に汚染された硬膜が、PrP遺伝子コドン129多型がメチオニンのホモ接合体のヒトへ伝播したことにより生じたことが明らかにされ

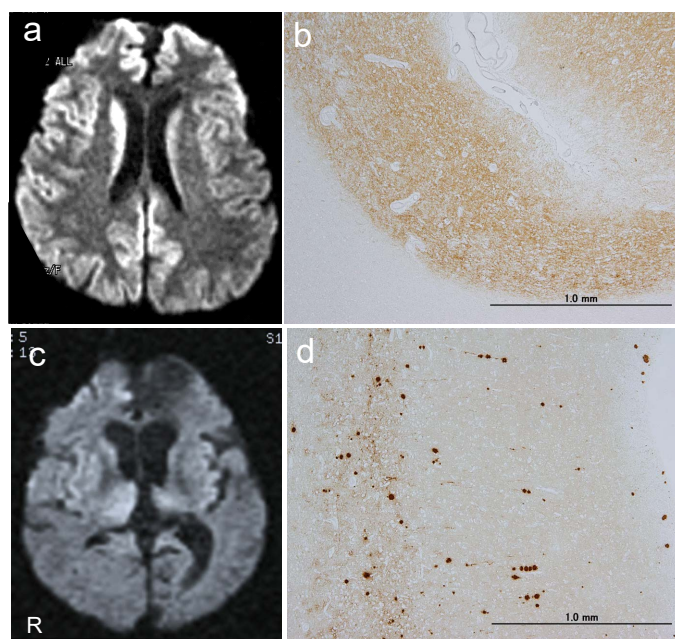


図3 硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病(CJD)の非ブランク型(a,b)とブランク型(c,d)の典型例。非ブランク型はMRI拡散強調画像で大脳皮質及び基底核に広範囲な高信号を示し(a)、大脳皮質にシナプス型の顆粒状プリオンタンパク質(PrP)沈着を認める(b)(前頭葉皮質、PrP免疫染色、原倍率x40)。ブランク型はMRI拡散強調画像で両側視床に高信号を示し(c)、大脳皮質にPrP斑を認め第5及び6層にシナプス型の顆粒状PrP沈着を伴う(d)(前頭葉皮質、PrP免疫染色、原倍率x40)(Yamada M, et al. *Neuropathology* 29:609-618, 2009⁴⁵⁾より引用改変)

た⁴⁶⁾。このことは外来性の異常タンパク質の特性と宿主のもつタンパク質の特性の相互作用により臨床病理学的表現型が決定されていることを示している。さらに、こうした臨床的表現型の特徴の解析から、従来“孤発性”CJDとされていた症例の中にdCJDプラーク型と同様に伝播が推定される例があることが筆者らにより報告された^{47,48)}。

3) ヒトにおけるプリオン様タンパク質の個体間伝播

ヒト屍体由来の硬膜移植例および下垂体製剤使用例においてプリオンばかりでなくA β も伝播している可能性が示された^{49,50)}。筆者らが、わが国のdCJD例の脳A β 沈着について年齢をマッチさせた孤発性CJD群と比較したところ、dCJDでは血管へのA β 沈着であるCAAと脳軟膜下A β 沈着が有意に高度であり、それらは潜伏期間（硬膜移植から死亡まで）と相関していた⁵⁰⁾。CAAなどのA β 沈着は高齢者ではしばしばみられるため、年齢55歳未満でA β 沈着を認めたdCJD例について硬膜移植から死亡までの潜伏期間をみると11～25年に分布しており、10年以下の例はなかった（図4A）。

CAAは高齢者やAD患者でみられる疾患であり、脳葉型脳出血などの脳血管障害の原因となり認知症にも寄与する。稀な遺伝性CAAを除けば55歳未満でCAA関連脳出血を発症することはほとんどないと考えられてきた。しかし、最近、55歳未満で非遺伝性CAA関連脳出血を発症した例が筆者らを含む複数のグループによって報告されている⁵¹⁻⁵³⁾。興味

深いことには、55歳未満発症の24例中22例において幼小児期に脳疾患（主に外傷性脳損傷）/脳神経外科手術/屍体由来硬膜使用の病歴があり、手術からCAA関連脳出血までの期間は25-47（平均34）年であった（図4B）。A β シーズで汚染された硬膜あるいは手術器具によりA β 病理が伝播してCAAを生じCAA関連脳出血が起こった可能性がある。

これらのデータをまとめると、おそらく、A β シーズで汚染された硬膜の移植等により、約10年以上の潜伏期間を経てCAAを中心とするA β 病理が生じ、約25年以上の潜伏期間を経てCAA関連脳出血などの臨床症状を発症することが推測される（獲得性CAA⁵⁴⁾）（図4）。さらに長期の潜伏期間を経てAD発症にも関与するかは今後の課題である。

4) 外因性のA β シーズはCAAとして伝播しやすいのか？

異なったA β 病理〔①AD群、②CAA群、③AD+CAA群、④A β 沈着に乏しい（less A β ）群〕を有するヒト脳のホモジネートをADマウスモデルへ脳内接種する実験を行った⁵⁵⁾。病理学的にはA β 沈着に極めて乏しいless A β 群においても、他の3群に匹敵する量のA β オリゴマーが含まれていた。興味深いことには、ヒト脳ホモジネートを接種されたマウスの全群において主な病理学的特徴としてCAAを呈した。本実験の結果は、たとえA β 病理に乏しい脳サンプルでもオリゴマーがseeding効果を有しA β 伝播を引き起こすこと、ヒト脳のA β 病理の違いに関わらず、

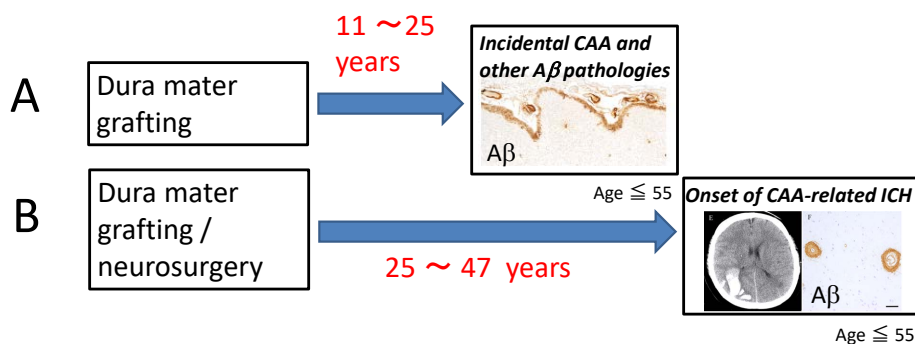


図4 ヒト屍体由来硬膜移植/脳外科手術後、アミロイド β タンパク質（A β ）病理の出現（A）および脳アミロイドアンギオパチー（CAA）関連脳内出血（CAA-related ICH）の発症（B）に要する期間。

- A：55歳以下で死亡し剖検にてA β 病理（CAA、軟膜下A β 沈着ほか）が証明された硬膜移植後Creutzfeldt-Jacob病（CJD）例（ $n=11$ ）における硬膜移植から死亡までの期間：11から25年に分布。（Frontzek K, et al. Swiss Med Wkly 2016; Hamaguchi T, et al. Acta Neuropathol 2016; Cali I, et al. Acta Neuropathol Commun 2018）
- B：幼小児期に硬膜移植/脳外科手術を受け55歳以下で非遺伝性CAA-related ICHを発症した例（ $n=20$ ）における硬膜移植/脳外科手術からCAA-related ICHまでの期間：25年から47年に分布。（Purrucker JC, et al. Amyloid 2013; Nakayama Y, et al. Acta Neurochir 2017; Hervé D, et al. Acta Neuropathol 2018; Jaunmuktane Z, et al. Acta Neuropathol 2018; Banerjee G, et al. Ann Neurol 2019; Hamaguchi T, et al. J Neurol Sci 2019; Giaccone G, et al. Acta Neuropathol Commun 2019; Yoshiki K, et al. Acta Neurochirurgica 2021; Michael S L, et al. Cerebrovasc Dis 2021; Raposo N, et al. JNNP 2020; Tachiyama K, et al. Interdiscipl Neurosurg 2020; Caroppo P, et al. Amyloid 2021; Yamada M, unpublished data）

接種されると脳実質よりも脳血管に沈着を起こしやすいことを示している。この実験結果は、ヒトにおける医原性伝播はCAAという表現型をとりやすいという観察結果と合致している。

脳外科手術器具等によるAβの医原性伝播を防ぐために、Aβシーズの不活性化法を確立することが急務である。筆者らは、高速原子間力顕微鏡を併用した*in vitro* Aβ凝集系を用いAβ凝集体のseeding効果を不活化するオートクレーブ処理の条件を明らかにした⁵⁶⁾。今後、*in vivo*の実験系を用いてAβ凝集体の不活性化法を確立していく必要がある。

4. 結語

1) SNAPの臨床病理学

- ① SNAPの背景病理（原因疾患）にはPART病理（SD-NFT）、AGD病理（嗜銀顆粒性認知症）、加齢に伴うTDP-43タンパク異常症（LATE）などがある。高齢者では認知症疾患の共存がしばしばみられる。
 - ② SNAPの背景病理（原因疾患）の確実度が高い臨床診断法は確立しておらず、画像検査や体液マーカー検査の発展が期待される。
- ##### 2) ヒトにおけるプリオン病及び類縁疾患の伝播
- ① ヒトプリオン病の臨床病理学的表現型は宿主のPrP遺伝子型と伝播するプリオン株の交互作用によって決定される。
 - ② 硬膜移植/脳外科手術等の医原性原因により、プリオンばかりでなくAβの個体間伝播が生じ、長期間経過後、CAA関連脳出血を発症することが示唆される。

文献

- 1) 山田正仁：アルツハイマー病診断におけるSNAPとその背景疾患。BRAIN and NERVE, 70:59-71, 2018
- 2) Yamada M, Itoh Y, Otomo E, et al.: Dementia of the Alzheimer type (DAT) and related dementias in the elderly: DAT subgroups and "senile dementia of the neurofibrillary tangle (NFT) type". Neuropathology 16:89-98, 1996
- 3) Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, et al.: Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 80:366-370, 2009.
- 4) Honda H, Sasaki K, Hamasaki H, et al.: Trends in autopsy-verified dementia prevalence over 29 years of the Hisayama study. Neuropathology 36:383-387, 2016
- 5) Yamada M, Itoh Y, Sodeyama N, et al.: Senile dementia of the neurofibrillary tangle type: a comparison with Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 12:117-126, 2001.
- 6) Shi Y, Murzin AG, Falcon B, et al.: Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease with PET ligand APN-1607. Acta Neuropathol 141:697-708, 2021
- 7) Shi Y, Zhang W, Yang Y, et al.: Structure-based classification of tauopathies. Nature 598:359-363, 2021
- 8) Yamada M, Itoh Y, Sodeyama N, et al.: Aging of the human limbic system: observations of the centenarian brains and analyses of genetic risk factors for the senile changes. Neuropathology 18:228-234, 1998
- 9) Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, et al.: Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. Acta Neuropathol 128:755-766, 2014
- 10) Robinson AC, Davidson YS, Roncaroli F, et al.: Influence of APOE genotype in primary age-related tauopathy. Acta Neuropathol Commun, 8:215, 2020
- 11) Josephs KA, Murray ME, Tosakulwong N, et al.: Tau aggregation influences cognition and hippocampal atrophy in the absence of beta-amyloid: a clinico-imaging-pathological study of primary age-related tauopathy (PART). Acta Neuropathol 133:705-715, 2017
- 12) Josephs KA, Murray ME, Tosakulwong N, et al.: Brain atrophy in primary age-related tauopathy is linked to transactive response DNA-binding protein of 43 kDa. Alzheimers Dement 15:799-806, 2019
- 13) Josephs KA, Martin PR, Weigand SD, et al.: Protein contributions to brain atrophy acceleration in Alzheimer's disease and primary age-related tauopathy. Brain 143:3463-3476, 2020
- 14) Iida MA, Farrell K, Walker JM, et al.: Predictors of cognitive impairment in primary age-related tauopathy: an autopsy study. Acta Neuropathol Commun 9:134, 2021
- 15) Smirnov DS, Salmon DP, Galasko D, et al.: TDP-43 pathology exacerbates cognitive decline in primary age-related tauopathy. Ann Neurol, 2022 Jun 13,

- doi: 10.1002/ana.26438. Online ahead of print, 2022
- 16) Nelson PT, Brayne C, Flanagan ME, et al.: Frequency of LATE neuropathologic change across the spectrum of Alzheimer's disease neuropathology: combined data from 13 community-based or population-based autopsy cohorts. *Acta Neuropathol* 144:27-44, 2022
- 17) Montine TJ, Corrada MM, Kawas C, et al.: Association of cognition and dementia with neuropathologic changes of Alzheimer disease and other conditions in the oldest-old. *Neurology*, 2022 Jun 15, doi: 10.1212/WNL.0000000000200832. Online ahead of print, 2022
- 18) Besser LM, Crary JF, Mock C, et al.: Comparison of symptomatic and asymptomatic persons with primary age-related tauopathy. *Neurology* 89:1707-1715, 2017
- 19) Jefferson-George KS, Wolk DA, Lee EB, et al.: Cognitive decline associated with pathological burden in primary age-related tauopathy. *Alzheimers Dement* 13:1048-1053, 2017
- 20) Bell WR, An Y, Kageyama Y, et al.: Neuropathologic, genetic, and longitudinal cognitive profiles in primary age-related tauopathy (PART) and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 15:8-16, 2019
- 21) Besser LM, Mock C, Teylan MA, et al.: Differences in cognitive impairment in primary age-related tauopathy versus Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 78:219-228, 2019
- 22) Teylan M, Mock C, Gauthreaux K, et al.: Cognitive trajectory in mild cognitive impairment due to primary age-related tauopathy. *Brain*, 143:611-621, 2020
- 23) Sakurai K, Tokumaru AM, Ikeda T, et al.: Characteristic asymmetric limbic and anterior temporal atrophy in demented patients with pathologically confirmed argyrophilic grain disease. *Neuroradiology* 61:1239-1249, 2019.
- 24) Lowe VJ, Lundt ES, Albertson SM, et al.: Tau-positron emission tomography correlates with neuropathology findings. *Alzheimers Dement* 16:561-571, 2020
- 25) Wennström M, Janelidze S, Nilsson KPR, Netherlands Brain Bank, et al.: Cellular localization of p-tau217 in brain and its association with p-tau217 plasma levels. *Acta Neuropathol Commun* 10:3, 2022
- 26) Yamada M: Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia): neuropathological criteria and clinical guidelines for diagnosis. *Neuropathology* 23:311-317, 2003
- 27) Braak H, Braak E: Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett* 76: 124-127, 1987
- 28) Braak H, Braak E: Cortical and subcortical argyrophilic grains characterize a disease associated with adult onset dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 15: 13-26, 1989
- 29) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al.: Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 63: 911-918, 2004
- 30) Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, et al.: Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 789-796, 2002
- 31) Adachi T, Saito Y, Hatsuta H, et al.: Neuropathological asymmetry in argyrophilic grain disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 69: 737-744, 2010
- 32) Jicha GA, Petersen RC, Knopman DS, et al.: Argyrophilic grain disease in demented subjects presenting initially with amnesic mild cognitive impairment. *J Neuropathol Exp Neurol* 65: 602-609, 2006
- 33) Nagao S, Yokota O, Ikeda C, et al.: Argyrophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 264: 317-331, 2014
- 34) Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, et al.: Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain* 142: 1503-1527, 2019
- 35) Robinson JL, Porta S, Garrett FG, et al.: Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy differs from frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 143:2844-2857, 2020
- 36) Katsumata Y, Abner EL, Karanth S, et al.: Distinct clinicopathologic clusters of persons with TDP-43

- proteinopathy. *Acta Neuropathol* 140:659-674, 2020
- 37) Besser LM, Teylan MA, Nelson PT, et al.: Limbic predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): clinical and neuropathological associations. *J Neuropathol Exp Neurol* 79:305-313, 2020
 - 38) Uemura MT, Robinson JL, Cousins KAQ, et al.: Distinct characteristics of limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy in Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 143:15-31, 2022.
 - 39) Bejanin A, Murray ME, Martin P, et al.: Antemortem volume loss mirrors TDP-43 staging in older adults with non-frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 142:3621-3635, 2019
 - 40) Kapasi A, Yu L, Boyle PA, et al.: Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy, ADNC pathology, and cognitive decline in aging. *Neurology* 95:e1951-e1962, 2020
 - 41) Gauthreaux KM, Teylan MA, Katsumata Y, et al.: Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy: medical and pathologic factors associated with comorbid hippocampal sclerosis. *Neurology* 2022 (published online, Feb 4, 2022) (DOI:10.1212/WNL.0000000000200001)
 - 42) Hamaguchi T, Eisele YS, Varvel NH, et al.: The presence of A β seeds, and not age per se, is critical to the initiation of A β deposition in the brain. *Acta Neuropathol* 123:31-37, 2012
 - 43) Jucker M, Walker LC: Propagation and spread of pathogenic protein assemblies in neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci* 21:1341-1349, 2018
 - 44) Yamada M, vCJD Working Group: The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 367:874, 2006
 - 45) Yamada M, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, et al.: Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: clinicopathological and molecular characterization of the two distinct subtypes. *Neuropathology* 29:609-618, 2009
 - 46) Kobayashi A, Asano M, Mohri S, et al.: Cross-sequence transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease creates a new prion strain. *J Biol Chem* 282:30022-30028, 2007
 - 47) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, et al.: Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol* 89:3939-3346, 2015
 - 48) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, et al.: Characterization of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potential iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* 1140-1146, 2020
 - 49) Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, et al.: Evidence for human transmission of amyloid- β pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature* 525:247-250, 2015
 - 50) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, et al.: Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 132:313-315, 2016
 - 51) Jaunmuktane Z, Quaegebeur A, Taipa R, et al.: Evidence of amyloid- β cerebral amyloid angiopathy transmission through neurosurgery. *Acta Neuropathol* 135:671-679, 2018
 - 52) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, et al.: Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci* 399:3-5, 2019
 - 53) Banerjee G, Adams ME, Jaunmuktane Z, et al.: Early onset cerebral amyloid angiopathy following childhood exposure to cadaveric dura. *Ann Neurol* 85:284-290, 2019
 - 54) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K: Acquired cerebral amyloid angiopathy: An emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci* 168:85-95, 2019
 - 55) Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, et al.: Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information. *Acta Neuropathol Commun* 9:151, 2021
 - 56) Nakano H, Hamaguchi T, Ikeda T, et al.: Inactivation of seeding activity of amyloid β -protein aggregates in vitro. *J Neurochem* 160:499-516, 2022

この論文は、2022年7月23日（土）第35回老年期認知症研究会で発表された内容です。