

ヒト老化脳における neuropil threads

—Gallyas 染色法を用いた海馬の検討—

東京医科大学老年病学教室 (指導: 高崎優主任教授)

宇野雅宣

【要旨】 83例 (40歳代~100歳代) の非痴呆老化脳の花馬を用いて Gallyas 染色法を施行し、アルツハイマー神経線維変化 (neurofibrillary tangle: 以下 NFT), 神経突起老人斑、そして特に neuropil threads (以下 NT) を半定量的に計測した。NT は 60 歳頃より出現し、85 歳以上では全例に認められた。加齢とともに出現してくる傾向を示し、NFT、老人斑と同様、生理的の老化脳の特徴のひとつであると考えられた。出現部位では花馬の CA1 領域に最も多く、アルツハイマー病脳における分布に類似していた。また、NT の出現頻度は NFT の出現頻度と極めて強い相関を示したが、NFT が認められない部位にも NT が出現している部位を多数認めた。このことより、NT の出現は脳内における異常燐酸化 tau 蛋白の蓄積という一連の変化の中でも、初期変化のひとつであると考えられた。

緒言

加齢に伴う脳の生理的の老化における特徴的な神経病理学的構造物として、アルツハイマー神経原線維変化 (neurofibrillary tangle: 以下 NFT) と老人斑があげられる¹⁾。一方で、これらの異常構造物はアルツハイマー病 (Alzheimer's Disease: 以下 AD) の神経病理学的の所見を特徴づけることでも知られている。ただし、AD 脳と生理的の老化脳とでは、それらの分布と出現量に差があることが報告されている²⁾³⁾。老人斑の主要構成成分は β -amyloid 蛋白²⁾ であり、NFT は paired helical filament の束で構成されており³⁾⁴⁾、その構成成分として異常燐酸化された tau 蛋白が同定されている⁵⁾⁶⁾。

近年、AD 脳の花馬内に、NFT と近似した構成成分の糸屑状の構造物の出現が指摘され neuropil threads (以下 NT) と呼ばれている⁷⁾。AD 脳におけるこの NT の出現頻度と分布については既に報告⁸⁾があるが、生理的の老化に伴う NT の出現頻度と分布についての報告は少ない。NT と加齢の関係を検討することは、老年期痴呆との関連を含めて現時点では重要な課題と思われる。

本研究においては、異常変性神経突起のみを染色

するとされる Gallyas 染色法⁹⁾を用いて 40 歳代から 100 歳代の非痴呆老化脳の花馬を染色し、NFT、神経突起老人斑 (neuritic plaque: 以下 NP)、そして特に NT について花馬および鈎状回を部位別に半定量的に計測し、その分布や出現頻度を検討した。

材料と方法

東京医科大学第一病理学教室剖検例および東京都老人医療センター剖検例のうち、剖検時の年齢が 40 歳以上の脳を無作為に連続的に選びだし、そのうち臨床病歴上痴呆があるもの、肉眼的に花馬に病変の認められるものを除外した。

剖検年齢が 40 歳代から 100 歳代までの 83 例 (男性 42 例、女性 41 例、最年少 42 歳、最高齢 106 歳) を対象とし、A 群から F 群まで 6 群に分類した (表 1)。

1) 検索部位 (図 1)

ホルマリン固定された剖検脳において、外側膝状体を通る前額断スライスの、花馬、鈎状回、花馬傍回を含む部分を切り出した後パラフィン包埋し、6 μ m の切片を作製した。花馬を CA1 領域 (以下 CA1)、CA2 領域 (CA2)、CA3 領域 (CA3)、CA4 領域 (CA4) の 4 部位にわけ、鈎状回 (subiculum:

1995 年 3 月 6 日受付、1995 年 3 月 13 日受理

キーワード: ニューロピル・スレッズ、ガリアス染色、アルツハイマー神経原線維変化、老化、花馬。

(別刷請求先: 〒160 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学老年病学教室 宇野雅宣)

表 1 対象および分類

年齢(歳)	男性	女性	計	群
55 未満	7	2	9	A
55~64	8	4	12	B
65~74	7	4	11	C
75~84	8	10	18	D
85~94	9	12	21	E
95 以上~	3	9	12	F
計	42	41	83	

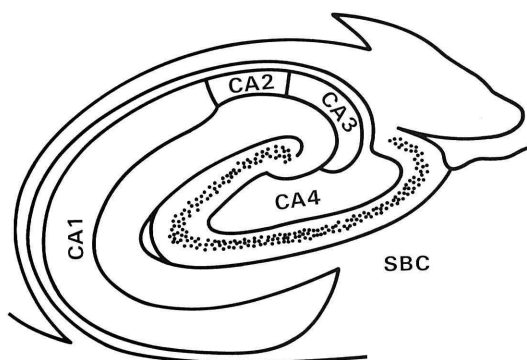


図 1 海馬, 鉤状回の略図
CA1: CA1 領域 CA2: CA2 領域 CA3: CA3 領域
CA4: CA4 領域 SBC: subiculum

以下 SBC) とともにそれぞれを以下の方法で検索した。

2) Gallyas 染色法

嗜銀染色法である Gallyas 染色法を簡略化した Braak らの変法⁷⁾¹⁰⁾を用いた。そして, 本法を用いて AD 脳を染色し, NFT, NT, NP それぞれの染色性を確認した (図 2)。

3) NFT, NT, NP の組織学的検索

A 群から F 群までの脳を用いて Gallyas 染色法を施行し, 図 2 で示したそれぞれを光学顕微鏡下で検索した。

4) NFT, NT, NP の半定量的計測

CA1, CA2, CA3, CA4, SBC の NFT, NT, NP 数を 40 倍 (4×10) 視野下で数視野以上について観察し, 1 視野あたりの出現頻度として半定量的に計測し, それぞれを表 2 に示すように grade 分類した。

5) 統計学的処理

(a) NT の出現頻度と加齢との関係

CA1 における NT の grade 数と各年齢群との相

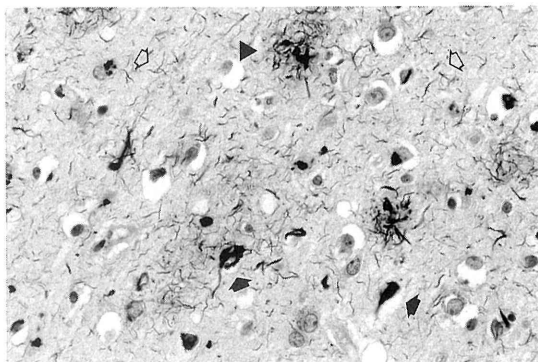


図 2 アルツハイマー病大脳皮質 (×100)
Gallyas 染色により neuropil threads (⇨),
neurofibrillary tangle (→), neuritic plaque (▶) は鮮明に染色された

表 2 NFT, NP, NT の出現頻度による grade 分類
NFT 数および NP 数

grade	NFT 数
4	50 以上
3	20~49
2	10~19
1	1~9
0	0

grade	NP 数
6	1000 以上
5	500~999
4	100~499
3	50~99
2	10~49
1	1~9
0	0

関を分散分析にて検定した。

(b) NT の出現頻度と NFT の出現頻度との関係
全領域 (CA1+CA2+CA3+CA4+SBC) における NT の grade 数と NFT の grade 数を Spearman の順位相関にて検定した。

なお, 前述の (a) (b) の検定は Stat View を使用した。

(略語)

NT: neuropil threads, NFT: neurofibrillary tangle, NP: neuritic plaque, SP: senile plaque, AD: Alzheimer's Disease, CA1: 海馬の CA1 領域, CA2: CA2 領域, CA3: CA3 領域, CA4: CA4 領域, SBC: subiculum

結 果

1. NFT, NT, NP の組織学的所見

生理的老化脳においても加齢につれて, NFT, NT, NP を認めた。各群の CA1 における代表例を呈示する (図 3)。

2. NFT, NT, NP の部位別による出現頻度

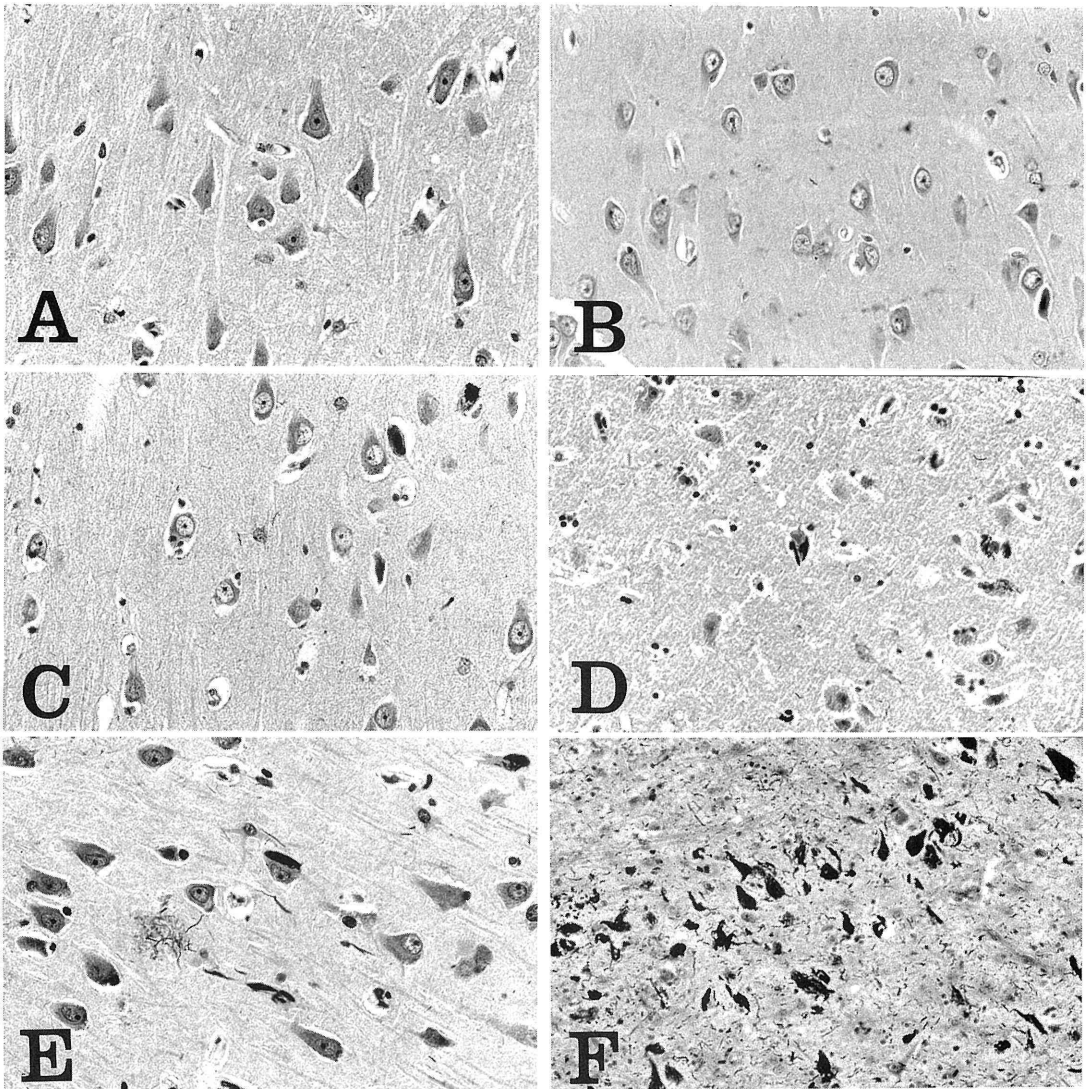


図 3 各群の代表例 (CA1 領域, Gallyas 染色)
 A: A 群 42 歳男性例 (×100) NT, NFT, NP は認められない
 B: B 群 60 歳女性例 (×80) 中央に NT を 1 個認める
 C: C 群 66 歳男性例 (×100) NT を数個認める
 D: D 群 83 歳男性例 (×100) 数個の NFT と NT を認める
 E: E 群 88 歳女性例 (×100) NFT, NT, NP を認める
 F: F 群 104 歳男性例 (×50) NFT, NT, NP を多数認める

(a) NFT (表 3)

海馬および SBC のどの部位においても、加齢につれて NFT 数は増加し、C 群よりその傾向が認められた。特に CA1 においては加齢につれて急速に増加し、C 群より認められ、D 群では半数以上に、F 群においては全例に認められた。

(b) NT (表 4)

NFT 同様、海馬および SBC のどの部位においても、加齢につれて NT 数は増加し、B 群よりその傾向が認め始められ、特に CA1 において顕著であった。CA1 における NT は、B 群から出現し(最年少出現は 60 歳女性例)、C 群では半数以上に認められ、

表 3 NFT の部位別出現頻度

CA 4

grade 4						
3						
2					1	
1			2	2	11	10
0	9	12	9	16	9	2
年齢群	A	B	C	D	E	F

CA 3

grade 4						
3						
2						
1				2	11	10
0	9	12	10	16	10	2
年齢群	A	B	C	D	E	F

CA 2

grade 4						1
3					1	1
2				3	4	2
1			3	7	12	7
0	9	12	7	8	4	1
年齢群	A	B	C	D	E	F

CA 1

grade 4				1	4	4
3			1		4	3
2				3	4	3
1			1	9	7	2
0	9	12	8	4	2	
年齢群	A	B	C	D	E	F

SBC

grade 4					3	
3				1	2	2
2				1	2	2
1			3	7	8	8
0	9	12	7	8	6	
年齢群	A	B	C	D	E	F

横軸：年齢群 縦軸：NFT の grade 数

E 群および F 群 (85 歳以上例) では、全例に認められた。

(c) NP (表 5)

どの部位においても加齢とともに (C 群より) 増加する傾向をみせたが、出現数は少なかった。出現部位では、CA1 に比較的多く出現する傾向を認めた。また、CA3 においては、1 例も認められなかった。

3. NT の出現頻度と NFT の出現頻度との関係

NFT の出現頻度増加に伴い NT の出現頻度も増加した (表 6)。さらには表 6 右に示すように、全部位における検討では、NFT が全く出現していない部位 (NFT grade 0) に NT が出現している部位 (NT grade 1 以上) を多数認めた。

この結果から NFT が出現していないにもかかわらず NT が出現している症例があるかどうかを再検討したところ、全 83 例中のうちで 60 歳女性例、70 歳女性例、71 歳男性例、73 歳女性例、75 歳男性例、76 歳女性例、80 歳男性例の計 7 例が、海馬のどの部位においても NFT が認められなかったにもか

かわらず、NT の出現を認めた。

4. 統計学的処理

(a) NT と加齢

CA1 における NT の出現と加齢とのあいだには、分散分析にて極めて強い相関 (p 値 < 0.0001) が示された (表 7 上)。

(b) NT と NFT

NT の出現と NFT と出現との関係は、Spearman の順位相関にて極めて強い相関 (同順位調整 p 値 < 0.0001) が示された (表 7 下)。

考 察

生理的老化脳には後述する神経病理学的所見の出現に個人差がある。しかし、多数例で統計的に処理するとほぼ加齢と正の相関のある神経病理学的所見がある。正の相関をするものに、肉眼的な脳の萎縮、神経細胞の萎縮・消失、そして NFT、老人斑 (senile plaque: 以下 SP)、顆粒空胞変性などがある¹¹⁾。さらには神経細胞リポフスチン貯留、大脳皮質第 2 層海

表 4 NT の部位別出現頻度

CA 4

grade 6						
5					1	
4				1	2	
3					1	3
2			2	3	7	6
1			1	5	6	2
0	9	12	7	9	4	1
年齢群	A	B	C	D	E	F

CA 3

grade 6						
5						
4					1	1
3				1	1	1
2			1	3	9	5
1		1	2	5	5	5
0	9	11	7	9	5	
年齢群	A	B	C	D	E	F

CA 2

grade 6						
5					4	
4				2	3	5
3			1	1	4	6
2			1	6	3	1
1		1	2	4	3	
0	9	11	6	5	4	
年齢群	A	B	C	D	E	F

CA 1

grade 6					2	1
5				2	5	6
4			1	3	6	3
3			1	1	3	2
2			1	6	2	
1		1	4	2	3	
0	9	11	3	3		
年齢群	A	B	C	D	E	F

SBC

grade 6					3	2
5				3	4	5
4			2	2	7	3
3			2	2	3	
2				3	1	2
1		1	1	6	3	
0	9	11	5	1		
年齢群	A	B	C	D	E	F

横軸：年齢群 縦軸：NT の grade 数

綿状態、平野小体、類球体、マリネスコ小体なども加齢とともに増加する。

AD の特徴的神経病理学的所見としてよく知られている NFT と SP の構成成分は、前者が tau 蛋白およびユビキチン¹²⁾が、後者が β -amyloid であると報告されている²⁾。そして、tau 蛋白が NFT と SP 神経突起以外にも neuropil 内に存在することが明らかとなり、curly fibers¹³⁾あるいは NT として注目されている。

1971 年に Gallyas⁹⁾ が NFT を染める新しい染色法(Gallyas 染色法)を報告した際にも NT が染色されていたはずだが、この時点では NT の存在が何を意味するのかわかっていなかった。井原¹³⁾が抗

tau 蛋白抗体を用いた免疫染色法により neuropil 内に染め出される糸屑様構造物を curly fibers と呼び、AD 脳に特徴的な構造物の可能性があったが、生理的老化脳にも出現してくることがわかった。

今回の検討では、NT の出現は B 群 (55 歳~64 歳) より認められ、その出現頻度は明らかに加齢とともに増加する傾向を示した(表 4)。それは、NFT の増加と極めて相関しており(表 6)、異常磷酸化 tau 蛋白の蓄積という一連の変化¹⁴⁾であると思われた。特に、85 歳以上の脳では全例に出現しており、NFT、SP 同様生理的老化脳の特徴の一つであると考えられた。

そこで問題となるのが NFT、SP と同様に痴呆と

表 5 NP の部位別出現頻度

CA 4

grade 4						
3						
2						
1					1	1
0	9	12	10	18	20	11
年齢群	A	B	C	D	E	F

CA 3

grade 4						
3						
2						
1						
0	9	12	10	18	21	12
年齢群	A	B	C	D	E	F

CA 2

grade 4						
3						
2						
1				1	1	2
0	9	12	10	17	20	10
年齢群	A	B	C	D	E	F

CA 1

grade 4						
3						
2					1	
1			1	2	5	4
0	9	12	8	15	15	8
年齢群	A	B	C	D	E	F

SBC

grade 4						
3						
2						
1				1	5	1
0	9	12	10	16	16	11
年齢群	A	B	C	D	E	F

横軸：年齢群 縦軸：NP の grade 数

表 6 NT の出現頻度と NFT の出現頻度との関係

NT

grade 6				1	2
5			3	4	6
4		3	6	2	1
3		6	1	1	
2	1	8			
1	8	2			
0	26				
NFT grade	0	1	2	3	4

(左) CA1 領域

NT

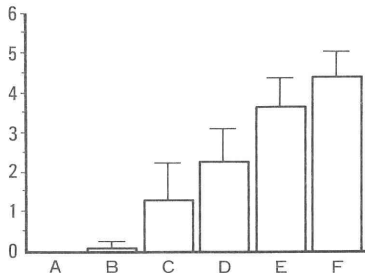
grade 6				3	4
5		7	9	7	7
4	1	22	13	4	2
3	3	28	2	1	
2	14	47	1		
1	47	16			
0	168	1			
NFT grade	0	1	2	3	4

(右) 全領域 (CA 1+CA 2+CA 3+CA 4+SBC)

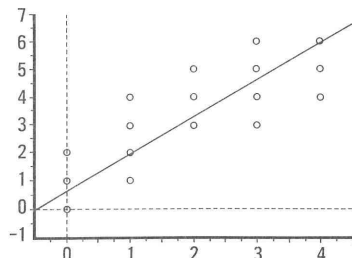
の関係である。神経細胞の消失、シナプスの消失、NFT の出現、SP の出現は痴呆に関与していると想定されている¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾が、NT の出現もまた痴呆と関わっている可能性がある。Delaere ら¹⁸⁾は、抗 tau 蛋白抗体に染色される neuropil の密度が痴呆の重症度に相関するとしており、これはすなわち、NT の密度 (出現頻度) を意味するものと考えられる。一方、

Masliah ら¹⁹⁾は、痴呆と NT の数は相関していなかったとしているが、前頭葉における検索のため検討の余地がある。井原¹³⁾は NT が樹状突起の異常な神経再生 (sprouting) であろうとしており、NT の出現は何らかの障害を示唆している所見と考えられる。そのため、多数の NT の出現は障害部位の多さを示し、NT の出現が痴呆にかかわっている可能性

表 7 (上) 各年齢群と NT の出現頻度との分散分布, (下) NT の出現頻度と NFT の出現頻度との S pearman の順位相関 (散布図)



横軸：各年齢群 縦軸：NT の grade 数
エラーバーは 95%信頼区間を示す。



横軸：NFT の grade 数 縦軸：NT の grade 数, $NT = 0.646 + 1.32 \text{ NFT}; R^2 = 0.815$

があると思われる。

本研究における老化脳の NT の出現部位は海馬の CA1 領域が極めて多く, NFT の出現部位と極めて相関しており, これは AD における NT および NFT の出現部位⁸⁾と類似していた。

さらに, 今回我々が検討した 83 例のうちでは, NT の最年少出現は 60 歳女性例であった。この症例の NT が老化に伴い出現したものか AD の初期変化として出現したものかどうかは定かではないが, 葛原ら²⁰⁾による AD 脳の特徴とされる側副溝を越えた新皮質に, この症例では NFT および NT は認められず, また, Braak and Braak²¹⁾により AD 脳の初期変化の出現部位と推測される内嗅領皮質にも NFT および NT の出現を認めなかった。このことから, 本症例は生理的老化に伴い NT が出現したものと判断した。

AD の pathogenesis を考えるうえで, 必ず論じられることの一つに SP, NFT, NT の出現順序があり, 現在では SP の出現が最初であろうとされる。本

研究における出現順序の検討は, amyloid が染色されない Gallyas 染色法という比較的抗 tau 蛋白抗体免疫染色に染色態度が類似する方法を用いているため, SP, すなわち amyloid の沈着時期を論ずることはできない。ただし, amyloid の周囲に変性神経突起を有する NP の検出には優れており, 表 3, 表 4, 表 5 を比較すると明らかに NP の出現が少なく遅い。このことは, SP 周囲の変性神経突起が amyloid 沈着に伴い二次的に出現する可能性を示唆する。さらには, 表 6 に示したように NT の出現頻度と NFT の出現頻度は相関するが, 次の点で注目される。それは, NT が出現しておらず NFT が出現していた部位は 169 部位中 1 部位と極めて少ないのに反し, NFT が出現していなくとも NT が出現していた部位が 233 部位中 65 部位 (27.9%) 認められたことである。このことより全 83 例を再検討したところ, NFT が海馬のどの部位にも出現していないにもかかわらず, 海馬のいずれかの部位に NT の出現を認めた症例が 7 例あった。NFT の出現を認めないにもかかわらず NT の出現を認めるということは, 隣接切片に NFT が存在する可能性があるとしても, NT の出現が異常燐酸化 tau 蛋白の蓄積という一連の変化の初期変化の一つであることを示唆しているものと思われる。

NT の研究は, その伸展の方向性²²⁾²³⁾, 由来²⁴⁾等多方面にわたり, AD における NT は神経細胞の樹状突起内に存在し, AD の主病変がここにあると考えられつつある²⁵⁾。NT のさらなる研究が AD さらには老化の解明に多大な貢献を与えるものと考えられる。

結 語

剖検年齢が 40 歳代から 100 歳代までの 83 例の非痴呆老化脳の海馬を用いて Gallyas 銀染色法を施行し, NFT, NP そして特に NT の検討をおこなった。

- (1) NFT, NP, NT は加齢とともに出現頻度が増えた。
- (2) NT は 60 歳頃より出現していた。
- (3) NT の出現は加齢と極めて強い相関を示した。
- (4) NT の出現頻度は NFT の出現頻度と極めて強い相関を示した。
- (5) NFT が出現していなくとも NT が出現している部位が多数あった。
- (6) NFT が出現していなくとも NT が出現して

いる症例があった。

(7) NFT, NTともに海馬のCA1領域にいちばん多く出現していた。

以上のことより, NTは生理的老化脳の特徴的神経病理学的所見のひとつであり, 脳内における異常燐酸化 tau 蛋白蓄積という一連の変化の中でも, 初期変化のひとつであることが示唆された。

謝辞

稿を終えるにあたり, 御指導, 御校閲賜りました恩師高崎優教授に深甚なる謝意を表すと共に, 本研究にあたり直接御指導を頂きました嶋田裕之第一病理学教授に深謝致します。また, 病理標本作製に関して御協力頂いた第一病理学教室各位に感謝致します。

さらに, 逸速く Gallyas 染色法を用いた neuropil threads 検討の重要性を指摘され, 本研究開始時に貴重な御助言を賜りました東京大学脳研究施設脳病理学部門 故朝長正徳教授に深謝いたすとともに心より御冥福をお祈りし本稿を謹んで献呈致します。

なお, 本研究の要旨の一部は, 第31回日本老年医学会総会(名古屋), 第34回日本老年医学会総会(金沢)において発表した。

文 献

- 1) Tomlinson BE, Blessed G, Roth M: Observations on the brains of non-demented old people. *J Neurol Sci* **7**: 331~356, 1968.
- 2) Glenner GG, Wong CW: Alzheimer's disease; Initial report of the purification and characterization of novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* **120**: 885~890, 1984.
- 3) Kidd M: Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's disease. *Nature* **197**: 192~193, 1963.
- 4) Ihara Y, Abraham C, Selkoe JD: Antibodies to paired helical filaments in Alzheimer's disease do not recognize normal brain proteins. *Nature* **304**: 727~730, 1983.
- 5) Nukina N, Ihara Y: One of the antigenic determinants of paired helical filaments is related to tau protein. *J Biochem* **99**: 1541~1544, 1986.
- 6) Ihara Y, Nukina N, Miura R, Ogawara M: Phosphorylated tau protein is integrated into paired helical filaments in Alzheimer's disease. *J Biochem* **99**: 1807~1810, 1986.
- 7) Braak H, Braak E, Grundke-Iqbal I, Iqbal K: Occurrence of neuropil threads in the senile human brain and Alzheimer's disease: A third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. *Neurosci Lett* **65**: 351~355, 1986.
- 8) Braak H and Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* **82**: 239~259, 1991.
- 9) Gallyas F: Silver staining of Alzheimer's neurofibrillary changes by means of physical development. *Acad Sci Hung* **19**: 1~8, 1971.
- 10) Braak H, Braak E, Ohm T, Bohl J: Silver impregnation of Alzheimer's neurofibrillary changes counterstained for basophilic material and lipofuscin pigment. *Stain Tech* **63**: 197~200, 1988.
- 11) 松下正明: 生理的老化脳の形態学. *神経進歩* **29**: 564~576, 1985.
- 12) Mori H, Kondo J, Ihara Y: Ubiquitin is a component of paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Science* **235**: 1641~1644, 1987.
- 13) Ihara Y: Massive somatodendritic sprouting of cortical neurons in Alzheimer's disease. *Brain Res* **459**: 138~144, 1988.
- 14) Lee VM-Y, Balin BJ, Otvos LJ, Trojanowski JQ: A major subunit of paired helical filaments and derivatized forms of normal tau. *Science* **251**: 675~678, 1991.
- 15) Wilcock GK, Esiri MM: Plaques, tangles and dementia. A quantitative study. *J Neurol Sci* **56**: 343~356, 1982.
- 16) 眞名信行: Neuropil threads と痴呆. *Dementia*: 872~877, 1994.
- 17) Hamos JE, DeGennaro LJ, Drachman DA: Synaptic loss in Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology* **39**: 355~361, 1989.
- 18) Delaere P, Duyckaerts C, Brion JP, Poulain V, Hauw JJ: Tau, paired helical filaments and amyloid in the neocortex: a morphometric study of 15 cases with graded intellectual status in aging and senile dementia of Alzheimer type. *Acta Neuropathol (Berl)* **77**: 645~653, 1989.
- 19) Masliah E, Ellisman M, Carragher B, Mallory M, Young S, Hansen L, DeTeresa R, Terry RD: Three-dimensional analysis of the relationship between synaptic pathology and neuropil threads in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* **51**: 404~414, 1992.
- 20) 葛原茂樹, 井原康夫, 豊倉康夫, 嶋田裕之: 生理的老化脳と痴呆脳におけるアルツハイマー神経原線維変化の頻度と分布—抗 tau 蛋白抗体を用いた免疫組織化学的研究—*脳神経* **41**: 465~470, 1989.
- 21) Braak H, Braak E: Neurofibrillary changes con-

- fined to the entorhinal region and an abundance of cortical amyloid in cases of presenile and senile dementia. *Acta Neuropathol* **80**: 479~486, 1990.
- 22) Duyckaerts C, Kawasaki H, Delaere P, Rainsard C, Hauw JJ: Fibre disorganization in the neocortex of patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Neuropatho Appl Neurobiol* **15**: 233~247, 1989.
- 23) 岩坪 威: アルツハイマー病脳, 老年者脳における neuropil threads および神経原線維変化の免疫細胞化学—共焦点レーザー走査蛍光顕微鏡による観察. *神経進歩* **36**: 511~523, 1992.
- 24) Yamaguchi H, Nakazato Y, Shoji M, Ihara Y, Hirai S: Ultrastructure of the neuropil threads in the Alzheimer brain: their dendritic origin and accumulation in the senile plaques. *Acta Neuropathol* **80**: 368~374, 1990.
- 25) Iwatsubo T, Hasegawa M, Esaki Y, Ihara Y: Lack of ubiquitin immunoreactives at both ends of neuropil threads: growth of neuropil threads. *Am J Pathol* **140**: 277~282, 1992.

A Semiquantitative Study on Neuropil Threads Demonstrated with Gallyas Silver Impregnation in the Brains of Non-Demented People

Masanori UNO

Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical College, Tokyo
(Director: Prof. Masaru TAKASAKI)

A semiquantitative study of neurofibrillary tangles (NFTs), neuritic plaques (NPs) and neuropil threads (NTs) at the medial temporal lobe including the hippocampus was carried out in brains of non-demented subjects. The subjects consisted of 83 cases without dementia, aged 40-100. NTs were present in some of the brains of 60 year-old subjects and in all brains with over 85-year-old subjects, suggesting that NTs are associated with aging of the brain as in the case of NFTs and senile plaques. NTs were mostly shown in the CA1 region of the hippocampus. The distribution was similar to that of AD in the brain. NTs were demonstrated even in the regions where NFTs were not found. These observations suggest that NTs are one of the first manifestation of the abnormal accumulations of phosphorylated tau proteins in the brain.

<Key words> Neuropil Threads, Gallyas Silver Impregnation, Neurofibrillary Tangles, Ageing, Hippocampus.
