

プ3と同様のC末バンドパターンを示した。これは、形態学的にAD/DLBのTDP-43陽性封入体がNCIとDNが混在するFTLD-Uタイプ3と類似していることと合致していた。またAD/DLBにおいて、TDP-43とタウあるいは α シヌクレインとの共存を調べたが、どちらの場合も共存する異常蓄積は低い頻度で観察されたのみであった。

なお当研究所において検索可能であったタウ陰性のFTLD31例のうち29例にリン酸化TDP-43の蓄積を認めた。TDP-43陰性FTLD-Uは、海外での報告ではもう少し頻度が高く、5%から20%の範囲で認められるとされている。すなわちTDP-43 proteinopathyではないFTLD-U(最も典型的にはCHMP2B変異を伴うFTLD)が少数ではあるが存在する。このようにFTLD-Uという病名には、明らかに病因・病理機序が異なる

複数の疾患が含まれており、この問題は2008年9月にロッテルダムで開催された国際会議(FTD2008)において取り上げられることになった。その結果、FTLDと診断された症例における病理診断については、異常蓄積蛋白質の種類に基づいて、以下の表に示すような新しい命名法が提案されることになった。すなわち、FTLDのうちTDP-43異常蓄積を伴う群はFTLD-TDPと呼び、TDP-43陰性(タウ陰性)ユビキチン陽性封入体を認める群はubiquitin proteasome systemを略してUPSというextensionをつけFTLD-UPSと呼んで、FTLD-Uという呼称は使わないようにする。なお、この分類システムでは、将来、FTLD-UPSにおいて新たな病因物質が同定されたら、その疾患はFTLD-UPSから除外して、「FTLD-病因物質名」という呼称を与えることになる。

表: FTLDの新分類 (FTLD-○○: ○○は異常蓄積蛋白質の名称)

タウ蓄積による FTLD	FTLD-tau	Pick 病 (Pick 球+), FTDP-17, CBD, PSP, multiple system tauopathy with dementia, AGD type 1~type 4
FTLD-U TDP-43(+)	FTLD-TDP	atypical FTLD-U <tau(-), TDP-43(-) & UBQ(+)>
TDP-43(-)	FTLD-UPS	
NIFID*	FTLD-IF	
DLDH**	FTLD-ni	
BIBD***	BIBD	

UPS: ubiquitin proteasome system; IF: intermediate filament; ni: no inclusion; *neuronal intermediate filament inclusion disease; **dementia lacking distinctive histopathology; ***basophilic inclusion body disease

D. 考察

ALS, ALS-D, FTLD-U に異常蓄積するTDP-43がC末端側の複数部位においてリン酸化されていること、主要な蓄積分子種は全長TDP-43ではなく、長さが異なる複数のC末フラグメントであり、そのフラグメント・パターンは異常蓄積の形態学的特徴と対応することを明らかにした。これらの特徴はタウとよく類似している。タウの場合も、同じ4リピートタウ蓄積疾患であるPSPとCBDは、異常蓄積の形態の違いに対応して、不溶性タウのC末フラグメント・

パターンが異なる。このような事実は、TDP-43異常蓄積の過程で蛋白分解~C末フラグメント形成が重要な役割を果たしていることを示唆している。現時点ではまだ、異常リン酸化とC末フラグメント形成のどちらが異常蓄積形成過程で先行する病態であるかはわからない。全例で異常リン酸化された全長TDP-43が検出されるが、たとえば、まずC末フラグメントの蓄積が生じ、それに全長TDP-43が巻き込まれる形で蓄積する可能性も考える必要がある。今後の研究課題である。

またADやDLB, AGDなど, tauopathy, α synucleinopathyの一部の症例において, 従来考えられていた以上の頻度で TDP-43 異常蓄積が認められたことは, すでにタウと α シヌクレインとの間で示唆されていたように, これらの蛋白質異常蓄積が相互に無関係な独立した病態ではなく何らかの関連があることを示している. これらの異常蓄積には共通の病理プロセスと, それぞれの蛋白質に固有の因子, 標的となる細胞の脆弱性などが関わっていると考えるべきである.

E. 結論

本研究で明らかになった蛋白質異常蓄積のオーバーラップを考慮すると, ALS, ALS-D, FTDの根本解決をめざすための脳脊髄資源構築を行うには, 臨床像からこれらの疾患が示唆される症例に加え, すべての変性疾患例, 老化性変化を有する症例において, 網羅的にタウ, α シヌクレイン, TDP-43の異常蓄積の検索をおこなう必要があると考えられる(それぞれの蛋白質の異常蓄積に特異的な抗体を使用した免疫組織化学を行う). さらに, TDP-43異常蓄積のかなりの部分がC末フラグメントであること, フラグメント・パターンが病型と対応することから, 可能な場合は新鮮凍結標本を用いた生化学的解析の結果が得られることが望ましい.

F. 健康危険情報

なし.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Arai T, Mackenzie IR, Hasegawa M, Nonaka T, Niizato K, Tsuchiya K, Iritani S, Onaya M, Akiyama H. Phosphorylated TDP-43 in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol* 117:125-136, 2009
2. Fujishiro H, Uchikado H, Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Yokota O, Tsuchiya K, Togo T, Iseki E, Hirayasu Y. Accumulation of phosphorylated TDP-43 in brains of patients with argyrophilic grain disease. *Acta Neuropathol* 117: 151-158, 2009
3. Nonaka T, Arai T, Buratti E, Baralle FE, Akiyama H, Hasegawa M. Phosphorylated and ubiquitinated TDP-43 pathological

inclusions in ALS and FTLD-U are recapitulated in SH-SY5Y cells. *FEBS Lett* 583:394-400, 2009

4. Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kiri J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller AJM, Kumar-Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Mann DMA. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 115:15-18, 2009
5. Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H, Uchikado H, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Kuroda S, Akiyama H. Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study. *Acta Neuropathol* 115:561-575, 2008
6. Inukai Y, Nonaka T, Arai T, Yoshida M, Hashizume Y, Beach TG, Buratti E, Baralle FE, Akiyama H, Hisanaga SI, Hasegawa M. Abnormal phosphorylation of Ser409/410 of TDP-43 in FTLD-U and ALS. *FEBS Lett* 582:2899-2904, 2008
7. Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, Kametani F, Yoshida M, Hashizume Y, Beach TG, Buratti E, Baralle F, Morita M, Nakano I, Oda T, Tsuchiya K, Akiyama H. Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 64:60-70, 2008

2. 学会発表

1. Akiyama H, Arai T, Hasegawa M, Nonaka T, Kametani F, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y, Onaya M, Oda T, Beach TG, Buratti E, Baralle F. Production of antibodies to abnormally phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. FTD2008, Rotterdam, The Netherlands [2008/09/03]

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし.

東京大学における ALS/ ALSD/ FTLDU 資源の充実とその応用について

清水 潤、古和 久朋、宮川 統爾、辻 省次
東京大学大学院医学系研究科神経内科

研究要旨

東京大学における ALS/ ALSD/ FTLDU 資源の現状を確認した。剖検症例数の確保が困難になってきている現状が示された。解決策として症例の登録システムの充実、転院先の病院との連携の必要性が明らかになった。認知障害を認めない ALS の中にも SPECT で前頭葉、側頭葉前方の血流低下を認める例が高頻度で含まれることが明らかになった。高次機能検査、核医学検査を用いた前向き検討が必要である。蛍光ビーズサスペンションアレイシステムを用いたバンク症例の髄液バイオマーカーの解析を試みた。本方法で脊髄液中の複数の因子の同時解析が可能であり、資源を用いての網羅的解析が可能であることが明らかになった。

A. 研究目的

ALS/ ALSD/ FTLDU 資源の充実とその応用には、剖検検体の確保、検体の適切な処理と保存、剖検症例の臨床情報の充実が不可欠である。資源の充実のために当施設における現状と問題点を明らかにすることを目的とした。また、当施設における資源である脊髄液バンク検体を用い、髄液バイオマーカーの測定をおこなった。

B. 研究方法

1) 当施設における ALS/ ALSD/ FTLDU 資源の現状と問題点の解析

当施設の ALS/ ALSD/ FTLD 症例の過去 11 年間の剖検例、過去 5 年間の入院例に関して入院チャート、剖検台帳を用いて確認した。

2) 脊髄液バンク検体を用いた髄液バイオマーカーの測定

ALS10 例、PSP9 例、AD6 例、spastic paraparesis (SP)8 例、自己免疫性脳炎(AE)6 例(Behcet 病 4、Sjogren 症候群 2) に関して、保存脊髄液を用い、蛍光ビーズサスペンションアレイシステム(Luminex)にて、tTau、A β 42、TNF α 、IL-1b、IL-6、IL-8 を測定した。統計処理に関しては、ALS、PSP、AD、SP、AE の 5 群間で Kruskal-Wallis で検定。また、SP に対して 2 群間検定を Mann-Whitney でおこなった。

(倫理面への配慮)

東京大学の倫理規定を遵守し、個人の情報は表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には充分配慮した。

C. 研究結果

1) 当施設における ALS/ ALSD/ FTLDU 資源の問題点の解析

(1) 剖検数

過去11年間の剖検数はALS 7例、ALSD 1例、FTLD 0例であった(表1)。ALSDに関しては、1973年にさかのぼると5例の剖検例が存在したが、詳細な臨床情報がある症例は1例のみであった。また、FTLDに関しては、詳細な臨床情報がある剖検例は、過去の剖検バンクの中にはなかった。

一方、資源症例の入院数は年間20~30名と徐々に増加傾向にあるにもかかわらず、資源症例の剖検数は少ないままの状況であった。なお、当院における総剖検数の減少傾向を認めた。

表1. 当施設のALS, FTD, FTLD剖検数

	入院数	剖検数		
		総数	ALS	FTD, FTLD
2008年	24	100	0	0
2007年	33	78	0	0
2006年	33	84	1	0
2005年	32	114	0	0
2004年	22	109	1	0
2003年	14	115	2	0
2002年	11	108	0	0
2001年	11	113	0	0
2000年	8	107	1	0
1999年	10	114	2	0
1998年	11	144	1*	0

* ALS+Dementia

表2は、当施設における過去5年間の資源となる症例の入院数とそのフォローの状況を示す。ALSは103名、ALSDは2例、FTLDは11例が入院していた。ALS103例中で、死亡例8例を除いた、現在外来経過フォロー中の患者は38名(40%)であり、60%の症例が臨床フォローアップから脱落していた。理由としては、もともと診断と検査のみ目的の入院が26名(27%)存在したが、症状の悪化に伴い

近医や長期病院に転院となった患者が29名(31%)存在した。また、当院での死亡例が8名存在したが、そのうち剖検が得られた症例は2例であり、剖検率は25%と低かった。ALSDは1例死亡していたが剖検はされず、FTLDに関しては、死亡例はなかったが、臨床フォローからの脱落例が多かった。また、個々の症例のチャート確認では、病末期に転院する症例を多く認めた。

表2 当施設における過去5年間の症例数

ALS	症例数	103
	外来フォロー中	38
	中断または転医	29
	精査目的入院	26
	不明	2
	死亡	8
		剖検あり
	剖検なし	6
ALSD	症例数	2
	外来フォロー中	1
	死亡	1
FTLD	症例数	11
	外来フォロー中	4
	中断または転医	7
	死亡	0

(2) 剖検資源

いずれの症例も、半脳を凍結、半脳は病理検討用に処理し、脊髄、後根神経節、前根、交感神経節、横隔神経、末梢神経、骨格筋はホルマリン固定、電顕固定、凍結標本として保存されており、形態的にも保たれ(図1)、検討に適した。

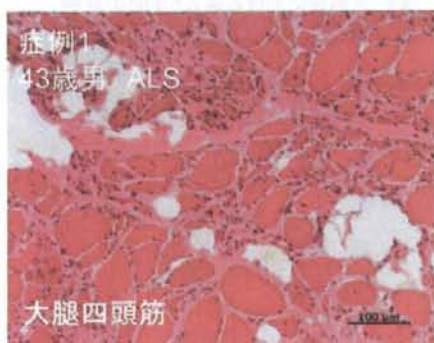
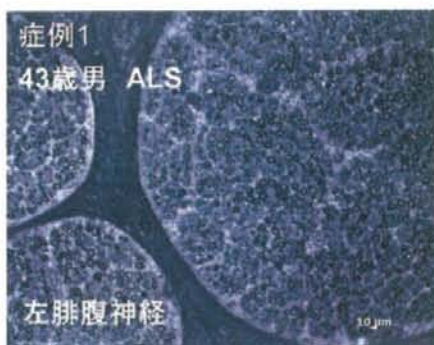


図1 43男性ALS症例の剖検時の末梢神経と筋の組織像。形態はよく保たれる。

表3. 当施設における剖検資源の処理保存状態

臓		凍結	電顕用固定液(ホルマリン)	
			10% ホルマリン	4% PFA
脳	大脳	○	○	(○)
	脳幹	○	○	(○)
	小脳	○	○	(○)
脊髄	頸髄	○	○	(○)
	胸髄	○	○	(○)
	腰髄	○	○	(○)
	胸髄前根	○	○	(○)
交感神経幹・節	(○)	○	○	
後根神経節	頸髄	○	○	(○)
	腰髄	○	○	(○)
末梢神経	嗅球神経	○	○	(○)
	大脳神経	○	○	(○)
	坐骨神経	○	○	(○)
	腓腹神経	○	○	(○)
骨格筋	頸筋	○	○	○
	上腕二頭筋	○	○	○
	大腿四頭筋	○	○	○
	前脛骨筋	○	○	○
	後脛筋群	(○)	(○)	(○)
	横隔膜	○	○	○

PFA: paraformaldehyde

(3) 資源症例の臨床情報の充実

表4. 当施設の過去5年間の資源症例の高次機能評価状況

	症例数	高次機能評価	頭部 MRI	SPECT or PET
ALS	103例	HDS, MMSE, FAB 評価例は約1割。	全例	12例/103例
ALSD	2例	各種バッテリー	全例	2例/2例
FTLD	11例	各種バッテリー	全例	11例/11例

表4は、過去5年間の資源症例に行われた高次機能の精査状況を示す。症例数は ALS 103例、ALSD 2名、FTLD 11存在したが、ALSD、FTLD では各種バッテリーで高次機能検査がなされ、MRI、SPECT、PETなどの画像評価も全例で試行されていた。一方、ALSでは、頭部MRI 脊髄MRIは全例でなされていたが、神経心理学的高次機能評価は約9割の症例でなされておらず、評価されていた症例でもHDS-RまたはMMSEでのみ評価がされ、施行例数も1割と限られていた。

(4) ALS 症例の脳血流

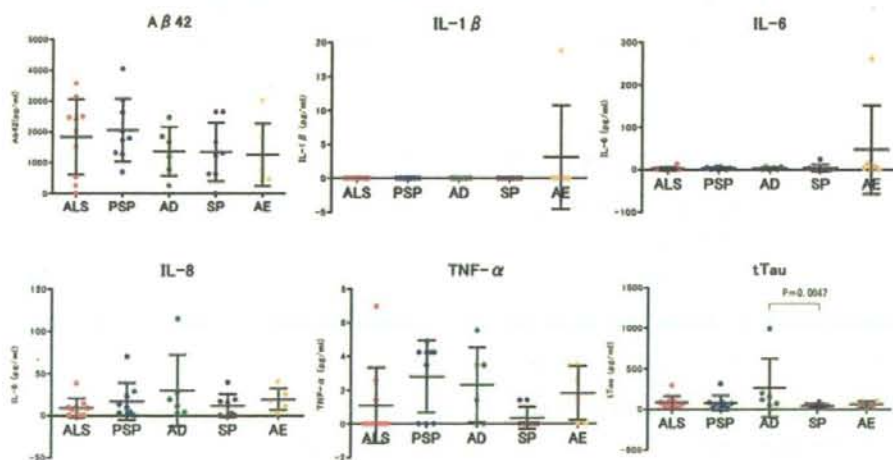
表5は、当施設に入院したALS症例で、臨床的に明らかな認知症が存在しないが、脳血流SPECTがなされていた症例を示す。過去の5年間に12例が存在した。脳血流シンチで、ALSの運動障害に関係するRoland領域の血流低下以外に、前頭葉、側頭葉前方の血流低下を示す例が存在した。明らかな臨床的な認知症状がないにもかかわらず、脳血流でのsubclinicalな変化を認める症例が存在することが明らかになった。

表5. 臨床的に明らかな認知症のないALS症例の脳血流シンチ

症例	年齢・性	初発症状	運動障害			ALS-FRS (/48)	高次機能評価	頭部MRI	SPECTでの脳血流低下部位	核種	
			罹病期間 (M)	上位	下位						球
1	60M	右下肢筋力低下	52	++	+	+	40	HDS-R 26/30, MMSE27/30, FAB18/18	正常	両側F・T前、T後~Pa、Po	IMP
2	58F	構音障害	18	+	+	++	42	VIQ74,PIQ72,TIQ72(中卒)	軽度虚血変化	両側Op	IMP
3	73M	歩行困難	16	-	+	+	36		正常	両側F、両側Ro、下部Op	IMP
4	60F	嚥下障害	10	+	+	+			正常	両側T先、両側F、R/L	IMP
5	69M	構音障害	20	+	+	+	39		正常	Ro	IMP
6	70F	構音障害	14	+	+	++	36	HDS-R 26/30	正常	正常	HMPAO
7	70M	構音障害	36	+	+	+			左ICA狭窄	左F、Op、T~P	IMP
8	78M	両下肢筋力低下	11	+	+	+	39	MMSE 26/30, FAB16/18	正常	右Ro、両側A、左T~P	IMP
9	65M	嚥下障害	17	+	+	+	45	MMSE 29/30, FAB 14/18	正常	左T前、両側P、A R>L	IMP
10	47M	歩行困難	26	++	+	+		Ravens CPM 33/36	正常	右Op、両F R/L	IMP
11	68F	構音障害	14	+	+	+		FAB 15/18	正常	両側T先~底部、両側Ro	IMP
12	75M	下肢脱力感	25	-	+	-		MMSE 26/30, FAB 12/18, HDS-R 27/30	正常	両側Ro~Op、両側F中下~内、両側T前	IMP

F:Frontal, T: Temporal, Pa: Parietal, Po: Posterior, Op: Operculum, Ro:Roland

図2. ALS症例のパンク脊髄液を用いたバイオマーカーの測定



2) 資源症例の髄液バンク検体を用いた髄液バイオマーカーの測定

t-Tau は AD の 4/6 例で増加、ALS の 3/10 例、PSP の 1/9 例、AE の 2/6 例で軽度増加、SP の 9 例は正常。IL-6 は Behcet 病の 2/4 例で増加、ALS の 1/10 例、SP の 1/8 例で増加していた。

統計解析では(図 2)、 $A\beta_{42}$ 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF α 、t-Tau の値には、5 群間での Kruskal-Wallis 検定で疾患ごとの優位差はなかったが、SP に対して Mann-Whitney 2 群間検定では、t-Tau は AD で優位に高値であった。Mann-Whitney でおこなった。

なお、t-Tau 増加の 3 例の ALS は、認知症状はなく、1 例が経過の速い症例であったが、2 例は典型例であった。

D. 考察

今回の検討で、資源症例の剖検検体の確保が困難になってきていることが明らかになった。過去 5 年の入院症例の解析からは、原因としては、資源症例のフォローからの脱落例が多いこと、剖検率が低値であることが示唆された。大学病院の急性期病院化や在院日数短縮の関連から長期入院が困難となっている現状があり、剖検数の低下につながっている図式が推察された。症例の登録システム、転院先の病院との連携が剖検数の確保に必要であろう。また、一方で剖検率も 25%と低く、患者・患者家族と医師との信頼関係においても検討すべき課題があることが示唆された。

過去 5 年間の ALS 入院症例の解析より、臨床的に認知症が明らかでない ALS 症例

においても、脳血流シンチで前頭葉、側頭葉前方の血流低下を示す例が、かなりの頻度で存在することが明らかになった。認知症がない ALS 症例においても、前向き検討として定期的に高次機能検査や核医学を用いた脳血流検査で経過を追う必要性があること、脳血流検査に関しては脳部位別の定量的解析が必須であることが明らかになった。

蛍光ビーズサスペンションアレイシステムでの脊髄液中の複数の因子の同時解析が可能であった。t-Tau は AD で優位に増加しており疾患特異性を反映したが、AE の 2 症例でも高値、SP の全例で正常であった点は疾患によらない大脳病変の病勢を反映している可能性があった。3 例の ALS での上昇の意義に関しては、症例数を増やしての検討が必要と考えた。

E. 結論

- 1) 東大神経内科における ALS/ALSD/FTLDU 資源の現状を確認した。剖検症例数の確保が困難になってきている現状が明らかになった。解決策として症例の登録システムの充実、転院先の病院との連携が必要である。
- 2) 認知障害を認めない ALS の中でも SPECT で前頭葉、側頭葉前方の血流低下を認める例が高頻度で含まれることが明らかになった。高次機能検査、核医学検査を用いた前向き検討が必要であることが示唆された。
- 3) 蛍光ビーズサスペンションアレイシステムでの脊髄液中の複数の因子の同時解析が可能であった。資源を用いて、症例数を増やしての検討が必要と考えた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合におけるリン酸化 TDP-43 蛋白の免疫組織化学的検討

小久保康昌¹⁾

遠藤真由美¹⁾、新井哲明²⁾、秋山治彦²⁾、村山繁雄³⁾、長谷川成人²⁾、葛原茂樹⁴⁾

1) 三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻神経感覚医学講座神経病態内科学分野医学部神経内科学, 2) 東京都精神医学総合研究所, 3) 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク, 4) 国立精神・神経センター病院

研究要旨（10ポイント程度）

〔目的〕紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合（Kii ALS/PDC）の脳、脊髄では、TDP-43 の異常な蓄積が認められる。今回紀伊 ALS/PDC の中枢神経系におけるリン酸化 TDP-43 の分布について、免疫組織学的に検討する。

〔対象と方法〕対象は、紀伊半島多発地区出身の ALS 2 例、ALS with dementia 1 例、PDC 4 例。大脳、小脳、脳幹、脊髄のホルマリン固定、パラフィン包埋切片について、TDP-43 の Ser409/410 に対するリン酸化部位を認識する抗体を用いて検討した。

〔結果および考察〕紀伊 ALS/PDC 7 例全例で、海馬、扁桃核、前頭葉皮質、延髄に陽性所見を認めた。また、側頭葉皮質、線条体、視床、中脳、橋、脊髄で高率に陽性所見を認めた。今回の検討では、大脳白質の陽性細胞は少数であった。リン酸化 TDP-43 は、運動系にとどまらず広範に出現しており、NCI に比較して GCI の方が広範であった。リン酸化 TDP-43 の出現パターンは、type-2 であった。リン酸化 TDP-43 は、臨床病型にかかわらず同様に出現していた。

〔結論〕紀伊 ALS/PDC は、tauopathy, α -synucleinopathy, TDP-43 proteinopathy の 3 つの preteinopathy に包含される。

A. 研究目的

紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合（Kii ALS/PDC）の脳、脊髄には、TDP-43 の異常な蓄積が認められる。前頭側頭型認知症や孤発型 ALS に出現する異常 TDP-43 は、多数の部位でリン酸化され、また断片化していることが判明している。今回紀伊 ALS/PDC の中枢神経系におけるリン酸化

TDP-43 の分布について、免疫組織学的に検討する。

B. 研究方法

対象は、紀伊半島多発地区出身の ALS 2 例、ALS with dementia 1 例、PDC 4 例。大脳、小脳、脳幹、脊髄のホルマリン固定、パラフィン包埋切片について、TDP-43 の Ser409/410 に対するリン酸化部位を認識する抗体を用いて検討した。

本研究は、三重大学の倫理委員会の承認に基づき行った。

C. 研究結果

紀伊 ALS/PDC 7 例全例で、海馬、扁桃体、前頭葉皮質、延髄に陽性所見を認めた。また、側頭葉皮質、線条体、視床、中脳、橋、脊髄で高率に陽性所見を認めた。今回の検討では、大脳白質の陽性細胞は少数であった。リン酸化 TDP-43 は、運動系にとどまらず広範に出現しており、NCI に比較して GCI の方が広範であった。リン酸化 TDP-43 の出現パターンは、type-2 であった。リン酸化 TDP-43 は、臨床病型にかかわらず同様に出現していた。

図 1A-F: 抗リン酸化 TDP-43 抗体を用いた免疫染色

図 1A

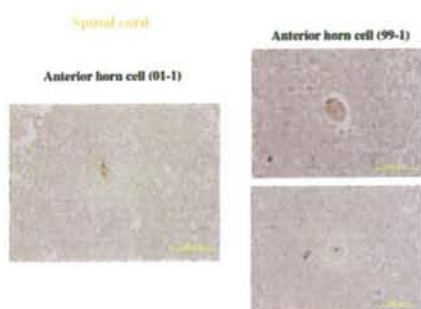


図 1B

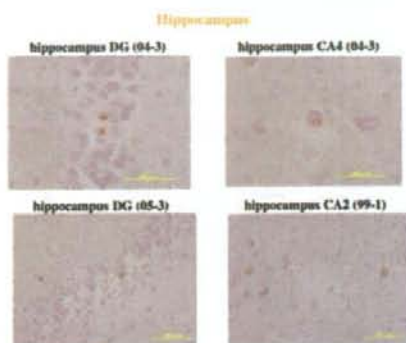


図 1C

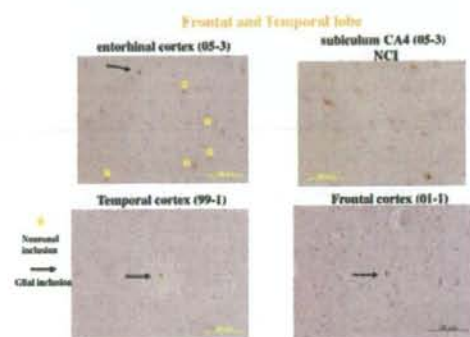


図 1D

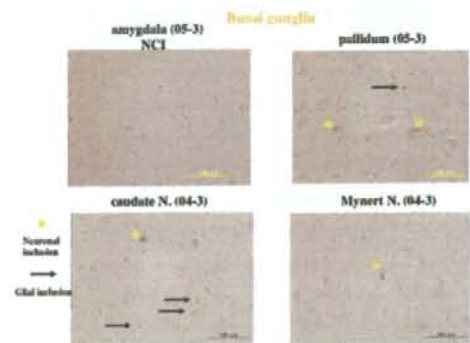


図 1E

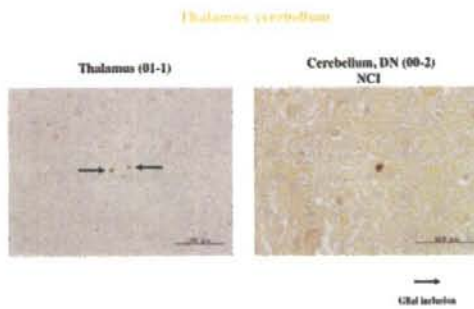


図 1F

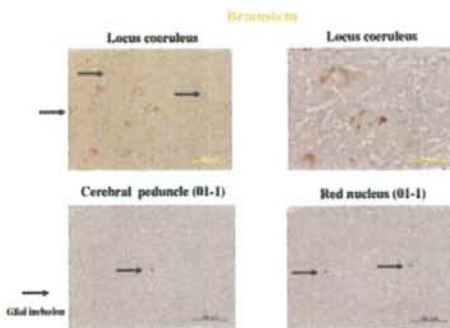


図 2 : ALS/PDC 凍結脳を用いた抗リン酸化 TDP-43 抗体によるウェスタンブロット

図 2

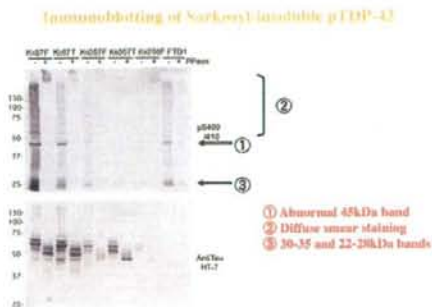


表 1A-C : 各症例におけるリン酸化 TDP-43 の部位別反応性

表 1A

Results 1

Phenotype/Age	Frontal lobe cortex	Frontal lobe white matter	Temporal lobe cortex	Temporal lobe white matter	Hippocampus
KU ALS 05-3/79	+	-	+	-	+
KU ALS 04-3/83	+	-	+	-	+
KU ALS-D 09-1/77	+	-	++	-	+++
KU PDC 01-1/80	+	+	+	-	+++
KU PDC 09-1/70	++	-	-	-	++
KU PDC 06-2/76	+	-	+	+	+
KU PDC 03-1/79	+	-	-	-	+

--: negative, +: mild, ++: moderate, +++: severe

表 1B

Results 2

Phenotype/Age	Amygdala	Striatum	Falx/flocculi	Thalamus	Myelot B.N.
KU ALS 05-3/79	++	-	-	+	n.s.
KU ALS 04-3/83	n.s.	+	-	+	+
KU ALS-D 09-1/77	+	+	+	n.s.	-
KU PDC 01-1/80	+++	+	+	+	+++
KU PDC 09-1/70	+	+	+	+	+
KU PDC 06-2/76	+	-	-	-	+++
KU PDC 03-1/79	n.s.	+	+	-	-

--: negative, +: mild, ++: moderate, +++: severe, n.s.: not examined

表 1C

Results 3

Phenotype/Age	Midbrain	Pons	Medulla	Catheterium	Spinal cord
KU ALS 05-3/79	+	n.s.	+	+	+
KU ALS 04-3/83	+	+	+	-	n.s.
KU ALS-D 09-1/77	+++	-	++	-	+
KU PDC 01-1/80	+	+	+	-	++
KU PDC 09-1/70	+++	+	+	-	++
KU PDC 06-2/76	++	++	++	+	n.s.
KU PDC 03-1/79	++	+	n.s.	-	-

--: negative, +: mild, ++: moderate, +++: severe, n.s.: not examined

D. 考察

TDP-43 は、2006 年に前頭側頭型脳変性症 (FTLD) と孤発性 ALS に出現するユビキチン陽性封入体の主要成分として同定された。この際に、異常な封入体として蓄積した TDP-43 は、様々な部位で過剰にリン酸化されていること、脳内には断片化された C 末側の TDP-43 が蓄積することが明らかになった。さらに、2008 年には、孤発性および家族性 ALS における TDP-43 遺伝子変異

が次々と報告されたことから TDP-43 の異常が ALS の原因になりうる事が確認された。

我々は、これまでの検討から紀伊半島の ALS/PDC の海馬歯状回や脊髄前角細胞に TDP-43 が蓄積していることを確認していた。今回、リン酸化 TDP-43 を認識する新しい抗体を用いて、TDP-43 病変の広がりについて検討した。紀伊 ALS/PDC において、TDP-43 は、ALS または PDC の表現型にかかわらず運動系を超えて広範に分布していること、Cairns らの TDP-43 の病理形態による分類では、type 2 であること、ニューロンよりもグリア内封入体が広範に出現していることを見いだした。

これらの結果から、紀伊 ALS/PDC の神経変性過程において、TDP-43 はタウ蛋白とともに主要な役割を果たしていることを示唆しているものと考えられた。

E. 結論

紀伊 ALS/PDC は、tauopathy, α -synucleinopathy, TDP-43 proteinopathy の 3 つの preteinopathy に包含される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

Morimoto S, Kuzuhara S, Kokubo Y. Increased oxidative stress in patients with amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex in the Kii peninsula, Japan. *Mov Disord.* 24;1:123-126,2008.

2. 学会発表

Kokubo Y et al. Immunohistochemical study on phosphorylated TDP-43 protein in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan. 6th International Conference on FTD. Rotterdam, Netherlands. 2008.

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

筋萎縮性側索硬化症における Frontal Assessment Battery による前頭葉機能の評価

研究協力者氏名：寺田達弘，小尾智一，杉浦明，山崎公也，溝口功一

所属：NHO 静岡てんかん・神経医療センター 神経内科

研究要旨

【目的】 Frontal Assessment Battery (FAB) を用いて、認知機能障害は合併しないと考えられてきた筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の前頭葉機能を評価した【対象・方法】対象は ALS 重症度分類が 3 度以下で呼吸困難や嚥下障害を認めない ALS 症例 28 名 (平均年齢 64.0±9.6 歳). 全例とも MMSE が 24 点以上で SDS が正常，かつ湯浅・三山型 ALS の診断基準に該当していない。ALS Functional Rating Scale (ALSFRS) を施行し，下位尺度の言語が 3 (繰り返し聞かなくても意味がわかる) 以上，摂食動作の項目が 3 (遅くごちないがハシが使える) 以上，呼吸が 4 (呼吸困難，起座呼吸，呼吸不全を認めない) の症例に限定し，低酸素状態となるイベントのあった症例も除外した。対象に FAB，呼吸機能検査，動脈血液ガス分析を施行した。FAB の点数は年齢を合致させた健常群と比較検討するとともに，FAB の点数と ALSFRS，呼吸機能検査，動脈血液ガス分析との相関を検討した。また，ALS 症例を ALSFRS の下位尺度の言語の項目が 3 の構音障害を軽度認める ALS 症例と 4 (会話は正常) の構音障害を認めない ALS 症例とに分類し，FAB の点数を比較検討した。【結果】 FAB の点数は ALS では 13.0±2.0 点で，健常群の 14.7±1.3 点と比較して有意に低下していた。FAB のサブテストでは類似性の理解と語の流暢性で点数の低下が明らかであった。また，FAB の点数と ALSFRS，呼吸機能検査，動脈血液ガス分析の間には有意な相関を認めなかった。構音障害を軽度に認める症例と構音障害を認めない症例との比較では FAB の点数に有意差を認めなかった。【考察】 ALS には運動障害や呼吸機能障害では説明ができない前頭葉機能障害が存在することが示された。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は上位，下位運動ニューロンが障害される進行性の運動ニューロン病であり，湯浅・三山型などの一部の病型を除いて認知機能障害は合併しないと考えられてきた。また，ALS における神経心理学的検査の点数の低下は，運動障害や呼吸機能障害によるものと考えられてきた。そのため，ALS の日常診療では，運動，呼吸，嚥下障害以外の症状には注目されず，特に認知機能障害に関しては評価もされていないことが多い。しかし，ALS の病理に前頭側頭型認知症 (FTD) と共通するユビキチン陽性封入体が検出され，孤発性 ALS にお

いても TDP-43 の異常が報告されてきたことから，ALS と FTD との相関を裏付ける根拠となると考えられるようになってきた。また，詳細な神経心理学的検討により ALS の 52% で FTD の診断基準を満たしたとの報告もなされている¹⁾。そのため，ALS の認知機能障害の検討には FTD を念頭に置いて評価する必要があると考えられる。これまでの ALS の認知機能の検討では，認知症の有無や湯浅・三山型かどうかは主に問われてきたため，Mini-Mental State Examination test (MMSE)，長谷川簡易式知能評価スケール，WAIS-R などが主に用いられてきた。一方で，前頭葉から側頭葉に病変が限局する FTD では著

明な記憶障害、失語、視空間性障害は伴わず、前頭葉機能障害をきたす。そのため、MMSEなどの全般的な神経心理学的検査では正常と判定されることもある。したがって、全般的な認知機能の評価や認知症の有無の検討だけではALSの認知機能の評価は十分とは言えず、前頭葉機能の評価が必須であると考えられる。また、ALSの進行により運動障害や構音障害が明らかとなってくると、各種の心理検査の施行や、行動障害の観察が困難となる。そのため、ALSの認知機能の検討には、病早期での機能評価が重要であると考えられる。また、これまで前頭葉機能障害の検出に用いられてきたWisconsin Card Sorting Test, stroop test, trail making testなどの精密なバッテリーでは、その煩雑さのため運動機能の適応条件が厳しく、明確な判断基準もないことから、ALSへの臨床応用に向いているとは考えにくい。

Frontal Assessment Battery (FAB) は前頭葉機能を簡易に評価するためにDuboisらによって作成された神経心理バッテリーである。FABの点数は代表的な前頭葉機能の評価方法であるWisconsin Card Sorting Testの保続エラーと相関を示し、かつFABの点数とMMSEの点数との間に相関を認めなかったことから、前頭葉機能の評価に有用であると報告されている²⁾。FABは類似性の理解、語の流暢性、運動系列、葛藤指示、GO-NO-GO課題、把握行動の6つのサブテストで構成されており、ベットサイドで5~10分の短時間で簡便に施行することができる。そのため、高齢者、認知機能障害や運動機能障害を呈する症例にも施行することが可能と考えられる。

今回私達は、FABを用いてALSの前頭葉機能の評価するとともに、日本語版改定ALS Functional Rating Scale (ALSFRS) で構音障害や筋力低下による影響が、また、スパイロメトリーと動脈血ガス検査で呼吸機能がFABに与える影響を明らかにし、湯浅・三山型以外の孤発性ALSでの前頭葉機能障

害の有無とその特徴を検討した。

B. 研究方法

対象は、ALSの診断基準であるEL Escorial改訂Airlie House診断基準でprobable ALS, probable ALS laboratory supported, definite ALSに該当する孤発性ALS症例28名(男性17名、女性11名、平均年齢64.0±9.6歳)。

全例ともMMSEが24点以上の症例に限定した。加えて、Self rating Depression Scale (SDS) が60点未満の症例に限定した。ALSでは運動機能と呼吸機能がFABの結果に影響を与えると考えられるため、厚生労働省特定疾患調査研究班によるALS重症度分類が3度以下で、呼吸困難、嚥下障害や坐位保持の障害を認めない症例に限定した。また、全例にALSFRSを施行し、FABの結果への影響が最小限となるように症例を選択した。ALSFRSはALS症例の12の日常生活機能がどの程度損なわれているかを客観的かつ定量的に評価するために作成された臨床評価尺度である。各項目はすべて5段階(機能廃絶:0~正常:4)で評価され、合計48点満点である³⁾。FABには発語や手の運動を行なう課題が含まれているため、ALSFRSの下位尺度の言語の項目が3(会話障害を認めるが、繰り返し聞かなくても意味がわかる)もしくは4(会話は正常)の症例、および、下位尺度の摂食動作における食器の使い方と指先の動作の項目が3(幾分遅く、ぎこちないが、他人の助けを必要とせず、ハシが使える。ぎこちないがすべての手先の作業ができる)もしくは4(正常に食器が使える)の症例に限定し、構音障害や筋力低下のためFABの施行が困難と考えられる症例は除外した。そして、下位尺度の呼吸における、呼吸困難、起坐呼吸、および呼吸不全の項目が4(歩行や日常動作で呼吸困難を認めない、起坐呼吸を認めず夜間の睡眠が困難ではない、呼吸不全を認めず呼吸補助装置を必要としない)の症例に限定した。

また、湯浅・三山型ALSの診断基準に該当する症例は除外した。全例に頭部MRIを施行し、

認知機能障害をきたしうる他の中枢神経系疾患を合併している症例を除外した。経過中に明らかな低酸素状態となるイベントのあった症例も除外した。

以上の基準を満たす対象の ALS 症例に FAB, スパイロメトリー (肺活量 VC, 対標準肺活量 % VC), 動脈血液ガス分析 (PCO₂, PO₂, HCO₃, Base Excess) を施行した。FAB の点数は, 年齢を合致させた健常群⁴⁾と比較し, Mann-Whitney を用いて統計学的に検討した。そして, FAB の点数と運動機能の尺度である ALSFRS, 呼吸機能を示す肺活量, 対標準肺活量, 動脈血ガス分析の各データとの相関関係を Spearman の相関を用いて統計学的に検討した。

また, 構音障害が FAB の点数に与える影響を検討するために, 対象の ALS 症例を ALSFRS の下位尺度の言語の項目が 3 (会話障害が認められるが, 繰り返し聞かなくても意味がわかる) の構音障害を軽度認める ALS 症例と項目が 4 (会話は正常) の構音障害を認めない ALS 症例とに分類し, FAB の点数を Mann-Whitney を用いて統計学的に検討した。いずれも p<0.05 を満たすものを統計学的に有意差があると判定した。

(倫理面への配慮)

FAB の施行にあたり本人および家族に十分な説明の上同意を得た。

C. 研究結果

FAB の点数は対象の ALS 症例では 13.0±2.0 点 (平均±S. D.) で, 健常群の 14.7±1.3 点と比較して有意に低下していた (表 1)。

	人数	年齢	経過年数	MMSE	FAB	ALSFRS
健常群	60	64.4 ±8.3			14.7 ±1.3	*
ALS 症例	28	64.0 ±9.6	1.86 ±0.8	27.6 ±1.8	13.0 ±2.0	36.9 ±5.0

*p<0.05

(表1) FABの点数は年齢を合致させた正常群と比較して有意に低下していた

そして, FAB のサブテストでは類似性の理解と語の流暢性で点数の低下が明らかであった (表 2)。

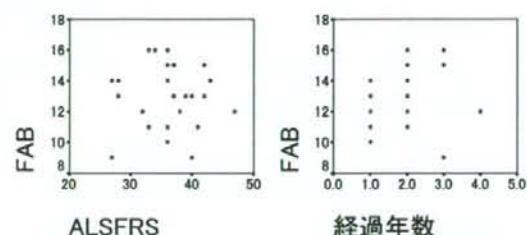
FABサブテスト

	類似性の理解	語の流暢性	運動系列	葛藤指示	GO/NO-GO課題	把握行動
健常群	1.46 ±0.73	2.67 ±0.53	2.89 ±0.31	2.79 ±0.51	2.06 ±0.80	2.94 ±0.35
ALS 症例	1.00 ±0.86	2.00 ±0.66	2.71 ±0.60	2.57 ±0.99	1.89 ±0.99	2.82 ±0.54

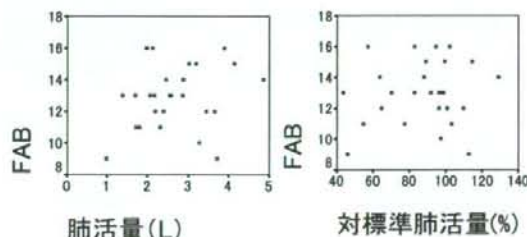
*: p<0.05

(表2) FABのサブテストでは類似性の理解と語の流暢性で点数の低下が明らかであった

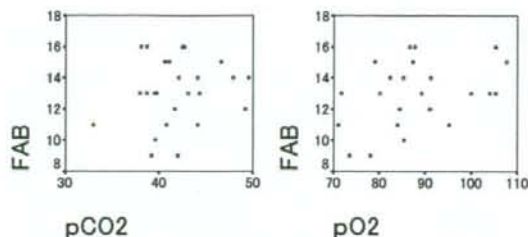
また, FAB の点数と ALSFRS, 肺活量, 対標準肺活量, PCO₂, PO₂, HCO₃, Base Excess との間には有意な相関関係を認めなかった (表 3, 4, 5, 6)。



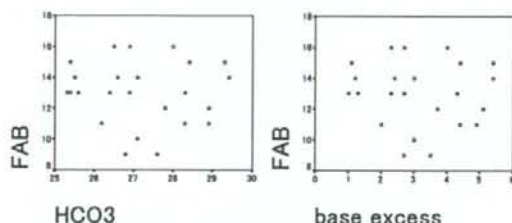
(表3) FABとALSFRS、経過年数との間には有意な相関関係を認めない



(表4) FABとスパイロメトリー (肺活量、対標準肺活量) との間には有意な相関関係を認めない



(表5) FABと動脈血液ガス分析(pCO₂、pO₂)との間には有意な相関関係を認めない



(表6) FABと動脈血液ガス分析(HCO₃、B.E.)との間には有意な相関関係を認めない

構音障害を軽度認める ALS 症例では FAB の総得点 13.2 ± 2.3 点、サブテストの語の流暢性 2.22 ± 0.66 点(語の列挙数 7.66 ± 2.1 個)で、構音障害を認めない ALS 症例の FAB の総得点 13.0 ± 2.9 点、語の流暢性 2.29 ± 0.75 点(語の列挙数 7.71 ± 2.2 点)と比較して有意差を認めなかった。また、両群間の年齢、経過年数、MMSE に有意差を認めなかった。

	人数	年齢	経過年数	MMSE	FAB 総得点	語の流暢性	(語の列挙数)
構音障害を認めない ALS 症例 (ALSRS の言語の項目 4 点)	12	64.2 ± 8.9	2.20 ± 0.78	27.7 ± 2.0	13.1 ± 2.5	2.20 ± 0.63	(7.50 ± 1.9)
構音障害を軽度認める ALS 症例 (ALSRS の言語の項目 3 点)	16	64.2 ± 10.6	1.67 ± 0.97	27.6 ± 1.7	13.0 ± 1.9	2.00 ± 0.65	(7.40 ± 1.9)

(表6) 構音障害を軽度に認める ALS 症例と認めない ALS 症例とで語の流暢性、語の列挙数に有意差を認めない

D. 考察

今回の検討は、これまで認知機能は正常であると考えられてきた湯浅・三山型以外の比較的早期の孤発性 ALS 症例に FAB を施行し、前頭葉

機能を評価するとともに、構音障害、筋力低下、呼吸機能による影響を明らかにしたものである。前頭葉機能障害は、全般的な認知機能障害である認知症でも認めることがある。したがって、前頭葉機能の評価には、全般的な認知機能が保たれていることが前提となる。そのため、今回の検討では MMSE が 24 点以上の症例に限定し、明らかな認知症を認める症例を除外した⁵⁾。強い抑うつでは前頭葉機能への干渉が大きいことから⁶⁾、今回の検討では SDS が 60 点未満の症例に限定し、明らかな抑うつの自覚を示す症例を除外した⁷⁾。

FAB には発語や手の運動を行う課題が含まれているため、著明な構音障害や筋力低下を認めると FAB の点数の低下が認知機能障害を反映するものか、構音障害や筋力低下を反映するものか判断が困難となることがある。そのため、ALSFRS で言語と指手の運動がある程度保たれている症例に限定した。

呼吸困難を認めると、神経心理学的検査の施行と正確な評価が困難となる。また、呼吸不全による低酸素脳症を認めると原病による認知機能の評価が困難となる。そのため ALSFRS にて臨床的に呼吸障害を認める症例と、あきらかな低酸素状態となるイベントを認めた症例は除外した。

今回の結果では、MMSE が正常な ALS 症例では、FAB の点数が健常群と比較して有意に低下していた。そして、FAB の点数は ALSFRS との間に有意な相関を認めなかった。よって、FAB の点数に筋力低下が影響を与えていたとは考えにくい。また、FAB の点数は肺活量、対標準肺活量、および動脈血ガス分析における PCO₂、PO₂、HCO₃、Base Excess の各データと明らかな相関関係を示さなかった。そのため、呼吸機能が FAB の点数の低下に関与しているとも考えにくい。

FAB のサブテストでは、類似性の理解と語の流暢性の低下が明らかであった。類似性の理解ではいくつかの語彙の共通点を問う上位概念発

見の能力をみている。語の流暢性では指定された文字から始まる単語を1分間にできるだけ多く想起する文字流暢性課題をみており、ルールに従った語の効率的な検索と想起が必要で、課題に対する思考の柔軟性を評価している。そのため、会話、音節、単語の明瞭度が低下して繰り返し聞く必要がなくとも、軽度の構音障害で発話速度が低下していると、語の流暢性の点数に影響を受ける可能性がある。この点に関しては、ALSFRSの下位尺度の言語の項目で4点の構音障害を認めないALS症例と3点の軽度の構音障害を認めるALS症例にてFABの総得点、サブテストの語の流暢性の点数ならびに語の列挙数に有意差を認めなかったことから、聞きなおす必要のない軽度の構音障害であれば、FABは構音障害の影響を受けずに評価ができると考えられる。

これまで、ALSの神経心理検査の点数の低下は運動障害や呼吸機能障害によるものであると考えられてきた。しかし、今回の結果から、湯浅・三山型ではない、MMSEが正常な、孤発性のALSにも運動障害や呼吸機能障害では説明ができない前頭葉機能障害が存在することが示された。これまでの報告では、精密な神経心理検査による検討で、認知症を認めない早期のALSにおいて、Word Fluency Testによる言語流暢性の低下、実行機能の低下、概念形成の障害などが指摘されてきている。今回の結果はこれまでの報告と一致しており、FABはALSの前頭葉機能障害の検出のみならず、その特徴も捉えることができていると考えられた。そのため、今回の結果は臨床的にもALSとFTDとの関連を支持するものと考えられる。以上から、ALSの診療に当たっては、運動症状以外にも前頭葉機能障害の存在を念頭におく必要がある。

E. 結論

湯浅・三山型ではない、MMSEが正常な孤発性ALSでもFABの点数が低下しており前頭葉機能障害が存在することが示された。

[参考文献]

- 1) C. Lomen-Hoerth, J. Murphy, S. Langmore et al : are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal?. *Neurology*, 60: 1094-1097, 2003
- 2) Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al: The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55: 1621-1626, 2000
- 3) 大橋靖雄, 田代邦雄, 糸山泰人ら: 筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の日常生活における機能評価尺度日本語改訂版 ALS Functional Rating Scaleの検討. *脳神経* 53: 346-355, 2001
- 4) 寺田達弘, 小尾智一, 杉浦明ら: Frontal Assessment Battery(FAB)の年齢による効果. *神経心理学* 印刷中
- 5) Tombaugh TN, McIntyre NJ: The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* 40: 922-35, 1992
- 6) 岡本泰昌: うつ病と前頭前野. *Clin Neurosci* 22: 679-681, 2004
- 7) 福田一彦, 小林重雄: 事故評価式抑うつ尺度の研究. *精神神経学* 10: 673-679, 1973

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2007/4/1~2008/3/31 発表)

なし

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

寺田達弘, 小尾智一, 杉浦明, 山崎公也, 溝口功: 筋萎縮性側索硬化症における Frontal Assessment Battery による前頭葉機能の評価. 第27回認知症学会総会, 前橋, 2008.10.10~10.12

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表(研究業績録)

英文単行本

著者名	論文題名	書名	(編集者名)	出版社名	(出版地)	出版西暦年	頁
なし							

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Inoue K, Murayama S	The incidence and extent of Lewy- body related alpha- synucleinopathy in human aging olfactory bulb.	J Neuropath Exp Neurol	67	1072-1083	2008
Takahashi Y, Seki N, Ishiura H, Mitsui J, Matsukawa T, Kishino A, Onodera O, Aoki M, Shimozawa N, Murayama S, Itoyama Y, Suzuki Y, Sobue G, Nishizawa M, Goto, J, Tsuji S	Development of a high-throughput microarray-based resequencing system for neurological disorders and its application to molecular genetics of amyotrophic lateral sclerosis.	Arch Neurol	67	1072-1083	2008
Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Murayama S	Lewy body pathology involves cutaneous nerves.	J Neuropath Exp Neurol	67	945-953	2008
Tokumar AM, Kakamura K, Terada H, Kobayashi O, Kanemaru K, Kato T, Murayama S, Yamakawa M, Mizuo M	Asymptomatic self- limiting diffuse white matter lesions in subacute to chronic stage of herpes simplex encephalitis.	The Neurology Journal	21	316-322	2008
Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Mitani K, Murayama S, Mishina M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K, Inoue K	Presynaptic and postsynaptic nigrostriatal dopaminergic functions in multiple system atrophy.	Neuroreport	19	145-150	2008
Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H, Uchikado H, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Kuroda S, Akiyama H	Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study.	Acta Neuropath	115	561-575	2008
Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H, Uchikado H, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Kuroda S, Akiyama H	Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study	Acta Neuropathol	115	561-575	2008
Inukai Y, Nonaka T, Arai T, Yoshida M, Hashizume Y, Beach TG, Buratti E, Baralle FE, Akiyama H, Hisanaga SI, Hasegawa M	Abnormal phosphorylation of Ser409/410 of TDP-43 in FTLD-U and ALS	FEBS Lett	582	2899-2904	2008
Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, Kametani F, Yoshida M, Hashizume Y, Beach TG, Buratti E, Baralle F, Morita M, Nakano I, Oda T, Tsuchiya K, Akiyama H	Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis	Ann Neurol	64	60-70	2008
Arai T, Mackenzie IR, Hasegawa M, Nonaka T, Niizato K, Tsuchiya K, Iritani S, Onaya M, Akiyama H	Phosphorylated TDP-43 in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies	Acta Neuropathol	117	125-136	2009
Fujishiro H, Uchikado H, Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Yokota O, Tsuchiya K, Togo T, Iseki E, Hirayasu Y	Accumulation of phosphorylated TDP-43 in brains of patients with argyrophilic grain disease	Acta Neuropathol	117	151-158	2009
Nonaka T, Arai T, Buratti E, Baralle FE, Akiyama H, Hasegawa M	Phosphorylated and ubiquitinated TDP-43 pathological inclusions in ALS and FTLD-U are recapitulated in SH-SY5Y cells	FEBS Lett	583	394-400	2009
Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kiri J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller AJM, Kumar-Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Mann DMA	Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration.	Acta Neuropathol	117	15-18	2009
Takada K, Shimizu J, Kusunoki S	Apoptosis of primary sensory neurons in GD1b-induced sensory ataxic neuropathy.	Exp Neurol	209	279-283	2008