

**Amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula,
Guam and New Guinea**

Shigeki Kuzuhara

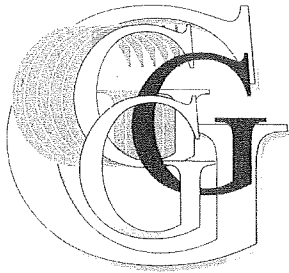
Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry,
National Center of Neurology and Psychiatry Japan

Strikingly high concentration of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), nearly 100 fold of that of the other areas of the world existed in the Kii peninsula, Guam and West New Guinea along longitude 140° East, which was reported to have disappeared until early 1980s. We investigated the previously high incidence village and found continuing high incidence of ALS together with autopsy-verified parkinsonism-dementia complex (PDC) similar to PDC on Guam. The neuropathological findings of Kii ALS and PDC were very similar to each other, showing many neurofibrillary tangles in the brainstem and cerebrum, TDP-43 proteinopathy, and ALS pathology. More than 70% of patients had family history of ALS/PDC, suggesting a hereditodegenerative disease, and analyses of all the known genes related to ALS and motor neuron diseases, parkinsonism, and dementia failed to disclose any abnormalities so far. No specific environmental risk factors including food and drinking water were found. Clinical and neuropathological features of ALS/PDC of Guam and West New Guinea were presented with, and recent advances of the research on the cause and pathogenesis of ALS/PDC were reviewed.

(Japanese Journal of Neuropsychology 25; 182-191, 2009)

パーキンソン症状の理解と対応
パーキンソン病の病態生理

葛原茂樹



パーキンソン病の病態生理

葛原茂樹

抄録

パーキンソン病では、線条体に神経終末を送る黒質緻密部のドパミンニューロンが変性するために、線条体→(淡蒼球外節→視床下核→)淡蒼球内節→視床腹外側核→大脳皮質運動野と補足運動野に至る神経路が障害されて運動障害が出現する。薬物療法や定位脳手術は、この仮説に基づいて実施され成功している。近年の研究により、レビー小体は大脳から末梢自律神経まで広範に出現し、病変に対応して、運動機能だけでなく認知機能から自律神経まで多系統の神経機能が障害されていることが明らかになった。

Key words : 大脳基底核, 黒質緻密部, 大脳皮質運動関連野, ドパミン, レビー小体

老年精神医学雑誌 19 : 1171-1177, 2008

はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) の中核的病態は、病理学的には黒質神経細胞の変性脱落と、その神経終末が終わる線条体でのドパミン受容体の温存であり、病態生化学的には線条体における神経伝達物質ドパミンの欠乏である。その結果として、病態生理学的には被殻から淡蒼球内節へ至るネットワークの変調が生じ、淡蒼球内節の活動亢進、視床腹外側核への抑制亢進が起こって、振戦、無動、筋強剛のようなパーキンソン病症状が出現する。

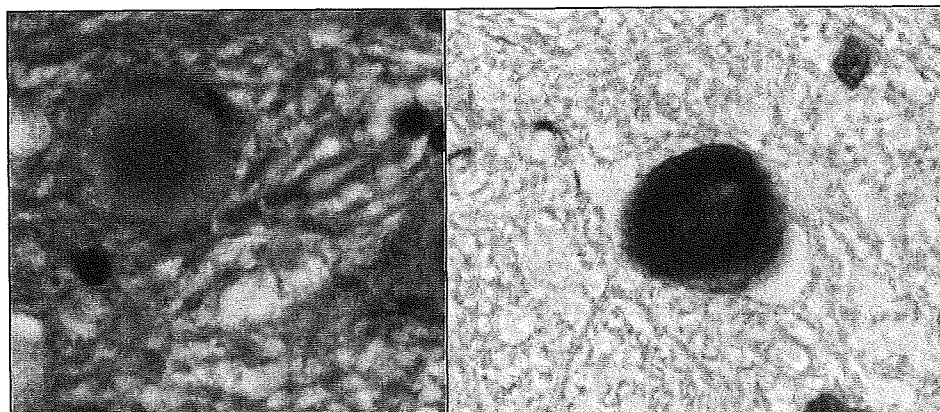
最近の研究によれば、パーキンソン病で障害される病変の広がりはずっと広範で、おこされる機能は運動系に留まらず、大脳の認知機能から、末梢の自律神経系にまで障害が及ぶ全身病であることが明らかになっている。

パーキンソン病概念の確立の歴史

1817年にJames Parkinsonが¹⁾、振戦と動作緩慢、筋強剛を主要徴候とする運動障害疾患を振戦麻痺 (shaking palsy) として記載したときには、今日問題になっているような認知機能や自律神経機能の障害にはふれられていなかった。1907年にはLewyによってパーキンソニズム患者脳にレビー小体が出現することが記載され、1919年にはTretiakoffによって黒質神経細胞変性の存在が明らかにされた²⁾。

しかし、第一次世界大戦後にvon Economo脳炎が全世界に広がって多数の犠牲者を出し、その後遺症として出現した脳炎後パーキンソニズムには、病理学的にはアルツハイマー神経原線維変化 (neurofibrillary tangle ; NFT) が多発することが報告され、パーキンソン病の概念は逆に混乱した。1931年にはCritchleyが、多発ラクナ梗塞によって出現する小歩症を動脈硬化性パーキンソニズムとして報告し、パーキンソン病の概念の混乱にさ

Shigeki Kuzuhara : 国立精神・神経センター病院
〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1



左：ヘマトキシリン・エオジン染色，右： α -シヌクレイン免疫染色

図1 黒質の神経メラニン含有細胞内のレビー小体

らに拍車がかかった。さまざまな原因で出現するパーキンソニズムを整理して、特発性パーキンソニズム（パーキンソン病）とレビー小体との関係が確立されたのは、第二次大戦後のことである¹⁾。

2 パーキンソン病の病理と、レビー小体病、レビー小体型認知症、パーキンソン病複合体の概念

1. レビー小体

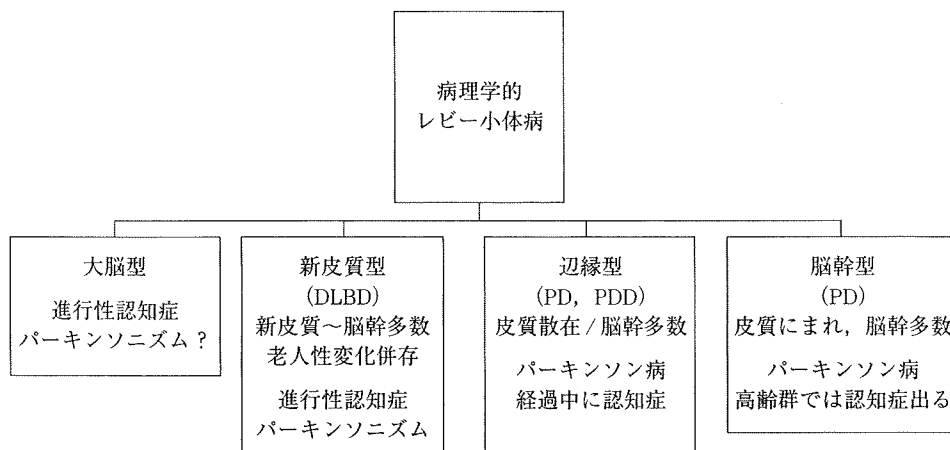
レビー小体はパーキンソン病の病理学的証印とみなされている。詳細は割愛するが、組織学的には好酸性の細胞質内封入体であり、ユビキチン化されていて、その主構成成分は α -シヌクレインである（図1）。 α -シヌクレイン免疫組織化学染色では神経細胞質内だけでなく、神経突起や末梢神経軸索、さらに心臓や副腎などの臓器内自律神経にまで、広範囲にさまざまな形態の陽性構造物が見いだされる¹⁰⁾。

2. レビー小体病とレビー小体型認知症の概念

わが国の小阪らは、臨床的にはアルツハイマー病によく似た進行性認知症を示しながら、神経病理学的にはレビー小体が脳幹だけでなく大脳にまで広範囲に出現する症例があることを見だし、1980年にレビー小体病（Lewy body disease）という概念を提唱した⁴⁾。これは、病理学的に中枢神経系にレビー小体が出る疾患全体を包括する概

念で、その分布の広がりによって、①脳幹型（臨床的にはパーキンソン病）、②さらに上方に向かって進展し、辺縁系にまで広がる辺縁型／中間型（臨床的にはパーキンソン病に認知症を合併：Parkinson's disease dementia）、③大脳皮質まで広がるびまん型（diffuse Lewy body disease：臨床的には進行性認知症が多いが、若年発症パーキンソン病のこともある）の3病型に分類した（図2）。近年は、さらに末梢自律神経系に病変の首座があるもの（臨床的には純粋自律神経不全〈pure autonomic failure；PAF〉）や、大脳皮質にほぼ限局した大脳型（cerebral type）も報告されている。

欧米では、レビー小体出現する認知症は、レビー小体認知症、アルツハイマー病レビー小体亜型、レビー小体型老年認知症などの名称で報告されていたが、その概念は、小阪のレビー小体病のびまん型と辺縁型を含む内容であった。これらのさまざまな概念と用語を統一して国際的な研究を推進する目的で、1995年にイギリスのニューカッスル・アポンタインで第1回国際ワークショップが開催され、レビー小体の広範囲出現を特徴とする進行性認知症をレビー小体型認知症（dementia with Lewy bodies；DLB）と呼び、その臨床と病理の診断基準が定められた⁶⁾。この国際会議は2006年の横浜まで4回開催され、診断基準の見直



上段は病理像を，下段は臨床像を示す．PD（パーキンソン病）⇒PDD（パーキンソン病認知症）⇒DLB（レビー小体型認知症）は1つのスペクトルの上にある．DLBD（びまん性レビー小体病）は最重症型で，臨床的には進行性認知症を示す．大脳型は生まれ，レビー小体は大脳にほぼ限局し，脳幹病変は軽い．

図2 小阪の提唱したレビー小体病の概念

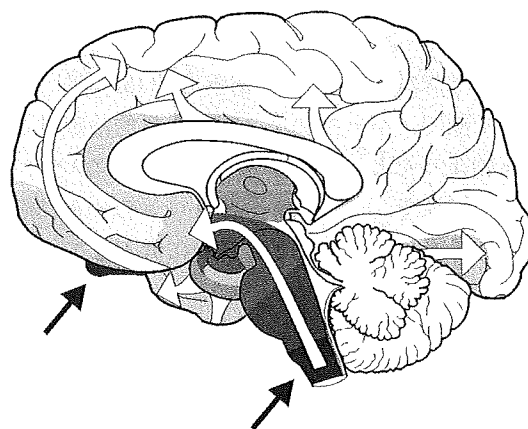
しや病態研究，抗コリンエステラーゼ薬を中心にさまざまな治療介入臨床試験へと発展している．

3. レビー小体の形成と進展様式とパーキンソン複合

Braakら²⁾は，解剖学的なレビー小体の広がりやを丹念に検索し，最初に出現するのは延髄迷走神経背側核であり，しだいに脳幹を上行して橋から中脳に至り，最後は辺縁系から大脳に達するとした（図3）．臨床的には，病変の広がりに応じて自律神経症状，睡眠障害，パーキンソン病，認知症などが出現する．

Langston³⁾は，レビー小体と関連して出現するこのような多彩な病態を巨大な氷山に喩えて「パーキンソン複合体 (Parkinson's complex)」と命名した（図4）．パーキンソン病は水面に顔を出した氷山のごく一部であり，その下には運動症状以外にも，さまざまな多彩な症状がすでに出現しているか，今後出現する可能性があるため，医師は患者を注意深く診察する必要がある．

ここで示した病変の広がりやと各臨床病型，それらの特徴は，本特集の第3節から第7節までに詳述されている．



レビー小体が最初に出現するのは，矢印で示した延髄の迷走神経背側核と嗅球で，延髄から橋，中脳，辺縁系，大脳へと上行性に進展するとする仮説である．

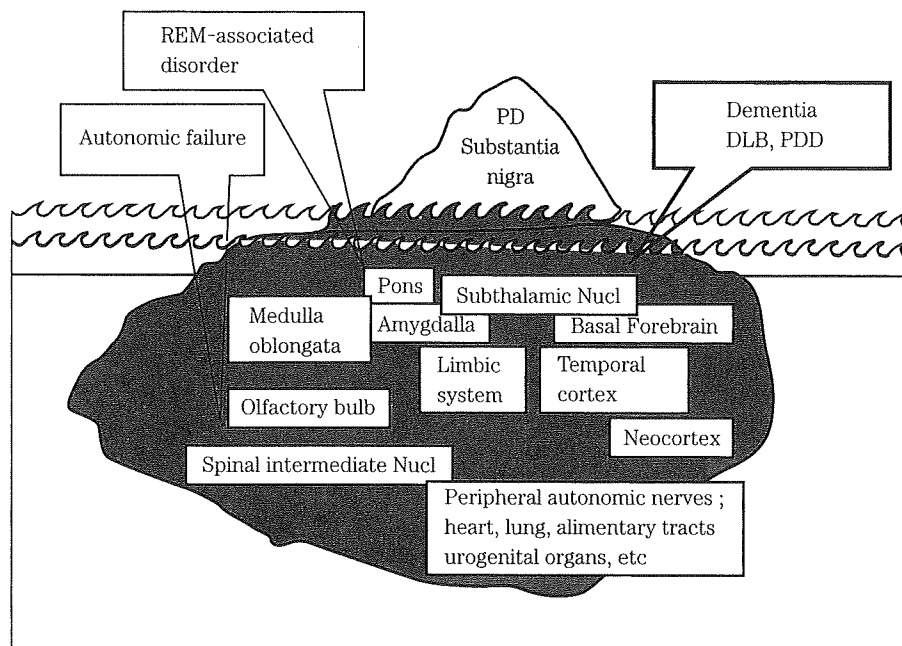
(Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, et al.: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24 : 197-211, 2003)

図3 Braakらによるレビー小体病変の進展仮説

5 パーキンソン病の病態生化学

1. 神経伝達物質の変化

パーキンソン病患者脳では，黒質，線条体，尾状核において，ドパミンとその主要代謝物であるホモバニリン酸が著明に減少していることを明ら



(Langston JW : The Parkinson's complex ; Parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol*, 59 : 591-596, 2006 の原図を改変)

図4 パーキンソン複合体

かにしたのは、Hornykiewiczら（1963年）の古典的業績で、パーキンソン病の今日の治療はここから始まったといっても言い過ぎではない⁸⁾。その後の研究で、ドパミンニューロンの分布に沿って、辺縁系や前頭葉などで広範に低下していることが明らかになった。

このほかの神経伝達物質として、ノルエピネフリンとドパミン-β-水酸化酵素（ノルエピネフリンニューロンの特異的標識酵素）は青斑核と前脳で、セロトニンは縫線核で低下している。さらに、GABAやアセチルコリン、その他の神経ペプチドにも低下がみられる。

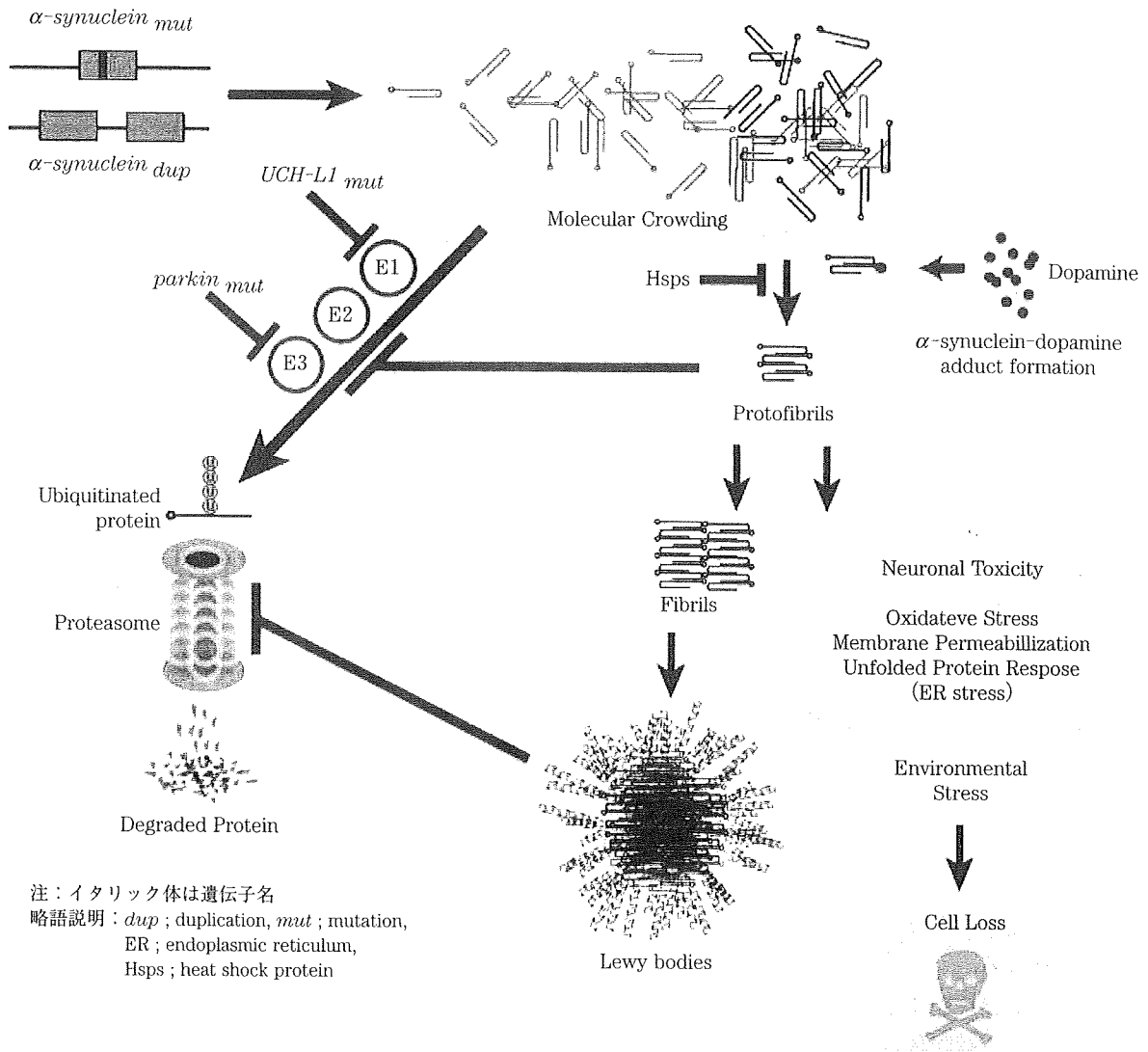
2. 神経細胞変性の生化学的病態

α-synuclein や *parkin* などの単一遺伝子変異による家族性パーキンソニズムの発見とそれに関連した分子生物学研究によって、パーキンソン病における黒質神経細胞の変性機構が明らかにされた。それらの知見によれば、何らかの内因や外因（加齢、遺伝子、酸化ストレス、ミトコンドリア異常など）により、*α*-シヌクレインが変性して

立体構造の変化が起こった場合、正常状態下では変性タンパクのエビキチン化あるいは自己貪食を通じて分解され、最終的には無毒化されるのに対して、パーキンソン病ではこの分解機構に障害が起こるために、細胞内に*α*-シヌクレインが蓄積し細胞死が起こるという仮説（図5）が提唱されている^{3,9,12)}。この仮説を基に神経細胞を保護し温存する治療法の開発が進められている。

3. 脳機能画像

パーキンソン病では脳の形態画像には特異的な変化はみられないので、他疾患の除外には有用であるが、鑑別診断や病期を知るためには有用性が低い。一方、ドパミン伝達機能や受容体を写し出すことができる機能画像では、線条体の節前ドパミンニューロンの変性とその進行度、節後ドパミン受容体温存を反映して特徴的な画像が得られ、診断と病期の判定に有用な情報が得られる。節前神経機能をみるドパミントランスポーターの描出には¹⁸F-CIT、ドパミンの代謝速度をみるには¹⁸F-DOPAのSPECTやPETが用いられる¹⁰⁾が、わが



(Eriksen JL, Dawson TM, Dickson DW, Petrucelli L : Caught in the act ; α -synuclein is the culprit on Parkinson's disease. *Neuron*, 40 : 453-456, 2003)

図5 パーキンソン病における α -シヌクレインの神経毒性仮説

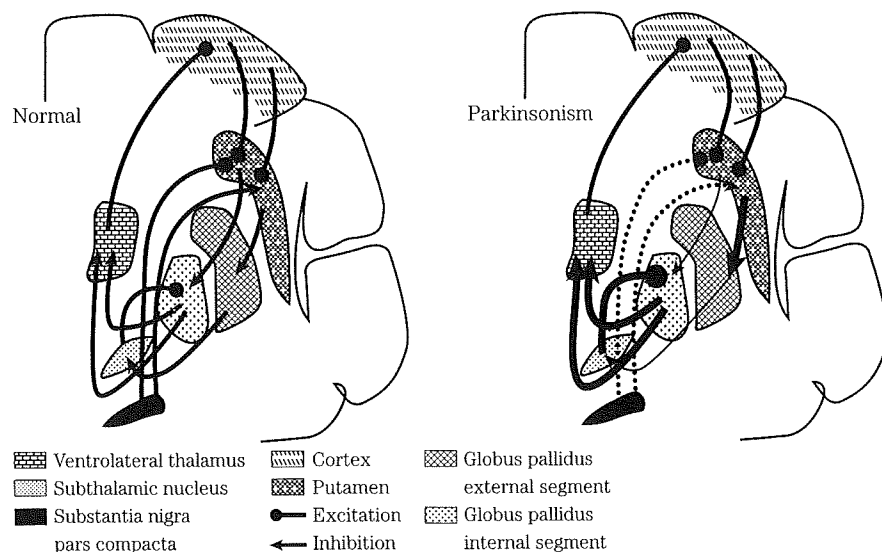
国では認可されていない。ドパミン受容体描出には、標識された raclopride などが使用されるが、特異性は低い。

4 病態生理学

パーキンソン病における運動障害と不随意運動の生理学的発生機構については、病理学的知見と生理学的知見に基づいた基底核の直接経路・間接

経路学説 (図6) によって説明されている⁷⁾。直接経路は、線条体→淡蒼球内節→視床腹外側核→大脳皮質運動野と補足運動野に至るものである。間接経路は、線条体→淡蒼球外節→視床下核→淡蒼球内節→視床腹外側核→大脳皮質運動野と補足運動野に至る経路である。

黒質緻密質のドパミンニューロンは、線条体の直接経路ニューロンに対しては興奮性に、間接経



正常（左図）とパーキンソン病（右図）。説明は本文を参照のこと。

(Montgomery EB : Neurophysiology/Circuitry. In Handbook of Parkinson's disease, 3rd ed., ed. by Pahwa R, Lyons KE, Koller WC, 249-275, Marcel Dekker, New York, 2003)

図6 基底核-視床-皮質回路の直接経路と間接経路の模式図

路ニューロンに対しては抑制的に働く。したがって、黒質のドパミンニューロンの変性によって、直接経路では線条体ニューロンの活動低下→淡蒼球内節の抑制系の低下（＝興奮亢進）→淡蒼球内節視床腹背側核抑制の亢進→皮質運動野と補足運動野の興奮減少となって、臨床的に運動の減少と緩慢が起こる。

一方、間接経路では黒質ドパミンニューロン変性によって、線条体ニューロンの抑制の減少→淡蒼球外節の抑制の増加（＝活動抑制）→視床下核の抑制減少（＝活動亢進）→淡蒼球内節の興奮の増加と続き、この後は直接経路と同様に→淡蒼球内節視床腹背側核抑制の亢進→皮質運動野と補足運動野の興奮減少となって、最終的に臨床的に運動の減少と緩慢が起こる。

この仮説は霊長類を用いた実験によってほぼ正しいことが確かめられているだけでなく、現行の定位脳手術による視床下核や視床などの電気刺激治療や破壊術は、この仮説に基づいて実施されており、実際に有効性が確認されている。

■ おわりに

パーキンソン病の疾患概念と、病理、病態生化学、病態生理について、研究の歴史を踏まえながら解説した。

文 献

- 1) Alford EC, Forno LS : Pathology. In Handbook of Parkinson's disease, ed. by Koller WC, 209-236, Marcel Dekker, New York (1987).
- 2) Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, et al.: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, **24** : 197-211 (2003).
- 3) Eriksen JL, Dawson TM, Dickson DW, Petrucelli L : Caught in the act ; α -synuclein is the culprit on Parkinson's disease. *Neuron*, **40** : 453-456 (2003).
- 4) Kosaka, Iseki E : Clinicopathological studies on diffuse Lewy body disease. *Neuropathology*, **1** : 1-7 (2000).
- 5) Langston JW : The Parkinson's complex ; Parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol*, **59** : 591-596 (2006).

- 6) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, et al.: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) ; Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, **47**: 113-1124 (1996).
- 7) Montgomery EB : Neurophysiology/Circuitry. *In Handbook of Parkinson's disease*, 3rd ed., ed. by Pahwa R, Lyons KE, Koller WC, 249-275, Marcel Dekker, New York (2003).
- 8) Rao J : Neurochemistry of nigral degeneration. *In Handbook of Parkinson's disease*, 3rd ed., ed. by Pahwa R, Lyons KE, Koller WC, 221-248, Marcel Dekker, New York (2003).
- 9) 高橋良輔：家族性パーキンソン病の分子機構；細胞生物学的アプローチ。(山本光利編)パーキンソン病；病因病態と治療，うつ・衝動制御障害，59-69，中外医学社，東京（2008）。
- 10) Tolosa E：パーキンソン症候群とドパミントランスポーター SPECT 検査。(山本光利編)パーキンソン病；報酬系，神経機能画像，159-175，中外医学社，東京（2007）。
- 11) 若林孝一：パーキンソン病の全身病理。(山本光利編)パーキンソン病；病理学，自律神経系研究の進歩，2-16，中外医学社，東京（2004）。
- 12) Wooten GF : Neurochemistry. *In Handbook of Parkinson's disease*, ed. by Koller WC, 237-251, Marcel Dekker, New York (1987).

ALS患者の脳と脊髄へのTDP-43蛋白の異常蓄積とTDP-43遺伝子変異の発見

国立精神・神経センター 病院長

くずはら しげき
葛原 茂樹



~~~~~  
2008年10月に、ALS患者の脳と脊髄にTAR DNA-binding protein of 43kDa (TDP-43)という異常な蛋白が蓄積していることが、米国ペンシルバニア大学と日本の東京都精神医学研究所の研究者達から、ほぼ同時に発表されました。TDP-43は、エイズウイルス (HIV) のHIV-1遺伝子の末端反復配列内にあるTAR領域に結合し、遺伝子の転写を抑制する蛋白として知られており、正常状態では核に局在し、DNAやRNAのTG(UG)の繰り返し配列に結合しています。

しかし、神経細胞における機能や神経変性疾患との関わりは、これまで全く分かっていませんでした。2008年には、東京都精神研の研究者達によって、脳や脊髄に蓄積している病的TDP-43は、異常にリン酸化された構造をとっていることが明らかにされ、一方、欧米からはALSの発症原因となっているTDP-43遺伝子の変異が報告されたことによって、TDP-43の病気への関与はほぼ確実視されるようになりました。このように、TDP-43の発見はALS研究方向を一変させるほどの大きなインパクトを与えました。

~~~~~

TDP-43蓄積発見の意味

異常蛋白蓄積は病気を起こした犯人が残したアリバイ

神経変性疾患の多くは、原因は不明であっても、神経細胞が傷つき死滅する過程で、それぞれの病気に特有な異常蛋白が貯まり凝集物ができます。たとえば、パーキンソン病では神経細胞の中に α -シヌクレインという蛋白が貯まってレビー小体ができ、

アルツハイマー病では神経細胞の中にはタウ蛋白が凝集した神経原線維変化が、神経細胞の外には β -アミロイド蛋白が凝集した老人斑が形成されます。これらの病気の脳は、最後は神経細胞が消失して焼け跡状態になりますが、焼け跡に残されたアリバイ蛋白を分子生物学や分子遺伝学的手法を用いて解析することにより、病気の原因・神経傷害の機序・治療法の研究が解明されてきました。最近注目されているアルツハイマー病のアミロイド・ワクチン治療などはその成果です。

ところがALSでは、これまでアリバイは残されていないと考えられていました。私の親友で、アルツハイマー病脳にタウ蛋白が蓄積していることを発見して世界的に有名な井原康夫先生は、常々「ALSで原因や発症機構の研究が困難な最大の理由は、病気の犯人がアリバイを残していない完全犯罪だからだ」と嘆息していました。脊髄の傷害を受けた前角細胞に形成されていた「糸かせ」様封入体や従来の病理組織学的染色では分からなかった大脳の神経細胞の変化が、TDP-43に対する抗体を使うことにより明瞭に目に見えるようになりました(図1)。

しかも、このような病変は、ALSに特徴的であるので、病気の原因と密接な関係がある犯人のアリバイであろうと考えられるに至りました。ついにALSにも、病気の原因や傷害の仕組みを調べる手掛かりとなるアリバイ蛋白が、発見されたわけです。

家族性ALSを起こすTDP-43遺伝子変異の発見

ALSのほとんどは、遺伝とは無関係に孤発性に発症します。しかし一部に家族性に発症するALSがあ

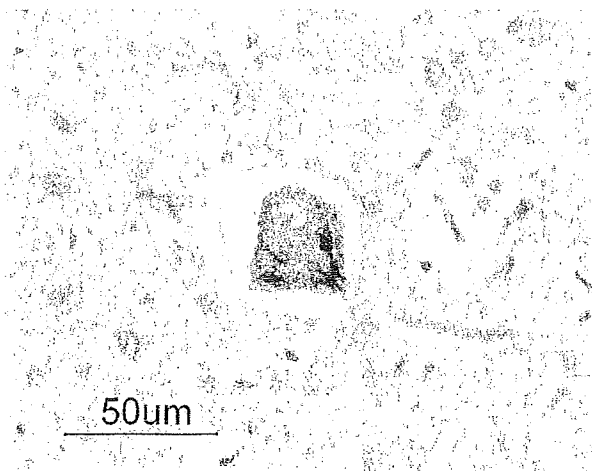


図1 ALS患者脊髄の前角細胞のTDP-43陽性の「糸かせ」様封入体（茶色に染まった糸束様構造）

り、通常は優性遺伝（発病者が親と子に出る）します。その原因遺伝子として、一部の家系ではSOD1遺伝子変異であることが判明していましたが、大部分では不明でした。

2008年になって欧米から、ずばりTDP-43遺伝子変異によって発症したALS家系が報告され、我が国からも相次いで見つかっています。また、孤発性ALSと診断されていた患者の中にも、TDP-43遺伝子変異を持つ人がいることが分かってきました。

TDP-43研究からALS発症機構の解明へ

TDP-43遺伝子変異によって、孤発性ALSとほぼ同じALSが発症するという発見は、ALSの発症研究に大きな進歩をもたらしました。それまで知られていた原因遺伝子のSOD1は、細胞内で酸化還元触媒として働く酵素を作る遺伝子です。SOD1遺伝子変異によって作られる蛋白は神経細胞傷害性があることが実験的に確認され、この遺伝子を導入したトランスジェニックマウスが、これまではALSモデルとして研究に用いられてきました。しかし、SOD1遺伝子変異ALSと孤発性ALSの間には、臨床症状や病理所見にかなりの相違点があり、SOD1遺伝子異常のALS患者の脊髄や脳には、TDP-43は貯まっています。つまり、SOD1遺伝子変異の実験動物ALSモデルだけでは、大多数を占める孤発性ALS研究には限界がありました。

TDP-43遺伝子異常によってALSを発症することが判明し、症状と脳脊髄の病理変化が孤発性ALS患者とほぼ同じであることが確認された結果、TDP-43

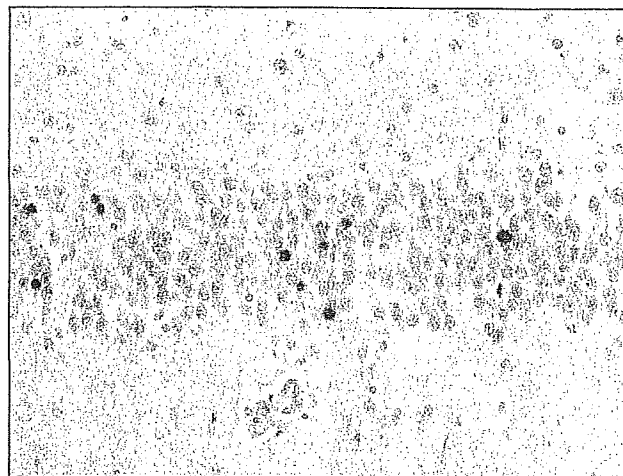


図2 大脳海馬歯状回のリン酸化TDP-43陽性の神経細胞内封入体（茶色の円形構造。青い円形は正常神経細胞の核）。東京都精神研・長谷川成人先生提供。

変異が引き起こす神経細胞の傷害機序の研究や、この遺伝子を導入したトランスジェニック動物を作成し研究することによって、ALSの発症機構や治療・予防の研究は飛躍的に発展することが期待されます。

ALSの疾患概念の変化

TDP-43が脳に貯まるのは、ALSだけではありません。脳が限局性に萎縮して、認知症や性格変化・行動異常、失語症などの症状が出る前頭側頭葉変性症や、上位運動ニューロン障害だけが目立つ原発性側索硬化症でも同じような変化が見られます。この中の一部はALSを合併し、「認知症を伴うALS」になります。つまり、脳脊髄のTDP-43の蓄積という観点からは、ALSと前頭側頭葉変性症には共通点が多く、両方の症状と病変を合併する症例もあることが判明しました。

ALSは、19世紀のシャルコーによる疾患概念の確立以来、100年以上にわたって「選択的に上位と下位の運動ニューロンだけが侵される典型的な系統変性疾患」と考えられてきました。私の臨床神経学の師であった豊倉康夫教授は、運動ニューロンだけをきちんと見分けて侵していくALSの特徴を「神経解剖学を熟知している優等生」と呼んでおられたほどです。しかし、TDP-43の蓄積を免疫組織化学で調べると、ALS脳では運動系以外にも、脳の神経細胞やグリア細胞まで広範にTDP-43が貯まっています（図2）。

臨床的には運動ニューロン症状だけを示している

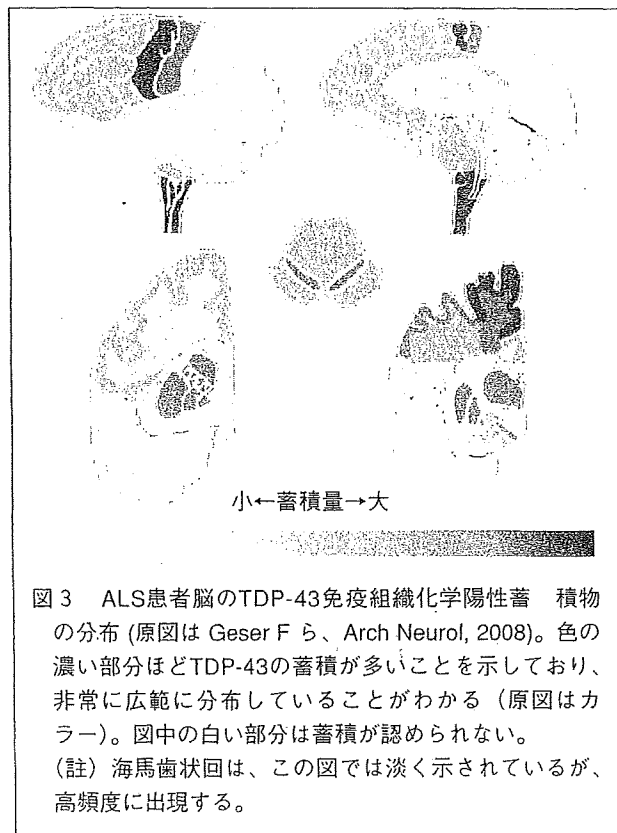


図3 ALS患者脳でのTDP-43免疫組織化学陽性蓄積物の分布(原図は Geser Fら、Arch Neurol, 2008)。色の濃い部分ほどTDP-43の蓄積が多いことを示しており、非常に広範囲に分布していることがわかる(原図はカラー)。図中の白い部分は蓄積が認められない。(註) 海馬歯状回は、この図では淡く示されているが、高頻度に出現する。

典型的なALS患者の脳脊髄におけるTDP-43の蓄積を調べた最近の研究では、運動ニューロンが存在する大脳運動野と脳幹の運動神経核を中心に、更に広範囲に病変が広がっていることが明らかになりました(図3)。

最近では、臨床的にもALSの障害は筋肉・運動系だけに留まらず、感情や精神機能から自律神経機能まで広汎であることが指摘されています。TDP-43免疫組織化学を用いたALS脳における異常蓄積の広範囲な分布は、この臨床知見を支持しています。従って、ALS患者に出現する障害や自覚症状には、筋萎縮や運動麻痺によるものだけでなく、もっと広範囲な

神経機能障害も含まれている可能性がありますので、臨床症状の再検討も必要と思います。

終わりに

2008年9月3日～5日に、オランダのロッテルダムで「前頭側頭型認知症」の第6回国際学会が開催されました。この会で最もホットな議論はTDP-43に関するもので、前頭側頭型脳変性症と並んで、ALSの病態と運動神経細胞傷害の機序、認知症や大脳病変との関係も熱心に討議されました。冒頭で述べたように、TDP-43の発見を機にALS研究が大きな転換点を迎えました。今やALS研究は筋肉・脊髄疾患の枠を超えて、認知機能までを含む脳科学の一翼を占めつつあります。これによって、画期的な研究成果と治療法が出てくることを期待したいと思います。

各種テープを 取り揃えております。

テーピング・健康相談は
壮快薬局本店にお電話ください。

壮快薬局本店

〒101-0044
東京都千代田区鍛冶町2-7-15

0120-090-899

営業時間：10時～18時
休業日：日曜・祝祭日



キネシオ テーピング療法 プロの技

日常生活の中で起こる さまざまな体の歪みや痛みを
これで解消!!

診たてからのテーピング

キネシオテーピング協会

A4版 132頁 定価3,990円(本体3,800円+税)

ついに公開されたキネシオテーピング 診たての極意
「どこが痛いか」だけでなく、
「なぜ痛むのか」からテーピングをチョイス!!

<ご注文は、各書店または 下記のTEL、FAXにてお願いします。>

〒101-0051

東京都千代田区神田神保町3-2-6丸元ビル9階

(株)創芸社 TEL:03-3556-5516 FAX:03-3556-5520

ALS 研究の最近の進歩：ALS と TDP-43

葛原 茂樹

臨床神経学 第48巻 第9号 別刷

(2008年9月1日発行)

ALS 研究の最近の進歩：ALS と TDP-43

葛原 茂樹*

要旨：筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では上位と下位の運動ニューロンの選択的傷害が強調されてきた。しかし、近年は ALS と、認知症を合併する ALS (ALS-D) や前頭側頭葉変性症 (FTLD) との病変の連続性が明らかになり、共通の蓄積物としてユビキチン陽性封入体がみだされた。ユビキチンが結合している蛋白は TAR DNA-binding protein-43 (TDP-43) であることが、2006 年秋に米日の研究者によってほぼ同時に報告され、ALS 研究に大きなインパクトを与えた。ALS、ALS-D、FTLD は蛋白化学的にはリン酸化された TDP-43 が細胞質内、神経突起内、神経核内に蓄積する TDP-43 proteinopathy と見なされる。2008 年には家族性 ALS の原因遺伝子として、TDP-43 遺伝子変異が同定され、ALS との関連がより強固になった。今後、TDP-43 の機能や代謝を明らかにすることにより、ALS の発症機構と分子病態、治療薬研究が飛躍的に発展することが期待される。

(臨床神経, 48:625-633, 2008)

Key words：筋萎縮性側索硬化症 (ALS), TDP-43, 前頭側頭葉変性症, ユビキチン, 家族性 ALS

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、シャルコーによる疾患概念の確立以来、上位と下位の運動ニューロンが“選択的に”侵される典型的な系統変性疾患 (system atrophy) と見なされてきた¹⁾²⁾。著者の臨床神経学の師であった豊倉康夫教授は、運動ニューロン系だけが選択的に侵されて他の神経系が障害されないという ALS の病理学的特徴を、「神経解剖学を熟知している優等生」と呼んでおられた (私信)。もう一つの特徴は、ALS では上位と下位の運動ニューロンの変性・消失の痕にはグリオシスと組織の萎縮がみとめられるのみで、たとえばアルツハイマー病におけるアルツハイマー神経原線維変化 (NFTs=タウ蛋白) や老人斑 (アミロイドβ蛋白) のような、原因や発症機構の追跡を可能にする病理学的生化学的手掛かりを残さないことである (井原康夫博士・私信)。

しかし、2008 年秋に、米国³⁾と日本⁴⁾の研究者達によってほぼ同時に、非タウ蛋白蓄積型 (non-tau type) の前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTLD) と ALS の中枢神経系に特異的に出現するユビキチン陽性封入体 (UbIs) の構成蛋白が、TAR DNA-binding protein of 43kDa (TDP-43) であることが明らかにされて以来、ALS の概念は大きく変化しつつある。すなわち、ALS の病変はこれまで考えられていたよりも広範に広がっており、選択的運動ニューロン障害を示す ALS を一方の極にして、ALS-dementia (ALS-D) を間に挟んで、他方の極である FTLD まで一つのスペクトルの上に連続性をもってつながる、TDP-43 proteinopathy⁵⁾ という新しい異常蛋白蓄積症の存在が明らかになった。本稿では、ALS の概念の歴史的変遷と、近年の TDP-43 を軸にして展開している神経病理学的・分子生物学的研究を中心に紹介する。

pathy⁵⁾ という新しい異常蛋白蓄積症の存在が明らかになった。本稿では、ALS の概念の歴史的変遷と、近年の TDP-43 を軸にして展開している神経病理学的・分子生物学的研究を中心に紹介する。

1. 運動ニューロン疾患 (motor neuron disease) の分類と ALS 概念の変遷

広義の運動ニューロン疾患 (MND) とは、上位運動ニューロンと下位運動ニューロンの一方あるいは両方が選択的に障害される系統変性疾患の総称である。Adams & Victor⁶⁾ の概念に沿って著者⁷⁾ がもちいている運動ニューロン疾患の分類を Table 1 に示す。ALS (狭義の運動ニューロン疾患) にふくまれるのは、孤発性 ALS、家族性 ALS、西太平洋地域の ALS である。ALS の主要な臨床表現型としては、上肢遠位部から始まる古典型、進行性球麻痺 (PBP) 型、下位運動ニューロン症状だけがみられる脊髄性筋萎縮症 (PMA) 型、上位運動ニューロン症状だけがみられる原発性側索硬化症 (primary lateral sclerosis: PLS) 型などがあるが、神経病理学的所見は基本的には同一とされている⁸⁾。

2. ユビキチン陽性封入体と ALS および FTLD

ALS は運動系以外の症状を呈さないと考えられていたが、典型的 ALS 症状にピック病に似た前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia: FTD) を合併することは、我が国の湯浅ら、三山らにより早くから注目され、ALS with dementia

*Corresponding author: 国立精神・神経センター病院神経内科 (〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1)

国立精神・神経センター病院神経内科

(受付日: 2008 年 8 月 18 日)

Table 1 Classification of motor neuron diseases (motor neuron disease of broad sense)

I	ALS (motor neuron disease of narrow sense)
1	Sporadic ALS
	Classic type
	Progressive bulbar palsy (PBP) type
	Progressive muscular atrophy (PMA) type
	Primary lateral sclerosis (PLS) type
	ALS with dementia
2	Familial ALS
	Autosomal-dominant
	<i>Cu/Zn superoxide desmutase (SOD1) gene mutation (ALS1)</i>
	<i>TDP-43 gene mutation</i>
	<i>Non-SOD1, non-TDP-43 gene mutation</i>
	Autosomal-recessive
	Chronic juvenile type linked to 2q33 alsin gene (ALS2)
	Others
3	Western Pacific ALS and parkinsonism-dementia complex (ALS/PDC)
	Guam, Kii peninsula, West New Guinea
II	Spinobulbar muscular atrophy (SBMA) or Kennedy-Alter-Sung disease
	<i>Androgen receptor gene mutation</i>
III	Spinal muscular atrophy (SMA)
1	<i>SMA/NAIP gene mutation</i>
	SMA-I infantile type (Werdnig-Hoffmann disease)
	SMA-II Intermediate type
	SMA-III Juvenile type: Kugelberg-Welander disease
2	Others
	SMA-IV Adult type
IV	Other diseases involving mainly the motor system
	PLS (Usually converts to ALS finally)
	Familial spastic paraparesis (Usually included in hereditary spinocerebellar ataxia)
	Hirayama disease (Juvenile unilateral muscular atrophy of the upper extremity)

(ALS-D)あるいは presenile dementia with motor neuron disease と命名されていた⁹⁾。一方、FTD の側からは、Lund & Manchester 研究グループが FTD の中で MND をともなう症例群を FTD with MND という亜型に分類した。ALS-D と FTD with MND は基本的には同じ疾患であり、ALS 病変に加えて前頭葉と側頭葉に高度の萎縮が出現する。このような病変は、その後肉眼的萎縮の特徴から前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTLD) と命名された¹⁰⁾。

FTLD は病理組織学的に、神経細胞内に嗜銀性でタウ蛋白陽性のピック球が出現するピック病と、ピック球がみとめられない非ピック型とに分類される¹¹⁾。1991年に Okamoto ら¹²⁾は、ALS、ALS-D、非ピック型 FTLD の海馬歯状回や大脳皮質、被殻に、ユビキチン陽性封入体 (UbIs) が出現することを報告した。UbIs は motor neuron disease-inclusion (MNDI) と呼ばれる。UbIs が出現する FTLD (FTLD-U) の中で MND の症状や病変をとまなわない症例は MNDI dementia という病名で報告されたが、これらの中には実際には軽微な ALS 病変をみとめるものもふくまれていた。

非タウ蛋白型の FTLD-U に出現する UbIs には、病理形態学的に変性神経突起 (dystrophic neurites: DNs)、神経細胞内封入体 (neuronal cytoplasmic inclusions: NCIs)、神経細胞

核内封入体 (neuronal intranuclear inclusions: NIIs) の3種類があり、ユビキチン免疫組織学的病理所見は、封入体の形態と出現部位から type 1, type 2, type 3 の3病型に分類された¹³⁾¹⁴⁾。Type 1 は多数の DNs が大脳皮質の表層優位に出現するもので、type 2 は NCIs が主で皮質の表層と深部に出現するもの、type 3 は DNs と NCIs の両者が多数、皮質表層部に出現するものである。この分類と原因疾患や症状との関連については、TDP-43 の免疫組織化学所見とも共通しているので後で詳しく触れる。

3. ユビキチン陽性封入体のタンパク化学と TDP-43

ユビキチンは細胞内の不要な蛋白や異常蛋白の出現時に、それに共有結合してプロテアソームに運んで処理するための目印になる蛋白である。その前提に立てば、ALS、ALS-D、FTLD-U の中枢神経系に出現する UbIs においてユビキチン化されている蛋白は、これらの疾患に特異的な未知の異常蓄積蛋白である可能性が高い。この未知の蛋白の解析に挑んだのは、米国ペンシルバニア大の Lee, Trojanowsky らのグループ³⁾と、我が国の東京都精神研の池田、長谷川らのグループ⁴⁾で、2006年秋のほぼ同時期に、UbIs を構成しているのが TDP-43 という既知の蛋白であると同定した。TDP-43 は HIV

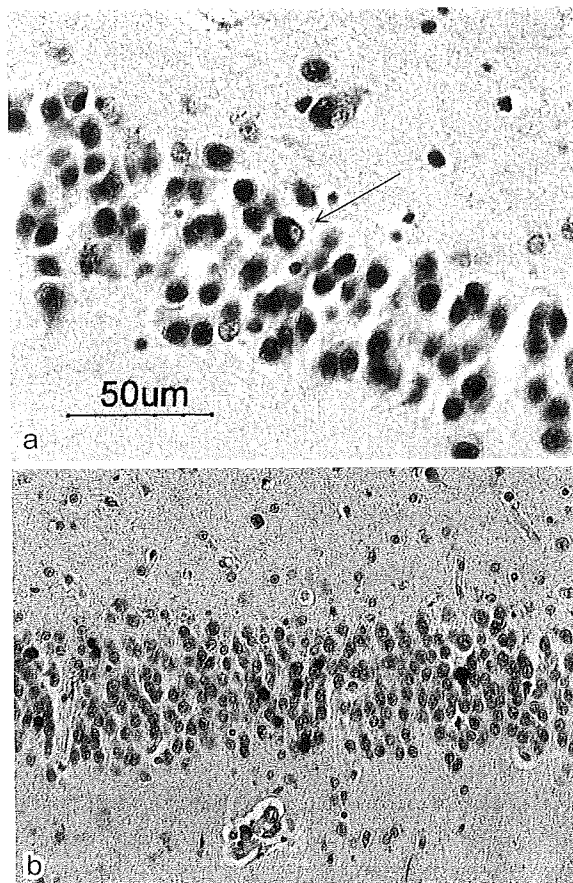


Fig. 1 Neuronal cytoplasmic inclusions (NCIs) of the dentate gyrus immunostained with antibodies to TDP-43.
 A. Antibody to non-phosphorylated TDP-43 immunostains not only the NCIs (arrow) but also the nucleus of normal cells while that of the affected cell with a NCI is unstained.
 B. Antibody to phosphorylated TDP-43 immunostains the NCIs only, and nerve cell nuclei are unstained. (Courtesy of Dr Tetsuaki Arai)

の HIV-1 遺伝子の末端反復配列内にある TAR 領域に結合し、転写を制御する。正常状態では核に局在し、DNA や RNA の TG (UG) のくりかえし配列に結合する。市販の抗体は TDP-43 すべてを認識するので、Fig. 1a に示すように異常な封入体と正常神経細胞の核が染色され、対照的に封入体が形成されている変性した神経細胞の核は染色されない³⁾⁴⁾。

Hasegawa ら¹⁵⁾は、封入体を構成する異常 TDP-43 と生理的に核内に存在する正常 TDP-43 の相違を明らかにするために、リン酸化部位を様々に変えた抗 TDP-43 抗体を作製し、患者脳を免疫組織学的に検討した。その結果、抗リン酸化 TDP-43 抗体では封入体だけが多数染色され、正常核は染色されなかった (Fig. 1b, Fig. 2)。この所見からは、TDP-43 がリン酸化されると細胞内あるいは核内に封入体が形成され、その結果、細胞変性が惹起されることが示唆された。ウェスタンブロットでは、43kDa のバンドは正常対照例と患者例の双方でみとめられたのに対して、45kDa のバンドは患者例だけにみ

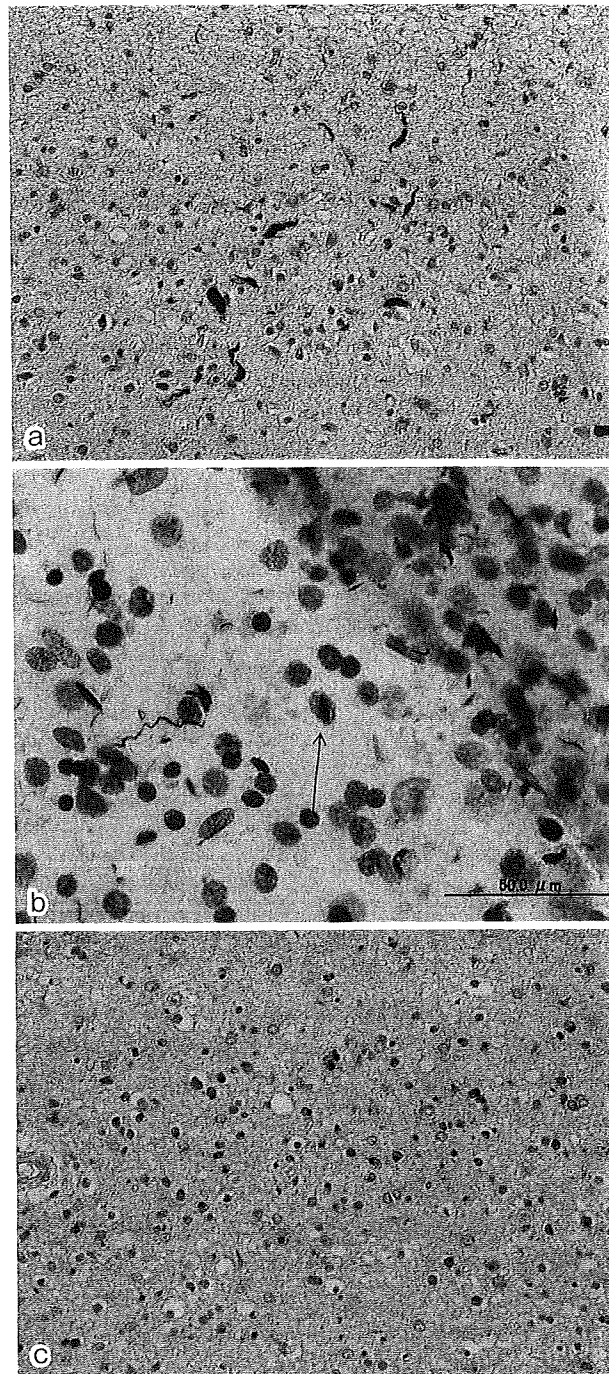


Fig. 2 Immunohistochemical findings of inclusions of ALS/FTLD with antibody against phosphorylated TDP-43 showing dystrophic neurites (a), intranuclear inclusion (b, arrow) and neuronal cytoplasmic inclusions (c). (Courtesy of Dr Tetsuaki Arai)

とめられたので、45kDa のリン酸化 TDP-43 が FTLD-U と ALS のユビキチン陽性異常封入体の主要構成成分であり、TDP-43 のリン酸化がこれらの疾患の病態に強く関連している可能性が示唆された¹⁵⁾。また、このリン酸化された TDP-43

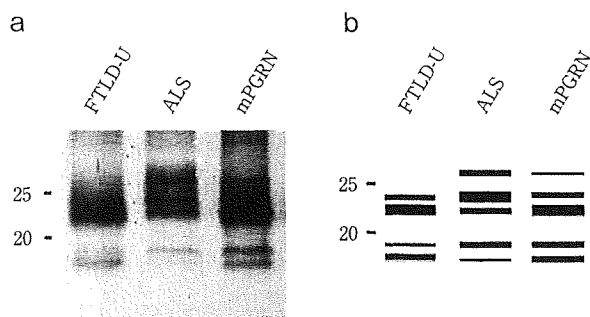


Fig. 3 Western blotting pattern (a) and its schematic diagram (b) of the C-terminal fragments of phosphorylated TDP-43 of ALS, frontotemporal lobar degeneration (FTLD) with motor neuron disease (FTLD-MND), FTLD with ubiquitin inclusions (FTLD-U) and FTLD with progranulin mutations (mPGRN).

Main bands are 23 kDa and 24 kDa, and three additional weaker bands of 18 kDa, 19 kDa and 26 kDa are demonstrated. Each disease phenotype shows the pattern unique to it, and note that the pattern of the mPGRN is the intermediate of FTLD-U and ALS. (Courtesy of Dr Masato Hasegawa)

のC末端の断片のウェスタンブロットでは、疾患ごとに差異がみとめられた (Fig. 3).

従来、孤発性 ALS の病態、とくに分子生物学的・蛋白化学的背景はこれまでほとんどわかっていなかったが、リン酸化 TDP-43 の異常蓄積が判明したことにより、今後は、この所見を手掛かりにして、ALS や FTLD-U の病因解明と治療法の開発が大きく進むことが期待される。

4. TDP-43 陽性封入体の免疫組織化学と電顕所見

ALS から FTLD-U に連続する疾患において、抗 TDP-43 抗体をもちいた免疫組織化学によって陽性に染色される封入体の形態と分布は、基本的には抗ユビキチン抗体によって認識される封入体 (UbIs) に一致するが、TDP-43 免疫組織化学の方が遥かに鋭敏であって、より多数の封入体がいかにみとめられる^{3)-5), 15)-17)}。形態学的には UbIs と同じく変性神経突起 (dystrophic neurites : DN), 神経細胞内 (neuronal cytoplasmic inclusions : NCIs), 神経細胞核内封入体 (neuronal intranuclear inclusions : NIIs) の3種類があり (Fig. 1, Fig. 2), ALS の前角細胞にみられる skein-like inclusion や円形あるいは顆粒状の封入体も TDP-43 に陽性である (Fig. 4)。一方で、ALS に特異的とされている脊髄前角細胞内の Bunina 小体は TDP-43 抗体では認識されない。この他に、大脳白質のグリア細胞 (おそらく乏突起細胞) 内にも TDP-43 陽性封入体が多数出現し、白質のウェスタンブロットでも確認されている^{15), 18), 19)}。Pamphlett ら²⁰⁾は、細胞噴像はこれらの封入体を有する神経細胞にのみみられることから、TDP-43 封入体は神経細胞の変性を示す指標であって、神経細胞保護的には働いていないと結論した。

TDP-43 陽性封入体の微細構造は免疫電顕法で研究された。Hasegawa ら¹⁵⁾は ALS 脊髄前角細胞の NCIs が 15nm の線維構造であることを示し、Cairns ら¹⁶⁾は、側頭葉の DN が線維構造であることを示した。Lin ら²¹⁾は ALS 以外の疾患 (AD, ピック病, レビー小体) に出現する TDP-43 陽性の NCIs と DN が顆粒を伴う 10~17nm の線維構造であることを報告した。したがって、リン酸化された異常 TDP-43 は、神経細胞質内では中間径線維構造として凝集していると考えられる。

5. TDP-43 免疫組織化学のパターンと臨床病型との関連

TDP-43 陽性病変は、従来の UbIs の形態と分布による分類を踏襲して、封入体の種類と分布から Table 2 に示すような 4 型に分けられている (研究者によって、呼称がことなることあり)。Type 1 : 大脳皮質の DN が主体で、NCIs や NIIs はほとんどみられない。Type 2 : 大脳皮質の表層と深部に多数の NCIs がみとめられる。Type 3 : DN と NCIs が混在するもので、*progranulin* (*PGRN*) 遺伝子変異による FTLD^{22), 23)} が該当する。Type 4 : TDP-43 免疫組織化学で新たに設けられたタイプで、NIIs と DN が混在するものであり、*valosin-containing protein* (*VCP*) 遺伝子変異が原因の、骨 Paget 病と FTD をともなう封入体ミオパチー (inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and FTD : IBMPFD)^{24), 25)} が該当する。

FTLD-U の臨床的精神神経症状は肉眼的な限局性脳萎縮部位に対応している。一方、組織病理学・免疫組織化学的には、タウ蛋白病変 (ピック球出現型, NFT 出現型)、非タウ蛋白病変 (ユビキチン/TDP-43 陽性封入体出現型) に分類される。更に、遺伝学的にみると、孤発性 FTLD、タウ遺伝子変異 FTLD¹¹⁾、*PGRN* 遺伝子変異 FTLD^{22), 23)}、*VCP* 遺伝子変異による骨 Paget 病と FTD をともなう封入体ミオパチー (IBMPFD)^{24), 25)} などがある。他方、ALS には、孤発性、ALS-D、常染色体優性遺伝を示す家族性 ALS がある。原因遺伝子として知られていたのは、*SOD1* 遺伝子変異であるが、後述するように、非 *SOD1* 遺伝子家系の中から、最近、TDP-43 遺伝子変異家系がつつぎと報告されている。

FTLD-U と ALS/MND の臨床病型と病理学的変化との対応を示すと、Table 3 に示すように一定の生化学的・分子生物学的対応が存在する^{14), 16), 26)}。すなわち、ALS/MND は TDP-43 免疫組織化学的からみると NCIs が主で DN が加わった type 2 か type 3 で、FTD と共通性がある。一方、SD (semantic dementia) や PNFA (progressive non-fluent aphasia) のような失語を主徴とする FTLD-U は type 1 であり、このばあいには ALS は合併しないと考えられている。また、優性遺伝性の家族性 ALS の中で、*SOD1* 遺伝子変異 ALS には TDP-43 陽性封入体は出現しないのに対して、最近発見された TDP-43 遺伝子変異 ALS には、孤発性 ALS と同じ TDP-43 陽性封入体が出現する²⁷⁾⁻²⁹⁾。

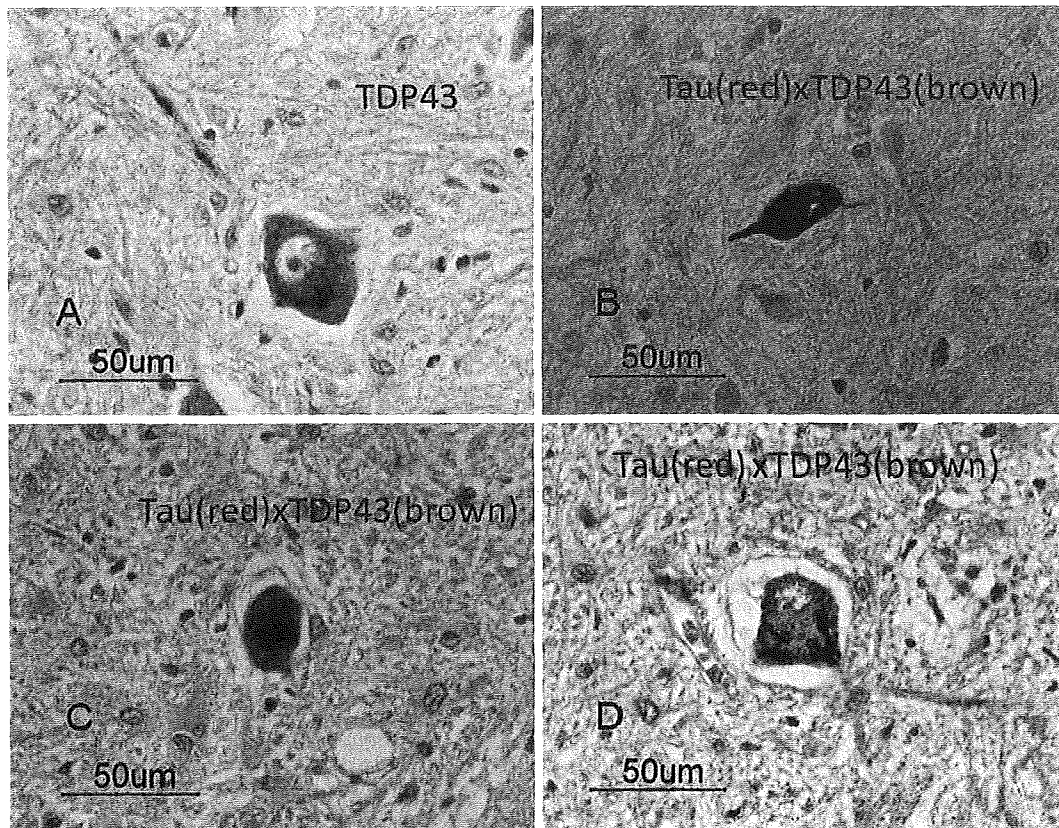


Fig. 4 Immunohistochemistry of anterior horn cells of ALS of the Kii peninsula double immunostained with TDP-43 (brown) and tau (red)

A: TDP-43-positive granular structure in the anterior horn cell body and neurites. B: tau-positive neurofibrillary tangles. C: TDP-43-positive coarse granules and round body. D: skein-like inclusions.

Table 2 Type classification of ubiquitin-positive and TDP-43-positive inclusions based on the pattern of immunohistochemical findings

	Inclusions (amount and areas)		
	DNIs	NCIs	NIIs
type 1	3 + superficial cortical	0/1 +	0/1 +
type 2	1 +	3 + superficial and deep	0/1 +
type 3	3 + superficial cortical	3 + superficial cortical	variable
type 4	1 +	1 +	3 + neocortical area

DNIs: dystrophic neurites, NCIs: neuronal cytoplasmic inclusions, NIIs: neuronal intranuclear inclusions

Amount of inclusions. 3 + : abundant, 1 + : a few, 0: none/few

西太平洋地域の ALS 高集積地であるグアムと紀伊半島の ALS およびパーキンソン認知症複合 (PDC) については, AD 型の NFTs が多発するので, これまでは tauopathy をともなう MND と考えられていた. しかし, グアムと紀伊半島多発地の ALS/PDC のいずれにおいても, TDP-43 免疫組織化学により多数の NCIs と DNIs が染色されることが判明した^{30)–32)}.

つまり, TDP-43 免疫組織化学・生化学からみれば, 西太平洋地域の ALS/PDC 集積地の症例は ALS-FTLD-U のスペクトルの上にも乗っており, PDC 例の前頭葉と側頭葉の萎縮も ALS/FTLD-U との連続性の上にあると見なすこともできる. 半世紀以上にわたって日米の多数の研究者が取り組みながら, なお原因不明である西太平洋地域の ALS/PDC を,

Table 3 Relations of clinical phenotypes, and immunohistochemical and molecular pathology of FTLD/ALS

Tauopathies (FTLD-tau)								ALS/PDC of Guam and Kii
Pick body Tau gene mutation Other tauopathies	Pick disease FTDP-17 CBD/PSP							3 +
TDP-43 proteinopathy (FTLD-U/ALS) and inclusion types	SD	PNFA	FTD	FTD/MND	sporadic ALS, TDP-43 gene mutation ALS	PGRN gene mutation	SOD1 gene mutation ALS	3 +
Type 1 (mainly DNs)	3 +	1 +	1 +	1 +			-	
Type 2 (mainly NCIs)		1 +	2 +	3 +	3 +		-	
Type 3 (mainly DNs & NCIs)	1 +	3 +	2 +	2 +	2 +	3 +	-	
Type 4 (mainly NIIs & NCIs)	VCP gene mutation						-	
Non-tauopathy, Non-TDP-43 proteinopathy								
Simple atrophy								
Dementias with filamentous inclusions rarely presenting with FTLD								
Alzheimer's disease, Argrophilic grain disease, Dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease, Multisystem atrophy								

Abbreviations. CBD: corticobasal degeneration, FTD: behavioral variant of frontotemporal dementia, FTDP-17: frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome-17, Inclusion types of DNs, NCIs and NIIs are the same in table 2, MND: motor neuron disease, PGRN: progranulin, PNFA: progressive non-fluent aphasia, PSP: progressive supranuclear palsy, SD: semantic dementia, VCP: valosin-containing protein

combined tauopathy and TDP-43 proteinopathy いう観点から見直すことによって、疾患の原因や病態の解明が進むことを期待したい。

TDP-43 免疫組織化学の観点から ALS の病変の広がりを見直すと、従来からの定説であった“選択的運動ニューロン傷害”の概念を越えて、きわめて広範な広がりを持った多系統変性疾患という別の姿がみえてくる。Geser ら³³⁾は ALS 患者脳の TDP-43 蛋白異常の分布を全脳マップに示した。これによれば、病変は運動系にもっとも高度で、そこから前頭葉と頭頂葉、脳幹部に広範囲に広がって多系統を侵し、傷害をまぬがれるのは後頭葉と小脳、および側頭葉の一部だけである。

6. TDP-43 遺伝子変異と ALS

2008 年に入って、家族性 ALS の中でこれまで非 SOD1 として報告されていた症例の中から、剖検例をふくめて TDP-43 遺伝子変異がきつぎと発見された^{29)34)~36)}。さらに、孤発性 ALS と診断されていた症例の中からも、TDP-43 遺伝子変異が報告された³⁴⁾。この発見は、TDP-43 遺伝子変異が ALS をひきおこす直接原因になることを示唆するもので、AD におけるアミロイド前駆蛋白遺伝子変異や FTDP-17 におけるタウ遺伝子変異と同質の大きなインパクトを与えた。

その一方で、多数の孤発性 ALS 患者について遺伝子変異をしらべた Gijssels ら (237 例)³⁷⁾、Guerreiro ら (欧州人 279 例、アフリカ系 173 例)³⁸⁾の研究においては、TDP-43 遺伝子変異はみとめられなかった。彼らはこの知見から、ALS の原因は TDP-43 だけに限らないことが示唆されたと結論している。TDP-43 が ALS の病態や発症機構に本当に密接な関連があるかどうかを疑問視する意見もあり³⁹⁾、その特異性につい

てはさらに検討する必要がある。

7. ALS 以外の疾患と TDP-43

研究が進むにつれて、TDP-43 は ALS と FTLD-U に特異的なものではなくて、他の神経変性疾患にも一定頻度で出現することがわかってきた。すでに Arai ら⁴⁾は最初の報告において、ピック球、AD と NFT only dementia、皮質基底核変性症 (CBD) の脳に TDP-43 陽性封入体が出現していることを報告し、これが ALS や FTLD だけに特異的なものではないことを指摘していた。Amador-Ortiz ら⁴⁰⁾は、海馬硬化症 21 例中の 71%、AD74 例中の 23% に NCIs と DNs をみとめた (type 2 と type3)。Nakashima-Yasuda ら⁴¹⁾はレビー小体病 (LBD) について検討し、レビー小体型認知症 (DLB) では 10 例中 0 例、正常対照 33 例中 1 例と低かったのに対して、DLB+AD は 31% (25/80)、パーキンソン病 (PD) 7% (5/69)、パーキンソン病認知症 (PDD) 19% (4/21) と高率であった。Freeman ら⁴²⁾は、15 例のピック病をしらべて 5 例に TDP-43 陽性封入体をみとめた。紀伊半島とグアムの ALS/PDC についても、全例で陽性であったことはすでに述べた^{30)~32)}。

このように、TDP-43 陽性封入体は ALS や FTLD-U におけるほど高率ではないが、他の神経変性疾患にもみとめられる。これが直接に病因と関係したものか、疾患特有の他の変性過程で誘導された二次的変化であるのかは、今後検討する必要がある。

おわりに

TDP-43 proteinopathy の概念導入によって、古典的 ALS、

ALS-D, PLS, FTLD-U の関係は飛躍的に理解しやすくなった。さらに、TDP-43 遺伝子変異による ALS 発症例の発見によって、TDP-43 のリン酸化が直接に ALS 発症に関与していることも明らかになった。ALS の疾患特異性蛋白として TDP-43 が発見された意味は大きく、その機能や変性の仕組みをしらべることによって、ALS の発症機構が解明され、根本的治療法の開発に展開することが期待される。

謝辞：症例研究にご協力いただいた三重大学神経内科・小久保康昌先生、免疫組織化学的研究にご協力いただいた東京都老人総合研究所神経病理・村山繁雄先生、斎藤祐子先生、貴重な標本写真の使用をご許可いただいた東京都精神医学研究所分子生物学・長谷川成人先生、新井哲明先生に深謝します。

文 献

- 1) Hirano A, Malamud N, Kurland L, et al: A review of the pathologic findings in amyotrophic lateral sclerosis. In Motor neuron disease, ed by Norris FH, Kurland LT, Contemporary neurology symposia 2, Grune & Stratton, NY & London, 1969, pp 51—60
- 2) Weller RO, Cumming WJK, Mahon M: Diseases of muscle. In Greenfield's neuropathology vol 2, 6th ed, ed by Graham DI, Lantos PL, Arnold, London, 1997, pp 489—581
- 3) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science 2006; 314: 130—133
- 4) 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. BBRC 2006; 351: 602—611
- 5) Kwong LK, Neumann M, Sampathu DM, et al: TDP-43 proteinopathy: the neuropathology underlying major forms of sporadic and familial frontotemporal lobar degeneration and motor neuron disease. Acta Neuropathol 2007; 114: 63—70
- 6) Ropper AH, Brown RH: Degenerative disease of the nervous system. In Adams and Victor's principles of neurology, 8th ed, McGraw-Hill, NY, 2005, pp 895—958
- 7) 葛原茂樹：運動ニューロン変性疾患。神経内科学書第2版，豊倉康夫総編集，朝倉書店，東京，2004，pp 724—736
- 8) Brockington A, Ince P, Shaw PJ: The clinical and pathological spectrum of ALS. In Dementia and motor neuron disease, ed by Strong MJ, Informa Healthcare, London, 2006, pp 31—57
- 9) Katsuse O, Ikeda K, Tsuchiya K, et al: Neuropathology of the Japanese variants of FTD/ALS. In Dementia and motor neuron disease, ed by Strong MJ, Informa Healthcare, London, 2006, pp 193—199
- 10) 葛原茂樹：前頭側頭型痴呆。Annual Review 2006 神経，柳澤信夫，篠原幸人，岩田 誠ら 編，中外医学社，東京，2006，pp 188—197
- 11) Cairns NJ: Neuropathology of frontotemporal lobar degenerations. In Dementia and motor neuron disease, ed by Strong MJ, Informa Healthcare, London, 2006, pp 147—166
- 12) Okamoto K, Hirai S, Yamazaki T, et al: New ubiquitin-positive intra-neuronal inclusions in the extra-motor cortices in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurosci Lett 1992; 139: 269—274
- 13) Sampathu DM, Neumann M, Kwong LK, et al: Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. Neurobiol 2007; 169: 1343—1352
- 14) Mackenzie IRA, Baborie A, Pickering-Brown S, et al: Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration: classification and relation to clinical phenotype. Acta Neuropathol 2006; 112: 539—549
- 15) Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, et al: Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 2008; 64: 60—70
- 16) Cairns NJ, Neumann M, Bigio EH, et al: TDP-43 in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions. Neurobiol 2007; 171: 227—240
- 17) Davidson Y, Kelley T, Mackenzie IRA, et al: Ubiquitinated pathological lesions in frontotemporal lobar degeneration contain the TAR DNA-binding protein, TDP-43. Acta Neuropathol 2007; 113: 521—533
- 18) Neumann M, Mackenzie IR, Cairns NJ, et al: TDP-43-positive white matter pathology in frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions. J Neuropathol Exp Neurol 2007; 66: 177—183
- 19) Hiji M, Takahashi T, Fukuba H, et al: White matter lesions in the brain with frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease: TDP-43-immunopositive inclusions co-localize with p62, but not ubiquitin. Acta Neuropathol 2008; 116: 183—191
- 20) Pamphlett R, Jew SK: TDP-43 inclusions do not protect motor neurons from sporadic ALS. Acta Neuropathol 2008; 116: 221—222
- 21) Lin WL, Dickson DW: Ultrastructural localization of TDP-43 in filamentous neuronal inclusions in various neurodegenerative diseases. Acta Neuropathol 2008; 116: 205—213
- 22) Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al: Mutations in *progranulin* cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. Nature, LETTERS 2006; Letters: 1—4
- 23) Mackenzie IRA, Baker M, Pickering-Brown S, et al: The