

国の換気補助療法の現状を示すデータとして、妥当な結果であると考えられる。

米国 ALSCARE データベースでは、経過を通じて TPPV が 2.1%、NPPV が 36.2%に導入されているとの報告(Lechtzin N, et al. ALS and MND 2004, Jackson CE, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis 2006)があり、国ごとに ALS 患者に対する換気補助療法の実情は異なっており、我が国の状況を把握してゆくことは重要である。また、欧米と比較し我が国は TPPV 導入率が高い国と捉えられていることから、我が国の現状を、多施設での縦断像データによって示す意味は大きいと考えられる。

換気補助療法導入患者の背景の検討について、導入には、社会的、経済的背景が強く影響していると考えられるが、本研究においてはその点に関する検討はできておらず、JaCALS データベースから把握できる臨床的背景についてのみ検討を行った。導入患者の社会的、経済的背景については、別の研究デザインにて明らかにすべき課題である。

今後さらに症例を蓄積し、より長期の予後や TPPV 導入後の予後因子についても明らかにしてゆきたい。

E. 結論

- 1) 我が国の多施設での縦断的解析において、エンドポイント到達患者における NPPV 導入率は 27.8%、TPPV 導入率は 21.2%で、若年発症、病型下肢型の患者で NPPV 導入率が高く、若年発症、NPPV を経ている患者で TPPV 導入率が高かった。
- 2) NPPV 導入からエンドポイントまでの期間の中央値は 12.0 ヶ月で、導入後の予後を左右する因子としては、発症から NPPV 導入までの期間が有意であった。
- 3) TPPV 導入後の 1 年生存率は 83.3%であった。

本研究結果は、我が国の ALS 患者に対する換気補助療法の現状として、ALS 呼吸管理の治療方針決定の際の適切なインフォームドコンセントのために、患者や介護者へ提示できる情報として重要と考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Atsuta N, et al. 神経疾患の臨床研究を目指したコンソーシアム(Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis Research(JaCALS)). Clin Neurol 2010;50:928-930
- 2) Atsuta N, et al. 日本版 ALSFRS-R を用いた電話調査による ALS 患者の評価 広域的前向き縦断調査への応用. BRAIN and NERVE 2011;63:491-496

2. 学会発表

- 熱田直樹他. JaCALS : ALS の進行, 予後規定因子. 第 52 回日本神経学会学術大会, 名古屋, 2011.5.

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意思伝達能力障害 —病初期進行速度との関連—

研究分担者 清水俊夫¹⁾

研究協力者 林健太郎¹⁾，望月葉子²⁾³⁾，中山優季⁴⁾，長尾雅裕¹⁾，松原四郎¹⁾

1) 東京都立神経病院 脳神経内科，2) 東京都立神経病院 検査科病理

3) 東京都立北療育医療センター 神経内科

4) 東京都医学総合研究所 運動・感覚システム研究分野 難病ケア看護研究室

研究要旨

呼吸器を装着した筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の意思伝達能力障害の程度による新たな病期分類を作成し、それに基づいた臨床経過の評価を行い、その進行に影響を与える因子について検討した。呼吸器装着を行い剖検にて ALS と確定診断した 29 例について、臨床記録から意思伝達障害の程度を stage I~V の病期分類で評価し、臨床的特徴を stage 間で比較した。意思伝達障害の stage が一つ悪化することを endpoint として、呼吸器装着までの期間が 2 年以下の群と 2 年以上の群の 2 群間を生存曲線で比較したところ、両群間で有意差を認めた。呼吸器装着を早期に要した症例は、意思伝達能力も早期に重症化する。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) においては、外眼筋は障害を免れる傾向にあり、侵襲的陽圧換気療法 (tracheostomy positive pressure ventilation; TPPV) を開始して四肢麻痺が高度になった後には眼球運動がコミュニケーション手段となることが多い。そして、このような時期の患者とその家族・介護者にとって、意思伝達の困難さは患者の生活の質 (quality of life: QOL) を左右する最も重要な因子の一つである。一方、TPPV 導入後に眼球運動が障害される症例もあり、意思疎通が困難になることもよく経験することである。しかし、現在どのような症例が TPPV 導入後に意思疎通困難になるのか、また重症度をどのように評価するのかについては明らかではない。

我々は、呼吸器装着下の ALS 患者において、意思伝達障害の進展様式を検討し、そのステージ分類をあらたに提唱するとともに、TLS を始めとする高度の意思伝達障害への進展を臨床的に予測する因子があるかどうかを検討した。

B. 研究方法

1980 年から 2011 年までの剖検症例中で ALS と病

理診断された全 132 例のうち、TPPV 導入され、除外症例として病初期からの認知症が認められた症例、経過中に低酸素脳症を来した症例を除いた 29 例 (男性 19 例、女性 10 例) を対象とした。

補助手段を用いた状況も含めた意思伝達能力により、以下の 5 病期に定義した。

Stage I: 文章にて意思表示が可能。

Stage II: 単語のみ表出可能。

Stage III: yes/no のみ表出可能。

Stage IV: 残存する随意運動はあるが yes/no の確認が困難。

Stage V: 全随意運動が消失して意思伝達不能な状態 (totally locked-in state)。

診療録を後方視的に調べ、死亡直前の意思伝達障害の程度により、各 stage に分類した。意思伝達能力はおもに眼球運動障害によったが、残存する四肢筋力によりスイッチを押すなどして意思伝達を行う症例もあり、総合的に評価した。全 29 例において、性別、発症年齢、初発症状 (初発部位)、家族歴・遺伝子変異の有無、発症から球麻痺出現までの期間、発症から呼吸器装着までの期間、眼球運動出現時期、発症から死亡までの全罹病期間

を stage 間で比較した。統計学的解析には、PASW Statistic Ver19.0 (IBM SPSS Statics) を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差とした。

C. 研究結果

29 例の臨床的特徴を図 1 に示す。発症年齢は 13 歳から 73 歳 (平均±標準偏差: 52.0 ± 13.9 歳)、呼吸器装着を要するまでの期間は 8 ヶ月から 160 ヶ月 (41.9 ± 39.5 ヶ月)、全罹病期間は 31 ヶ月から 336 ヶ月 (133.1 ± 93.2 ヶ月) であった。stage I が 11 例 (37.9%)、stage II は 3 例 (10.4%)、stage III は 3 例 (10.4%)、stage IV は 5 例 (17.2%)、stage V は 7 例 (24.1%) であり、発症年齢、全罹病期間は各 stage 間で有意な差はなかった。初発症状は、四肢筋力低下が 25 例 (上肢 16 例、下肢 9 例)、球麻痺が 4 例であり、stage による特徴はなかった。

Stage V の 7 例のうち、4 例が家族性もしくは遺伝子異常の判明した症例であり、残りの孤発例 3 例のうち 2 例は遺伝子検査が行われなかった症例であった。Stage I~IV の 22 例のうち、家族性もしくは遺伝子以上の判明しているのは 2 例であり、stage V に至る症例は、stage I~IV の症例と比較して有意に家族性・遺伝子変異例が多かった ($P=0.0063$)。

人工呼吸器装着までの期間が短い症例は意思伝達能力も早期に悪化するという事を検証する目的で、人工呼吸器装着までの期間が中央値の 24 ヶ月よりも速い群と遅い群に分け、意思伝達能力が 1 ステージ悪化することを endpoint とした Kaplan-Meier の生存曲線を作成した。(図 2~5) いずれの endpoint での解析においても呼吸器装着が速い群において意思伝達障害を来すのも速いことが示された。しかし打ち切り例が多くハザード比の算出ができない解析もあった。

D. 考察

本研究ではまず、新たな病期分類を提唱した。意思伝達に焦点をあてた ALS のステージ分類はこれまでにない。今回の検討では、文章による表出ができなくなった stage II 以降の全例に眼球運動障害が出

意思伝達能力	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Stage V
症例数	11例	3例	3例	5例	7例
人工呼吸器装着時期	71ヵ月	34ヵ月	19ヵ月	33ヵ月	16ヵ月
眼球運動障害出現時期	33ヵ月 (2例)	126ヵ月 (3例)	37ヵ月 (3例)	72ヵ月 (5例)	36ヵ月 (7例)
完全四肢麻痺	166ヵ月 (5例)	66ヵ月 (3例)	54ヵ月 (2例)	126ヵ月 (3例)	32ヵ月 (7例)
胃瘻造設時期	77ヵ月 (4例)	44ヵ月 (3例)	14ヵ月 (3例)	62ヵ月 (4例)	15ヵ月 (7例)

表. Stage I~Stage V の臨床的特徴。数字は平均値。意思伝達障害が高度なほど人工呼吸器、その他のイベントの出現が早い傾向がある。

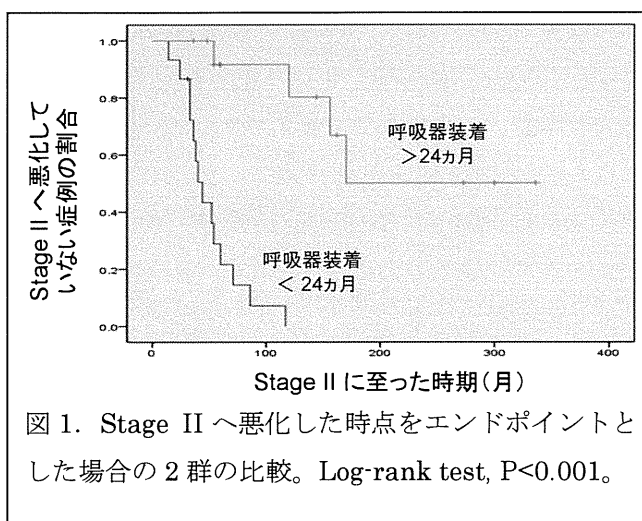


図 1. Stage II へ悪化した時点をエンドポイントとした場合の 2 群の比較。Log-rank test, $P < 0.001$ 。

現しており、全身の随意運動障害に加えて眼球運

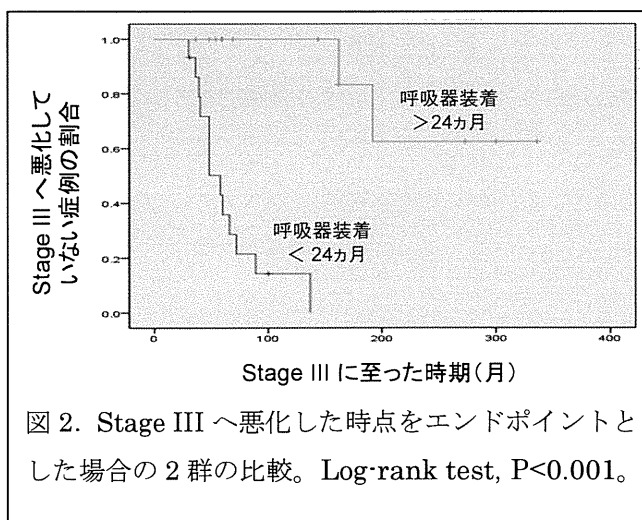
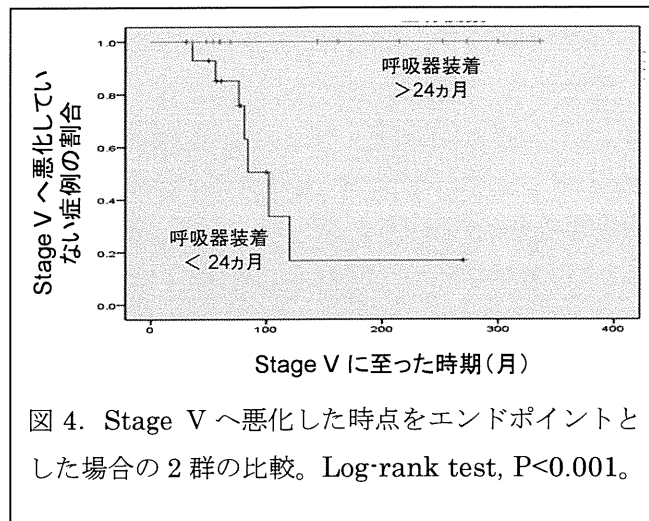
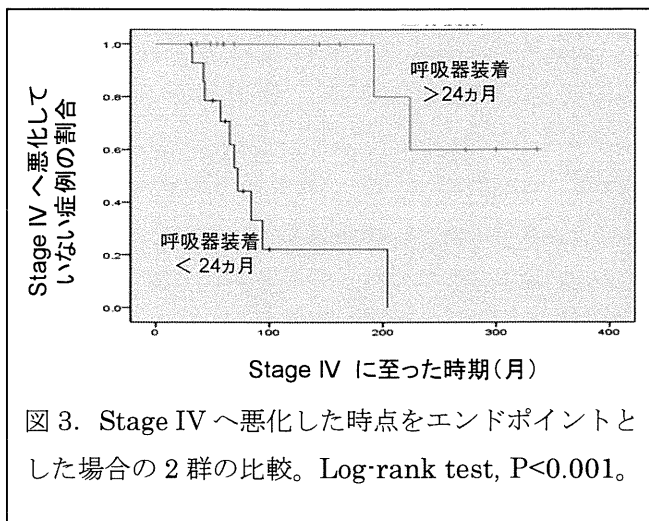


図 2. Stage III へ悪化した時点をエンドポイントとした場合の 2 群の比較。Log-rank test, $P < 0.001$ 。

動障害が出現することが意思伝達を障害することが明らかになった。我々が提示したステージ分類



は、意思伝達能力という一側面に焦点をあててはいるものの、眼球を含めた随意筋障害がコミュニケーション能力障害に直結することを考慮すると、疾患の進行度を評価するのに最適であると考えている。とくに特殊な検査や評価手法を必要としない本分類は、ALSFRS-R と同様に簡便さという観点においても臨床的に有用であると思われる。今後、多施設にて呼吸器装着後の ALS 患者の臨床調査をする場合、我々のステージ分類を用いることにより臨床的評価基準のばらつきを抑えることも可能であろう。本報告では、全経過を観察できた症例として剖検例を対象としたので、症例数が少なかった。現在前向き検討も行っている。

次に明らかになったのは、次の 2 点である。第一に呼吸器装着が早期に必要な症例は、意思伝達障害の出現、進行も速い。すなわち疾患の進行速度が速い。第二に stage V は家族性、もしくは孤発例でも ALS で報告されている遺伝子異常がある例が多い。このような因子が TLS の予測因子となる可能性がある。

呼吸器装着までの期間が短い症例は、その後の進行も速いという前提に立って、早期からのコミュニケーションツールや BMI の導入が望ましい。TLS になってからの BMI 導入は現時点では有効ではないことを考えると、コミュニケーションが正確な時期での BMI の有効性の確認がどうしても必要である。TLS 例では、脳波が徐波化したり、また体性感覚誘発電

位に高率に異常が認められることを考慮すると、感覚刺激を用いたコミュニケーションや脳波の変化によるコミュニケーションには限界があることは容易に想像できる。最近、近赤外線による脳血流変化や、P300 を応用したコミュニケーション手段が試みられているが、進行の速い症例では呼吸器装着後早期に患者の生体信号の評価を行う必要がある。また、今後さらに多数例の検討を重ねることにより、コミュニケーションツールや BMI の適切な導入時期と方法についての指針が確立されることが望ましい。

家族性 ALS には Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) 遺伝子、fused in sarcoma (FUS) 遺伝子、TAR DNA-binding protein (TDP-43) 遺伝子など、多種の遺伝子変異があり、まだ遺伝子異常が不明な症例も多く、すべての遺伝子異常の症例が意思伝達障害を来すわけではない。とくに SOD1 遺伝子変異例は、変異のタイプにより症状の進行速度が異なることが知られている。その一方で、SOD1 遺伝子異常例における変性の分布は、運動ニューロン系にとどまらないことも知られており、急速に TLS に至る症例も存在する。FUS 遺伝子変異例では、若年発症で急速進行型と、成年中期発症で経過が長い型に分けられることが指摘されているが、成人発症でも発症 8 ヶ月で TPPV が導入されて 4 年後には眼球運動障害を呈し、病理学的には多系統変性した例も報告されている。

家族性 ALS の原因遺伝子のすべてが解明されていない以上、結論を出すのは尚早ではあるものの、SOD1 もしくは FUS の遺伝子異常があり、かつ急速に進行する場合は、呼吸器装着後に高率に TLS になるかもしれないということは言える可能性がある。

逆に、SOD1 や FUS 遺伝子の異常がなく、かつ呼吸不全までの期間が長い症例は、TLS になる可能性は低いと予測できる。患者の呼吸器装着に関する自己決定において、有用な情報となるであろう。

E. 結論

意思伝達障害に焦点を当てた新たなステージ分類を提唱した。呼吸器装着までの期間が短い症例は意思伝達障害も急速に進行する。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

未発表。

2. 学会発表

未発表。

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。

TDP-43 関連 ALS の脊髄前角細胞での Cajal 小体数の減少

研究分担者 小野寺理¹⁾

研究協力者 横関明男²⁾，譚春鳳³⁾，志賀篤²⁾，石原智彦²⁾，有泉優子²⁾，
佐藤達哉²⁾，高橋均³⁾，西澤正豊²⁾

- 1) 新潟大学脳研究所 生命科学リソース研究センター 脳科学リソース研究部門
分子神経疾患資源解析学分野
- 2) 新潟大学脳研究所 臨床神経科学部門 神経内科学分野
- 3) 新潟大学脳研究所 病態神経科学部門 病理学分野

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の病態機序の解明を目的として、核内蛋白である TAR DNA binding protein of 43 kDa (TDP-43) と核内小体の一つである Cajal 小体の関連に着目し、研究を実施した。培養細胞中の内在性 TDP-43 の発現抑制により、Cajal 小体数が減少を確認した。また孤発性 ALS の脊髄前角細胞中の Cajal 小体数が、コントロール症例と比較して減少していることを明らかとした。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)症例の神経細胞内のユビキチン化細胞質内封入体の構成蛋白が TAR DNA binding protein of 43kDa (TDP-43) であることが明らかになって以降、TDP-43 の機能解析が進んでいるが、TDP-43 による神経細胞死の機序はまだ明確となっていない。TDP-43 は核内蛋白であり、既報から Cajal 小体、PML 小体、GEM 小体など各種核内蛋白と共局在することが報告されている (Wang et al. PNAS 2002)。ALS 症例では、TDP-43 陽性細胞質内封入体を形成した神経細胞では、正常の核内 TDP-43 の局在が消失することが特徴であることから、TDP-43 の核内局在の消失により核内小体へ影響を与えている可能性がある。その中で、Cajal 小体は神経細胞の活動性に関与しており (Jordan et al. Nat Neurosci 2007)、TDP-43 と Cajal 小体の関連について、培養細胞と剖検脊髄を用いて検討を行った。

B. 研究方法

1. 培養細胞の TDP-43 の発現抑制による Cajal 小

体の影響

HeLa 細胞の内在性 TDP-43 を siRNA で発現抑制し、Cajal 小体のマーカー蛋白である coilin の蛋白量をウエスタンブロット法で確認した。また抗 TDP-43 抗体 (ProteinTech Group)、抗 Coilin 抗体 (Sigma) で蛍光 2 重免疫染色し Cajal 小体の数をカウントした。

2. 脊髄前角細胞中の Cajal 小体数の計測

孤発性 ALS 剖検症例 5 症例、コントロール 5 症例の脊髄(腰髄)の 6 μ m 厚の薄切を、抗 TDP-43 抗体 (ProteinTech Group)、抗 Coilin 抗体 (Sigma) で蛍光 2 重免疫染色し、共焦点レーザー顕微鏡 (LSM510META, Carl Zeiss) で 0.52 μ m 毎に Z 方向に画像を取得した上で、2.08 μ m 厚中の Cajal 小体数を計測した。一般的に Cajal 小体数は、細胞面積と正の相関が報告されているため、剖検脊髄での Cajal 小体数への影響を、患者の年齢、性別、ALS の有無、細胞面積を独立変数とする多重ロジスティック解析を実施した。

(倫理面への配慮)

使用した剖検検体は、匿名化して研究を実施した。

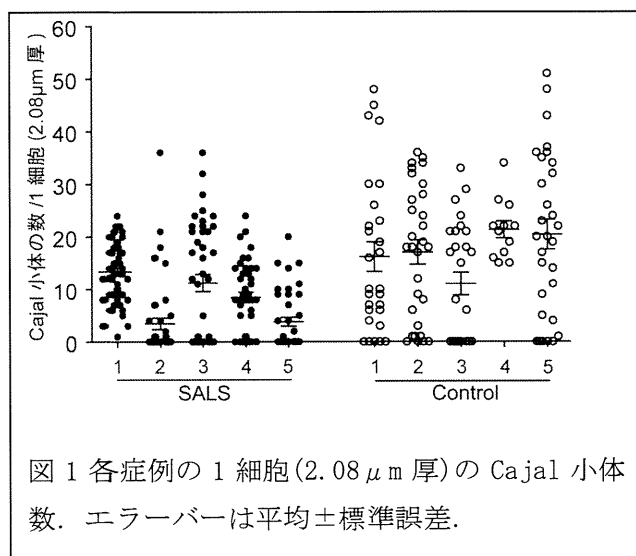
C. 研究結果

1. 培養細胞の TDP-43 を発現抑制すると、Cajal 小体数は減少する

TDP-43 発現抑制した HeLa 細胞では、コントロールと比較して coilin の蛋白量は違いがなかった。HeLa 細胞の Cajal 小体数は、コントロール： $3.03 \pm 2.14/1$ 細胞，TDP-43 抑制細胞： $2.11 \pm 1.86/1$ 細胞 ($P < 0.01$) であり，TDP-43 を発現抑制すると Cajal 小体数は減少した。

2. 弧発性 ALS の脊髄前角細胞中の Cajal 小体数は減少している

脊髄前角細胞中の Cajal 小体数の平均値は、コントロール 5 例： 17.19 ± 4.09 ，弧発性 ALS 5 例： 8.06 ± 4.41 であり，ALS 症例では Cajal 小体数が減少していた (図 1)。多重ロジスティック解析では，ALS の有無 (odds ratio=0.212, $P=0.001$) と前角細胞面積 (odds ratio=1.001, $P < 0.001$) が独立変数として有意であった。



D. 考察

弧発性 ALS の脊髄前角細胞で Cajal 小体数が減少していた理由として，(1)核内 TDP-43 の減少による一次的な可能性，(2)神経細胞の転写活性や活動性低下による二次的な可能性があるが，今回の研究では十分に検討ができなかった。

Cajal 小体は多機能な蛋白複合体であるが，主な機能は small nuclear RNA や small nucleolar RNA の成熟の場と考えられており，Cajal 小体数

の減少は蛋白発現に影響を与えると推測される。また，神経細胞の viability と Cajal 小体数との関係も報告されており (Jordan et al. Nat Neurosci. 2007)，Cajal 小体の減少は運動神経細胞死に関与していると推測される。

E. 結論

ALS の脊髄前角細胞では，Cajal 小体が減少していることを明らかとした。今後は，Cajal 小体の減少による運動神経細胞死の機序の解明が必要である。

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

なし (投稿準備中)

2. 学会発表

なし

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

ALS 及び非 ALS 患者の動眼神経核における pTDP-43 の発現に関する検討

研究分担者 岡本幸市¹⁾

研究協力者 水野裕司¹⁾，藤田行雄¹⁾，高玉真光²⁾

1) 群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学

2) 老年病研究所附属病院

研究要旨

リン酸化 TDP-43 (pTDP-43) に対するポリクロナール抗体を用いて、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 及び一般剖検例 (非 ALS) の脳幹部パラフィン切片を免疫染色し、pTDP-43 陽性構造物が存在するか否かを検討した。112 例の非 ALS 群の中の 18 例に動眼神経核内の神経細胞胞体内に細い糸状の pTDP-43 陽性構造物を認めた。これらの構造物は 1 切片あたり 1-8 個存在するのみで数は少なかった。112 例の非 ALS 群は 80-89 歳の年齢層に集中していたが (37 例)、pTDP-43 陽性例はその年齢層に多かった (10 例)。これら 10 例中 6 例の側頭葉には Alzheimer 病に相当する程度の病理所見を認めた。一方、27 例の ALS 群のうち 13 例 (48.1%) に、動眼神経核内の神経細胞胞体内に pTDP-43 陽性構造物を認めたが、非 ALS 群の pTDP-43 陽性構造物よりやや太く少し差異があるようにみえた。非 ALS 群にみられたこの構造物の意義は不明であるが、その出現は aging process と関連している可能性が考えられた。

A. 研究目的

リン酸化 TDP-43 (pTDP-43) は、TDP-43 陽性封入体を有する前頭側頭葉変性症 (FTLD-TDP) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの神経細胞内やグリア内にみられる病的構造物の主要構成成分の 1 つである。現在までにこの pTDP-43 陽性構造物は Alzheimer 病 (AD) や Lewy 小体型認知症など多くの疾患でも認められている。しかしながら、一般剖検例においてはこれらの構造物がどの程度存在するのかについて検討した報告は少ない。

今回我々は、ALS 及び ALS とは関係のない疾患の剖検例の脳幹に pTDP-43 陽性構造物が存在するか否かを検索した¹⁾。

B. 研究方法

112 例の非 ALS 群 (年齢: 17-97 歳、平均年齢: 74 歳、男性: 72 例、女性: 40 例) と、27 例の孤発性 ALS 群 (年齢: 44-79 歳、平均年齢: 63 歳、男性: 14 例、女性: 13 例) の中脳 (動眼神経核を含む)、橋、延髄のパラフィン切片に対して、我々が作製した抗 pTDP-43 抗体²⁾を用いて免疫染色を行った。また、他の抗 TDP-43 抗体として、市販の TDP-43 (Proteintech; 10782-1-AP) と pS409/410-1 (Cosmo Bio) を用いて比較検討した。

AD 病変の有無については、neurofibrillary tangles (NFTs; AT8: Innogenetics) 及び amyloid β (senile plaques: SPs; 4G8: Covance) に対する抗体を使用した。

C. 研究結果

1) 112 例の非 ALS 群の中の 18 例に、動眼神経核内の神経細胞胞体内に細い糸状の pTDP-43 陽性構造物を認めた (図 1)。これら 18 例の死因は脳血管障害や悪性腫瘍などであり、ALS とは関係のない疾患であった。陽性構造物は 1 切片あたり 1-8 個存在するのみで、数は少なかった。検索した 112 例の患者は 80-89 歳の年齢層に集中していたが (37 例)、pTDP-43 陽性例はその年齢層に多かった (10 例) (表 1)。80 歳で区切ると、80 歳以上の高齢層では 45 例中 10 例 (22.2%) に、80 歳未満の若年層では 67 例中 8 例 (11.9%) に pTDP-43 陽性構造物を認めた。検索した範囲では橋と延髄 (舌下神経核を含む) には同様の構造物はみられなかった。市販の抗 TDP-43 抗体、pS409/410-1 ではこれらの構造物は確認できなかった。

これら 18 例に病的老化としての AD 病変が存在するかどうかを確認するために、海馬を含む側頭葉を AT8 及び 4G8 を用いて染色した。80-89 歳の 10 例のうち 6 例に、NFTs や SPs が多数認められ、病理学的に AD に相当する所見であった。

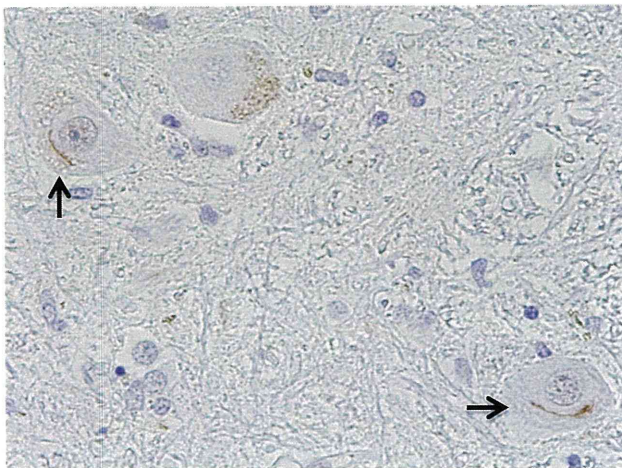


図 1. 非 ALS 例の動眼神経核内の神経細胞胞体内に認められた pTDP-43 陽性構造物 (矢印)

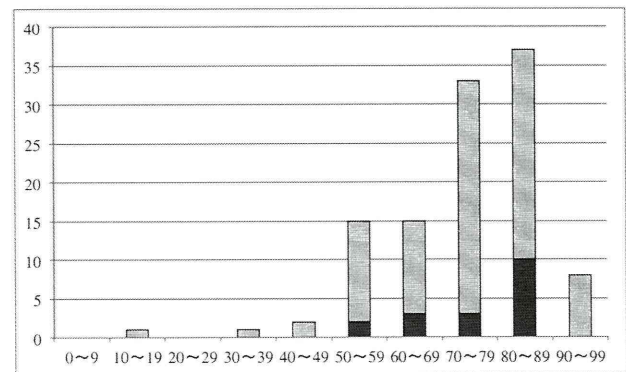
2) 27 例の ALS 中 13 例 (48.1%) において、動眼神経核内の神経細胞胞体内に抗 pTDP-43 抗体に染まる構造物を認めた (図 2)。それらは脊髄前角細

胞にみられる skein-like, round-like, dot-like inclusions と同様であった。グリア細胞質内にも陽性構造物が存在していた。なお、動眼神経核の神経細胞胞体内にみられた pTDP-43 陽性構造物は、非 ALS 群の陽性構造物よりやや太く鮮明の傾向がみられた。



図 2. ALS 例の動眼神経核内の神経細胞胞体内に認められた pTDP-43 陽性構造物

表 1. 112 例の非 ALS 群



■ 動眼神経核内の神経細胞内に封入体を認めた症例 (18 例)

■ 動眼神経核内の神経細胞内に封入体を認めなかった症例 (94 例)

D. 考察

1) 非 ALS 群の動眼神経核内の神経細胞胞体内に認められた fine filamentous inclusions は、ALS 群にみられた skein-like inclusions と同一のものかどうか？

我々の作製した抗体は抗原部位として TDP-43 の

アミノ酸残基#404-414を用いたものである。抗体が異なれば検出度も違ったものになるということによく経験する。我々の抗体が認識できて市販の抗体が認識できない理由としては、単に我々の抗体の検出力が市販のものよりも優れているだけかもしれない。今回使用した3つの抗TDP-43抗体はわずかながら異なる。市販の抗TDP-43抗体はリン酸化されていない、pS409/410-1の抗原部位は#405-414であり、我々の場合よりもセリン1個分短いものになっている。これらの理由により、市販の2つの抗体ではfine filamentous inclusionsを認識できなかった可能性が考えられる。

2) fine filamentous inclusionsの出現は加齢と関係があるかどうか？

今回の検討では高齢層の方が出現率は高くなる傾向にあった。70歳を境に分けると、若年層では5/34例(14.7%)、高齢層では13/78例(16.7%)であり、陽性率の差はほとんどなかった。しかしながら、80歳で区切ると、若年層では10/45例(11.9%)、高齢層では8/67例(22.2%)となり、高齢層での割合が2倍ほど上昇した。また、病的老化現象としてのAD病変は、80-89歳の10例中6例に認めた。以上よりpTDP-43陽性構造物の出現にはaging processが関係しているのではないかと考えられた。

E. 結論

ALS群のみならず、非ALS群にも動眼神経核内の神経細胞胞体内にpTDP-43陽性構造物を認めた。非ALS群にみられたこの構造物の意義は不明であるが、ALS群でみられた陽性構造物とは少し形態的に差異があるようにもみえた。またその出現はaging processと関連している可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Mizuno Y, Fujita Y, Takatama M, Okamoto K. Comparison of phosphorylated TDP-43-positive inclusions in oculomotor neurons in patients with non-ALS and ALS disorders.

J Neurol Sci (in press)

2) Kadokura A, Yamazaki T, Kakuda S, Makioka K, Lemere CA, Fujita Y, Takatama M, Okamoto K. Phosphorylation-dependent TDP-43 antibody detects intraneuronal dot-like structures showing morphological characters of granulovacuolar degeneration.

Neurosci Lett 2009; 463: 87-92.

2. 学会発表

1) Mizuno Y, Fujita Y, Takatama M, Okamoto K: Fine filamentous phosphorylated TDP-43-positive inclusions are occasionally observed in oculomotor neurons in patients with non-ALS disorders. 41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA, November 12, 2011.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ALS 類似の TDP-43 陽性封入体を広範に認めた SCA2 の 1 例

豊島靖子¹⁾、田中 一²⁾、木村格平³⁾、森田 俊³⁾、高橋 均¹⁾

1) 新潟大学脳研究所病理学分野、2) 信楽園病院神経内科、3) 信楽園病院病理科

研究要旨

近年、spinocerebellar atrophy type2 (SCA2)の原因蛋白である ataxin 2 (ATX2)のポリグルタミン鎖 (polyQ)軽度伸長が、Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)の危険因子になりうるということが相次いで報告された。我々は SCA2 患者の中枢神経系に pTDP-43 陽性の、ALS 類似構造物が広く出現し、SCA2 と ALS の病理組織学的な類似性を見いだした。その分布は、ALS での type1 (Nishihira ら)によく似ていたが、2次運動ニューロンに封入体は認められなかった。SCA2 症例における TDP-43 の蓄積メカニズムは不明であるが、pTDP-43 陽性封入体が polyQ 抗体で認識されないことから、protein-protein interaction により polyQ や ATX2 と直接に関連している可能性は低いと考えられた。ATX2 の polyQ 異常伸長が TDP-43 の細胞障害性を何らかの機序で強調する可能性が示唆された。

A. 症例

死亡時 52 歳男性、母、兄が同病。30 歳、構音障害で発症。46 歳時、遺伝子診断で SCA2 確定 (CAG repeats 22/42)。50 歳で高度の小脳症状と眼振を呈し入院。このころから糖尿病を発症、全身状態が徐々に悪化した。52 歳、薬剤性肝障害で死亡。剖検時上下肢の筋萎縮は明らかであったが、経過を通して上位・下位運動ニューロン症状は認められなかった

B. 剖検所見

脳重 1,005g(脳幹・小脳 100g)。橋底部と小脳の萎縮が著明であり(図 1a, b)、黒質の色調は高度に低下していた(図 1b)。大脳では前頭葉から運動野にかけて軽度の萎縮を認めた。組織学的検索では、橋核、小脳皮質、黒質に高度の、赤核と下オリーブ核、脳幹網様体に中等度の神経細胞脱落とグリオーシスを認めた。また、運動野と脊髄前角に中等度の(図 1c, d)、脳幹運動神経核に軽度の変性を認めた。残存運動ニューロンには Bunina 小体は認められなかった。

C. 免疫組織科学

pTDP-43 (monoclonal, pS409/410)、polyQ stretches (monoclonal (1C2))の各種抗体を用い、

pTDP-43および1C2陽性封入体の形態を観察し、ALS の際にpTDP-43陽性封入体が出現する部位との関係を調べるため、その分布を半定量的に検討した。Ubiquitin (monoclonal)、p62 (monoclonal)による免疫染色も施行した。二重免疫蛍光染色は TDP-43 (polyclonal)とp62, TDP-43 (polyclonal)と1C2で行った。1C2での免疫染色では、多数の神経細胞の胞体が顆粒状に染色され、橋核などでは核内封入体も少数認められた(図2A)。pTDP-43抗体で免疫染色を行ったところ、少数ながら広い範囲に異常構造物を認めた。形態は様々であったが、赤核ではskein-like inclusion が比較的多く認められた(図2B)。この部位ではubiquitin 陽性の封入体、p62陽性封入体も認められたが、p62では神経突起内封入体と思われる構造物が認められた(図2E 矢印)。核内封入体も存在し、被殻ではCat' s eye-shaped intranuclear inclusion が認められた(図2D)。運動野の神経細胞内、内包オリゴデンドロサイト内にも封入体が見られた(図2C)、下位運動ニューロンの神経細胞内にはpTDP-43陽性封入体は認められなかった。赤核内の封入体の二重免疫染色では、1C2とpTDP-43は共局在せず、p62とpTDP-43は少数共局在するものが見られた(図2F 矢印)。

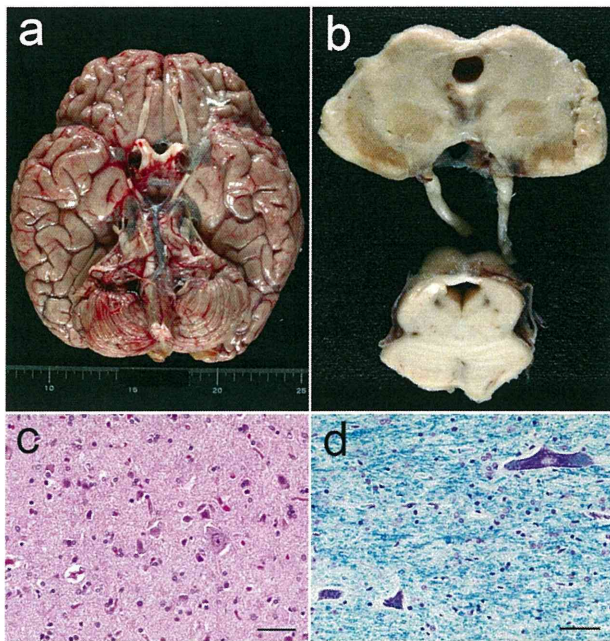


Fig.1 a Basal view of the brain. Atrophy of the cerebellum and pons. b Transverse sections of the midbrain and upper pons, showing severe depigmentation in the substantia nigra and marked reduction in the bulk of the basis pontis. c, d Moderate neuronal loss is evident in the motor cortex (layer II-III) (c) and cervical anterior horn (d). c H&E, d K-B, Bars c 50 μ m, d 100 μ m

Table 1 Distribution and severity of major neuropathological features in the central nervous system.

	Neuron loss	1C2	pTDP-43
Cerebral cortex			
Frontal	1	1	0
Motor	2	1	2
Temporal	0	1	1
Occipital	0	1	0
Subcortical areas			
Amygdala	0	2	0
Dentate gyrus	0	0	0
Amygdala	0	2	1
Caudate nucleus	1	2	1
Putamen	1	2	1
Globus pallidus	1	2	1
Thalamus	1	2	2
Subthalamic nucleus	1	1	1
Midbrain			
Superior colliculus	1	1	0
Parabrachial	2	1	0
Oculomotor nucleus	0	2	0
Edinger-Westphal nucleus	0	2	0
Reticular formation	1	2	1
Reticular nucleus	2	2	2
Substantia nigra	2	2	1
Pons			
Vestibular nuclei	0	1	0
Abducent nucleus	1	1	0
Facial nucleus	1	1	0
Reticular formation	2	2	1
Pontine nuclei	2	2	1
Superior olivary nuclei	1	2	0
Medulla oblongata			
Hypoglossal nucleus	1	2	0
Dorsal vagal nucleus	0	1	0
Nucleus ambiguus	0	2	0
Reticular formation	2	2	1
Inferior olivary nuclei	2	2	1
Cerebellum			
Cerebellar cortex	2	1	0
Dentate nucleus	2	2	0
Spinal cord			
Anterior horn	2	2	0
Intermediate area	2	1	0
Clarke's column	1	2	0
Posterior horn	2	1	0

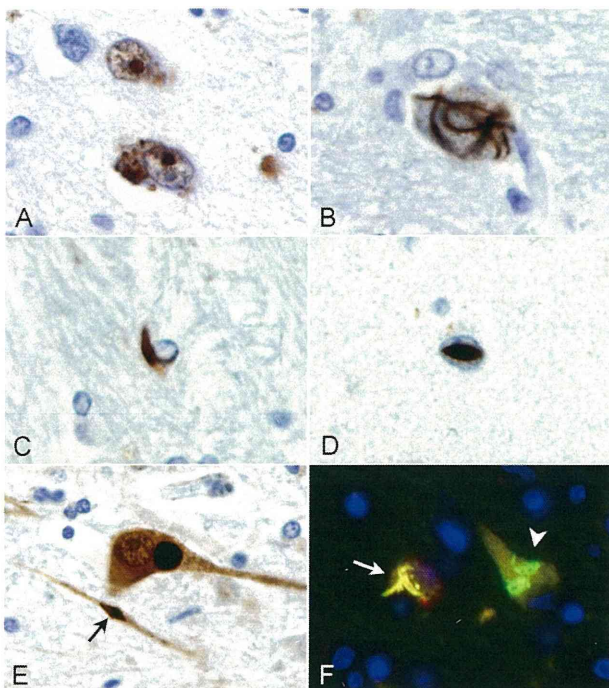


Fig.2

← Fig.2 A 1C2-positive neuronal intranuclear inclusions (NIIs) are evident in neurons in the pontine nuclei. B-D pTDP-43 immunohistochemistry. pTDP-43-positive skein-like NCI are present in a red nucleus neuron (B). An oligodendrocytic cytoplasmic inclusion (coiled body) located in the internal capsule (C). A representative cat's-eye-shaped NII in a putaminal neuron (D). E P62-positive round NCI and intraneuritic aggregates (arrow) are present in the midbrain reticular formation F A merged image showing double-labeling immunofluorescence of TDP-43 (green) and p62 (red) in two red nucleus neurons. Co-localization of TDP-43 and p62 is evident in one (arrow), whereas only TDP-43 is present in the other (arrowhead). (Fig. 1, 2 Acta Neuropathol 122: 375-378, 2011)

←Table 1 The presence and severity of neuron loss are represented as: 0 = not noted; 1 = minimal/mild; 2 = moderate/severe. Neurons containing 1C2-positive inclusions were counted per 100 neurons in high-power fields, and the ratio is represented as: 0 = none; 1 = ~30%; 2 = ≥30%. The presence of neurons containing pTDP-43-positive inclusions is represented as: 0 = none; 1 = 1 neuron; 2 = ≥ 2 neurons (Acta Neuropathol 122: 375-378, 2011)

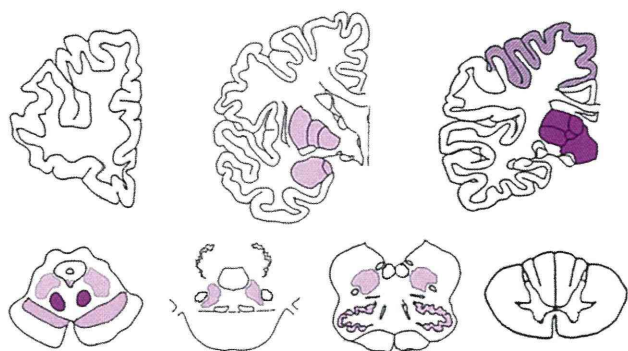


Fig.3 pTDP-43 陽性封入体の分布

p-TDP 陽性封入体は比較的広範に認められ、1C2 陽性封入体が多い部位に多い傾向があり、小脳や脊髄には認められなかった (Table 1)。その分布を図示すると Fig.3 のようになり、Nishihira らが ALS で報告した Type 1 によく似た分布になることがわかった。

D. 考察

Ataxin 2 (ATX2) polyQ 鎖の intermediate expansions が孤発性 ALS の危険因子になりうるという欧米でのデータが相次いで報告されたが、これら 2 疾患の病態生理がどう関わっているのかは不明である。また、これまで SCA2 症例の中枢神経系に pTDP-43 陽性封入体が出現するかを詳細に検討した報告はない。今回我々が検索した症例では、比較的広範に pTDP-43 陽性の構造物が観察された。その分布が Nishihira らが報告した ALS での Type 1 の封入体分布に似ていることは SCA2 での封入体出現が 2 次的なものではなく、ALS 類似の病態機序が関わっていると考えられ興味深い。さらに興味深

いことに、運動野、内包には封入体が比較的多いにもかかわらず、2 次運動ニューロンには認められなかった。このことは、以前 SCA3 で我々が報告 (Tanら)した、2 運動ニューロンのみに TDP-43 陽性封入体が認められたという結果と明らかに異なっており、同じように運動神経系が冒されるポリグルタミン病でも、2 次運動ニューロン変性に関わる TDP-43 病理が違っていることを示すものと考えられる。今回の二重免疫蛍光染色の結果、pTDP-43 陽性封入体は 1C2 で認識されておらず、protein-protein interaction により polyQ や ATX2 と直接に関連している可能性は低いと思われた。ATX2 long expansions 症例 (SCA2 症例)で TDP-43 の細胞病理が明らかになったことは、ATX2 の polyQ 異常伸長が TDP-43 の細胞障害性を強調する可能性を示唆していると考えられる。このことから、孤発性 ALS において、TDP-43 の断片化やリン酸化、異常凝集など、何らかの過程において、ATX2 の polyQ intermediate expansions がわずかながらその細胞障害性を増強し、結果として ALS の発症に関与する可能性が考えられた。

E. 結論

SCA2 症例の中枢神経系で、pTDP-43 陽性封入体を比較的広範な部位で観察した。SCA2 症例における TDP-43 の蓄積メカニズムは不明であるが、pTDP-43 陽性封入体が 1C2 で認識されないことから、protein-protein interaction により polyQ や ataxin-2 と直接に関連している可能性は低い。ATX2 の polyQ intermediate expansions が ALS の発症の危険因子になるという報告があるが、今回 ATX2 long expansions 症例で TDP-43 の細胞病理が明らかになったことは、ATX2 の異常伸長が TDP-43 の細胞障害性を何らかの機序で強調する可能性を示唆し、ALS の発症に関与する可能性が考えられた。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

- (1) Piao Y, Hashimoto T, Takahama S, et al. Survival motor neuron (SMN) protein in the spinal anterior horn cells of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res* 1372: 152-159, 2011
- (2) Mori F, Tanji K, Kakita A, et al. Enhancement of native and phosphorylated TDP-43 immunoreactivity by proteinase K treatment following autoclave heating. *Neuropathology* 31: 401-404, 2011
- (3) Tanji K, Mori F, Kakita A, et al. Alteration of autophagosomal proteins (LC3, GABARAP and GATE-16) in Lewy body disease. *Neurobiol Dis* 43: 690-697, 2011
- (4) Toyoshima Y, Tanaka H, Shimohata M, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) is associated with TDP-43 pathology. *Acta Neuropathol* 122: 375-378, 2011
- (5) Tanji K, Mori F, Kito K, et al. Synphilin-1-binding protein NUB1 is colocalized with non-fibrillar, proteinase K-resistant α -synuclein in presynapses in Lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 70: 879-889, 2011
- (6) Miki Y, Mori F, Tanji K, et al. Accumulation of histone deacetylase 6, an aggresome-related protein, is specific to Lewy bodies and glial cytoplasmic inclusions. *Neuropathology* 31: 561-568, 2011
- (7) Orimo S, Uchihara T, Kanazawa T, et al. Unmyelinated axons are more vulnerable to degeneration than myelinated axons of the cardiac nerve in Parkinson's disease.

Neuropathol Appl Neurobiol 37: 791-802, 2011

- (8) Soma K, Fu Y-J, Wakabayashi K, et al. Co-occurrence of argyrophilic grain disease in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*, in press

2.学会発表

- (1) 相馬健一, 付 永娟, 若林孝一, ほか. 筋萎縮性側索硬化症における嗜銀顆粒性認知症の共存について. 第52回日本神経病理学会京都, 2011, 6, 4
- (2) 豊島靖子, 宮原弘明, 米持洋介, ほか. 高度な pallido-nigro-luysial atrophy1 を伴うもたウ病理に乏しい進行性核上性麻痺の二例. 第52回日本神経病理学会京都, 2011, 6, 3
- (3) 柴田亮行, 柿田明美, 高橋 均, ほか. 筋萎縮性側索硬化症脊髄のミクログリアにおける CX3CR1 の発現亢進. 第52回日本神経病理学会京都, 2011, 6, 4
- (4) 丹治邦和, 森 文秋, 神谷 哲, ほか. レビー小体の前シナプスにおける異常シヌクレインと NUB1 の共存. 第52回日本神経病理学会京都, 2011, 6, 4
- (5) Fu Y, Aida I, Takahashi H. Spinocerebellar ataxia with brown pigments and cerebellar cortical degeneration. IInd Congress of Asian Society of Neuropathology, Beijing, China, 4-6 November 2011

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

ALS における嗜銀顆粒性認知症の共存について

研究分担者 高橋 均¹⁾

研究協力者 相馬健一¹⁾，付 永娟¹⁾，若林孝一³⁾，小野寺理²⁾，柿田明美¹⁾

1) 新潟大学脳研究所病理学分野，2) 同 分子神経疾患資源解析学分野，3) 弘前大学病理学講座

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は TDP-43 を病的タンパクとする神経変性疾患である。一方、嗜銀顆粒性認知症(AGD)は、近年、認知症を引き起こす新たなタウオパチーとして確立されたもので、加齢とともに増加する疾患である。今回、我々は、剖検にて ALS と確定診断された 37 連続剖検例（男性 25 例、女性 12 例）を対象に、AGD の共存の有無を検討した。その結果、37 例中 14 例(38%)に大脳辺縁系を中心に AGD 病変が認められた。この出現頻度は、多数の剖検例で AGD の有無を検討した既報のデータを対照として利用した統計解析では、今回の ALS 群との間に有意差($p<0.001$)が得られた。つまり、「ALS では AGD を合併し易い」との解釈が可能であった。今回の観察結果は、ALS と AGD の間にはその分子病態機構において何らかの共通性が存在している可能性を示唆するものと考えられた。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)は TDP-43 を病的タンパクとする神経変性疾患である。一方、嗜銀顆粒性認知症(argyrophilic grain disease: AGD)は、認知症に関連する 4 リピータウオパチーとされるもので、それは加齢とともに増加する病態で、高齢者ではアルツハイマー病と並んでかなりの頻度にも上るとみられている。本研究では、孤発性 ALS における AGD の共存につき、連続剖検例を用いて検討した。

B. 研究方法

本新潟大学脳研究所で 2000-2008 年間に剖検され、病理組織学的ならびに TDP-43 免疫組織化学的検索等によって、ALS と確定診断された 37 剖検例（男性、25 例；女性、12 例；死亡時 45-84 歳、平均 71.5 ± 9.0 歳；罹病期間 8-180 ヶ月、中央値 22 ヶ月）を用いた。家族性 ALS は検討から除外した。

これら 37 例について、hematoxylin-eosin (H-E) および Klüver-Barrera 染色を用いた通常の観察に加え、個々の例において新たに作製した前頭側頭葉

（側坐核、扁桃核および海馬レベル）のフォルマリン固定パラフィン切片に Gallyas-Braak (G-B)染色、さらにリン酸化タウ(AT8)および 4 リピータウ (RD4: Upstate, Charlottesville, VA, USA)に対する抗体を用いた免疫染色を行った。AGD 病変を有する例については、そのステージ (Saito らの分類) を検討するため、その他の必要検索部位を追加した。併せて、リン酸化 TDP-43 (pS409/410: Cosmo Bio Co., Ltd, Tokyo, Japan) に対する抗体を用いた免疫組織化学を追加した。

なお、剖検組織標本の研究への使用については、個々の症例において、書面によるご遺族の同意が得られている。

C. 研究結果

ALS の 37 例中 14 例 (38%; 男性 10 例、女性 4 例)に AGD の出現を認めた。AGD 陽性 14 例と AGD 陰性 23 例の間で、死亡時年齢、性別および罹病期間、また、AGD の有無と人工呼吸器装着、認知症や側頭葉病変の有無との間にも有意差は認められなかった。唯一、AGD の有無と Braak&Braak の NFP

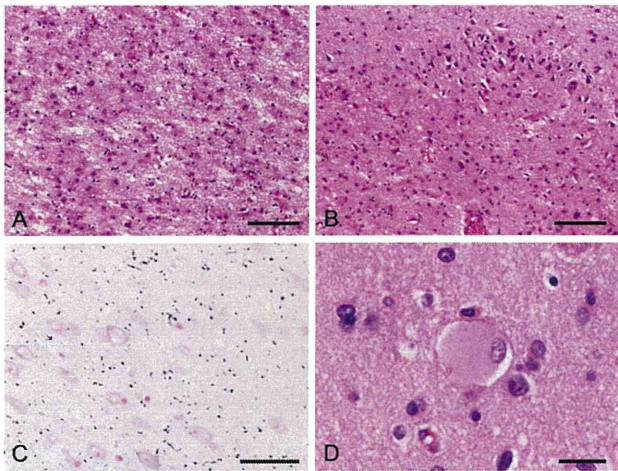
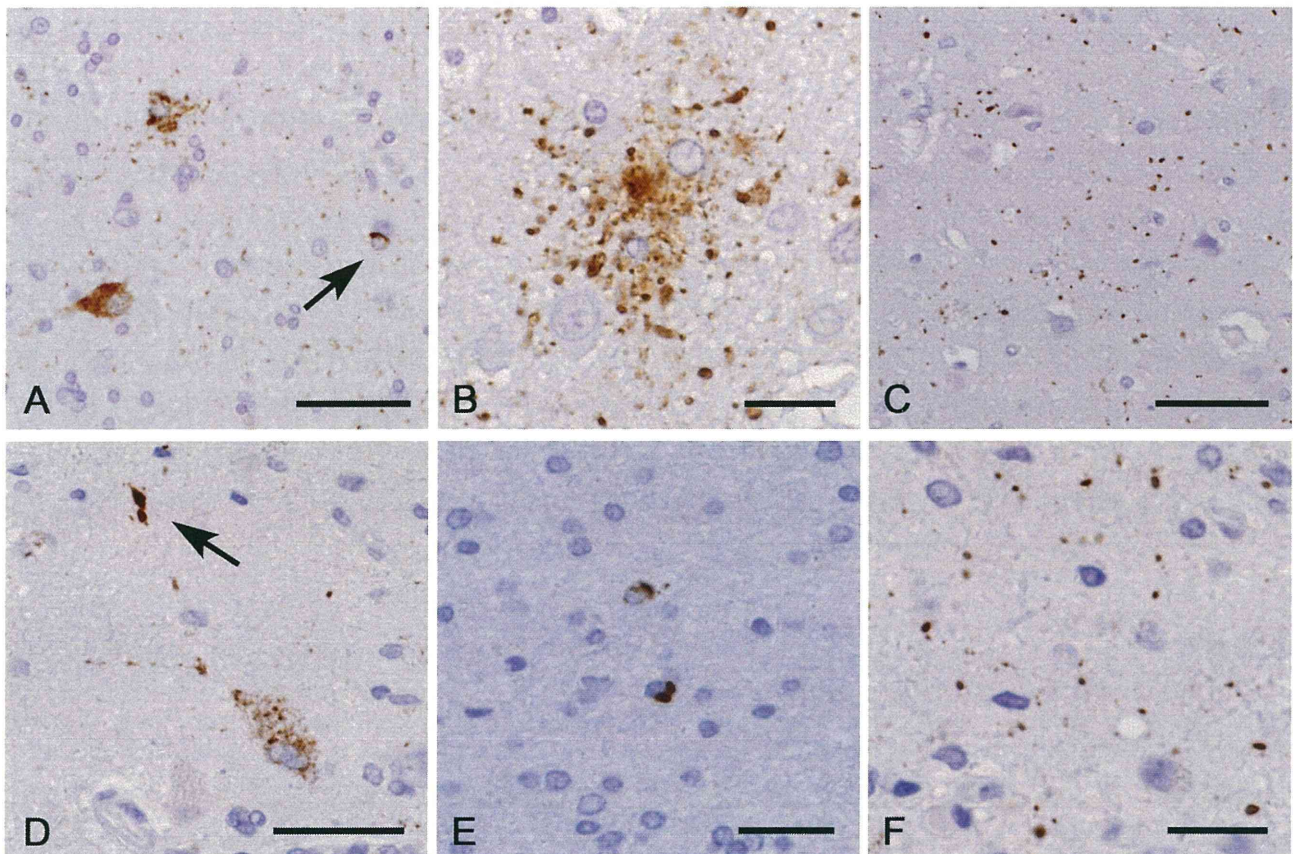


図 1. Histological findings. (A, B, D) HE; (C) G-B. (A, B) Neuronal loss and gliosis are evident in the amygdala (A) and ambient gyrus (B). Bars = 100 μ m. (C) Many argyrophilic grains are evident in the hippocampal CA1 area. Bar = 50 μ m. (D) A ballooned neuron observed in the insular cortex. Bar = 20 μ m.

↓ 図 2. (A, B) Immunohistochemical findings. AT8 (A, B); RD4 (C); pS409/410 (D, E, F). (A) pTau-positive structures, two pretangles and one coiled body (arrow), observed in the amygdala. Bar = 50 μ m. (B) Two pTau-positive neighboring bush-like astrocytes observed in the hippocampal CA1 area. Bar = 20 μ m. (C) Many 4-repeat tau-positive small structures corresponding to argyrophilic grains observed in the hippocampal CA1. Bar = 50 μ m. (D) A neuron possessing p-TDP-43-positive granular cytoplasmic inclusions observed in the amygdala; arrow indicates grain-like structures. Bar = 40 μ m. (E) Two oligodendrocytes possessing pTDP-43-positive cytoplasmic inclusions observed in the white matter near the amygdala. Bar = 25 μ m. (F) Many pTDP-43-positive small structures corresponding to argyrophilic grains observed in the amygdala. Bar = 20 μ m.

(図 1, 2: Neuropathol Appl Neurobiol, in press)



ステージとの間では有意差(Mann-Whitney *U*-test, $p = 0.01$)が認められた。

もっとも高度で、進行した AGD (stage III) の共存を示した例について、その病理組織所見を記載す

る。扁桃核、迂回回 (図 1A, B)、および嗅内野では高度の神経細胞脱落とグリオシスを認めた。海馬 CA1 (図 1C) および海馬支脚には G-B 染色で多数の嗜銀顆粒(AG)が認められた。さらに、扁桃核、迂

回回、前方側頭葉皮質、島回（図 1D）、その他の部位に ballooned neuron (BN) が認められた。

AGD 共存の 14 例の内側側頭葉では、AT8 陽性の神経（図 2A）およびグリア細胞病変（図 2B）が認められた。BN はしばしば AT8 陽性を示した。RD4 免疫染色では、AG に相当する多数の構造物が描出された（図 2C）。TDP-43 免疫組織化学にて検索すると、その多くに TDP-43 陽性の胞体内封入体を有する神経（図 2D）およびグリア細胞（図 2E）の出現（それぞれ 93% と 64%）が認められた。陽性グリア細胞は全て coiled body (oligodendrocytes) であり、bush-like astrocytes の形状を示すものは認められなかった。一方、AGD の診断に不可欠の AG の形状を示す TDP-43 陽性構造物（図 3F）の出現は 1 例でのみ確認できた。

D. 考察

AGD の神経病理学であるが、それは大脳辺縁系を中心に出現する AG によって特徴づけられる。AG は G-B 染色で強陽性、また AT8 陽性の数ミクロン(4-8 μm)の紡錘形、こん棒状、ボタン様、あるいは類円状の小体で、ニューロピルに存在し、免疫染色等で神経細胞の樹状突起に局在することが知られている。また、その病変部位には、関連病変として、AT8 免疫でびまん性に染色される pretangle neurons の他、coiled bodies（胞体内封入体をもつオリゴデンドロサイト）、bush-like astrocytes（胞体内にリン酸化タウの蓄積を示すアストロサイトの 1 型）と呼称されるようなグリア病変の出現も知られている。特異的ではないまでも、通常の H-E 染色標本で確認できる BN の出現は AGD の存在を予見するに重要な所見とされている。さらに、現在、AGD は生化学的、免疫組織化学的に異常リン酸化された 4 リピートタウであることが分かっている。今回の ALS 剖検例で見いだされたリン酸化タウ、4 リピートタウの病変は、その程度および広がり（ステージ）については症例間で差はあるものの、AGD と診断して問題のない病変である。

近年、AGD は加齢とともに増加する疾患（病変）

であることが強調されている。Knopman らは、AD 患者登録者の中で最終的に“正常”と臨床診断された 39 剖検例（74-95 歳、中央値 85 歳）を対象に検討し、その 12 例(31%)に AGD の病変が認められたと報告している。一方、Saito らは、東京都健康長寿医療センターにおける連続 1,241 剖検例（48-104 歳、平均 80.6 ± 8.9 歳）を検討し、その 449 例(36%)に AGD の病変を認めたと報告している。従って、ときに高齢者および超高齢者の非認知症剖検脳において副次病変として AGD を認めることは、決して稀ではないかもしれない。

しかし、今回の ALS における 38%という出現頻度は、これまで検討されてきたタウオパチーであるアルツハイマー病の 29%や 26%および進行性核上性麻痺の 18.8%、さらにシヌクレイノパチーである多系統萎縮症やレビー小体型認知症のそれに勝るとも劣らない値であり、また、多数の剖検例で AGD 病変の有無を検討した既報のデータを対照として利用した統計解析では、今回の ALS 群との間に有意差($p < 0.001$)が得られた。また、興味ある所見として、今回の対象例中最年少（45 歳）の ALS 患者において AGD の共存がみられた。これまでの多くの非選択成人剖検脳を扱った研究では、50 歳以下に AGD は観察されていない。そのような観点からも、「ALS では AGD を合併し易い」と解釈することが可能と思われた。

最近、AGD ではその病変部位に一致して、TDP-43 陽性の顆粒性構造物を含む神経およびグリア細胞病変が比較的高い頻度で出現することが示された（Fujihira ら）。本研究結果も、ALS と AGD の間にはその分子病態機構において何らかの共通性が存在していることを示唆しているのかも知れない。

E. 結論

孤発性 ALS の連続剖検例を対象に、本症における AGD の共存について検討した。TDP-43 プロテインオパチーの代表的疾患である ALS では、4 リピートタウオパチーのひとつである AGD 病変の高頻度の共存が認められた。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

- (1) Piao Y, Hashimoto T, Takahama S, et al. Survival motor neuron (SMN) protein in the spinal anterior horn cells of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res* 1372: 152-159, 2011
- (2) Mori F, Tanji K, Kakita A, et al. Enhancement of native and phosphorylated TDP-43 immunoreactivity by proteinase K treatment following autoclave heating. *Neuropathology* 31: 401-404, 2011
- (3) Tanji K, Mori F, Kakita A, et al. Alteration of autophagosomal proteins (LC3, GABARAP and GATE-16) in Lewy body disease. *Neurobiol Dis* 43: 690-697, 2011
- (4) Toyoshima Y, Tanaka H, Shimohata M, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) is associated with TDP-43 pathology. *Acta Neuropathol* 122: 375-378, 2011
- (5) Tanji K, Mori F, Kito K, et al. Synphilin-1-binding protein NUB1 is colocalized with non-fibrillar, proteinase K-resistant α -synuclein in presynapses in Lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 70: 879-889, 2011
- (6) Miki Y, Mori F, Tanji K, et al. Accumulation of histone deacetylase 6, an aggresome-related protein, is specific to Lewy bodies and glial cytoplasmic inclusions. *Neuropathology* 31: 561-568, 2011
- (7) Orimo S, Uchihara T, Kanazawa T, et al. Unmyelinated axons are more vulnerable to degeneration than myelinated axons of the cardiac nerve in Parkinson's disease.

Neuropathol Appl Neurobiol 37: 791-802, 2011

- (8) Soma K, Fu Y-J, Wakabayashi K, et al. Co-occurrence of argyrophilic grain disease in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*, in press

2.学会発表

- (1) 相馬健一, 付 永娟, 若林孝一, ほか. 筋萎縮性側索硬化症における嗜銀顆粒性認知症の共存について. 第52回日本神経病理学会京都, 2011, 6, 4
- (2) 豊島靖子, 宮原弘明, 米持洋介, ほか. 高度な pallido-nigro-luysial atrophy1 を伴うもタウ病理に乏しい進行性核上性麻痺の二例. 第52回日本神経病理学会京都, 2011, 6, 3
- (3) 柴田亮行, 柿田明美, 高橋 均, ほか. 筋萎縮性側索硬化症脊髄のミクログリアにおける CX3CR1 の発現亢進. 第52回日本神経病理学会京都, 2011, 6, 4
- (4) 丹治邦和, 森 文秋, 神谷 哲, ほか. レビー小体の前シナプスにおける異常シヌクレインと NUB1 の共存. 第52回日本神経病理学会京都, 2011, 6, 4
- (5) Fu Y, Aida I, Takahashi H. Spinocerebellar ataxia with brown pigments and cerebellar cortical degeneration. IIInd Congress of Asian Society of Neuropathology, Beijing, China, 4-6 November 2011

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

Ⅲ. 研究成果に関する一覧表

英文単行本

著者名	論文題名	書名	(編集者名)	発行者名	(発行地名)	出版西暦年	頁
Pan W, Yamamoto Y, Kwak S	Objective evaluation of the severity of parkinsonism using power-law temporal autocorrelation of activity.	Diagnostics and Rehabilitation of Parkinson's Disease	Ed Dushanova J	InTech	Croatia	2011	225-238
Pan W, Yamamoto Y, Kwak S	Objective evaluation of the severity of parkinsonism using power-law temporal autocorrelation of activity.	Diagnostics and Rehabilitation of Parkinson's Disease	Ed Dushanova J	InTech	Croatia	2011	225-238
Takahashi H, Yamada M, Tsuji S	Dentatorubral-pallidoluyasian atrophy.	Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders, 2nd edn.	Dickson DW, Weller RO	Blackwell Publishing Ltd.,	Oxford	2011	299-306
Mochizuki H	Adult Neurogenesis in Parkinson's Disease	Neurogenesis in the Adult Brain II	Seki T, Sawamoto K, Parent J	Springer		2011	23-36
Muramatsu S, Asari S	Assessment of dopaminergic function in Parkinson's disease by SPECT/PET.	Horizons in Neuroscience Research Volume 7	-	Nova Publishers	米国	in press	in press
Muramatsu S	Gene therapy for continuous dopamine production in Parkinson's disease.	Gene therapy for continuous dopamine production in Parkinson's disease. Dopamine: Functions, Regulation and Health Effects	-	Nova Publishers	米国	in press	in press
Kondo Y, Okuno T, Asari S and Muramatsu S	Cell therapy for Parkinson's disease.	Clinical implications of fetal transplantation in Medicine	Stubblefield P and Bhattacharya N	Springer-Verlag	米国	in press	in press