

2012

7. Tanji K, Zhang H-X, Mori F, *et al.*
p62/sequestosome 1 binds to TDP-43 in brains with
frontotemporal lobar degeneration with TDP-43
inclusions. *J Neurosci Res* 90: 2034-2042, 2012
8. Tada M, Coon EA, Osmand AP, *et al.* Coexistence
of Huntington's disease and amyotrophic lateral
sclerosis: a clinicopathologic study. *Acta*
Neuropathol 124: 749-760, 2012

2. 学会発表

1. 森 文秋, 柿田明美, 高橋 均, 若林孝一. 筋萎縮性側索硬化症における TDP-43 と Bunina 小体の関わり. 第 53 回日本神経病理学会, シンポジウム 2. 「筋萎縮性側索硬化症: TDP-43 の発見とその後」, 2012, 6, 30, 新潟
2. 他田真理, 柿田明美, 志賀 篤, ほか. 上位運動ニューロンの組織変性が下位のそれに比し高度であった ALS 剖検例の検討. 第 53 回日本神経病理学会, 2012, 6, 30, 新潟
3. 清水 宏, 豊島靖子, 荒川恵子, ほか. 下位運動神経細胞に p62 陽性/TDP-43 陰性の胞体内封入体を認めた ALS の一例. 第 53 回日本神経病理学会, 2012, 6, 30, 新潟
4. 竹内亮子, 豊島靖子, 田中 一, ほか. 比較的長期に経過した ALS-FUS の一剖検例. 第 53 回日本神経病理学会, 2012, 6, 30, 新潟
5. Kosaka T, Fu YJ, Shiga A, *et al.* Primary lateral sclerosis: an immunohistochemical and biochemical study of pathological TDP-43 in two cases : The 8th International Conference on Frontotemporal Dementias, 5-7 September 2012, Manchester, UK
6. Takahashi H. Neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis – Discovery of TDP-43 and after that -. Seoul Neuropathology Forum – The Neuropathology Study Group of the Korean Society of Pathologists, 8 December 2012, Seoul, Korea

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

進行性核上性麻痺および大脳皮質基底核変性症剖検例における臨床像の検討

研究分担者 饗場郁子¹⁾

研究協力者 齋藤由扶子¹⁾, 後藤敦子¹⁾, 横川ゆき¹⁾, 見城昌邦¹⁾, 片山泰司¹⁾, 田村拓也¹⁾,
榊原聡子¹⁾, 犬飼 晃¹⁾, 辰己新水²⁾, 三室マヤ²⁾, 岩崎 靖²⁾, 吉田眞理²⁾

1) 国立病院機構東名古屋病院神経内科, 2) 愛知医科大学加齢医科学研究所

研究要旨

進行性核上性麻痺(Progressive supranuclear palsy:PSP)と大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)剖検例における臨床像を後方視的に検討し、共通点と相違点について検討した。対象は、国立病院機構東名古屋病院にて病理診断された PSP14 例および CBD6 例。PSP は CBD より高齢発症であったが、機能予後・生命予後には差はなかった。垂直性核上性注視麻痺、体軸性固縮、姿勢反射障害、前頭葉徴候および錐体路徴候、肩以下の垂直姿勢は PSP・CBD とともに感度が高く、両疾患に共通の所見と考えられた。PSP では顔に触る、嘔声、slurred speech、CBD では性格変化・自動車の運転障害で発症、異常言動が各々特異度 80%以上、感度 50%以上で両疾患の鑑別に役立つ可能性が示唆された。

A. 研究目的

PSP と CBD はともに 4R タウオパチーで、病変部位も臨床症候も共通点が多く、臨床上鑑別に苦慮することをしばしば経験する。PSP と CBD 病理診断例で、生前の臨床像を比較し、共通点と相違点を検討する。

B. 研究方法

対象は、国立病院機構東名古屋病院にて病理診断された PSP 14 例(男性 10 例、女性 4 例)および CBD 6 例(男性 4 例、女性 2 例)。

PSP の臨床診断は、PSP 13 例、PD1 例。CBD の臨床診断は PSP 3 例、CBD、DLB、ALS-D が各々 1 例であった。病理所見は PSP 純粋病理例 10 例、PSP+PD1 例、PSP+迷走神経背側核の Lewy 小体+小梗塞 1 例、PSP +アルツハイマー病 1 例、PSP+小梗塞 1 例であった。CBD の病理所見は CBD 純粋病理例 5 例、TDP proteinopathy 合併例が 1 例であった。

発症・死亡時年齢、発症時の症候・全経過を通

じた症候、経過などについて検討した。発症・死亡時年齢は平均値の差の検定 (Mann-Whitney 検定)、症候は疾患毎の感度・特異度を算出し、臥床状態までの期間・生存期間は Kaplan-Meier 法で LogRank 検定を用いて解析した。他疾患合併例では純粋病理例との臨床像の違いについて検討した。

(倫理面への配慮)

剖検時に研究利用についての説明を行い、国立病院機構東名古屋病院倫理委員会にて承認された文書にて同意を得た上、研究を行った。

C. 研究結果

1. 発症年齢・死亡時年齢

発症年齢は PSP 68.9 ± 6.3 歳、CBD 56.8 ± 6.0 歳 ($P < 0.01$)、死亡時年齢は PSP 75.4 ± 4.6 歳、CBD 62.1 ± 5.9 歳 ($P < 0.01$)。

2. 発症時の症候

(1)運動障害

		PSP	CBD
易転倒性	感度	71%	67%
	特異度	33%	29%
歩行障害	感度	60%	33%
	特異度	67%	40%
動作緩慢	感度	50%	33%
	特異度	67%	50%
振戦	感度	29%	17%
	特異度	83%	71%

(2)運動障害以外

		PSP	CBD
性格変化	感度	15%	50%
	特異度	50%	85%
異常行動	感度	15%	33%
	特異度	67%	85%
自動車の 運転障害	感度	7%	50%
	特異度	50%	93%

発症時の症候では、PSP では振戦の特異度が高かったが感度は 17%であった。CBD では易怒性、社交性がなくなるなどの性格変化、宴席上で一人で勝手に食べ始める・インターネット上でたくさん購入するなどの異常行動、運転のスピードが速くなる・運転がうまくできない・頻回の事故など自動車の運転障害の特異度が高く、感度は性格変化 50%、異常行動 33%、自動車の運転障害 50%であった。

3.全経過を通じた症候

(1)言語

		PSP	CBD
Slurred speech	感度	55%	0%
	特異度	100%	45%
嗄声	感度	56%	0%
	特異度	100%	44%

小声	感度	78%	80%
	特異度	20%	22%
大声	感度	38%	0%
	特異度	100%	63%

(2)顔貌

		PSP	CBD
眼球の 開散位	感度	25%	50%
	特異度	50%	75%
開口	感度	92%	75%
	特異度	25%	8%

(3)歩行

		PSP	CBD
小刻み	感度	50%	75%
	特異度	25%	50%
すくみ足	感度	50%	67%
	特異度	33%	50%
不安定	感度	92%	25%
	特異度	75%	8%
Broad based	感度	82%	67%
	特異度	33%	18%
突進	感度	18%	33%
	特異度	67%	82%

(4)肢位

		PSP	CBD
顔に 触る	感度	69%	0%
	特異度	100%	31%
両手を 握る	感度	67%	25%
	特異度	75%	33%
足を 組む	感度	38%	0%
	特異度	100%	62%
肩以下の 垂直姿勢	感度	100%	75%
	特異度	25%	0%

(5)神経症候

		PSP	CBD
垂直性核上性 注視麻痺	感度	93%	83%
	特異度	17%	7%
姿勢反射 障害	感度	93%	100%
	特異度	0%	7%
体軸性 固縮	感度	92%	100%
	特異度	0%	8%
錐体路 徴候	感度	100%	100%
	特異度	0%	0%
前頭葉 徴候	感度	100%	100%
	特異度	0%	0%
左右差	感度	36%	67%
	特異度	33%	64%
異常言動	感度	15%	80%
	特異度	20%	85%
認知症	感度	93%	67%
	特異度	33%	7%
小脳失調	感度	23%	0%
	特異度	100%	77%
口蓋 ミオクローヌス	感度	17%	0%
	特異度	100%	83%
呻吟	感度	50%	67%
	特異度	33%	50%

観念性運動失行、皮質性感覚障害、他人の手徴候、半側空間無視は全例で認めなかった。四肢ジストニアはPSPで10%、CBDで20%に認め、ミオクローヌスはCBDではみられずPSPで7.1%に認めるのみであった。

4.生命予後・機能予後

臥床状態までの期間(中央値)は、PSP 4年、CBD 3年で有意差はなかった($P>0.05$)。50%生存期間はPSP 5.7年、CBD 5.0年で差はなかった($P>0.05$)。

5. 他疾患合併例の臨床像

(1) パーキンソン病合併 PSP

死亡時 78 歳男性。71 歳時、易転倒性で発症し、PSP の臨床像を呈したが、起立性低血圧、糞便イレウスなど自律神経障害を合併し、MIBG 心筋シンチで H/M 比の低下を認めた。

(2)アルツハイマー病合併 PSP

死亡時 74 歳男性。易転倒性で発症し PSP の臨床像であったが、初期に全身けいれんが頻発し、末期にミオクローヌスがみられた。

(3)TDP proteinopathy 合併 CBD

死亡時 59 歳男性。54 歳時左下肢痙性で発症し初期には痙性対麻痺と診断。55 歳頃より左上肢にも痙性が進展。56 頃より理解力・記憶力低下をきたし ALS-D と臨床診断されていた。

D.考察

今回の検討ではPSPの方がCBDに比べ有意に発症年齢、死亡時年齢ともに高かった($P<0.01$)が、機能予後、生命予後に差はなかった。

PSPの主要症候とされている所見すなわち垂直性核上性注視麻痺、体軸性固縮、姿勢反射障害、前頭葉徴候および錐体路徴候、肩以下の垂直姿勢はPSP・CBDともに感度が高く、両疾患に共通の所見と考えられた。4 R tauopathyの指標となり得るかどうか、他疾患を含めて検討する必要がある。また、CBSの主要症候とされている観念性運動失行や、皮質性感覚障害、他人の手徴候などの所見は、PSP・CBDともに感度が低かった。今回検討した20例中CBSが1例も含まれていなかったことと関連していると思われる。

PSPに特異度の高い(80%以上)所見は、振戦で発症、小脳失調、口蓋ミオクローヌス、顔に触る、足を組む、slurred speech、嘔声、大声でこの中で感度50%以上の所見は顔に触る、slurred speech、嘔声であった。CBDで特異度80%以上の所見は、性格変化・異常行動・自動車の運転障害で発症、異常言動、突進歩行で、性格変化・自動車の運転障害で発症、異常言動は各々感度50%以上で、両疾患の鑑別に役立つ可能性が示唆され

た。今後は多数例での検討、パーキンソニズムを呈する疾患全体で検討することが必要である。

他疾患合併例における臨床像の検討から、自律神経障害や MIBG 心筋シンチにおける H/M 比の低下を認める場合にはパーキンソン病、けいれんやミオクロヌスはアルツハイマー病、一側優位の癌性は TDP proteinopathy 合併の可能性を考慮することが重要と考えられる。

E. 結論

PSP は CBD より高齢発症であったが、機能予後・生命予後には差はなかった。PSP 主要徴候とされている所見は PSP・CBD 共通の所見で、PSP では、顔に触る、嗄声、slurred speech、CBD では性格変化・自動車の運転障害で発症、異常言動の存在が鑑別に役立つ可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・饗場郁子. Corticobasal syndrome・最近の進歩と今後の課題. Brain Nerve 64: 462-473, 2012
- ・饗場郁子. Corticobasal syndrome 序. Brain Nerve 65:5-8, 2013

2. 学会発表

- ・饗場郁子, 齋藤由扶子, 後藤敦子, 横川ゆき, 見城昌邦, 片山泰司, 田村拓也, 榊原聡子, 犬飼晃, 辰己新水, 三室マヤ, 岩崎靖, 吉田眞理, 長縄慎二, 川井恒, 二橋尚志, 加藤克彦. 進行性核上性麻痺および大脳皮質基底核変性症剖検例における MRI・SPECT 所見の検討. 第 53 回日本神経学会学術大会 (東京). 2012.5
- ・犬飼晃, 榊原聡子, 田村拓也, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 後藤敦子, 饗場郁子, 齋藤由扶子. Parkinson 病患者の症状進行と治療に関する検討. 第 53 回日本神経学会学術大会 (東

京). 2012.5

- ・饗場郁子, 齋藤由扶子, 後藤敦子, 横川ゆき, 見城昌邦, 片山泰司, 田村拓也, 榊原聡子, 犬飼晃, 辰己新水, 三室マヤ, 岩崎靖, 吉田眞理. 前頭葉性の行動異常が先行し、進行性核上性麻痺の臨床像を呈した大脳皮質基底核変性症の 1 剖検例. 第 53 回日本神経病理学会総会(新潟). 2012.6

- ・齋藤由扶子, 榊原聡子, 田村拓也, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 後藤敦子, 饗場郁子, 榊原聡子, 犬飼晃, 吉田眞理. 高度な錐体路変性を認め分類不能のタウオパチーと考えられた 1 例. 第 53 回日本神経病理学会総会(新潟). 2012.6

- ・田村拓也, 榊原聡子, 片山泰司, 見城昌邦, 横川ゆき, 後藤敦子, 齋藤由扶子, 饗場郁子, 犬飼晃, 辰己新水, 三室マヤ, 岩崎靖, 吉田眞理. 明かな家族歴を否定できない SOD1 遺伝子 Gly93Ser 変異が同定された筋萎縮性側索硬化症の 1 剖検例. 第 53 回日本神経病理学会総会(新潟). 2012.6

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

CBD 35 例における側頭葉病変の病理学的検討：側頭葉における嗜銀性顆粒

研究分担者 吉田眞理¹⁾

研究協力者 辰己新水¹⁾，三室マヤ¹⁾，岩崎 靖¹⁾，柿田明美²⁾，高橋 均²⁾

1) 愛知医科大学 加齢医科学研究所，2) 新潟大学 脳研究所神経病理

研究要旨

嗜銀性顆粒は、銀染色の顆粒状構造物であり、加齢に伴って辺縁系などに分布する。大脳皮質基底核変性症(CBD)では、平均死亡年齢が 70 歳未満であるにも関わらず、80 歳以上の高齢者よりも高頻度で嗜銀性顆粒を認めると報告されている。今回検討した CBD 剖検例 35 例では、嗜銀性顆粒は全例で認められた。また、嗜銀性顆粒病と比較すると、より広範な分布（側頭葉外側や海馬歯状回への広がり）、CBD のグリア病理(argyrophilic thread)の随伴などの特徴を認めた。そのため、CBD の嗜銀性顆粒は単なる加齢性変化でなく、CBD の病態により強く関連した所見と考えられた。

A. 研究目的

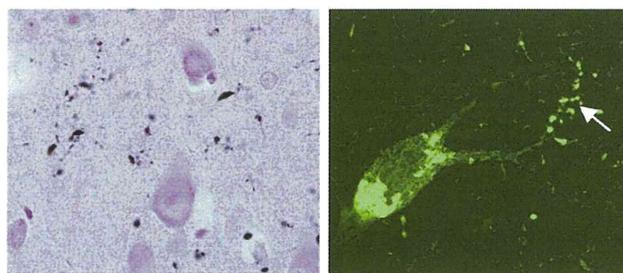
嗜銀性顆粒 (argyrophilic grain) は、Gallyas-Braak 染色などの銀染色で顆粒状を示す構造物であり、辺縁系などの neuropil に分布する。形態的には、辺縁が明瞭で丸みを帯び、紡錘状、類円形などの特徴をもつ (図 1)。それらは、神経細胞の樹状突起にリン酸化タウが蓄積したものと考えられている (図 1)。タウのアイソフォームは 4R tau 優位であり、4R tauopathy に属する。

嗜銀性顆粒が蓄積する疾患を嗜銀性顆粒病 (argyrophilic grain disease, AGD) とよぶ。嗜銀性顆粒の広がりには Saito らにより 3 つに分類され、最も高い段階の stage III では臨床症状をきたしやすく、高齢発症の顕著な易怒性、記憶力障害などの特徴的な症状を認める。¹ AGD の頻度は、年齢とともに増加し、高齢者では約 3・4 割で認められる。^{1,2} この嗜銀性顆粒は、大脳皮質基底核変性症で非常に合併しやすいと報告されている。

大脳皮質基底核変性症(CBD)は、大脳皮質、基底核、黒質などに病変を持つ神経変性疾患で、嗜銀性顆粒病と同様に 4R tauopathy に属する。

CBD の死亡年齢は平均 69 歳であり、比較的若い初老期に死亡する。³ また CBD の大脳皮質は、前頭葉が障害されやすく、辺縁系を含む側頭葉は比較的よく保たれる。このように、死亡年齢や病変分布は、CBD と AGD で共通性が乏しい。しかしながら、CBD における AGD の合併は、高齢者よりも高頻度で、約 6 割で認められるという。³

この高率な合併は加齢性変化では説明つかないが、今までにそれを検討した報告は乏しい。我々は、CBD における嗜銀性顆粒は、単なる加齢性変化の合併ではなく、疾患とより関連した所見であることを明らかにするために、多数の CBD 剖検例の側頭葉において、嗜銀性顆粒を検討した。



Gallyas-Braak 染色

蛍光免疫染色(AT8)

図 1 嗜銀性顆粒.

B. 研究方法

愛知医大加齢研および新潟大脳研における CBD 剖検例 35 例を用いて、側頭葉病変について検討した。両側の半球が検索されている例は、両側とも評価した。GB 染色は切片厚 9 μm で施行した。

検討した主要項目は、以下の 2 つである：①側頭葉における嗜銀性顆粒の分布、②海馬におけるグリア病理 (argyrophilic thread)。

① 嗜銀性顆粒

嗜銀性顆粒の評価は GB 染色を主体として行ったが、各種免疫染色 (AT8 や RD4) も施行した (図 2)。Saito らの報告を参照し、嗜銀性顆粒の密度は半定量的に計測した (40 倍視野当り 10-19 を +、20-49 を 1+、50-99 を 2+、100 以上を 3+ とした)。分布は、1+の密度が下側頭回下面まで及ぶものを Stage III、後頭側頭回に広がるものを Stage II、海馬傍回 (扁桃核レベル) に広がるものを Stage I とし、扁桃核/海馬 (最好発部位) に限局するものを Stage 0.5 とした。CBD における嗜銀性顆粒の分布を評価するために、AGD を対照とした (AGD $n=16$ 、死亡年齢 87.2 ± 11.7 歳、脳重 1163 ± 151 g、Saito AG stage 1.8 ± 0.6)。

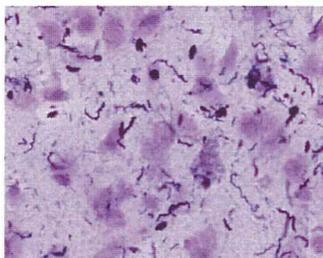


図 2 CBD における嗜銀性顆粒 (GB 染色).
CBD では、argyrophilic thread と混在して出現.

② 海馬における argyrophilic thread

CBD 前方海馬における argyrophilic thread の沈着量をルーペ像および組織学的に検討し、3 段階に分類した (図 3)。評価は GB 染色で行った。

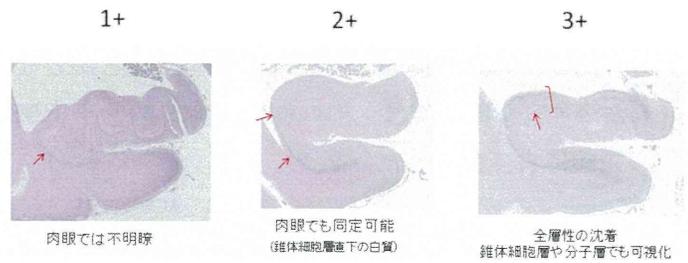


図 3 CBD 前方海馬における argyrophilic thread.
沈着量を半定量的に 3 つに分類した。

C. 研究結果

全 35 例の平均死亡年齢は 69.1 ± 7.6 歳 (54 - 86 歳)、男女比 23 : 12、罹病期間 5.7 ± 2.8 年 (2.7 - 15.3 年)、脳重 1107 ± 150 g (770 - 1400 g) であった。嗜銀性顆粒は CBD の全例で認められ、平均 Saito stage は、 1.8 ± 1.0 であった (stage 0.5 9 例、stage I 6 例、stage II 9 例、stage III 11 例)。嗜銀性顆粒とは対照的に、アルツハイマー型神経原線維変化の随伴は軽度で、大半が Braak stage II 以下であった。

前方海馬における嗜銀性顆粒の分布

前方海馬では、CBD と AGD の両疾患とも海馬支脚、CA1、CA3 の順で高頻度に認められた。海馬歯状回は、AGD ではごくまれであったが、CBD では高頻度で出現していた (図 4)。海馬歯状回の中では、分子層に好発した。

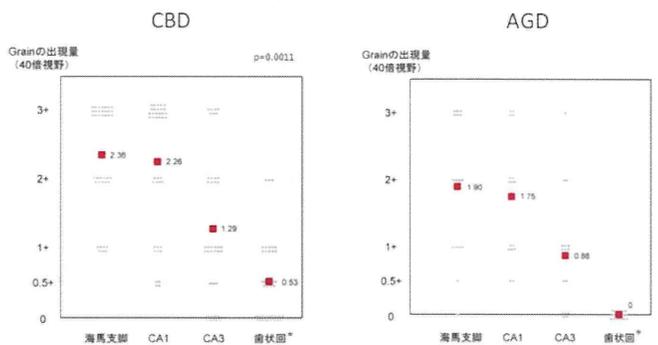


図 4 前方海馬における嗜銀性顆粒
海馬歯状回で、AGD よりも CBD では有意に多く認めた。

側頭葉外側面における嗜銀性顆粒の分布

AGD では、下側頭回を超える分布はほとんどなかった。CBD では一部の症例で中側頭回や上側頭回にまで分布した (図 5)。

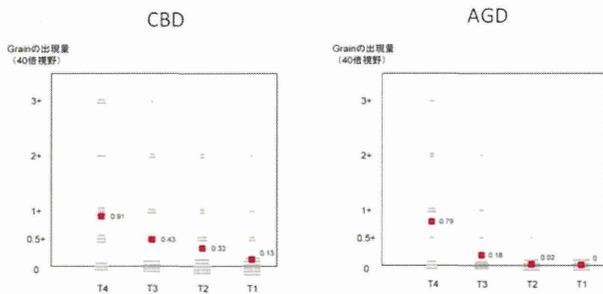


図 5 側頭葉新皮質における嗜銀性顆粒
辺縁系を離れた側頭葉外側面 (中側頭回 T2、上側頭回 T1) へ分布は、AGD ではほとんど認めず、CBD では一部の症例で認められた。T4 後頭側頭回、T3 下側頭回、T2 中側頭回、T1 上側頭回。

前方海馬における argyrophilic thread の分布

前方海馬における argyrophilic thread の沈着量と嗜銀性顆粒の stage は有意な相関を示していた (図 6、 $P < 0.0001$)。このことは、CBD における嗜銀性顆粒は、CBD に特徴的な argyrophilic thread を随伴することを示唆している。

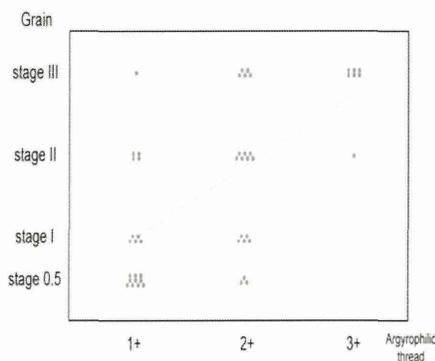


図 6 前方海馬における argyrophilic thread と嗜銀性顆粒の stage
両者は有意な相関を示す。

D. 考察

過去の文献には、CBD には嗜銀性顆粒病の合併が高頻度と記載されているのみで、疾患との関連性に関する記載は見られなかった。

今回の検討から、CBD の嗜銀性顆粒は単なる加齢性変化でなく、CBD という 4R tauopathy により強く関連した所見と考えられる。その理由として、①比較的若い死亡年齢、②高頻度の出現 (100%)、③広範な分布 (側頭葉外側、海馬歯状回)、④ CBD に特徴的なグリア病理の随伴 (argyrophilic thread)、⑤他の加齢性変化 (アルツハイマー型 NFT) が乏しいことが挙げられた。

また、CBD の病変は argyrophilic thread との関連が強いと考えられている。CBD における嗜銀性顆粒は、海馬におけるそれと有意に相関していた。そのため、CBD における嗜銀性顆粒という突起病理は、CBD の病態に深くかかわっている可能性が示唆された。

E. 結論

CBD における嗜銀性顆粒病は、単なる加齢性変化ではなく、CBD の 4R tauopathy としての病態により密接にかかわっていると考えられた。

引用文献

1. Saito Y, et al. Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. JNEN 2004;63:911-8.
2. Ding ZT, et al. Argyrophilic grain disease: frequency and neuropathology in centenarians. Acta Neuropathol. 2006;111:320-8.
3. Kouri N, et al. Neuropathological features of corticobasal degeneration presenting as corticobasal syndrome or Richardson syndrome. Brain 2011;134:3264-75.

F.健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：今後投稿予定。
2. 学会発表

辰己新水、三室マヤ、岩崎靖、橋詰良夫、柿田明美、高橋均、吉田眞理。CBD 33 例における側頭葉病変の病理学的検討：側頭葉における Grain。平成 24 年 第 53 回神経病理学会総会。

H.知的所有権の取得状況：なし

DNAJB6 遺伝子変異による肢帯型筋ジストロフィー (LGMD1D) に伴った

前頭側頭型認知症の病理学的検討

研究分担者 佐々木秀直¹⁾

研究協力者 矢部一郎¹⁾，谷野美智枝²⁾，矢口裕章¹⁾，瀧山晃弘²⁾，蔡華英¹⁾，
林由起子³⁾，田中伸哉²⁾

1) 北海道大学大学院医学研究科神経内科，

2) 北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学，

3) 国立精神神経医療研究センター疾病研究第一部

研究要旨

前頭側頭葉変性症の神経病理学的重要分子として、TDP-43、TauやFUSなどが知られているが、最近DNAJB6 遺伝子変異により発症することが報告された優性遺伝性肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) の 1 病型である LGMD1D の筋病理所見において筋線維の核および細胞質にTDP-43の凝集が見られると報告された。我々はこのLGMD1D に前頭側頭型認知症 (FTD) を併発した剖検例を経験したので、その病態を解明するために、病理学的解析を行った。病理学的所見として、右肺に扁平上皮癌と小細胞癌の重複腫瘍を認め、副腎に小細胞癌転移を認めた。死因は肺炎と敗血症に起因する呼吸不全と判断された。筋病理ではrimmed vacuoleと壊死再生線維に加えて、DNAJB6の凝集を細胞質に、TDP-43の凝集を細胞質と核に認めた。しかしながら、大脳皮質ではTDP-43陽性封入体は認められなかった。Tau、FUS染色でも陽性封入体は認められないものの、ubiquitin陽性凝集体が散見された。DNAJB6染色ではその染色性が著明に低下していた。これらの結果から、DNAJB6遺伝子変異によりFTDを発症する可能性が示唆されるが、その発症機序についてはTau、TDP-43、FUSが関連しない病態であろうと推定された。疾患概念の確立のためには、同様の症例蓄積が必要であるが、FTDの新規病態を考察する上で貴重な症例と考えられた。

A. 研究目的と背景

大脳皮質変性を伴う神経疾患の臨床像は多様である。特に前頭側頭葉変性症においては、神経病理学的にTau陽性封入体を伴う大脳皮質基底核変性症や進行性核上性麻痺などの病型がある一方、ubiquitin陽性封入体を伴う前頭側頭型認知症 (FTD) や筋萎縮性側索硬化症などの病型をも呈する。前頭側頭葉変性症

の神経病理学的重要分子として、TDP-43、TauやFUSなどが知られているが、*DnaJ homolog subfamily B member 6 (DNAJB6)* 遺伝子変異により発症することが報告された優性遺伝性肢帯型筋ジストロフィー (LGMD) の 1 病型である LGMD1D の筋病理所見においてrimmed vacuoleと壊死再生線維に加えて、核および細胞質にTDP-43の凝集が見られることが本年報告され

た。我々は最近、このLGMD1DにFTDを併発した剖検例を経験したので、その病態を解明するために、病理学的解析を行った。

B. 対象症例

症例は剖検時 76 歳男性。61 歳時に四肢の筋力低下を主訴に当科初診。父と 4 名の同胞中 2 名に同様の症状を認める。四肢近位筋筋力低下を認め、筋生検で LGMD と診断された。その後、症状は徐々に増悪していたが、74 歳頃より極めて頑固になり、易怒性となるなど性格変化が目立つようになり、脳 MRI で前頭葉萎縮を認め FTD と診断された。家族による介護が困難となり、他院療養型病棟に入院した。76 歳時に肺腫瘍が見つかるも緩和ケアの方針となり、肺炎に敗血症を併発し死亡した。

C. 研究結果

DNAJB6 遺伝子解析ではミスセンス変異 c.279C>G (p. Phe93Leu) を認めた。この変異は既に病的変異として報告されているものであった。病理学的解析では右肺に扁平上皮癌と小細胞癌の重複腫瘍を認め、副腎に小細胞癌転移を認めた。死因は肺炎と敗血症に起因する呼吸不全と判断された。筋病理では rimmed vacuole と壊死再生線維に加えて、DNAJB6 の凝集を細胞質に、TDP-43 の凝集を核と細胞質に認めた。中枢神経病理では、脳重 1,338g で脳溝は開大し、前頭葉萎縮および軽度の側頭葉萎縮を認めるも、海馬の萎縮は目立たなかった。組織学的には神経細胞の脱落は軽度で、大脳白質や基底核を中心に軽度の

spongy change、血管周囲腔の拡大を認めた。神経原線維変化、老人斑、Pick body、Lewy body は認められなかった。免疫組織学的検討では TDP-43、Tau、FUS 染色いずれにおいても、陽性封入体は認められなかったものの、ubiquitin 陽性凝集体が散見された。DNAJB6 染色ではその染色性が著明に低下していた (図 1)。

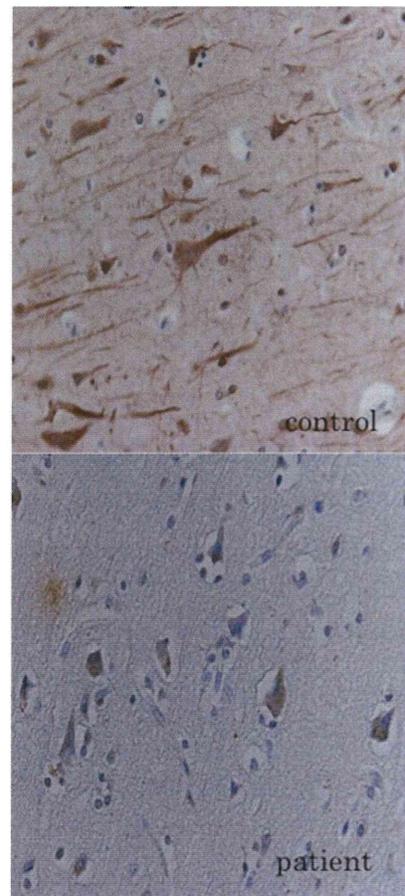


図 1. DNAJB6 染色 (X400) ; 健常者に比べて本症例の大脳皮質で著明にその染色性が低下している。

D. 考察

本例は LGMD1D の世界初の剖検例である。筋病理所見は既報と同様の結果であり、TDP-43 の凝集を認めたが、FTD に関する中枢病理では TDP-43 を含め既知の病理変化は認められ

なかった。DNAJB6 は 染色体 7q36 に位置する *DNAJB6* 遺伝子にコードされ、heat shock protein 40 (HSP40)ファミリー に属するシャペロンタンパクである。過去の研究では、ポリグルタミン凝集や Lewy body 形成に関与することが報告されている。本症例では LGMD1D に FTD が合併していたが、それが偶発的なものなのか、*DNAJB6* 遺伝子変異が FTD 発症にも関与しているのかについては、症例の蓄積を含めて今後慎重に検討する必要がある。しかし、*VCP* 変異に伴う IBMPFD の例もあることや、*DNAJB6* は中枢神経系に高発現していること、*DNAJB6* が wnt signaling system に関与していることなどから、*DNAJB6* 遺伝子変異が中枢神経病変に関与している可能性は高いと推定される。

E. 結論

1. FTD を伴った LGMD1D の 1 剖検例を報告した。
2. *DNAJB6* や wnt signaling system の中枢神経系での機能を考察する上で重要な症例と考えられる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yabe I, Tsuji-Akimoto S, Shiga T, Hamada S, Hirata K, Otsuki M, Kuge Y, Tamaki N, Sasaki H: Writing errors in ALS

related to loss of neuronal integrity in the anterior cingulate gyrus. J Neurol Sci 2012; 315: 55-59.

- 2) Sakushima K, Tsuboi S, Yabe I, Hida K, Terae S, Uehara R, Nakano I, Sasaki H: Nationwide survey on the epidemiology of syringomyelia in Japan. J Neurol Sci 2012; 313: 147-152.

2. 学会発表

- 1) 佐久嶋 研, 山崎 新, 林野泰明, 福原俊一, 矢部一郎, 佐々木秀直; パーキンソン病における排尿障害と転倒の関連について. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京, 2012
- 2) 伊藤さやか, 矢部一郎, 秋本幸子, 大槻美佳, 佐々木秀直; 筋萎縮性側索硬化症および進行性核上性麻痺における注意機能についての検討. 第 53 回日本神経学会学術大会, 東京, 2012

H. 知的財産の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得; 該当なし
2. 実用新案登録; 該当なし
3. その他; 該当なし

ハンチントン病の自然史—自験例から

研究分担者 長谷川一子¹⁾

研究協力者 横山照夫¹⁾，堀内恵美子¹⁾，公文綾¹⁾

1) 国立病院機構相模原病院神経内科

研究要旨

ハンチントン病の自験例 23 症例と at risk 未発症者 6 症例をもとに臨床上の問題点，遺伝子診断に関する問題点などについて検討した。臨床上の問題点としては巧緻障害や嚥下障害による自立度の低下，精神症状による対人関係維持が不可能となることなどが最大の問題であった。また，自殺企図は本人が 3 回，家系内の他の患者での経験が 1 回であり，衝動的と考えられる事例が多く，うつや何らかの誘因が推定される事象は 1 回のみであった。遺伝子診断では発症者についてのインフォームドコンセントが不十分であること，心理的サポート体制が不備である事が明らかとなった。At risk については日本神経学会遺伝子診断ガイドラインに沿った説明を行ったところ，当科に来院した 6 名については遺伝子診断を受けない権利を理解し，全員，遺伝子診断を現時点では保留することとなった。ハンチントン病の発症者を含む家族は，患者をかかえることにより肉体的精神的介護疲労に加えて，家系内での非発症家族から疎外される傾向があり，発症者家族の心理的ダメージがより大きくなる傾向も伺われた。患者のみならず，患者をかかえる家族に対する心理的サポートがハンチントン病ではより重要と思われる。

A. 研究目的

ハンチントン病 Huntington's disease:HD の罹病期間は海外の検討から，ほぼ 15 年程度とされる。自験を鑑みると，個々の症例における問題点には個別性が高く，症例数が少ないこともあるが，一定の経過をとるとは言い難い。今回は自験 23 例を通じて臨床経過の問題点，社会医学的問題点について検討した。

B. 研究方法

国立病院機構相模原病院の神経内科は 2000 年に開設している。その後 12 年間に診療を行った HD 症例は 23 例，at risk で何らかの相談を受けたのは 6 人であった。これらの症例を通じて薬物治療を行う上での自然歴が重要と考え，今回検討することとした。しかし，自験例をあらためて再

検討したところ，個別性が高く，どの時点で我々が診療を開始したか，それまでどのような治療や療養をされていたかによって，経過が異なることが明らかとなった。このため，今回は個々の症例を通じて明らかとなった臨床上の問題点（自殺企図（家系内 HD の自殺企図も含む）も含む），精神症状の問題点を提示するとともに，これらの問題点の解決に向けて検討を行った。

（倫理面への配慮）

研究に当たっては個人情報情報の漏洩に留意しておこなった。

C. 研究結果

1. 患者背景

自験 HD の構成は男性 11 例，女性 12 例で，発症年齢は 32 歳から 59 歳。罹病期間は 25 年が最

長であった。自験 23 症例は 19 家系からなった。家系毎の症例数は 4 例が 1 家系、2 例が 1 家系、他はすべて 1 家系 1 症例であった。1 症例のみの発症で家族歴が明らかでないものは 4 症例あった。At risk 6 人は相談時点では非発症で、当院かかりつけの HD 患者の家族 4 人、他院で家族が HD と診断された者 2 人である。

HD 症例で当院初診時に就労していたのは 4 症例にすぎず、19 症例は在宅療養中であった。就労していたのは男性 3 症例、女性 1 症例で、職場で不随意運動や巧緻障害による作業の継続困難や精神症状による対人関係の悪化が要因となり受診に至った症例が 3 症例、患者会で医師と面接したことが動機となり受診が 1 例であった。初診時就労の 4 症例のうち 3 症例は初診後、約 1 年で就労継続困難となった。継続が可能であった 1 症例も、企業側の配慮で就労を継続していたが、本人の通勤が困難となったことにより、2 年目に退職となった。23 例のうち 7 症例は死亡しているが、窒息死 1 例、経管栄養拒否による低栄養による衰弱死 1 例、夜間無呼吸から呼吸停止 2 例、肺炎 3 症例であった。全経過は 20 年から 25 年であった。

2. 遺伝子診断

発症者の遺伝子診断は家系内でのみ施行 1 例、本人で施行 17 例、遺伝子診断希望せず未施行が 5 例であった。家系内に HD 例がなかった前述の症例 4 症例は遺伝子診断を施行した症例である。今回の調査の対象である at risk（非発症）は 6 人、全員遺伝子診断を受けていない。

これらの症例で、他院での本人もしくは家族の遺伝子診断結果に困惑して相談に来院したものが 2 例でみられた。1 症例は発症しているものの本人は遺伝子診断を望んでいなかったが、家族が遺伝子診断による確定診断を希望し不本意ながら遺伝子診断を施行され HD と診断を受け、困惑し来院。もう 1 人は発症した家族が遺伝子診断結果から HD の確定診断を受け、その結果に自分も発症するのではないかと心配して来院した。この 2 例との面接の結果、本人および、家族への遺伝

子診断—特に陽性の結果となった場合の対応の不備や説明不足がうかがわれ、また、心理的サポートの欠如が明らかとなった。

3. At risk

当院に来院した at risk 6 人の遺伝子診断希望の動機は、現在関わっている医師に遺伝子診断を勧められて 1 例、家族が望んだため 1 例、同胞・両親いずれかの HD の遺伝子診断結果により自分も HD ではないかと心配になって 2 例、フィアンセの家族に検査を依頼されたが 1 例、子供をもつにあたって気になって 1 例であった。

At risk 6 人に対して日本神経学会遺伝子診断ガイドラインに従って遺伝子診断に関する説明を行ったところ、遺伝子診断を受けない権利、遺伝子診断陽性であった場合の心理的問題、家族内で陽性、陰性双方見られた場合の対応の問題などを考慮した結果、全員が当面遺伝子診断を保留とした。

3. 自殺企図

自験 23 症例では、本人の自殺企図が 3 回、家系内発症者が 1 例であった。これらの自殺企図の背景として、明らかな誘因があるもの 1、不明 1、衝動的と思える事象 2 であった。

4. 神経症状における問題点

教科書的には HD の神経症状は舞踏運動と記載されている。今回の対象は成人発症 HD であるが、舞踏運動のみが運動症状である症例は全経過を見ることができた 11 症で 2 例に過ぎず、巧緻障害、ジストニアを加味した症例が 6 例、ミオクローヌスや振戦、小脳失調症状を併せて示す症例もみられた。実際に日常生活に支障を来す症状としては巧緻障害が第一に挙げられ、次いでグリメーシングおよびジストニアによる嚥下、発声、講演・構語障害が問題となる場合が多かった。舞踏運動による問題点としては打撲、器物損壊が多く、舞踏運動による転倒は実際にはまれであった。1 例で不随意運動によるものか、アルコール酩酊によるものか定かでないものの、転落による対麻痺症例が見られた。巧緻障害に舞踏運動、グリメー

シングが加わることにより、一般人には奇異に映る事象が増すことが解雇の要因となる傾向もみられた。

発声障害、講音・構語障害は23例中15例で見られ、嚥下障害は全経過観察し得た11例全例で見られた。対応としては胃瘻増設5/11、胃チューブ1/11であった。チューブ栄養拒否は3/11でこのうち1例は低栄養による衰弱死を来した。嚥下障害と同一に扱うことには異論もあるが、食べ物の詰め込みによる窒息死も2/11例で見られた。

経管栄養を開始して次第に失外套状態となった症例は4/11であったが、6/11の症例では末期までyes, noについては何とか可能で、症例によっては家族や介護者に対する感謝を述べることもあった。

成人発症HDでは全身痙攣はまれとされるが、23例中6症例で全身痙攣が見られた。全経過を観察しえた11例では歩行可能な時期から全身痙攣が見られたのは1例、車いすレベルで3例、臥床状態となってから1例で、進行期HDでは成人例でも全身痙攣はまれではないといえる。焦点発作は自験例ではなかった。全身痙攣は抗てんかん薬によりコントロール可能であった。

5. 精神症状

特定疾患の調査個人票から見た精神症状としては性格変化、知的障害が最も多かった。自験例で問題となったのは脱抑制や衝動性行動障害、易刺激性と関連した暴力行為であった。暴力行為はHD患者がその時点で行いたい行為一例えば「食べる」行為を妨げると介護者を殴る、物を投げる、物を壊すなどの行動として見られることが多い。これにより、家族が暴力を恐怖に思い、腫れ物に触るように患者を扱うようになったり、恐怖の奴隷と介護者が化してしまう、恐怖により介護放棄となるなどの事例が見られた。保健所、難病支援センターに相談を行っても治療を受け入れる施設（精神科、神経内科双方）がなく、医療は未介入の状態であった。駆け込みで当院を受診した症例が2例みられた。このうち1例は介護放棄状態

から餓死寸前状態での来院であった。何とか救命できたものの、家族との関係は修復できず転院、その後半年で死亡した。衝動行為、易刺激性については薬物介入でのコントロールも試みられるべきであり、HDを巡る医療体制の不備も問題としてあげられる。

次いで問題として挙げられるのは雇用の問題である。巧緻運動や不随意運動による能力障害による解雇もあるが、精神症状としての疎通性のなさ、衝動行為、脱抑制、易刺激性により対人関係の円滑さを欠くこと、固執、保続、遂行機能障害による作業困難も解雇の要因となっている。ADLを保つ上での抗精神病薬投与や精神科作業療法の導入がなされていない現状にあるといえる。

D. 考察

自験HD23例とat risk 6名についてのみの検討であったが、臨床像（運動症状、精神症状、全身痙攣、嚥下、発声、講音・構語障害）、就労、遺伝診断の問題について問題点を明らかとすることができた。運動症状、精神症状についても早期からの神経内科の介入が必要で、早期介入により、患者と介護者双方の不安の軽減、薬物導入による問題症状のある程度のコントロールが可能になると思われる。精神症状のコントロールには精神科医師の介入も当然必要と思われるが、器質疾患に対する精神科医師の介入が減じている現状があり、患者および患者会から「精神科では運動症状があるので診療できない、神経内科医からは精神症状があるため診療できないといわれる。いったいどこに行けば診てもらえるのか。」という問題提起もあり、神経内科医、精神科医双方が協調した医療体制の構築が望まれる。

また、運動症状では舞踏運動は中核症状であるものの、巧緻障害が最大のADL阻害因子であり、不随運動としては他にジストニアを合併することが多く、振戦、ミオクローヌスを加味することもある。臨床像が多彩である事を常に銘記して診療を行っていく必要がある。

遺伝子診断については十分なインフォームド
コンセントがなかった事例も散見するが、神経学
会のガイドラインに沿った遺伝子診断と、臨床心
理士による心理的介入が有用と思われた。遺伝子
診断には at risk に対する遺伝子診断もあるが、
ガイドラインに記載されているように at risk 本
人の自発的な遺伝子診断の希望による実施が基
本であり、他者からの強要による遺伝子診断はな
されるべきではない。また、HD の場合には
anticipation があるため、小児での遺伝子診断は
両親のいずれかの発症前診断となることが少な
からずあり、十分な留意の元に遺伝子診断を行う
べきである。

E. 結論

ハンチントン病の神経症状は就業との関連で、
精神症状は就業、および生活の場としての家庭生
活との関連で問題となりやすい。遺伝子診断につ
いては神経学会ガイドラインに沿った十分なイ
ンフォームドコンセントを経た遺伝子診断が重
要で、診断後は臨床心理士による心理的介入が望
まれる。

現時点では精神、神経症状ともに画期的治療は
なく、今後の薬物療養の発展に期待したい。

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

長谷川一子：神経疾患治療ノート ハンチントン
病・chorea-acanthocytosis, 発作性舞踏病。
Clinical Neuroscience 30:349-351,2012

2. 学会発表

1. 長谷川一子, 横山照夫, 堀内恵美子, 公
文彩, 砂川恵理子:ハンチントン病(以下 HD)
の治療:テトラベナジン導入について. 第 53

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

有棘赤血球舞踏病における神経変性の分子機構

研究分担者 佐野 輝¹⁾

研究協力者 中村雅之²⁾，佐々木なつき¹⁾，出口晃子¹⁾

1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 精神機能病学分野

2) 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院メンタルケアセンター神経科精神科

研究要旨

有棘赤血球舞踏病(chorea-acanthocytosis; ChAc)は有棘赤血球症と Huntington 病類似の神経精神症状を呈する神経変性疾患であり、常染色体劣性遺伝形式を呈する。病因は VPS13A 遺伝子変異であり遺伝子産物 chorein の欠損が生じることによる。chorein の機能についてはいまだ明らかでなく、ChAc の分子病態も不明である。我々は、chorein 安定発現細胞を用いて飢餓誘発性オートファジーについて検討を行った。chorein 強制発現細胞では飢餓誘発性細胞死が抑制された。また、免疫沈降法や免疫染色により、飢餓状態において chorein は α -tubulin と結合が強まることが示唆された。これらの結果から chorein はオートファジーに関与しており、その機構が破綻することが ChAc の分子病態のひとつであることが示唆された

A.研究目的

有棘赤血球舞踏病(chorea-acanthocytosis; ChAc)は有棘赤血球症と Huntington 病類似の症状を呈する神経変性疾患であり、VPS13A 遺伝子変異を有し、常染色体劣性遺伝形式を呈する。VPS13A は約 250kb の遺伝子で 73 エクソンからなり、mRNA でも約 10kb あるためその解析には労を要す。これまで我々が行ってきた遺伝子解析を含めて、変異は VPS13A 遺伝子上に点変異や CNV など多岐にわたり広範囲に存在することが示されている。遺伝子産物 chorein の推定分子量は約 360kDa であり大きなタンパク質であるが、赤血球膜などのウエスタンブロット行うことができた ChAc 患者全例で truncated protein を含めて chorein のバンドは認めておらず、ChAc では chorein が欠損していることが示されている。chorein は脳などの臓器に豊富に発現しているが、その詳細な機能についてはいまだ明らかでなく、ChAc の分子病態も不明である。近年、多くの神経変性疾患において原因となる異常タンパク質のクリアランスとオートファジーとの関連が示唆されている。今回、chorein

安定発現細胞において、飢餓誘発性細胞死を抑制することを見出し、飢餓誘発性オートファジーと chorein との関連を検討した。

B.研究方法

完全長 VPS13A cDNA をライゲーションした発現ベクターを培養細胞にトランスフェクションし、chorein-myc-Flag 安定発現細胞株を作成した上で以下の研究を行った。

1) Cell viability の解析

Chorein 安定発現細胞と Mock 細胞に無血清培地を用いて飢餓状態とし、経時的に MTS 活性を測定することによりそれぞれの細胞の生存率を比較した。

2) 免疫沈降

飢餓状態下の chorein 安定発現細胞と通常培地での chorein 安定発現細胞を用いて抗 Tag 抗体のビーズで免疫沈降を行い、細胞骨格系タンパク質について Western blot を行った。

3) オートファジー誘導の確認

飢餓状態下の chorein 安定発現細胞を用いて、自己食

食の指標となる LC3-II / LC3-I 比の経時的変化を Western blot で確認した。さらに免疫沈降にて共沈したタンパク質に対して免疫蛍光染色を行い、飢餓状態下の細胞と通常培地での細胞について chorein との共在の変化を検討した。

4) 免疫蛍光染色

免疫沈降にて共沈したタンパク質に対して免疫蛍光染色を行い、飢餓状態下の細胞と通常培地での細胞について chorein との共在の変化を共焦点顕微鏡を用いて検討した。

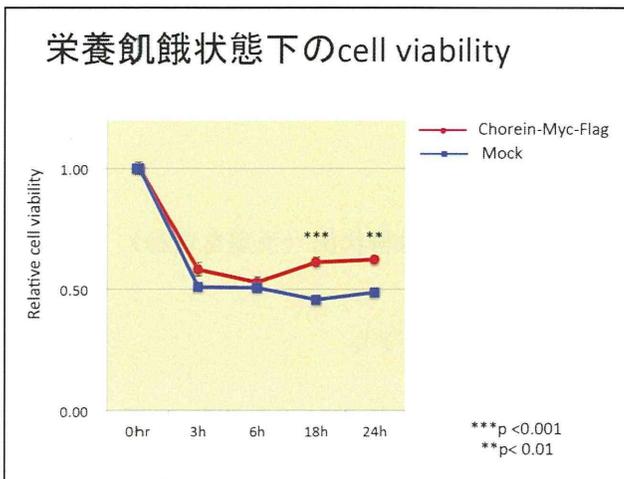
(倫理面への配慮)

遺伝子組換え実験を必要とするため、鹿児島大学遺伝子組換え実験倫理委員会の承認を得て行った（承認番号 19059 平成 21 年 3 月 16 日）。

C. 研究結果

1) Cell viability

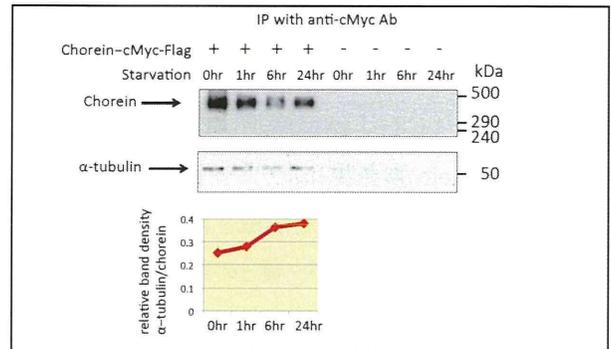
chorein 安定発現細胞は、飢餓状態 18 時間後、24 時間後の cell viability が mock 細胞と比較して有意に高かった。



2) 免疫沈降

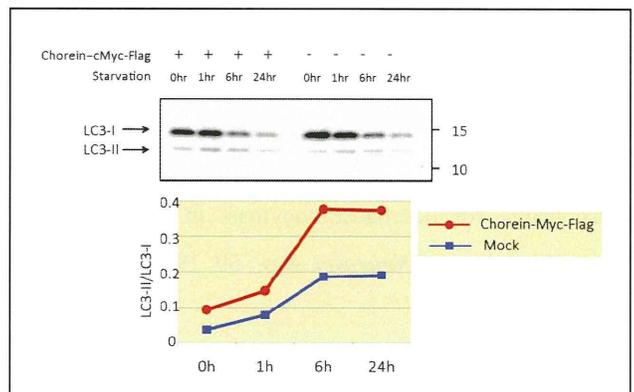
飢餓状態において経時的に chorein-myc-Flag 安定発現細胞について、抗 myc 抗体および抗 Flag 抗体を用いて chorein 免疫沈降を行った。抗 α -tubulin 抗体で Western blot を行ったところ免疫反応があり、 α -tubulin と chorein の共沈を比でみたところ、

chorein との結合率は飢餓状態の時間とともに増加していた。



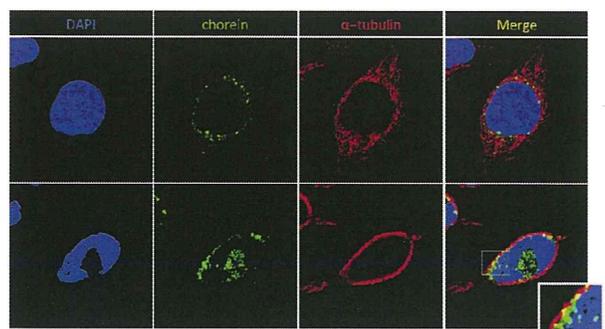
3) オートファジー誘導の確認

Chorein 安定発現細胞と Mock 細胞を飢餓状態下で LC3 の経時的変化についての Western blot では、オートファジー活性の指標である LC3-II / LC3-I 比が増加していた。



4) 免疫蛍光染色

抗 α -tubulin 抗体を用いた免疫蛍光染色にて、飢餓状態下では chorein との共在が増えていることを確認した。



D. 考察

MTSアッセイの結果から、choreinは飢餓状態で誘発される細胞死に対してrescueに働くことが示唆された。飢餓状態でオートファジーが誘発されると、オートファゴソームが形成され、オートファゴソームが増えると、LC3-II/LC3-I比が増加することが知られているため、chorein強発現によりオートファジーが誘導が強く、オートファゴソームが形成されやすくなり、これらには細胞骨格系タンパク質との結合が関わっている事が示唆される。

E. 結論

今回の研究結果から、choreinはオートファジー誘導性細胞死の抑制に関与しており、ChAcの分子病態にオートファジーが関連する可能性が示唆された。

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

Shimo H, Nakamura M, Tomiyasu A, Ichiba M, Ueno SI, Sano A: Comprehensive analysis of the genes responsible for neuroacanthocytosis in mood disorder and schizophrenia, *Neurosci. Res.*, 69: 196-202, 2011

Tomiyasu A, Nakamura M, Ichiba M, Ueno S, Saiki S, Morimoto M, Kobal J, Kageyama Y, Inui T, Wakabayashi K, Yamada T, Kanemori Y, Jung HH, Tanaka H, Orimo S, Afawi Z, Blatt I, Aasly J, Ujike H, Babovic-Vuksanovic D, Josephs KA, Tohge R, Rodrigues GR, Dupre N, Yamada H, Yokochi F, Kotschet K, Takei T, Rudzinska M, Szczudlik A, Penco S, Fujiwara M, Tojo K, Sano A: Novel pathogenic mutations and copy number variations in the VPS13A Gene in patients with chorea-acanthocytosis, *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, 156: 620-631, 2011

Hayashi T, Kishida M, Nishizawa Y, Iijima M, Koriyama C, Nakamura M, Sano A, Kishida S:

Subcellular localization and putative role of VPS13A/chorein in dopaminergic neuronal cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 419: 511-516, 2012

2. 学会発表

Hayashi T, Kishida M, Nishizawa Y, Iijima M, Koriyama C, Nakamura M, Sano A, Kishida S: Chorein is involved in exocytosis of dene core vesicles in differentiated PC12 cells, 11th biennial meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry /55th Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, October 1-2, 2012, Kobe Japan

Deguchi A, Nakamura M, Shiokawa N, Sasaki N, Sano A: Chorein interacts with cytoskeletal proteins in HEK293 cells, 11th biennial meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry /55th Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, October 1-2, 2012, Kobe Japan

Shiokawa N, Nakamura M, Sameshima M, Deguchi A, Sano A: Proteomics approach to identify chorein-interacting proteins, 11th biennial meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry /55th Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, October 1-2, 2012, Kobe Japan

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と前頭側頭葉変性症における脊髄病変の連続性

研究分担者 祖父江 元¹⁾

研究協力者 陸 雄一¹⁾, 渡辺宏久¹⁾, 勝野雅央¹⁾, 石垣診祐¹⁾, 井口洋平¹⁾, 梶田道人¹⁾,
田中康博¹⁾, 本田大¹⁾, 千田 譲¹⁾, 熱田直樹¹⁾, 渡辺はづき¹⁾, 中村亮一¹⁾, 吉田眞理²⁾

1) 名古屋大学神経内科, 2) 愛知医科大学加齢医科学研究所 神経病理部門

研究要旨

〔目的〕前頭側頭葉変性症（FTLD）には病理学的に TDP-43 proteinopathy に分類される病型があり（FTLD-TDP）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）との関係が議論されている。今回我々は剖検例を用い、FTLD-TDP と ALS の脊髄病変を比較・検討した。〔方法〕対象は、愛知医科大学加齢医科学研究所において病理学的に TDP-43 関連病理の確認された 260 例中、後方視的な検討により問題行動や明らかな認知症を認めた 50 例。病理学的に顔面神経核、舌下神経核、脊髄において、神経細胞脱落、グリオシスの程度を評価するとともに、抗リン酸化 TDP43 抗体などを用いた免疫染色を行った。さらに、臨床的に運動ニューロン症状を認めなかった 10 例（FTLD without MND）、認知機能低下で発症後に運動ニューロン障害の加わった 8 例（FTLD-MND）、運動ニューロン障害で発症後に認知機能低下の加わった 26 例（MND-FTLD）の臨床・病理所見を比較・検討した。〔結果および考察〕脊髄が採取されていた FTLD without MND 全例で、脊髄前角運動神経細胞にリン酸化 TDP-43 陽性封入体(skein like inclusion) を認めた。神経細胞脱落、グリオシス、脊髄前角でのマクロファージの集簇、Bunina 小体は約半数の症例に認めた。脊髄前角神経細胞の脱落の程度は ALS よりも明らかに軽度であり、また FTLD-MND、MND-FTLD よりも軽度であった。予後の検討では、気管切開もしくは死亡をエンドポイントとした場合、FTLD without MND の中央値は 6 年、FTLD-MND は 2.3 年、MND-FTLD は 1.8 年であり、FTLD の予後は FTLD-MND、MND-FTLD よりも有意に良好であった。〔結論〕臨床的に明らかな運動ニューロン障害を指摘出来ない FTLD-TDP 症例においても全例で脊髄にはリン酸化 TDP-43 陽性封入体を認め、Bunina 小体やマクロファージの出現も認めたことから、ALS 病理との連続性が示された。一方、ALS に比して FTLD without MND の脊髄病変は軽度であり、比較的良好な予後と関連している可能性が考えられた。

A. 研究目的

前頭側頭葉変性症（FTLD）には病理学的に TDP-43 proteinopathy に分類される病型があり（FTLD-TDP）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）との連続性が指摘されている。しかしながら脊髄を含めた下位運動ニューロンにおける FTLD-TDP と ALS の病変の相違は多数例で解明されていない。

そこで今回我々は、剖検例を用い、FTLD-TDP と ALS の脊髄病変を比較・検討した。

B. 研究方法

対象は、愛知医科大学加齢医科学研究所において病理学的に TDP-43 関連病理の確認された 260 例

中、後方視的な検討により問題行動や明らかな認知症を認めた 50 例。病理学的に顔面神経核、舌下神経核、脊髄において、神経細胞脱落、グリオシスの程度を評価するとともに、抗リン酸化 TDP43 抗体、抗 CD68 抗体によるマクロファージの免疫染色、抗 Cystatin-C 抗体による Bunina 小体の免疫染色を行った。さらに、臨床的に運動ニューロン症状を認めなかった 10 例（FTLD without MND）、認知機能低下で発症後に運動ニューロン障害の加わった 8 例（FTLD-MND）、運動ニューロン障害で発症後に認知機能低下の加わった 26 例（MND-FTLD）の臨床・病理所見を比較・検討した。

C.研究結果

脊髄が採取されていた FTLD without MND 7 例全例で、脊髄前角運動神経細胞にリン酸化 TDP-43 陽性封入体(skein like inclusion) を認めた。神経細胞脱落は 5 例、グリオシスは 5 例、マクロファージの出現は 6 例に認め、Bunina 小体も 5 例に認めた。脊髄前角神経細胞の脱落の程度は ALS よりも明らかに軽度であり、また FTLD-MND、MND-FTLD よりも軽度であった。顔面神経核や舌下神経各の病変が軽度ながら脊髄病変を認める症例も認めた。予後の検討では、気管切開もしくは死亡をエンドポイントとした場合、FTLD without MND の中央値は 6 年 (95% CI 4.6-7.4)、FTLD-MND は 2.3 年 (95% CI 1.7-3.0)、MND-FTLD は 1.8 年 (95% CI 1.1-2.6) であり、FTLD の予後は FTLD-MND、MND-FTLD よりも有意に良好であった ($p < 0.001$)。

D.考察

臨床的に明らかな運動ニューロン障害を指摘出来ない FTLD-TDP 症例においても全例で脊髄にはリン酸化 TDP-43 陽性封入体を認め、Bunina 小体やマクロファージの出現も認めたことから、ALS 病理との連続性が示された。一方、ALS に比して FTLD without MND の脊髄病変は軽度であり、比較的良好な予後と関連している可能性が考えられた。死因では、FTLD without MND で感染症が主体であるのに対し、FTLD-MND や MND-FTLD では呼吸不全が中心であり、脊髄病変に伴う呼吸筋麻痺の有無が生命予後に影響している可能性が考えられた。

E.結論

- ①FTLD-TDP は MND と病理学的に連続した疾患と考えられる。
- ②臨床的に MND 症候を呈さなかった FTLD の症例は ALS 症例に比して脊髄病変が軽度であり、

比較的良好な予後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

Minamiyama M, Katsuno M, Adachi H, et al. Naratriptan mitigates CGRP1-associated motor neuron degeneration caused by an expanded polyglutamine repeat tract. *Nat Med.* 2012;18:1531-8.

Katsumata R, Ishigaki S, Katsuno M, et al. c-Abl inhibition delays motor neuron degeneration in the G93A mouse, an animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One.* 2012;7:e46185.

Miyazaki Y, Adachi H, Katsuno M, et al. Viral delivery of miR-196a ameliorates the SBMA phenotype via the silencing of CELF2. *Nat Med.* 2012;18:1136-41.

Ikenaka K, Katsuno M, Kawai K, et al. Disruption of axonal transport in motor neuron diseases. *Int J Mol Sci.* 2012;13:1225-38.

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 なし