

成人発症の脊髄性筋萎縮症における *SMN* 遺伝子 copy 数の解析

研究分担者 斎藤加代子^{1)・2)}

研究協力者 久保祐二^{1)・2)}、森田光哉³⁾、中野今治³⁾、熱田直樹⁴⁾、祖父江元⁴⁾

1) 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター

2) 東京女子医科大学先端生命医科学専攻遺伝子医学分野

3) 自治医科大学内科学講座 神経内科学部門

4) 名古屋大学 神経内科学部門 JaCALS 事務局

研究要旨

成人発症の脊髄性筋萎縮症（SMA IV型）では、原因遺伝子である *SMN1* 遺伝子の欠失が見られないことが多く、臨床的にも遺伝子的にも heterogeneous である。一方、筋萎縮性側索硬化症（ALS）に上位運動ニューロン徴候がない例が存在し、SMA IV型との異同が論議されている。SMA IV型と ALS の発症原因は *SMN* 遺伝子と関連があるとの報告もあるが、未だ明確になっていない。SMA IV型の発症原因を解明するために、SMA IV型患者、健常者（合計 152 例）について、MLPA 法を用いて *SMN* 遺伝子と近傍の遺伝子の copy 数を解析した。*SMN* 遺伝子の copy 数を SMA IV型患者、健常者間で比較したところ、SMA IV型患者において、*SMN1* 遺伝子の copy 数の重複傾向は確認できた。しかし control 群との有意な差が見られるほどではなかった。SMA IV型は *SMN1* 遺伝子の重複という点で ALS の既報告と一致したが、*SMN1* 遺伝子の exon7 のみ重複する症例や *SMN1* 遺伝子が 4copies 持つ特徴的な症例が存在した。このような *SMN1* 遺伝子の copy 数の変化が SMA 発症のリスクになるかもしれない。

A. 研究目的

成人発症の脊髄性筋萎縮症（SMA IV型）では、原因遺伝子である *SMN1* 遺伝子の欠失が見られないことが多く、臨床的にも遺伝子的にも heterogeneous である。一方、筋萎縮性側索硬化症（ALS）に上位運動ニューロン徴候がない例が存在し、SMA IV型との異同が論議されている。1998年に SMA IV型がセントロメア側 copy の *SMN2* 遺伝子欠失と相関があると報告され、2012年に筋萎縮性側索硬化症（ALS）と *SMN1* 遺伝子重複に相関があるという報告など、*SMN* 遺伝子と成人発症 motor neuron disease（MND）の関連について議論がある。今回、成人発症の SMA IV型患者において Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)法を用いて、*SMN* 遺伝子 copy 数を解析したので報告する。

B. 研究方法

自治医科大学神経内科、名古屋大学神経内科にて同意の得られた SMA IV型患者 82例（SMA群）、健常者 70例（control群）について、MLPA法を用いて *SMN* 遺伝子と近傍の遺伝子の copy 数を測定した。

解析対象遺伝子：*SMN1*、*SMN2*、*NAIP*、*SERF1A*（H4F5）、*GTF2H2*（p44t）、*RAD17*

SMA群と control群の間で copy 数の分布に違いがないかを統計的に解析した。本研究では、Cochran-Armitage 傾向検定を使用した。

（倫理面への配慮）

本研究の脊髄性筋萎縮症の遺伝子解析について、東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

SMN1 遺伝子 exon7 の copy 数解析結果について着目すると、control 群は 66 例 (94.3%) が 2copies で 3 例 (4.3%) が 3copies を示したのに対し、SMA 群では 74 例 (90.2%) が 2copies、6 例 (7.3%) が 3copies、2 例 (2.4%) が 4copies を示した (表 1)。control 群と比較して SMA 群は *SMN1* 遺伝子 exon7 領域の copy 数増加が確認できた。Cochran-Armitage 傾向検定を行ったところ、 $P=0.087$ となり *SMN1* 遺伝子 exon7 領域の copy 数の増加傾向は確認できたが control 群との有意な差が確認できるほどではなかった (表 1)。

表 1 *SMN1* 遺伝子 copy 数の比較

copy数	SMA IV型 (n = 82) n (%)	Controls (n = 70) n (%)	Cochran-Armitage 傾向検定
<i>SMN1</i> 遺伝子 Exon7			
0	0 (0.0)	0 (0.0)	P = 0.087
1	0 (0.0)	1 (1.4)	
2	74 (90.2)	66 (94.3)	
3	6 (7.3)	3 (4.3)	
4	2 (2.4)	0 (0.0)	
<i>SMN1</i> 遺伝子 Exon8			
0	0 (0.0)	0 (0.0)	P = 0.680
1	2 (2.4)	1 (1.4)	
2	75 (91.5)	66 (94.3)	
3	4 (4.9)	3 (4.3)	
4	1 (1.2)	0 (0.0)	

SMN1 遺伝子 exon8 領域については、 $P=0.680$ となり、copy 数の増加傾向は確認できなかった (表 1)。また、*SMN2* 遺伝子については control 群と SMA 群の間で差は確認できなかった (data not shown)。

D. 考察

SMA 群 (SMA IV型) は *SMN1* 遺伝子の重複という点で ALS の既報告と一致したが、*SMN1* 遺伝子の exon7 のみ重複する症例 (図 1) や *SMN1* 遺伝子が 4copies 持つ特徴的な症例 (図 2、3) が存在した。exon7 のみ重複する症例は、*SMN1* 遺伝子 exon7 の copy 数が増え、*SMN2* 遺伝子 exon7 の copy 数が減っていることより、図 1 に示すような gene conversion (*SMN2* exon7 →

SMN1 exon7) 起こったことが考えられた。

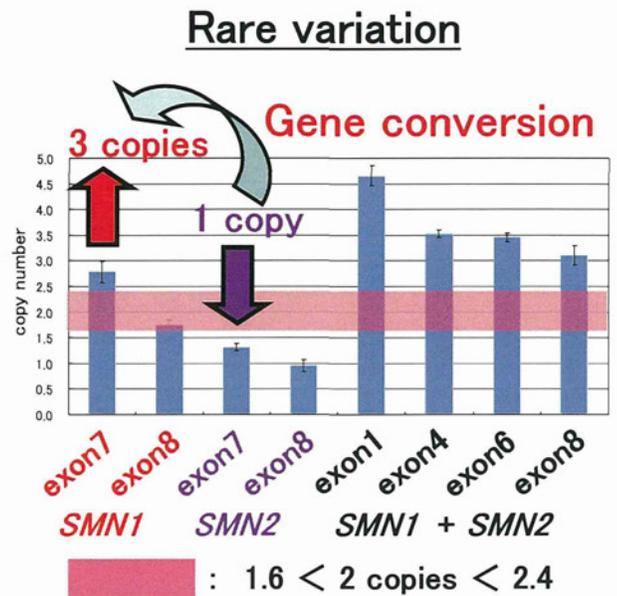


図 1-1 exon7 のみ重複する症例

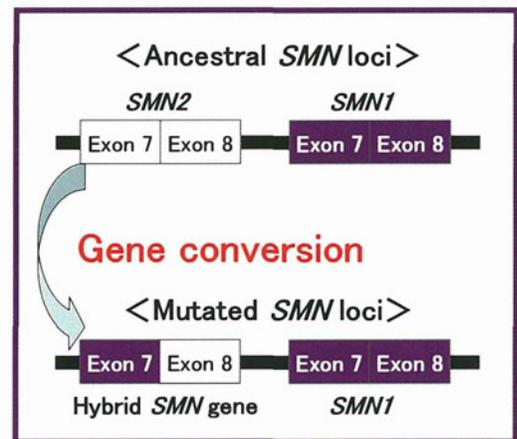


図 1-2 gene conversion

図 2-1 に示す *SMN* 遺伝子を 3copies 持つ症例は、図 1 の症例とは異なり、exon7、8 を含めた広い *SMN* 遺伝子領域で gene conversion が起こったと考えられた。また、図 2-2 に示す 4copies 持つ症例は、図 2-1 のように gene conversion が起こっていると考えられるが、 $+α$ で何かしらのイベント (gene conversion や組み換えなど) が起こったと考えられた。

図 3 に示す *SMN1* 遺伝子 exon7 を 4copies 持つ特殊な症例は、*SMN1* 遺伝子 exon7、*SMN2* 遺伝子 exon7 がともに copy 数が増えていることより、gene conversion では説明がつかない。おそ

らく不均衡な組み換えが起こったためと考えられた。

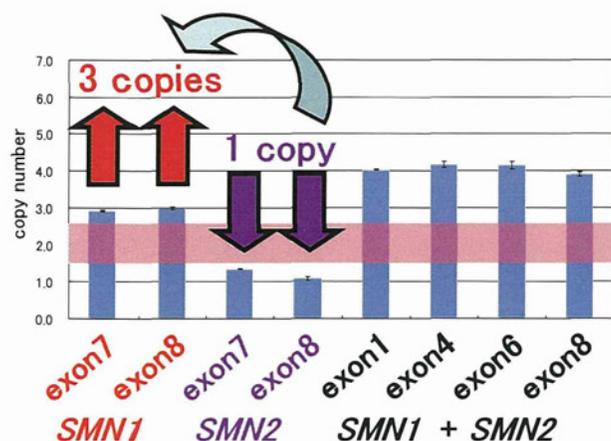


図 2-1 *SMN1* 遺伝子を 3copies もつ症例

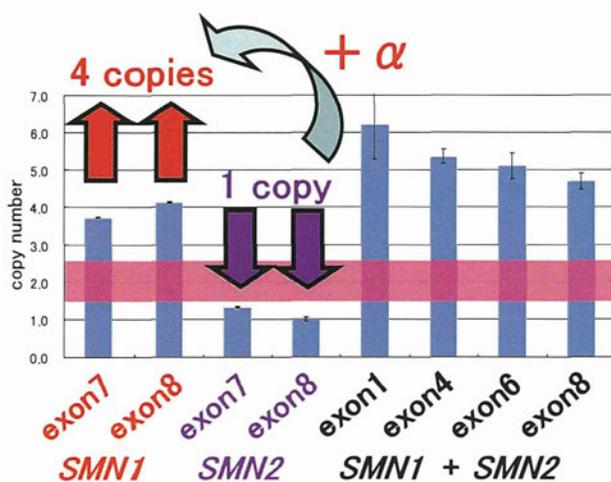


図 2-2 *SMN1* 遺伝子を 4copies もつ症例

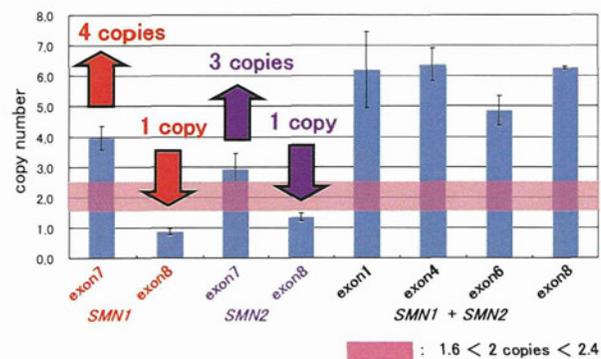


図 3 *SMN1* 遺伝子 exon7 が 4copies の症例

本項で示したような *SMN* 遺伝子の copy 数が増加している症例は SMAIV 型発症のリスクになる可能性がある。今後は *SMN* 遺伝子の copy 数

の変化が SMA IV 型に対してどのような影響を及ぼすかを調べる必要がある。

また、SMA IV 型は 50、60 歳で発症するケースも報告されているが、本研究では control 群は 20・40 歳代がもっとも多かった。今後は 50、60 歳中心の control 群とも比較していきたい。

E. 結論

・ SMA IV 型は *SMN1* 遺伝子の重複という点で ALS の既報告と一致したが、*SMN1* 遺伝子の exon7 のみ重複する症例や *SMN1* 遺伝子が 4copies 持つ特徴的な症例が存在した。

・ SMA 群において、*SMN1* 遺伝子の copy 数の重複傾向は確認できたが control 群との有意な差が見られるほどではなかった。

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

1) 岡本健太郎、斎藤加代子、佐藤孝俊、石垣景子、舟塚真、大澤真木子、脊髄性筋萎縮症 0 型の 1 例、脳と発達、2012;44(5):31-34

2) 斎藤加代子、近藤恵里、青木亮子、筋疾患の診断における遺伝子検査の役割、小児内科、2012;44(9):1442-1448

2. 学会発表

1) 斎藤加代子、脊髄性筋萎縮症(SMA)診療と研究の最前線、SMA 家族の会関西支部第 20 回定例会、2012.8.4、京都

2) 斎藤加代子、解析から応用へ、そして未来への飛躍、日本人類遺伝学会第 57 回大会、2012.10.25、東京

3) 久保祐二、相楽有規子、斎藤加代子、小児期発症脊髄性筋萎縮症の家系における MLPA 法を用いた *SMN* 遺伝子解析、日本人類遺伝学会第 57 回大会、2012.10.25、東京

4) 久保祐二、相楽有規子、森田光哉、中野今治、齋藤加代子, 成人発症の脊髄性筋萎縮症における SMN 遺伝子 copy 数の解析, 日本人類遺伝学会第 57 回大会, 2012.10. 27, 東京

5) 近藤恵里、齋藤加代子, 小児神経筋疾患の遺伝医学, 日本人類遺伝学会第 57 回大会, 2012.10. 27, 東京

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

東北大学における家族性 ALS 遺伝子解析について

研究分担者 青木正志¹⁾

1) 東北大学神経内科

研究要旨

〔目的〕 筋萎縮性側索硬化症(ALS) は上位および下位運動ニューロンを侵す神経変性疾患であり、その一部の原因として遺伝子異常が報告されている。これまで当科では家族性 ALS 患者の遺伝子検査を行っており、Superoxide dismutase 1 (SOD1), Fused in sarcoma/translated in liposarcoma (FUS/TLS)での遺伝子変異を報告してきた。TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP43)、Valosin-containing protein (VCP)についても遺伝子検査を行っているが、これまでの家系では変異は認められなかった。遺伝子異常とその家系、臨床症状について検討した。

〔方法〕 当科で収集した常染色体優性遺伝の遺伝形式が疑われる 104 家系について遺伝子解析を行った。SOD1, FUS/TLS, TDP43, VCP に加えて、C9ORF72, Profilin1 (PFN1)についての解析を行った。

〔結果および考察〕 26 家系に SOD1 遺伝子変異、10 家系に FUS/TLS 遺伝子変異を認めた。当科にて検討を行った患者における平均年齢は 50.0±15.2 歳、SOD1 変異を伴う例 52.0±12.9 歳、FUS/TLS 変異を伴う例 39.6±14.4 歳であった。TDP43、VCP は遺伝子異常を伴う家系は当科コホート 104 家系内では認められなかった。今回新たに解析を行った C9ORF72, PFN1 についても異常は認められなかった。

〔結論〕 これまでに東北大学にて遺伝子検査を行った 104 家系について検討した。今後も患者家系を増やしつつ、新規遺伝子検索の蓄積が重要である。

A.研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS) は上位および下位運動ニューロンを侵す神経変性疾患であり、その一部の原因として遺伝子異常が報告されている。これまで当科では家族性 ALS 患者の遺伝子検査を行っており、Superoxide dismutase 1 (SOD1), Fused in sarcoma/translated in liposarcoma (FUS/TLS)での遺伝子変異を報告してきた。これまでに認められた遺伝子異常とその家系、臨床症状について検討した。

B.研究方法

当科で収集した常染色体優性遺伝の遺伝形式が疑われる 104 家系について遺伝子解析を行った。SOD1, FUS および昨年までに解析を行った TAR

DNA-binding protein 43 kDa (TDP43)、Valosin-containing protein (VCP)に加えて C9ORF72, Profilin1 (PFN1)についての解析を加えて行った。

遺伝子検査を行った家族性 ALS 家系についての臨床像を調査し臨床経過を検討した。

(倫理面への配慮)

すべての遺伝子操作は東北大学 DNA 組換え実験指針に従い、個人を同定できない形で発表し、個人情報鍵のかかる戸棚に保管、DNA は連結可能匿名化で保存している。東北大学倫理委員会の承認を受けている。

C.研究結果

・東北大学における家族性 ALS 遺伝子解析

遺伝子解析を行った 104 家系において、26 家系に SOD1 異常、10 家系に FUS/TLS 遺伝子異常を認めた。TDP43, VCP, C9ORF72, PFN1 遺伝子については 104 家系内では遺伝子変異は認められなかった。(図 1)

・家族性 ALS 家系の臨床像

当科にて検討を行った患者における平均年齢は 50.0±15.2 歳、SOD1 変異を伴う例 52.0±12.9 歳、FUS/TLS 変異を伴う例 39.6±14.4 歳であった。

FUS/TLS 遺伝子変異を伴う家系の中で、10 家系の内訳は点変異が 6 種類 9 家系 (p.K510E, p.S513P, p.R514S, p.H517D, p.H517P, p.R521C), 挿入変異が 1 家系 (c.1420_1421insGT) であった。(表 1)

FUS/TLS 変異を伴う ALS の臨床病型としては、最も頻度が高く検体数も多かった R521C 変異では上肢、上肢帯からの発症が多く、全経過も 2 年程度と進行速度が速い経過とたどることが分かった。一方、S513P 変異のように発症年齢も比較的高齢で進行も遅い遺伝子変異や、同一家系内でも発症部位、進行速度に違いのある遺伝子変異もあり、変異による臨床病型の多様性があることがわかった。

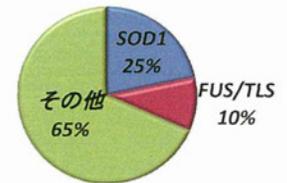
D. 考察

今回の東北大学における 104 家系の解析では TDP43、VCP、C9ORF72、PFN1 遺伝子変異を伴う家系は認められなかった。これらの遺伝子異常に伴う家族性 ALS は日本人において頻度が低いことが確認された。

FUS/TLS 変異を持つ ALS は家族性 ALS の中でも特に若年発症であることが特徴である。変異部位は FUS/TLS の C 末端部分に集中しており、変異によっては発症、進行が緩やかな変異や同一家系内でも臨床病型が異なる変異もあるようである。

今後も新規報告されてきている遺伝子の機能と ALS 病態への関わりを検討していくことが必要である。

FALS 全 104 家系中	(1991 年から)
SOD1 変異	26 家系
FUS/TLS 変異	10 家系
TDP43 変異	なし
VCP 変異	なし
C9ORF72 異常伸長	なし
PFN1 変異	なし



2012 年 12 月現在

図 1. 東北大学にて遺伝子検査を行った家系における遺伝子変異

Index	Age at onset (yo)	Disease duration (mo)	FUS/TLS mutation	初発	家族発症部位	反射
FALS 1 (n=12)	35.25	23	p.R521C	上肢、踵部が多い		低下、亢進
FALS 51	20	>3	p.R521C	踵部		亢進
FALS 82	40	5	p.R521C	上肢		亢進
FALS 56	42	43	p.R514S	喉舌障害	下肢	
FALS 59	28	11	p.K510E	踵部		低下
FALS 79	31	24	p.H517P	喉舌障害	下肢	亢進
FALS 87	37	>14	p.H517D	上肢	上肢	低下
FALS 34	26	>4	c.1420_1421 insGT	下肢	下肢	低下
FALS 42	62	>60	p.S513P	下肢	下肢	低下
FALS 68	56	>60	p.S513P	下肢	下肢	低下

平均発症年齢 39.6 歳

表 1. FUS/TLS 遺伝子変異を伴う 10 家系

E. 結論

東北大学にて遺伝子検査を行った 104 家系について検討した。今後も患者家系を増やしつつ、新規遺伝子検索の蓄積が病態解明に重要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki N, Kato S, Kato M, Warita H, Mizuno H, Kato M, Shimakura N, Akiyama H, Kobayashi Z, Konno H, Aoki M. FUS/TLS-immunoreactive neuronal and glial cell inclusions increase with disease duration in familial amyotrophic lateral sclerosis with an R521C FUS/TLS mutation. J Neuropathol Exp Neurol, (2012) 71: 779-88.

2. Hara M, Minami M, Kamei S, Suzuki N, Kato M,

Aoki M, Lower motor neuron disease caused by a novel *FUS/TLS* gene frameshift mutation, *J Neurol*, (2012) 259: 2237-9

3. Aoki M, Warita H, Suzuki N, Kato M. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis in Japan: an update. *Rinsho Shinkeigaku*. 2012;52(11):844-7.

2. 学会発表

青木正志

ALS の遺伝学 Update

第 53 回日本神経学会総会 2011 年 5 月 22-25 日
東京

加藤昌昭、割田 仁、鈴木直輝、島倉奈緒子、青木正志

日本人家族性 ALS における遺伝子変異と臨床型の検討

第 53 回日本神経学会総会 2011 年 5 月 22-25 日
東京

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

なし

近位筋優位運動感覚ニューロパチー（HMSN-P）の原因遺伝子同定

研究分担者 辻 省次¹⁾

研究協力者 石浦浩之¹⁾，三井 純¹⁾，バドルルアーサン¹⁾，高橋祐二¹⁾，後藤 順¹⁾
瓦井俊孝²⁾，梶 龍兒²⁾，吉野 英³⁾，村山繁雄⁴⁾，祖父江元⁵⁾

1) 東京大学神経内科，

2) 徳島大学大学院 HBS 臨床神経学分野，

3) 吉野内科・神経内科医院，

4) 東京都健康長寿医療センター研究所老人病理学研究チーム・高齢者ブレインバンク，

5) 名古屋大学神経内科

研究要旨

近位筋優位運動感覚ニューロパチー（hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement, HMSN-P）は、常染色体優性遺伝の、成人発症で緩徐進行性の近位筋優位の筋力低下・筋萎縮を主徴とする神経変性疾患である。次世代シーケンサーを用いた、exome 配列解析により、*TRK-fused gene(TFG)* がその原因遺伝子であることを明らかにした。

A. 研究目的

近位筋優位運動感覚ニューロパチー（hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement, HMSN-P）は、常染色体優性遺伝の、成人発症で緩徐進行性の近位筋優位の筋力低下・筋萎縮を主徴とする神経変性疾患である。これまでの研究で病因遺伝子の染色体上の位置は決定されているものの、病因遺伝子の同定に至っていなかった。HMSN-P の病因遺伝子の同定を目的として、次世代シーケンサーを用いた網羅的な exome 配列解析に基づく病因遺伝子の探索を行った。

B. 研究方法

既に報告された 2 つの大家系と、新たに見出された 2 家系について、Affymetrix SNP6.0 アレイを用いて SNP typing を行い、われわれが開発したパイプラインソフトウェア SNP-HiTLink を用いた連鎖解析を行い、候補領域を同定した。次に、SNP データを元にハプロタイプ解析を行い、候補領域内における創始者ハプロタイプを検討し、最

少候補領域を決定した。

発端者一名のゲノム DNA について、Nimblegen Sequence Capture Human Exome 2.1M array を用いてエクソンキャプチャーを行い、Illumina GAIIX、ABI SOLiD4 を用いて大規模塩基配列解析を行った（exome 配列解析）。得られた短鎖長配列は、BWA を用いて参照配列にアラインメントし、SAMtools を用いて variants を検出した。検出された variants に関しては RefSeq と dbSNP130 を用いてアノテーションを行った。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、研究倫理審査委員会の承認のもとに実施した。研究協力者からは書面を用いて同意を得た。

C. 研究結果

パラメトリック連鎖解析で、第 3 番染色体セントロメア周辺に、最大 LOD スコアが 5 を認める

31.4 Mb の領域を見出した。ハプロタイプ解析により、この領域内に 3.3 Mb の創始者ハプロタイプを認め、これが最少候補領域と考えられた。エクソーム解析により、201,223 個の variants が検出されたが、最少候補領域内の新規のアミノ酸置換を伴う変異として、*TRK-fused gene (TFG)* の c.854C>T (p.Pro285Leu) を見出した。本変異は 4 家系全てにおいて認められ、共分離が確認された。本変異は日本人対照者 482 名に存在しなかった。ハプロタイプ解析からは、2 つの独立した創始者が想定された。最少領域内に存在し、エクソーム解析により十分な配列情報が取得できなかったエクソンについては、個別に PCR による増幅、Sanger 法による直接塩基配列解析を行ったが、上記以外の変異は認めなかった。

D. 考察

エクソーム解析により、同一の *TFG* 変異 (c.854C>T, p.Pro285Leu) を 4 家系で見出した。対照者に存在しないこと、候補領域内のエクソンについては網羅的な配列解析を完了し、エクソン内に他の変異が存在しなかったこと、2 つの独立した創始者ハプロタイプが想定されたことから、*TFG* が HMSN・P の原因遺伝子であることを強く支持すると考えられた。

E. 結論

TFG は HMSN・P の原因遺伝子である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, Takahashi Y, Date H, Mitsui J, Ahsan B, Ichikawa Y, Iwata A, Yoshino H, Izumi Y, Fujita K, Maeda K, Goto S, Koizumi H, Morigaki R, Ikemura M, Yamauchi N, Murayama S, Nicholson GA, Ito H, Sobue G, Nakagawa M, Kaji R, Tsuji S. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and

sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet* 2012;91:320-9.

2. 学会発表

Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, Takahashi Y, Date H, Mitsui J, Ahsan B, Ichikawa Y, Iwata A, Yoshino H, Izumi Y, Fujita K, Maeda K, Goto S, Koizumi H, Morigaki R, Ikemura M, Yamauchi N, Murayama S, Nicholson GA, Ito H, Sobue G, Nakagawa M, Kaji R, Tsuji S. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN・P). Annual Meeting of American Society of Human Genetics, Nov 7 2012, San Francisco, USA

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

HMSN-P 原因遺伝子である TFG の培養細胞を用いた機能解析

研究分担者 梶 龍兒¹⁾

研究協力者 瓦井俊孝¹⁾, 石浦浩之²⁾, 藤田浩司¹⁾, 佐光 亘¹⁾, 森垣龍馬¹⁾,
小泉英貴¹⁾, 後藤 恵¹⁾, 田邊 修³⁾, 和泉唯信¹⁾, 辻 省次²⁾,

1) 徳島大学大学院 HBS 臨床神経科学分野, 2) 東京大学医学部神経内科
3) 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構ゲノム解析部門

研究要旨

Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) の原因遺伝子である TRK-fused gene (TFG) の機能を培養細胞を用いて調べたところ、臨床変異 p.Pro285Leu を発現している培養細胞において、p-TDP-43 の細胞内局在が変化し細胞質内で凝集体を形成していた。病理学的所見と合わせて、HMSN-P の病態機序として、TFG proteinopathy と TDP-43 細胞内代謝異常が考えられる。

A. 研究目的

Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) は臨床徴候、病理所見より筋萎縮性側索硬化症の病態に近いと考えられている。病理所見では、TFG 陽性細胞質内凝集体および p-TDP-43 陽性細胞質内凝集体が認められている。我々は連鎖解析により遺伝子座を特定し、次世代シーケンサーを用いたエキソーム解析により TRK-fused gene (TFG) が原因遺伝子であることを特定した。線虫の研究により、TFG は ER-Golgi における細胞内蛋白質輸送に関与していることが判明している。今回見つけた臨床変異 p.Pro285Leu による生化学的な影響は不明である。野生型および

変異 TFG を培養細胞において発現させ機能解析を行った。

B. 研究方法

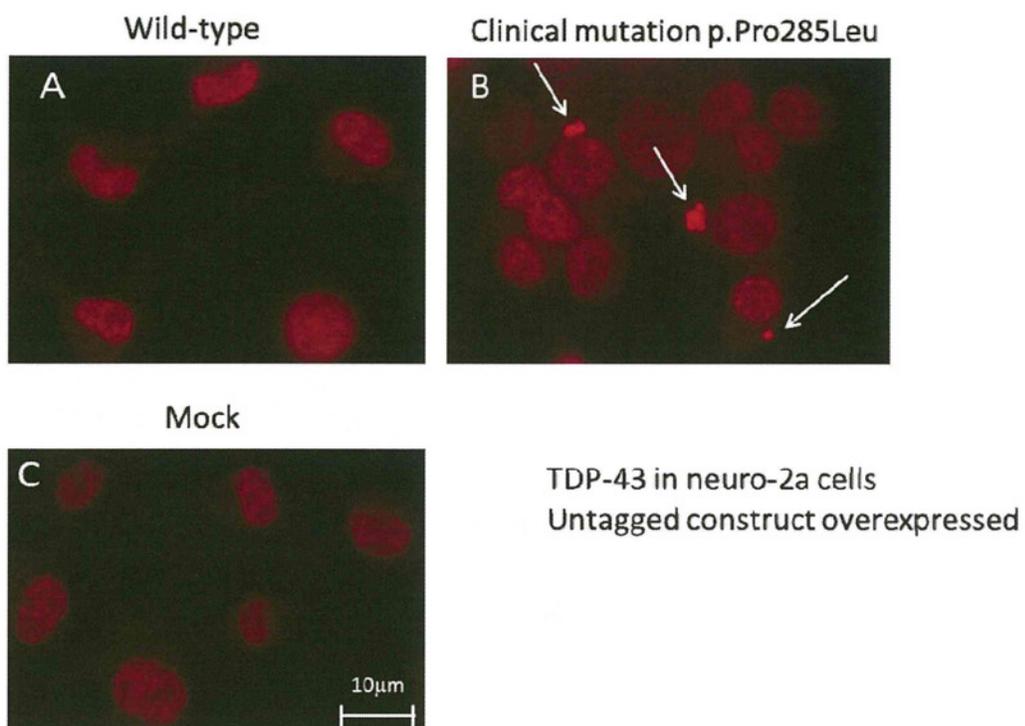
Longest isoform の TFG cDNA をヒト脳 cDNA ライブラリーよりクローニングし、PCR based site directed mutagenesis により臨床変異 p.Pro285Leu を導入した。野生型と変異型を発現ベクター pcDNA3 に導入し、Neuro2a 細胞にトランスフェクションを行った。その後、継代培養を行い安定発現する細胞株を樹立した。ALS 関連蛋白である TDP-43, FUS, OPTN などの細胞内局在を調べた。

C. 研究結果

臨床変異 p.Pro285Leu を導入した細胞株において、TDP-43 が細胞質内で凝集している

所見が得られた。FUS, OPTN そして TFG の凝集や細胞内局在の変化は認められなかった。

cytosolic aggregation composed of TDP-43



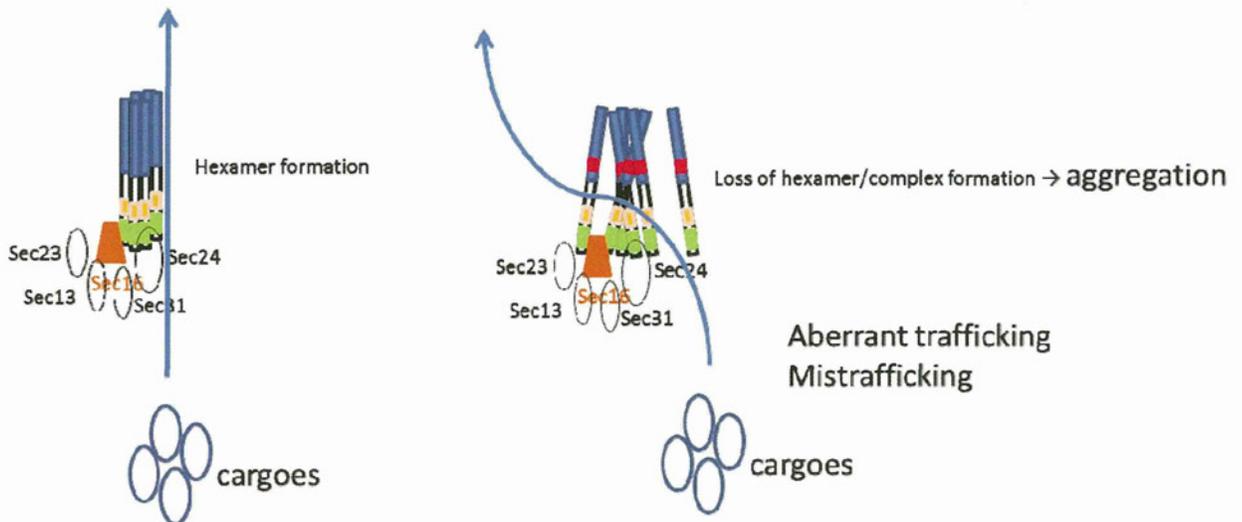
培養細胞Neuro2aに野生型TFG、臨床変異Pro285Leuを持つTFGを発現させたところ、Pro285Leu-TFGでのみ細胞質内にp-TDP-43陽性の凝集体を認めた。

D. 考察

TFGはER-Golgi系における細胞内輸送に関与しており、変異TFGによりTDP-43の細胞

内局在が変化したものと考えられた。変異によりTFG自身が凝集すること以外にTDP-43をはじめとする蛋白の細胞内および核内輸送に影響を及ぼしている可能性がある。

TFG蛋白の構造と臨床変異P285Lによる影響



野生型では六量体を形成し、Sec16などの他のscaffolding proteinと結合し、蛋白輸送に関与している。変異があると、六量体を含む高分子形成の異常が生じ凝集する、また細胞内輸送の異常が生じる。

E. 結論

TFG 変異による TDP-43 代謝の異常が培養細胞を使った実験で確認された。ALS と共通する生化学的変化が HMSN-P において存在する。

F. 健康危険情報 無

G. 研究発表

1. 論文発表

Hiroyuki Ishiura, Wataru Sako, Mari Yoshida, Toshitaka Kawarai, Osamu Tanabe, Jun Goto, Yuji Takahashi, Hidetoshi Date, Jun Mitsui, Budrul Ahsan, Yaeko Ichikawa, Atsushi Iwata, Hiide Yoshino, Yuishin Izumi, Koji Fujita, Kouji Maeda, Satoshi Goto, Hidetaka Koizumi, Ryoma Morigaki, Masako Ikemura, Naoko Yamauchi, Shigeo Murayama, Garth A. Nicholson, Hidefumi Ito, Gen Sobue, Masanori Nakagawa, Ryuji Kaji and Shoji Tsuji
The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P). **Am J Hum Genet**; 2012; 91(2) 320-329

2. 学会発表

WFN Research Group on Motor Neuron Diseases and Amyotrophic Lateral Sclerosis Workshop, Chicago 04.12.2012, Sheraton Chicago Hotel & Towers

H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 無
2. 実用新案登録 無
3. その他 無

FOSMN 症候群の 3 症例および TDP-43 を伴う病理所見

研究分担者 吉良潤一¹⁾

研究協力者 園田啓太¹⁾、佐々木健介³⁾、岩永育貴¹⁾、銚之原敏博¹⁾、立石貴久¹⁾、
栄 信孝¹⁾、山崎 亮²⁾、林信太郎¹⁾、大八木保政²⁾、岩城 徹³⁾

1) 九州大学大学院医学研究院神経内科学, 2) 九州大学大学院医学研究院神経治療学,
3) 九州大学大学院医学研究院神経病理学

研究要旨

Facial onset sensory and motor neuronopathy (FOSMN) 症候群は顔面感覚障害で発症し、運動症状として構音・嚥下障害等の下位運動ニューロン徴候がみられ、感覚障害、運動症状ともに緩徐進行性で頭側から尾側へと進行する特徴をもつ。既報の剖検 2 例では関連する脳神経核や脊髄前角、後根神経節でニューロンの脱落がみられ、変性機序が示唆されている (Vucic et al. Brain 2006 他)。今回我々は、世界で 3 例目の剖検例を含む FOSMN 症候群の自験 3 症例を臨床的、病理学的に解析を行った。臨床的特徴は何れの症例も既報告例と同じ特徴がみられ、免疫療法により臨床的、電気生理学的に部分的な改善がみられた。剖検した 1 例の病理学的検討では、過去の報告と比べ、顕著な左右差はみられたものの、ニューロンの脱落がみられた領域、分布については同様であった。また新たな所見として、残存するニューロンやグリア細胞の胞体内に TDP-43 陽性封入体が見られ、筋萎縮性側索硬化症との関連が示唆された。

A. 研究目的

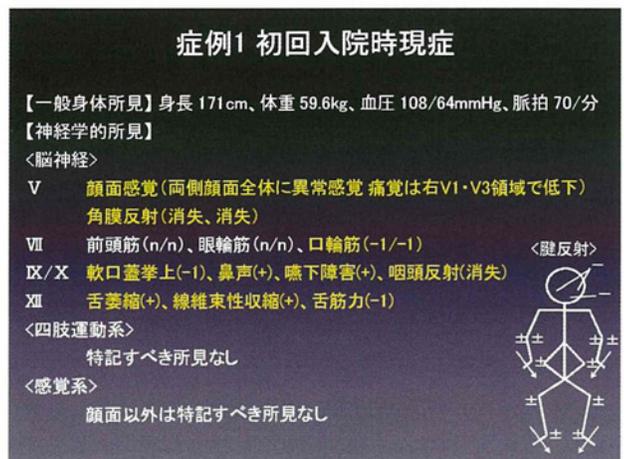
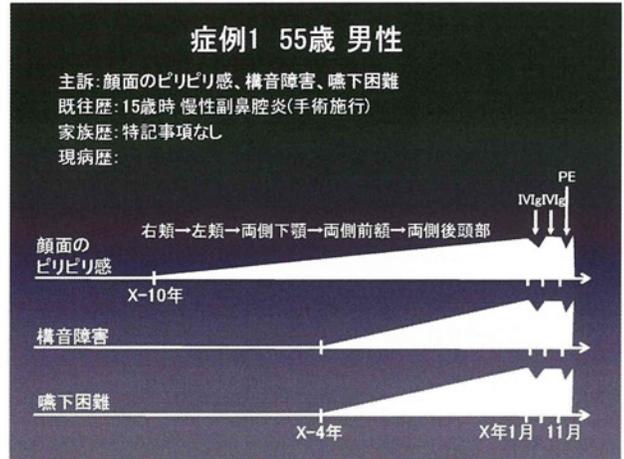
FOSMN 症候群の臨床的、病理学的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

当施設で経験した FOSMN 症候群 3 症例の臨床像を解析し、剖検を得られた 1 例について神経病理学的な評価を行った。

C. 研究結果

症例 1 は 55 歳男性。45 歳時(X-10 年)に右頬部のピリピリ感が出現し、徐々に頭部全体に拡大した。51 歳時(X-4 年)には構音・嚥下障害が出現し、いずれも緩徐に増悪した。神経学的所見では顔面感覚障害、球麻痺、四肢の腱反射低下がみられた。免疫グロブリン大量療法 (IVIg) や血漿交換療法で顔面感覚障害、構音・嚥下障害は一時的に改善した。電気生理学的検査には、Blink reflex が、IVIg 治療前には両側とも誘発されなかったが、治療後には右刺激で同側の R1、左刺激では同側の R1、両側の R2 が誘発された。



症例1 検査所見

- ・血液検査: 抗糖脂質抗体を含め特記すべき所見なし
- ・髄液検査: 特記すべき所見なし
- ・頭部・脊髄MRI: 特記すべき所見なし
- ・Blink reflex:

〈IVIg治療前〉				〈IVIg治療後〉			
刺激側	記録側	R1潜時	R2潜時	刺激側	記録側	R1潜時	R2潜時
右	同側	N.E.	N.E.	右	同側	13.9	N.E.
	対側		N.E.		対側		N.E.
左	同側	N.E.	N.E.	左	同側	11.8	21.1
	対側		N.E.		対側		21.8

(ms)

症例2 初回入院時現症

【一般身体所見】身長 161cm、体重 52kg、BMI 20.1、血圧 116/84mmHg

【神経学的所見】

〈脳神経〉

V 顔面感覚(両側顔面全体に触覚痛覚ともに5/10)
角膜反射(消失、消失)

VII 前頭筋(n/n)、眼輪筋(n/n)、口輪筋(-1/-1)、
味覚 舌全体で低下

IX/X 軟口蓋挙上(正常)、構音障害(+、ゆっくり喋る)、
嚥下障害(+、咽頭反射(低下))

XII 舌萎縮(-)、線維束性収縮(-)、舌筋力(-1)

〈四肢運動系〉

特記すべき所見なし

〈感覚系〉

両側後頭部(C2領域)に軽度の感覚低下あり



症例2は63歳男性。60歳時(Y-4年)に両眼周囲の感覚低下を自覚し顔面全体、口腔内にまで徐々に拡大した。62歳時(Y-2年)に構音・嚥下障害が出現し、いずれも緩徐に増悪した。神経学的には両側角膜反射の消失、顔面から後頭部の感覚障害、顔面神経障害、球麻痺、四肢の腱反射低下がみられた。IVIgで顔面感覚や構音障害に一時的に軽度の改善がみられ、以後定期的にIVIgを繰り返した。頭部MRIのCISS画像では両側三叉神経に軽度の萎縮がみられた。Blink reflexは治療前には両側でR2が同側、対側ともに潜時延長していたが、初回IVIg前後で比較して、両側R2潜時の改善がわずかにみられた。

症例2 検査所見

- ・血液検査: 抗糖脂質抗体を含め特記すべき所見なし
- ・髄液検査: 特記すべき所見なし
- ・頭部MRI: CISS画像 両側三叉神経に軽度の萎縮がみられる



・Blink reflex:
〈IVIg治療前〉

刺激側	記録側	R1潜時	R2潜時
右	同側	8.9	49.0
	対側		48.6
左	同側	10.0	50.7
	対側		69.0

(ms)

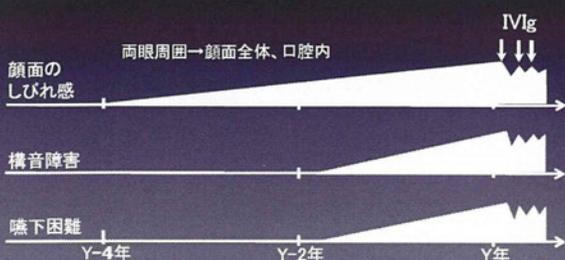
〈IVIg治療後〉

刺激側	記録側	R1潜時	R2潜時
右	同側	10.8	46.1
	対側		45.3
左	同側	12.3	47.0
	対側		48.7

(ms)

症例2 63歳 男性

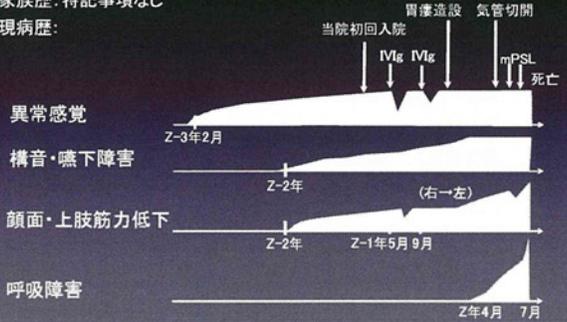
主訴: 顔面のしびれ感、構音障害、嚥下困難
既往歴: 61歳時 膀胱癌
家族歴: 特記事項なし
現病歴:



症例3は48歳女性。45歳時(Z-3年)に顔面と右上肢の異常感覚、46歳時(Z-2年)に構音・嚥下障害や顔面と右上肢の脱力が出現し、いずれも徐々に増悪した。47歳(Z-1年)の初診時の身体所見ではBMI 14.8とるいそうが著明、神経学的所見では顔面・右上肢・体幹右側の異常感覚、両側角膜反射消失、高度の球麻痺、顔面筋・咬筋・頸部筋・上肢筋の右優位の高度な脱力と筋萎縮、線維束性収縮がみられた。腱反射は上肢では保たれ、下肢ではやや亢進していた。病的反射はみられなかった。同年に施行されたIVIgにて顔面の感覚障害や筋力の軽度の改善がみられたが、その後上記症状は進行し、胃瘻造設、気管切開が行われた。48歳時(Z年)にはmPSLパルス療法を施行され、左上肢筋力に一時的な改善がみられたものの、再度増悪した。同年に呼吸筋麻痺によるCO2ナルコーシスで死亡し、剖検を行った。

症例3 48歳 女性

主訴：顔面・右上肢の異常感覚、構音・嚥下障害、右上肢筋力低下
 既往歴：特記事項なし
 家族歴：特記事項なし
 現病歴：



症例3 初回入院時現症

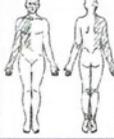
【一般身体所見】身長 147cm、体重 32kg、BMI 14.8、体温 36.5℃、
 脈拍 86/分、血圧 132/88mmHg、その他特記すべき所見なし

【神経学的所見】

<脳神経>

- V 咬筋(萎縮/n)、開口筋(低下/n)、角膜反射(消失/消失)
 顔面感覚(顔面全体にびりびりした痛み、右顔面に触覚低下)
- VII 前頭筋(n/n)、眼輪筋(-2/-1)、口輪筋(-2/-1)
- IX/X 軟口蓋挙上(左へ偏倚)、構音障害(+)
 嚥下障害(+)、咽頭反射(消失)
- X I 胸鎖乳突筋(-2/-1)、僧帽筋(-1/n)
- X II 舌萎縮(+)、線維束性収縮(+)、舌筋力(-2/-2)

異常感覚の分布



<腱反射>



<四肢運動系>

- 上肢 右上肢近位筋に筋萎縮・線維束性収縮(+)、筋トヌス正常
 筋力MMT 近位筋 2~3/5、遠位筋 4/5
- 下肢 筋萎縮・線維束性収縮(-)、筋トヌス 正常
 筋力MMT 5/5

<感覚系>

右後頭部~頸部~胸腹背部(~Th10)にしびれ感あり、他特記事項なし

検査所見では、血清抗糖脂質抗体のうち IgG 型抗 SGPG 抗体、IgG 型抗 MAG 抗体がともに陽性であった。神経伝導検査では、Z-1 年の IVIg 前後で右正中神経・尺骨神経の遠位潜時や両側正中神経の F 波出現率の改善、Z 年の mPSL パルス療法前後で両側正中神経・尺骨神経の遠位潜時と F 波出現率の改善がみられた。

症例3 検査所見

- ・血液検査：抗糖脂質抗体でIgG-抗SGPG抗体・IgG-抗MAG抗体陽性、他特記すべき所見なし
- ・髄液検査：TP 45mg/dL、他特記すべき所見なし
- ・頭部MRI：特記すべき所見なし
- ・頸椎MRI：C5/6変形性頸椎症あるも脊髄の圧迫や異常信号なし
- ・Blink reflex：

<IVIg治療前>

刺激側	記録側	R1潜時	R2潜時
右	同側	N.E.	N.E.
	対側		N.E.
左	同側	11.9	34.2
	対側		N.E.

<IVIg治療後>

刺激側	記録側	R1潜時	R2潜時
右	同側	N.E.	N.E.
	対側		29.6
左	同側	14.5	41.4
	対側		N.E.

(ms)

症例3 神経伝導検査の変化

神経		遠位潜時 (ms)	MCV (m/s)	CMAP (mV)	F波出現率 (%)	F波潜時 (ms)	SCV (m/s)	SNAP (μV)
正中神経	右	5.15	47.4	7.74	50	27.10	N.E.	N.E.
	左	4.02	51.3	11.90	6	26.70	58.0	10.60
尺骨神経	右	3.5	53.1	11.01	100	25.10	N.E.	N.E.
	左	2.98	53.0	13.79	94	23.15	59.1	6.30

正中神経		遠位潜時 (ms)	MCV (m/s)	CMAP (mV)	F波出現率 (%)	F波潜時 (ms)	SCV (m/s)	SNAP (μV)
右	4.22	52.1	5.00	56	26.25	N.E.	N.E.	
左	3.42	53.7	13.9	75	24.30	62.5	11.30	

尺骨神経		遠位潜時 (ms)	MCV (m/s)	CMAP (mV)	F波出現率 (%)	F波潜時 (ms)	SCV (m/s)	SNAP (μV)
右	2.72	57.0	10.93	100	23.65	N.E.	N.E.	
左	2.62	61.5	14.01	100	22.90	61.8	7.67	

正中神経		遠位潜時 (ms)	MCV (m/s)	CMAP (mV)	F波出現率 (%)	F波潜時 (ms)	SCV (m/s)	SNAP (μV)
右	5.46	43.1	3.54	56	28.30	N.E.	N.E.	
左	5.80	43.9	9.25	0	-	43.0	6.10	

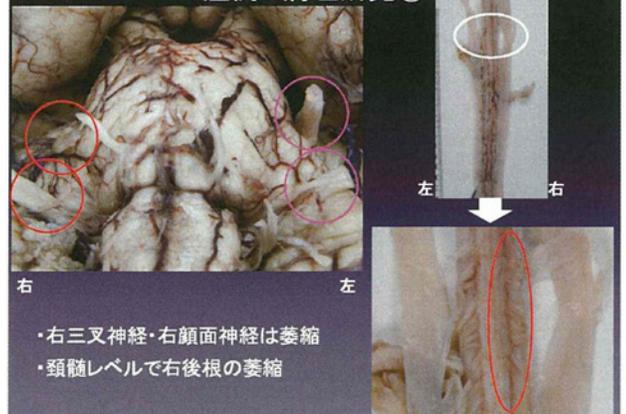
尺骨神経		遠位潜時 (ms)	MCV (m/s)	CMAP (mV)	F波出現率 (%)	F波潜時 (ms)	SCV (m/s)	SNAP (μV)
右	4.10	44.2	4.24	63	28.30	N.E.	N.E.	
左	4.72	46.3	7.29	69	27.55	38.5	5.50	

正中神経		遠位潜時 (ms)	MCV (m/s)	CMAP (mV)	F波出現率 (%)	F波潜時 (ms)	SCV (m/s)	SNAP (μV)
右	4.26	54.1	2.46	50	26.50	N.E.	N.E.	
左	3.62	54.9	9.82	75	25.75	65.7	3.18	

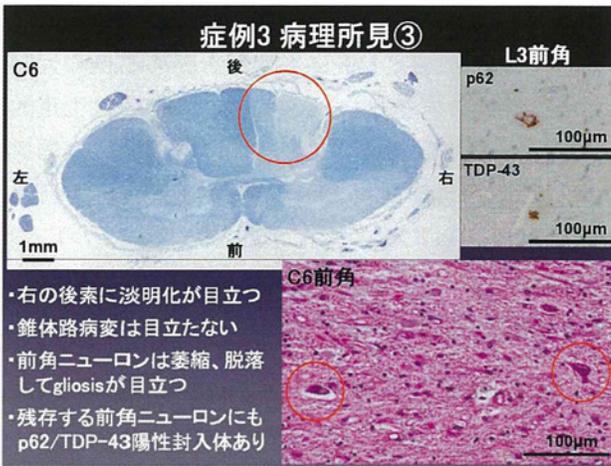
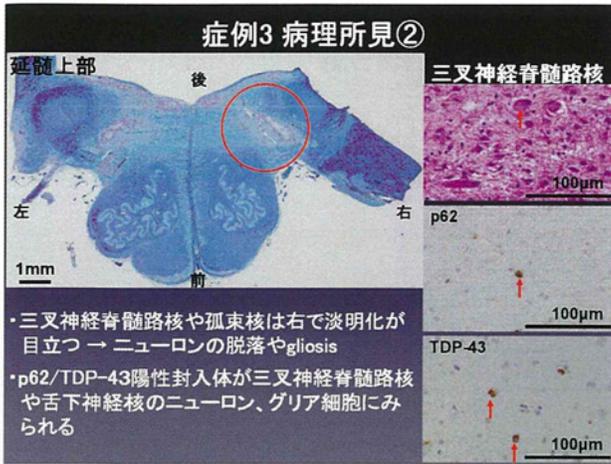
尺骨神経		遠位潜時 (ms)	MCV (m/s)	CMAP (mV)	F波出現率 (%)	F波潜時 (ms)	SCV (m/s)	SNAP (μV)
右	2.86	44.7	2.83	38	25.85	N.E.	N.E.	
左	3.00	56.0	6.80	100	24.85	72.4	4.92	

病理学的にはマクロ所見にて、三叉神経、顔面神経、脊髄前根・後根の右優位の萎縮がみられた。ミクロ所見にて、延髄上部で三叉神経脊髄路核や孤束核の右優位の淡明化が目立ち、ニューロンの脱落や gliosis がみられた。三叉神経脊髄路核や舌下神経核のニューロン、グリア細胞の胞体内には p62/TDP-43 陽性封入体が見られた。頸髄 C6 では右後索や両側の前索に淡明化が見られたが、錐体路病変は目立たなかった。同部の前角ニューロンは萎縮、脱落して gliosis が目立ち、残存する L3 前角ニューロンの胞体内にも p62/TDP-43 陽性封入体が見られた。後根神経節では左右差は目立たなかったが神経節細胞の脱落がみられ、Nageotte 結節が多数出現しており、同部位にはきわめて限局的ではあるがリンパ球浸潤がみられた。残存する神経節細胞にも、p62/TDP-43 陽性封入体が見られた。

症例3 病理所見①



- ・右三叉神経・右顔面神経は萎縮
- ・頸髄レベルで右後根の萎縮



D. 考察

既報告例と自験3症例の臨床像を比較すると、経過が早く、錐体路徴候や症状の左右差を伴ったという点で症例3と共通の特徴をもつ例がFOSMN症候群の atypical case として報告されている(Fluchere et al. Muscle Nerve 2011)。他にも症状の程度や出現の早さに左右差がみられる症例は報告されており臨床的にFOSMNとして

矛盾はないと考えられた。抗糖脂質抗体は、症例3で血清IgG型抗SGPG抗体が陽性であったが、過去に血清IgG型抗sulfatide抗体陽性であったが2例報告されている (Vucic et al. Brain 2006)。自験の全症例に対して免疫療法を施行した結果、臨床的にも電気生理学的検査にも部分的だが反応が認められた点は注目に値する。

剖検を行った症例3では、神経症状に一致する左右差が病理学的にもみられた。残存するニューロンやグリア細胞の胞体内にはTDP-43陽性封入体がみられALSに共通する変性機序が示唆されたが、後根神経節にわずかながら炎症細胞の浸潤もみられ、免疫療法への反応性も含め、自己免疫学的な機序も、病態の一つに考えられた。

報告例	年齢性別	罹病期間	球症状	感覚障害	四肢脱力	錐体路徴候	症状の左右差	抗糖脂質抗体	治療	反応
症例1	45M	>10年**	(+)	顔面・両手指	なし	(-)	右>左	陰性	IVIg・PE	部分的改善
症例2	64M	4年**	(+)	顔面	なし	(-)	なし	陰性	IVIg	部分的改善
症例3	45F	3.5年	(+)	顔面・上半身	上肢	(+)	右>>左	IgG-抗SGPG	IVIg・mPSL	部分的改善
	42M	10年	(+)	顔面・上半身	上肢	(-)	なし	IgG-抗Sulfatide	PSL・AZT・MM	なし
Vucic et al. (2006)	46M	21年*	(+)	全身	四肢	(-)	なし	IgG-抗Sulfatide	IVIg	なし
	42M	15年*	(+)	顔面・上半身	上肢	(-)	なし	※	IVIg・PE・Rituximab	なし
	42M	8年*	(-)	顔面・上半身	上肢	(-)	なし	※	IVIg	なし
Isaardo et al. (2006)	41M	>10年*	(+)	顔面・上半身	肩甲帯	(-)	なし	陰性	IVIg・PSL	なし
	60M	10年	(+)	顔面・両上肢	上肢	(-)	右>左	陰性	IVIg	なし
Fluchere et al. (2011)	57F	8年	(+)	顔面	上肢	(-)	右>左	陰性	IVIg	部分的改善
	51M	5年**	(+)	顔面・両手	上肢	(-)	なし	陰性	なし	-
	57M	1.5年	(+)	顔面	上肢	(+)	右>左一部左優位	陰性	IVIg	なし

*は予後の記載なし
 **は報告の時点で生存

E. 結論

FOSMN症候群ではTDP-43陽性封入体が発見することがあり、ALSとの関連性が示唆される。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

国際誌へ投稿準備中

2. 学会発表

第193回日本神経学会九州地方会

第23回日本末梢神経学会学術集会

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

原発性側索硬化症：2 剖検例の神経病理と生化学的所見について

研究分担者 高橋 均¹⁾

小阪崇幸¹⁾，付 永娟¹⁾，志賀 篤¹⁾，小野寺理²⁾，西澤正豊³⁾，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) 同 神経内科学分野

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は上位および下位運動ニューロン(UMN and LMN)を侵すもっとも知られた運動ニューロン疾患である。一方、原発性側索硬化症(PLS)は臨床的にUMNのみを侵す運動ニューロン疾患として定義されているが、病理学的には、ユビキチン免染導入以来、UMNに加えLMNにも変性を認める例や大脳の萎縮(前頭側頭葉変性)が明らかな例などの報告がみられ、純粋な病理型としてのPLSの存在は否定的である。2006年、神経細胞内ユビキチン封入体を示す前頭側頭葉変性症(FTLD)およびALSに共通の病的タンパクとして新たにTDP-43が同定された。今回われわれは、臨床病理学的にPLSの特徴を示した2剖検例について、病的TDP-43(pTDP-43)沈着の広がりとその程度、さらにその生化学的プロファイルについて解析した。その結果、PLSはUMN症状を初発・主症状とし、剖検時、LMNはほぼ保たれ、高度にUMNを侵すALSの病態に、FTLD-TDPとそれに酷似する生化学的所見を伴うユニークなTDP-43プロテノパチーである可能性が示めされた。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は上位および下位運動ニューロン(UMN and LMN)を侵すもっとも知られた運動ニューロン疾患である。一方、原発性側索硬化症(PLS)は臨床的にUMNのみを侵す運動ニューロン疾患として定義されているが、病理学的には、ユビキチン免染導入以来、UMNに加えLMNにも変性を認める例や大脳の萎縮(前頭側頭葉変性)が明らかな例などの報告がみられ、純粋な病理型としてのPLSの存在は否定的である。2006年、神経細胞内ユビキチン封入体を示す前頭側頭葉変性症(FTLD)およびALSに共通の病的タンパクとして新たにTDP-43が同定された。本研究の目的は、PLSとALSあるいはFTLDとの関係を明らかにすることである。

B. 研究方法

臨床病理学的にPLSの特徴を示した2剖検例(死亡時60歳、女性、全経過6年4ヶ月；同82歳、女性、全経過7年4ヶ月)について、病的TDP-43(pTDP-43)沈着の広がりとその程度、さらにその生化学的プロファイルについて解析した。抗体は主にリン酸化TDP-43に対するマウスモノクローナル抗体

(pS409/410; Cosmo Bio Co. Ltd, Tokyo, Japan; 1:5000)を用いた。なお、両例にTDP-43遺伝子異常は認められなかった。

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

両例において、もっとも強い変性を示した中心前回(Fig.1)を含む前頭側頭葉皮質のII-IIIおよびV-VI層に多数のpTDP-43陽性神経細胞胞体内封入体(NCIs)と大小の陽性突起(DNs/NTs)が認められた(Fig.2)。同様の所見は皮質下灰白質の扁桃核、線条体にも観察された。一方、そのようなpTDP-43病変はほんの1-2個のLMNに認められるのみであった(Fig.3)。変性の程度や陽性構造物の出現頻度を半定量的に評価したところ、前頭側頭葉、特にmotor、premotorに最も高度の変性を認め、陽性構造物も相関して多かった。脊髄前角には、ほとんど変性を認めず、封入体も根気よく探してわずかに認められた程度だった(Fig.4)。pTDP43イムノブロット

では、その大脳皮質に ~ 25 -kDa バンドを認めたが、脊髄では検出できなかった。両例において、その皮質の pTDP-43 のバンドパターンは FTLD で報告されてきたパターンに類似しており、ALS のそれとは明らかに異なっていた (Fig.5)。

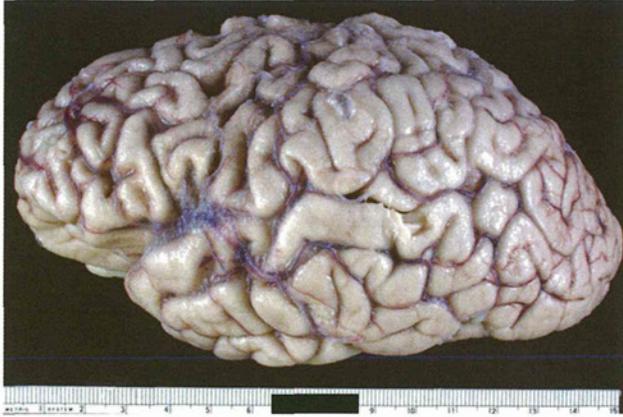


Fig. 1 症例 1 の左大脳半球外側面
前頭側頭葉、特に中心前回に強調される著明な萎縮を認めた。

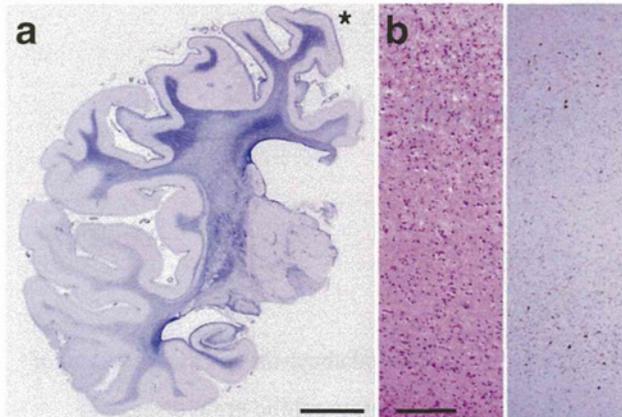


Fig. 2 a: 中心前回 (*) を含む前頭葉の萎縮が明らか。前頭葉皮質下白質のグリオシスも高度。
b: 中心前回では、高度の神経細胞の脱落およびグリオシスを認め、Betz 細胞はほぼ完全に脱落。二層には多数の microvacuolation。リン酸化 TDP-43 染色では、主に第 2-3 層、第 5-6 層に陽性構造物を認める。(a) Holzer; (b) HE (left), pTDP-43 immunostaining (right). Bars: 10mm for (a); 200 μ m for (b).

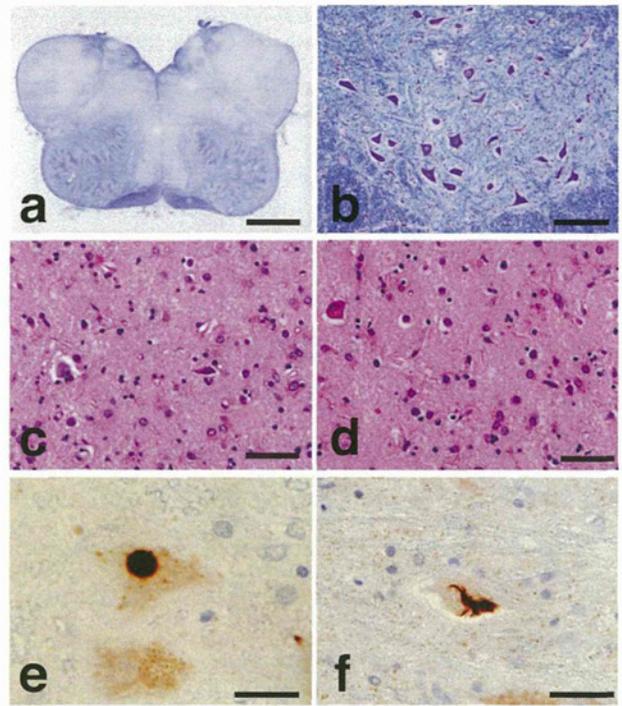


Fig. 3 a: 延髄錐体のグリオシスを伴う高度の萎縮。b: 脊髄前角には、明らかな神経細胞脱落なし。
c, d: 被殻にグリオシスを伴う神経細胞脱落を認めた。e, f: 残存運動神経細胞胞体内にごく少数の TDP-43 陽性の封入体あり。(a-c, e) case1; (d, f) case2.
(a) Holzer; (b) KB; (c, d) HE; (e, f) pTDP-43 immunostaining. Bars: 3mm for (a); 200 μ m for (b); 50 μ m for (c, d); 20 μ m for (e, f).

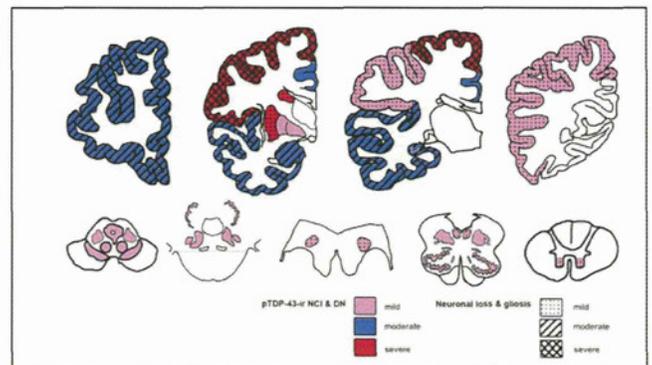


Fig. 4 pTDP-43 陽性封入体の分布と変性の程度

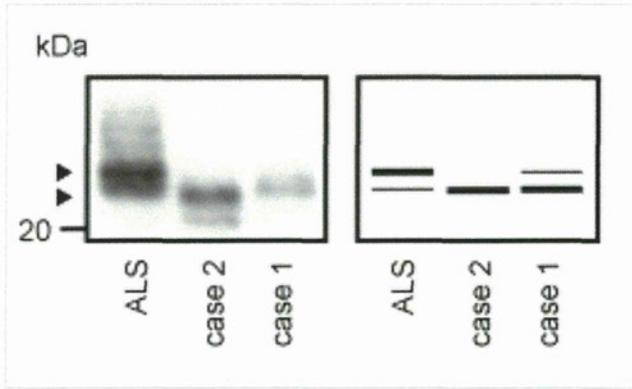


Fig. 5 Immunoblot analysis of the sarkosyl-insoluble, urea-soluble fractions from the ALS and PLS motor cortices with the anti-PTDP-43 antibody (left panel). Diagram of the band pattern of the pTDP-43 fragments (right panel).

D. 考察

2003年、当教室では臨床的にPLSと診断された1剖検例について報告した(Tan et al. *Acta Neuropathol* 105: 615-620, 2003)。非常に強い上位運動ニューロンの変性に加え、ALSの細胞病理学的指標とされるブニナ小体やユビキチン陽性、タウ、シヌクレイン陰性の封入体を認め、さらにはFTLD-Uの所見を併せ持った非常に興味深い症例だった。3年後の2006年、このFTLD-UとALSに共通して認められる、ユビキチン陽性、タウ、シヌクレイン陰性の封入体の主要構成蛋白として、TDP-43が同定された。その結果、FTLDとALSはTDP-43 proteinopathyというスペクトラムの中で、議論されるようになった。しかし、我々知る限り、PLSにおけるTDP-43を用いた詳細な検討はいまだなされていなし。

今回の我々の2剖検例(その1例は、上記Tan et al.によって報告された例である)における病理組織学的な検討では、変性の程度や陽性構造物の出現頻度は、前頭側頭葉、特にmotor、premotorに最も高度の変性を認め、陽性構造物も関連して多数認められた一方、脊髄前角には、ほとんど変性を認めず、封入体も根気よく探してわずかに認めた程度で、通常のALSで認められるようなLMNの変性は認められなかった。一方で、少数ながらもLMNにALSの細

胞病理学的指標とされるBunina小体やpTDP-43陽性封入体が認められた点は興味深い所見と考えられた。

FTLDの側面から2011年に統一されたFTLD-TDPの病理組織学的分(Mackenzie et al. *Acta Neuropathol* 122: 111-113, 2011)を用いて検討すると、今回の2例はいずれもType Aに近く、少なくとも通常のALSにて認められるType Bとは異なっていた。

加えて、生化学的プロファイルについての検討においても、皮質のTDP-43のバンドパターンは、sFTLD-TDPで報告されてきたパターンに類似しており、ALSのそれとは明らかに異なっていた。

E. 結論

PLSはUMN症状を初発・主症状とし、剖検時、LMNはほぼ保たれ、高度にUMNを侵すALSの病態にFTLD-TDPを伴う臨床病理学的にユニークなTDP-43プロテノパチーではないかと考えられた。

なお、本研究成果は、論文として既に発表(Kosaka et al. *Neuropathology* 32: 373-384, 2012)されているので、ご参照いただきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Soma K, Fu Y-J, Wakabayashi K, Onodera O, *et al.* Co-occurrence of argyrophilic grain disease in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 38: 54-60, 2012
2. Hideyama T, Yamashita T, Aizawa H, *et al.* Profound downregulation of the RNA editing enzyme ADAR2 in ALS spinal motor neurons. *Neurobiol Dis* 45: 1121-1128, 2012
3. Kanazawa M, Shimohata T, Endo K, *et al.* A serial MRI study in a patient with progressive supranuclear palsy with cerebellar ataxia. *Parkinsonism Relat Disord* 18: 677-679, 2012