

筋萎縮性側索硬化症の病理学的伸展

吉田眞理

三室マヤ、岩崎靖

所属：愛知医科大学加齢医科学研究所

研究要旨

筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経変性疾患において、従来の自律性神経細胞死という病態概念に対して、異常に凝集した蛋白が細胞間を伝播するプリオノイド仮説が注目されている。短期間に急速に進行するALSに、もしこの蛋白伝播仮説の機序が存在するのであれば、病理学的な進行度、治療評価尺度の基盤となる伸展に一定の様式が存在するかどうかの評価は重要である。愛知医科大学加齢医科学研究所のALSの連続剖検例105例のTDP-43の広がりをBrettschneiderらのstagingを用いて検討した。stage 1は0、stage 2は16例（15%）、stage 3は18例（17%）、stage 4は24例（23%）、stage 5は47例（45%）であった。リン酸化TDP-43の病理像は延髄から広がる傾向があるものの、必ずしも階層的な伸展を示しているとはいえなかった。辺縁系の病理像はUMN・LMNとは異なる伸展様式として出現する可能性も示唆された。

A. 研究目的

筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経変性疾患において、異常に凝集した蛋白が細胞間を伝播するプリオノイド仮説が注目されている。従来、神経変性疾患は、神経細胞が内在する遺伝子異常や封入体が形成される病態による神経細胞死（自律性神経細胞死、cell autonomous neuronal cell death）としてとらえられていた概念を、大きく変えようとしている。ALSは短期間に急速に進行する神経変性疾患であり、もしこの蛋白伝播仮説の機序が存在するのであれば、病理学的な進行度、治療評価尺度の基盤となる伸展に一定の様式が存在するかどうかは重要である。孤発性ALSの大多数はTDP-43の封入体を形成するため、愛知医科大学加齢医科学研究所のALSの連続剖検例におけるTDP-43の広がりを検討した。

B. 研究方法

ALSの連続剖検例120例（2004年～2013年）中SOD1遺伝子変異例、FUS封入体例、虚血性変化の強い例などの15例を除外した105例を神経病理学的に検討した。20%中性ホルマリン固定パラフィン包埋された各組織の

前頭側頭葉、中心前回、頭頂後頭葉、基底核、視床、中脳、橋、延髄、脊髄（頸髄から腰仙髄までの各髄節）のリン酸化TDP-43封入体の分布を検討した。上位運動ニューロン（UMN）と下位運動ニューロン（LMN）の細胞脱落は軽度（1）、中等度（2）、高度（3）として評価、リン酸化非依存性TDPの核の染色性および胞体内の封入体、リン酸化TDP-43陽性神経細胞内封入体（NCI）、変性神経突起（DN）、グリア細胞内封入体（GCI）の有無をBraakらのTDP staging（Brettschneider J, et al. Ann Neurol 2013; 74:20-38）に準拠して検討した。免疫組織化学は4.5μ切片、anti-TDP-43（polyclonal rabbit, 1:2500; ProteinTech, Chicago, Illinois, USA）、antiphosphorylated TDP-43（pTDP-43 ser 409/410, polyclonal rabbit, 1:2500; CosmoBio, Tokyo, Japan）を用いて検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、愛知医科大学医学倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

105 例の死亡時年齢中央値 73.5 歳 (44-87 歳)、罹病期間中央値 24.5 ヶ月 (2-192 ヶ月)、男女比は 64 : 41 であった。初発部位は、球麻痺 (LMN) 22.8%、球麻痺 (UMN) 5.7%、上肢 (LMN) 40.9%、下肢 (LMN) 18.1%、下肢 (UMN) 2.8%、その他 9.5% であった。初発部位でその他に分類された症候は、全身のびまん性筋力低下、半身の筋力低下、呼吸不全が含まれた。

Brettschneider らの staging では、stage1 は UMN と LMN に限局、stage2 は延髄網様体や下オリーブ核、stage3 は被殻、尾状核などの基底核、stage4 は海馬歯状回などの辺縁系を含む前頭側頭葉、stage5 は動眼神経核にリン酸化 TDP-43 の伸展を示す。105 例の検討では stage 1 を示す例は 0、stage 2 は 16 例 (15%)、stage 3 は 18 例 (17%)、stage 4 は 24 例 (23%)、stage 5 は 47 例 (45%) であった。LMN の変性は、発症部位に強い傾向を認め、UMN は stage 2、3、5 ではより高度な変性を認めたが、stage 4 ではこの傾向は乏しかった。

LMN の細胞脱落の程度は、初発部位に強く、初発部位から離れるほど軽度になる傾向がみられた。LMN におけるリン酸化非依存性 TDP-43 の染色性では、前角細胞が比較的残存している部位でも核の染色性低下や消失を認めた。LMN の TDP-43、pTDP-43 の細胞質の封入体は、細胞体や神経突起、軸索に出現し、細胞脱落の軽い病巣には、びまん性の dot 状、顆粒状染色性を示すもの多数みられた。神経突起、軸索内にも顆粒状の染色性を認めた。また少数は後角の細胞にも同様の像を認めた。線維性凝集を示す skein-like inclusions や round inclusions を形成する前段階の病理像と考えられた。GCI は、前角細胞の脱落の進行

とともに増加する傾向がみられた。GCI の分布は前角内にとどまらず、後角や、前側索の白質にも出現していた。

UMN では Betz 巨細胞の TDP-43、pTDP-43 陽性像は必ずしも多くなく、中型、小型の神経細胞にも封入体を認め、変性が強くなると GCI の出現が増加する傾向を認めた。

UMN の変性程度と、pTDP-43 の staging を対比する (図 1) と、pTDP-43 の staging が高くなると UMN の変性も進行する傾向はあるものの必ずしも比例せず、特に stage4 では UMN の障害は軽度にとどまるものが多かった。

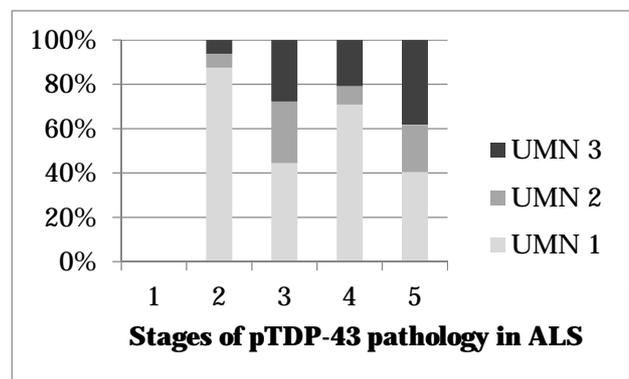


図 1 . pTDP-43 の stage と UMN 障害の対比

D. 考察

Brettschneider らの staging は、UMN、LMN から段階的に pTDP-43 陽性封入体が広がるとする仮説に基づく stage である。実際の剖検例で観察すると、LMN と UMN にだけ変性が留まっている症例は 0 であり、罹病期間のきわめて短い症例ですら、延髄網様体や下オリーブ核にも封入体を認めた。pTDP-43 陽性封入体は段階的に出現するというより同時多発的に形成されている可能性も考えられる。pTDP-43 陽性封入体が動眼神経核に出現する場合に stage5 と分類しているが、105 例の検討では 45% にみら

れ、動眼神経核の pTDP-43 陽性像の出現頻度は予想以上に高いと考えられた。ALS では通常の罹病期間内では眼球運動障害は認めない点から、細胞脱落はきわめて緩徐におきている可能性が示唆された。

E. 結論

105 例の検討ではリン酸化 TDP-43 の病理像が運動系にのみ限局した症例はみられず、延髄から封入体形成が順次増加する傾向があるものの、辺縁系の病理像は UMN・LMN とは異なる伸展様式として出現する可能性も示唆された。

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)

論文発表

1. Mori F, Tanji K, Miki Y, Toyoshima Y, Yoshida M, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. G protein-coupled receptor 26 immunoreactivity in intranuclear inclusions associated with polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases. *Neuropathology*. 2015 Aug 24. doi: 10.1111/neup.12237. [Epub ahead of print]
2. Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Hatano T, Tatsumi S, Satoh K, Kimura A, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. Decreased regional cerebral blood flow in the bilateral thalami and medulla oblongata determined by an easy Z-score (eZIS) analysis of ^{99m}Tc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*. 2015 Sep 25.
3. Iwase T, Yoshida M, Mizuno T, Sato S, Nokura K. An autopsy case of hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome manifesting as cerebral hemiatrophy in an elderly man. *Neuropathology*. 2015 Jul 14. doi: 10.1111/neup.12225. [Epub ahead of print]
4. Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*. 2015 Oct 15;357(1-2):63-8.
5. Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Ishibashi D, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Atarashi R, Nishida N. Rapid and Quantitative Assay of Amyloid-Seeding Activity in Human Brains Affected with Prion Diseases. *PLoS One*. 2015 Jun 12;10(6): e0126930.
6. Takahashi M, Ikemura M, Oka T, Uchihara T, Wakabayashi K, Kakita A, Takahashi H, Yoshida M, Toru S, Kobayashi T, Orimo S. Quantitative correlation between cardiac MIBG uptake and remaining axons in the cardiac sympathetic nerve in Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Sep;86(9):939-44.
7. Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Yoshida M. Presenile onset of spinocerebellar ataxia type 1 presenting with conspicuous psychiatric symptoms and widespread anti-expanded polyglutamine antibody- and fused in sarcoma antibody-immunopositive

- pathology. *Psychogeriatrics* 2015 Sep;15(3):212-7
8. Fujishiro H, Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Torii Y, Matsunaga S, Ozaki N, Yoshida M, Fujita K. Hypochondriasis as an early manifestation of dementia with Lewy bodies: an autopsied case report. *Psychogeriatrics*. 2015 Apr 27. doi: 10.1111/psyg.12128.
 9. Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1+2C and MM1 are Identical in Transmission Properties. *Brain Pathol*. 2015 Apr 8. doi: 10.1111/bpa.12264. [Epub ahead of print]
 10. Iwasaki Y, Saito Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Aiba I, Saito K, Mizuta I, Yoshida T, Nakagawa M, Yoshida M. An autopsied case of adult-onset bulbospinalform Alexander disease with a novel S393R mutation in the GFAP gene. *Clin Neuropathol*. 2015 Jul-Aug;34(4):207-14. doi: 10.5414/NP300806.
 11. Fujishiro H, Iritani S, Hattori M, Sekiguchi H, Matsunaga S, Habuchi C, Torii Y, Umeda K, Ozaki N, Yoshida M, Fujita K. Autopsy-confirmed hippocampal-sparing Alzheimer's disease with delusional jealousy as initial manifestation. *Psychogeriatrics*. 2015 Sep;15(3):198-203. doi: 10.1111/psyg.12105. Epub 2015 Mar 3.

2.学会発表

1. 吉田眞理 . 専門医に必要な神経病理学の素養と利用可能な教育資源、研修機会 . 第 56 回日本神経学会学術大会 2015 年 5 月新潟
2. 吉田眞理、赤木明生、三室マヤ、岩崎靖、齊藤由扶子、饗場郁子、奥田聡 . Globular glial tauopathy の臨床病理学的スペクトラム . 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会 . 2015 年 6 月福岡市
3. 吉田眞理、百歳老人脳の観察から見えてくるもの 第 34 回日本認知症学会学術集会 2015 年 10 月青森市
4. 吉田眞理 . 病理像からみた PSP と CBD . 第 34 回日本認知症学会学術集会 2015 年 10 月青森市
5. 吉田眞理 . 神経病理からみた不随運動のメカニズム . 第 9 回パーキンソン病・運動障害コンgres 2015 年 10 月 東京都
6. 吉田眞理 . 自律神経疾患の中樞神経病理所見 . 第 68 回日本自律神経学会総会 2015 年 10 月名古屋
7. 吉田眞理 . PD,DLB,(MSA,PSP, CBD)などの黒質病変と画像診断の鑑別に役立つその他の病変 . 第 55 回日本核医学会学術総会 . 2015 年 11 月東京都
8. 吉田眞理 . 治療につながる中枢病理診断 . 第 33 回日本神経治療学会総会 . 2015 年 11 月名古屋

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

なし