

淡蒼球・黒質・視床下核の変性を伴う筋萎縮性側索硬化症の臨床病理学的検討

研究分担者 柿田 明美 新潟大学脳研究所 教授

研究要旨

淡蒼球・黒質・視床下核変性を伴う筋萎縮性側索硬化症（ALS）の病態を明らかにすることを目的として、ALS 剖検コホート研究を行った。その臨床病理学像、特に TDP-43 の分布や病変進展経路は通常の ALS とは異なり、特異な ALS の一群である可能性が示された。

A. 研究目的

淡蒼球・黒質・視床下核は大脳皮質との密接な線維連絡を介して運動を制御し pallido-nigro-luysian (PNL) 系と呼ばれる。筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）は運動神経系の変性と TDP-43 陽性封入体の出現を特徴とし、通常 PNL 系は障害を免れる。しかしながら例外的に PNL 系の変性を伴う ALS の剖検報告が散見され、また多系統変性を呈する ALS でも PNL 系に変性が及ぶことがある。このように ALS では稀ながら PNL 系に変性を認めるものの、その病態は不明である。本研究は PNL 系の変性を伴う ALS（ALS with PNL degeneration, 以下 ALS with PNLD）の ALS 剖検例における頻度、臨床病理像、TDP-43 の進展様式を含めた病態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

新潟大学脳研究所病理学分野で経験した孤発性 ALS 135 剖検例のうち、PNL 系すべてを組織学的に観察し得、かつタウオパチーなどによる修飾のない 97 例を対象とした。PNL 系すべてに神経細胞脱落を伴う症例を ALS with PNLD と定義し、上記 97 例から抽出したうえその臨床病理像を検討した。
(倫理面への配慮)

新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

11 例（11%）が ALS with PNLD に該当し、PNL 系における TDP-43 陽性封入体は、PNL 系の変性を伴わない ALS と比較し有意に多く出現していた。変性分布のクラスター解析から ALS with PNLD は 2 群（広範型 6 例、限局型 5 例）に分類された。広範型には認知症や totally locked-in state を呈した症例を含まれ、罹病期間が長かった。一方、限局型では変性は運動神経系と PNL 系に限定され、発症年齢は有意に若かった。舞蹈病やジスキネジアなどの運動過多を特徴とする錐体外路症状を認め、また上位運動神経徴候が目立たない症例が含まれていたことは、変性が視床下核に強調され、運動野皮質では相対的に軽いことに合致し、臨床病理学的な相関が認められた。さらに限局型の TDP-43 陽性封入体の分布は ALS 既報の分布パターン（Nishihira, 2008）、ステージ（Brettschneider, 2013）のいずれにも合致しなかった。

D. 考察

広範型では多系統変性の結果として非選択的に PNL 系に障害が及んだ可能性が考えられた。一

方限局型は、その臨床症状・変性および TDP-43 の分布より通常の ALS とは区別された。

E. 結論

ALS では PNL 系は多系統変性の一部として非選択的に、また運動神経系とともに選択的に障害され得る。臨床病理像・TDP-43 の進展経路を考慮した場合、後者は ALS の特異な亜型である可能性がある。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

- 1) Seike N, Yokoseki A, Takeuchi R, Saito K, Miyahara H, Miyashita A, Ikeda T, Aida I, Nakajima T, Kanazawa M, Wakabayashi M, Toyoshima Y, Takahashi H, Matumoro R, Toda T, Onodera O, Ishikawa A, Ikeuchi T, Kakita A (Epub 2021 Feb 11). Genetic variations and neuropathologic features of patients with PARK2. *Mov Disord*, in press. doi: 10.1002/mds.28521.
- 2) Zhang L, Toyoshima Y, Takeshima A, Shimizu H, Tomita I, Onocera O, Takahashi H, Kakita A (2020 Nov 17). Progressive supranuclear palsy: neuropathology of patients with short disease duration due to unexpected death. *Neuropathology*, in press. doi: 10.1111/neup.12707.
- 3) Saito R, Hara N, Tada M, Honma Y, Miyashita A, Onodera O, Ikeuchi T, Kakita A (2020 Aug 12). Novel *CHP1* mutation in autosomal-recessive cerebellar ataxia: autopsy features of two siblings. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8 (1): 134. doi:10.1186/s40478-020-01008-2.
- 4) Saito R, Shimizu H, Miura T, Hara N, Miyashita A, Kawachi I, Sanpei K, Honma Y, Onodera O, Ikeuchi T, Kakita A (2020 June 3). Oculopharyngodistal myopathy with coexisting histology of systemic neuronal intranuclear inclusion disease: clinicopathologic features of an autopsied patient harboring CGG repeat expansions in *LRP12*. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8: 75. doi: 10.1186/s40478-020-00945-2.
- 5) Ito J, Shimizu H, Ohta K, Idezuka J, Tanaka H, Kondo H, Nakajima T, Takahashi H, Onodera O, Kakita A (2020 Feb; Epub 2019 Nov 26). ALS with pallido-nigro-Luysian

degeneration: a clinicopathological study. *Ann Neurol* 2020; 87 (2): 302-312. doi: 10.1002/ana.25652.

2. 学会発表

- 1) Hemiplegic type ALS: Clinicopathological features of two autopsied patients. 齊ノ内信, 田中英智, 清水宏, 眞島卓也, 石原智彦, 福島隆男, 牧野邦比古, 小野寺理, 柿田明美. 第 61 回日本神経学会 2020 年 5 月 20-23 日. 岡山.
- 2) Cui B, Tada M, Takeshima A, Ishihara T, Sugai A, Tokutake T, Kanazawa M, Onodera O, Kakita A. Amyotrophic lateral sclerosis with TAF15-predominant FET pathology: clinicopathologic features of an autopsied patient. 第 61 回 日本神経病理学会 2020 年 10 月 12-14 日. 金沢.
- 3) 他田真理, 畠野雄也, 竹島明, 齋藤理恵, 佐治越爾, 徳武孝允, 石原智彦, 豊島靖子, 小野寺理, 柿田明美. 新規 TBK1 遺伝子変異を伴う孤発性筋萎縮性側索硬化症の 2 剖検例の臨床病理学的検討.

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