

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 竹内 亮子  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 663 号  
学位授与の日付 平成 28 年 3 月 23 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
博士論文名 筋萎縮性側索硬化症における TDP-43 陽性組織像の多様性：臨床病理学的解析。

論文審査委員 主査 教授 池内 健  
副査 教授 西澤 正豊  
副査 教授 岡本 浩一郎

### 博士論文の要旨

#### 【背景と目的】

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は、上位および下位運動ニューロンが侵されることにより、進行性に筋力低下を来す神経変性疾患である。近年、ALS とユビキチン陽性かつタウおよび  $\alpha$ -シヌクレイン陰性の細胞内封入体を持つ前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions: FTLD-U) に共通する疾患原因タンパクとして TAR DNA-binding protein of 43kDa (TDP-43) が同定され、両疾患は TDP-43 proteinopathy という新たな疾患概念としてとらえられている。FTLD-TDP は大脳皮質における TDP-43 陽性組織像に基づき 4 タイプに分類されている。しかし、ALS におけるそれは明らかでない。本研究では、ALS 患者脳における皮質、および皮質下の pTDP-43 陽性組織像について検討し、それと臨床病理像や生化学的特徴との相関の有無について検討した。

#### 【方法】

新潟大学脳研究所病理学分野において 1975 年から 2003 年までの期間に孤発性 ALS と臨床病理学的に診断された連続剖検例 96 例を対象とした。ホルマリン固定、パラフィン包埋ブロックから、運動野皮質、前頭葉皮質、側頭葉皮質、海馬、大脳基底核、舌下神経核、頸髄および腰髄前角を含む切片を作製し、hematoxylin and eosin (HE) 染色、および抗リン酸化 TDP-43 抗体 (phosphorylated TDP-43: pTDP-43) による免疫組織染色を行った。大脳基底核の切片では、免疫蛍光二重染色も追加した。また、生化学的解析として、凍結脳から調整したサルコシル不溶性画分について抗 pTDP-43 抗体を用いたイムノブロット解析を施行した。

#### 【結果】

まず、対象 96 例について、海馬歯状回顆粒細胞における pTDP-43 陽性神経細胞質内封入体 (neuronal cytoplasmic inclusions: NCIs) の有無に注目し、それを欠く type 1 群 (n = 63) とそれを有する type 2 群 (n = 33) に分類した。さらに、type 2 群の症例の中には、側頭葉新皮質に無数の顆粒状、点状の変性神経突起 (dystrophic neuritis: DNs) が見られる症例とそれをほとんど見ない症例が存在したため、側頭葉新皮質における DNs の出現の多寡により、type 2 群を sparse DNs 群 (n = 22) と abundant DNs 群 (n = 11) に分類した。これら 3 群について、臨床病理学的解析を行った。臨床的には、type 1 群では認知症

の合併はきわめてまれであった。また、type 2/abundant DN 群は他の 2 群に比し生命予後が不良であった。一方、組織学的には type 2/abundant DN 群では下位運動ニューロンの脱落が軽く、大脳皮質と同様に新線条体と淡蒼球にも無数の顆粒状や点状の pTDP-43 陽性構造を高率 (82%) に認めた。免疫蛍光二重染色による検討では、これらは神経樹状突起棘への蓄積であると考えられた。生化学的には、pTDP-43 の C 末端側断片のバンドパターンに各群間での明らかな違いを認めなかった。

#### 【考察】

type 1 群では認知症合併がきわめてまれであることから、孤発性 ALS 患者に認知症を認めた場合、病理学的には pTDP-43 陽性像が運動系を超えて広範に広がる type 2 群であることが強く示唆された。また、type 2/abundant DN 群は多数の顆粒状、点状 DN の出現を特徴とする、これまでの FTLD-TDP 分類には合致しない組織像を呈し、臨床病理学的に興味深い一群と考えられた。各群の罹病期間や運動ニューロン脱落の程度を考慮すると、疾患の進行に伴い、type 1 群から type 2 群へ、あるいは type 2/sparse DN 群から type 2/abundant DN 群への移行は考え難く、むしろ、これら 3 群は pTDP-43 の脳内および細胞内局在が異なる独立した亜群であるとみなされた。

#### 【結語】

本研究により孤発性 ALS の大脳皮質における pTDP-43 陽性組織像は多様であることが示された。対象例は pTDP-43 陽性像の広がり、および DN の多寡により type 1 群、type 2/sparse DN 群、type 2/abundant DN 群の 3 群に分類が可能であり、各群はそれぞれ特徴的な臨床像や病理像を有していた。臨床的にも多様である孤発性 ALS において、異常リン酸化 TDP-43 蓄積像の多様性を知り、それに基づいて適切に評価、分類することは孤発性 ALS の病態を理解し、将来の治療や予防につなげるために重要であると考えられた。

#### 審査結果の要旨

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病理学的な特徴を明らかにすることを目的に、連続剖検例 96 例を対象にリン酸化 TDP-43 抗体染色に着目した解析を行った。海馬歯状回顆粒細胞におけるリン酸化 TDP-43 陽性神経細胞質内封入体 (NCI) の有無により、タイプ 1 (63 例) とタイプ 2 (33 例) に分類した。タイプ 2 は、側頭葉新皮質内の変性神経突起 (DN) の多寡により sparse 型 DN 群 (22 例) と abundant 型 DN (11 例) に分類した。タイプ 1 に含まれる症例では認知症の合併はまれであった。タイプ 2/abundant 型 DN 群は生命予後が不良であった。また、タイプ 2/abundant 型 DN 群は下位運動ニューロンの変性脱落が軽度であり、新線条体と淡蒼球に多数の点状のリン酸化 TDP-43 陽性構造物を高率に合併していた。

本論文により ALS の大脳皮質におけるリン酸化 TDP-43 陽性組織像は多様であることが示された。さらに、リン酸化 TDP-43 陽性像の広がりや変性突起の多寡により病理学的サブタイプが存在し、それぞれのサブタイプに特徴的な臨床病型が明らかにされた。この点に、学位論文としての価値を認める。