

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

伊藤 絢子

新潟大学医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻脳病態病理学

(主任：柿田明美教授)

Clinicopathological Analysis of Amyotrophic Lateral Sclerosis with  
Pallido-Nigro-Luysian Degeneration

Junko ITO

*Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University*

*(Director: Prof. Akiyoshi KAKITA)*

## 要旨 (抄録)

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は、主として上位・下位運動神経細胞が侵され、進行性の筋力低下を来たす神経変性疾患であり、病理学的には TAR DNA-binding protein of 43kDa (TDP-43) 陽性の神経細胞・グリア細胞細胞質内封入体を特徴とする。また、淡蒼球、黒質、視床下核は大脳皮質と大脳基底核を結ぶ神経路の主要な構成要素として運動機能の制御に関与し、pallido-nigro-luysian (PNL) 系と呼ばれる。通常 ALS では PNL 系は障害されにくい部位であるが、運動神経系・非運動神経系を含めた多系統変性を示す症例では PNL も変性し得る。その一方、文献的には運動神経系と PNL 系のみが選択的に障害される例も少数報告されている。このように PNL 系に変性を生じる ALS (ALS with PNL degeneration: ALS with PNLD) は比較的稀ながら存在するが、その網羅的な解析はなされておらず、臨床病理像、特に PNL 系が選択的に障害される症例と非選択的に障害される症例の相違は不明である。本研究では孤発性 ALS 剖検例 97 例の中から ALS with PNLD を抽出し、臨床病理像と TDP-43 病理所見を解析した。ALS with PNLD は 97 例中 11 例 (11.3%) であり、変性分布から 2 群 (限局型 5 例、広範型 6 例) に分類された。広範型は運動神経系や PNL 系を含めた多系統に変性が及び、非選択的に PNL 系が変性している可能性があった。一方、限局型では運動神経系と PNL 系に変性がほぼ限局していた。限局型では PNL 変性を伴わない ALS (ALS without PNLD) と比較して発症年齢が低く、また錐体外路症状で発症した症例や上位運動神経症状が乏しい症例が含まれていた。限局型、広範型ともに PNL 系にリン酸化 TDP-43 陽性構造物が認められ、その出現量は ALS without PNLD と比較して有意に多かった。限局型では運動野以外の大脳皮質、海馬歯状回の顆粒細胞にリン酸化 TDP-43 陽性構造物がほとんど認められず、リン酸化 TDP-43 の広が

り方は Brettschneider らが提唱した通常の ALS におけるリン酸化 TDP-43 の伝播経路とは異なっていることが推測された。ALS with PNLD の中でも特に限局型は、PNL 系と運動神経系が選択的に障害され、特徴的な臨床病理像とリン酸化 TDP-43 伝播様式を示す ALS の一群である可能性が示唆された。

キーワード：筋萎縮性側索硬化症，淡蒼球黒質ルイ体変性，TDP-43，錐体外路症状

## 緒言

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は進行性・致死的な神経変性疾患で、大部分は孤発性である。ALS では主に上位・下位運動神経細胞が脱落するため、運動機能障害を来し、最終的に呼吸不全で死亡する。さらに、孤発性 ALS の中には病理組織学的に運動神経系・非運動神経系を含めた多系統に変性が及ぶ症例が存在し、認知症など多彩な臨床症状を呈し得ることが知られている。2006 年、ALS とユビキチン陽性かつタウ、 $\alpha$ -シヌクレイン陰性の封入体を伴う前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, tau- and  $\alpha$ -synuclein-negative inclusions: FTL-D-U) の主要な疾患原因蛋白として TAR DNA-binding protein of 43kDa (TDP-43) が同定され<sup>1)2)</sup>、ALS および TDP-43 病理を伴う FTL-D を両極とする新たな疾患スペクトラムである TDP-43 proteinopathy が提唱されるようになった。ALS 患者の中脳神経には TDP-43 抗体陽性の神経細胞細胞質内封入体 (neuronal cytoplasmic inclusions: NCIs) やグリア細胞質内封入体 (glial cytoplasmic inclusions: GCIs) が認められる。Nishihira らは、孤発性 ALS は TDP-43 陽性構造物が主に運動神経系に限局する type 1 と、前頭葉、側頭葉、海馬を含む大脳の広い範囲に出現する type 2 に分類され、type 2 では認知症の合併頻度が高いことを報告した<sup>3)</sup>。また、Brettschneider らは、ALS ではリン酸化 TDP-43 (phosphorylated TDP-43: pTDP-43) が軸索に沿って伝播することで病変が拡大する仮説に立ち、運動神経系 (stage 1) から前頭葉新皮質・脳幹網様体 (stage 2)、前頭葉底面・中心後回・線条体 (stage 3) を経て、側頭葉皮質・海馬 (stage 4) へと TDP-43 病理が進展していく staging system を提唱した<sup>4)</sup>。

淡蒼球、黒質、視床下核の 3 領域は大脳皮質と大脳基底核を結ぶ神経路の主要な構成要素であり、相互に関連性がある<sup>5)</sup>。これら 3 領域はまとめて

pallido-nigro-luysian (PNL) 系と呼ばれている。出血や梗塞などによって PNL 領域が障害されると、運動過多あるいは運動減少による錐体外路症状を呈することが知られている<sup>6)</sup>。タウオパチーの一つである進行性核上性麻痺や淡蒼球黒質ルイ体萎縮症は PNL 系が障害される代表的な疾患である<sup>7-11)</sup>。ALS においては、視床下核や淡蒼球は変性を来たしにくく、TDP-43 陽性構造物も出現しにくい領域である<sup>3)</sup>。しかし、totally locked-in state (TLS) に至った ALS 患者などでは中枢神経が広範に変性しており、PNL 系にも変性が認められることが報告されている<sup>12)</sup>。さらに、運動神経系と PNL 系に比較的限局した変性を来たす ALS がまれに存在することも知られている<sup>13)-20)</sup>。このことから、PNL 系に変性を伴う ALS (ALS with PNL degeneration: ALS with PNLD) は、PNL 系が選択的に変性する群と、他の領域とともに非選択的に変性する群に分けられる可能性があると推測されるが、これまでに ALS with PNLD についての網羅的研究は行われていない。

本研究では孤発性 ALS 連続剖検例の中から ALS with PNLD を抽出し、その頻度や臨床病理像を検討し、臨床病理学的特徴、サブタイプ、TDP-43 病理の伝播経路について考察した。

## 対象と方法

### 対象

新潟大学脳研究所病理学分野において 1980 年から 2016 年までの期間に病理組織学的に孤発性 ALS-TDP と診断された連続剖検例 135 例を再調査した。ALS-TDP は、病理学的に上位または下位運動神経細胞が脱落しており、pTDP-43 陽性の NCI または GCI が存在している症例とした。その中から、PNL 系のいずれかの組織標本が入手困難であった 27 例、視床下核や淡蒼球に

変性を来たす可能性のある他の神経変性疾患を併存していた 3 例（進行性核上性麻痺 1 例，globular glial tauopathy 1 例，多系統萎縮症 1 例），虚血性変化が強い 8 例を除いた 97 例を対象とした．淡蒼球・黒質・視床下核の 3 領域すべてに明らかな神経細胞脱落を認める症例（図 1）を ALS with PNLD と定義し，97 例の中からこれらの症例を抽出した．

### 組織学的解析

対象とした 97 症例において，PNL 系を含むホルマリン固定，パラフィン包埋ブロックから 4  $\mu\text{m}$  厚の切片を作製した．hematoxylin and eosin (HE) 染色および Klüver-Barrera (K-B) 染色を行い，PNL 系の神経細胞脱落の有無を判定した．ALS with PNLD 症例では，大脳皮質，大脳基底核，視床，海馬，中脳，橋，延髄，脊髄および小脳についても同様の切片を作製し，各解剖学的領域の神経細胞脱落の程度について半定量的に評価した（0，なし；1，軽度；2，中等度；3，高度）．

### 神経細胞脱落の分布によるクラスター解析

ALS with PNLD 症例について，各解剖学的領域の神経細胞脱落の有無を 2 値で評価した（0，無；1，有）．平方ユークリッド距離を用いた Ward 法によるクラスター解析を行い，神経細胞脱落の分布により ALS with PNLD を 2 群（ALS with PNLD の限局型，広範型）に分類した．クラスター解析は SPSS Statistics version 20.0 (IBM, Chicago, IL) で行った．

### 免疫組織化学的解析

TDP-43 関連病理について，モノクローナル抗 pTDP-43 抗体（phospho

Ser409/410; Cosmo Bio Co., Ltd., Tokyo, Japan; 1: 5000) を用いた免疫組織化学的解析を行った。免疫組織化学は、Histofine Simple Stain MAX-PO kit (Nichirei Biosciences, Tokyo, Japan) を用いたポリマー法で行い、diaminobenzidine (DAB) で発色した。

#### 1) PNL 系における pTDP-43 陽性構造物の定量的解析

ALS with PNLD 全例と、ALS without PNLD の中から無作為に抽出した 30 例について、抗 pTDP-43 抗体による免疫組織標本を用いて PNL 各領域の 1 割面に存在する NCIs, GCIs を数えた。同一の免疫組織標本を用いて PNL 各領域の面積を測定した。面積の測定には ImageJ (imagej.net) を用いた。上記測定結果から PNL 各領域における単位面積当たりの NCIs と GCIs の数を算出した。

#### 2) ALS with PNLD の中枢神経系における pTDP-43 陽性構造物の出現分布

ALS with PNLD の TDP-43 病理の分布と出現量について、各解剖学的領域の抗 pTDP-43 抗体を用いた半定量的解析を行った (0, なし; 1, 少量; 2, 中等量; 3, 多量)。

### 統計学的解析

ALS with PNLD の 2 群 (限局型, 広範型) と PNLD を伴わない ALS (ALS without PNLD) を合わせた 3 群間の発症・死亡時年齢, 罹病期間の比較には Kruskal-Wallis 検定と Steel-Dwass 検定を用いた。ALS with PNLD と ALS without PNLD の 2 群間における PNL 系の pTDP-43 陽性構造物出現量の比較には, Mann-Whitney U 検定を用いた。統計学的解析は SPSS Statistics version 20.0 で行った。有意水準は  $P < 0.05$  とした。

## 結果

### ALS with PNLD の臨床所見

対象とした ALS-TDP 97 例の中で、ALS with PNLD は 11 例 (11.3%) であった。臨床像を表 1 に示す。2 例 (症例 1, 2) は錐体外路症状で発症していた。症例 1 は頸部、四肢の舞踏病様運動で発症しており、発症 7 ヶ月後に誤嚥性肺炎で死亡した。臨床的にはミトコンドリア病が疑われており、ALS の臨床診断はされていなかった。症例 2 は口の不随意運動で発症し、5 年後に ALS と診断された。経過中に TLS に至った症例は 2 例 (症例 6, 7) であった。症例 11 は発症 3 ヶ月後から認知機能障害を呈していた。

### ALS with PNLD の組織学的所見

代表的な ALS with PNLD 2 例 (症例 1, 8) の組織学的所見を図 2 に示す。症例 1 では、PNL および運動神経系以外の領域における神経細胞はよく保たれていた (図 2A-1, 2B-1)。一方、症例 8 では側頭葉皮質 (図 2A-2) や視床 (図 2B-2) などの領域に軽度～中等度の神経細胞脱落を認めた。症例 8 では運動野皮質や皮質脊髄路などの上位運動神経系に高度の神経細胞脱落・変性を認めた (図 2C-2, 2D-2, 2E-2)、症例 1 では上位運動神経系の神経細胞脱落・変性は軽度であった (図 2C-1, 2D-1, 2E-1)。症例 1, 8 ともに脳幹神経核や脊髄前角などの下位運動神経細胞は高度に減少していた (図 2F-1, 2F-2)。

### 変性領域の分布による ALS with PNLD のサブタイプ

上記で示したように、ALS with PNLD は変性領域の分布によって異なるサブタイプに分かれることが推測された。そこで、各解剖学的領域における神経細胞脱落の有無によりクラスター解析を行い ALS with PNLD を 2 群に分類し、



変性分布の特徴からそれぞれ限局型 ( $n = 5$ ), 広範型 ( $n = 6$ ) とした (図 3). 限局型では PNL 系, 運動神経系, 脳幹網様体に変性が限局していたが, 広範型ではこれらの領域に加えて大脳皮質や大脳基底核など中枢神経系が広範に変性していた. 限局型の中には, 運動野皮質や皮質脊髄路の変性が軽い症例が含まれていた. PNL 系において, 限局型 2 例 (症例 1, 2) は淡蒼球・黒質よりも視床下核の変性がより高度であった.

ALS with PNLD の限局型, 広範型, ALS without PNLD の 3 群についての臨床像の比較を表 2 に示す. 限局型の発症年齢, 死亡時年齢は ALS without PNLD に比して有意に低かった (発症年齢:  $P < 0.01$ , 死亡時年齢:  $P < 0.05$ ). 罹病期間は広範型が ALS without PNLD に比して有意に長かったが ( $P < 0.01$ ), 人工呼吸器装着率の違いが影響している可能性があった. 臨床的に錐体外路症状を呈した 2 例はいずれも限局型であり, TLS に至った 2 例と認知機能障害を呈した 1 例は広範型であった.

### TDP-43 病理

ALS with PNLD 全例で, PNL 系に pTDP-43 陽性構造物を認めた (図 4A-C). pTDP-43 陽性構造物の定量解析では, NCI の出現量は PNL すべての領域において ALS with PNLD で ALS without PNLD よりも有意に多かった (視床下核:  $P = 0.001$ , 淡蒼球:  $P < 0.001$ , 黒質:  $P = 0.014$ ) (図 4D). GCI の出現量も PNL すべての領域において ALS with PNLD で ALS without PNLD よりも有意に多かった (視床下核:  $P < 0.001$ , 淡蒼球:  $P = 0.010$ , 黒質:  $P = 0.008$ ) (図 4E). ALS with PNLD の限局型と広範型では, PNL 系における NCI と GCI の出現量について有意差は認めなかった.

ALS with PNLD の限局型と広範型について, pTDP-43 陽性構造物の出現分

布・程度を比較すると(図5), 広範型の方が皮質下諸核や脳幹における pTDP-43 陽性構造物の出現量が多い傾向があった。さらに, 限局型では運動野を除く大脳皮質や海馬における pTDP-43 陽性構造物が少ないのに対し, 広範型の大部分ではこれらの領域に pTDP-43 陽性構造物が中等量以上認められた。広範型 6 例中 5 例において海馬歯状回の顆粒細胞に pTDP-43 陽性構造物が認められたが, 限局型で海馬歯状回の顆粒細胞に pTDP-43 陽性構造物が認められた症例はなかった。

### 考察

本研究では PNL 系に変性を伴う ALS を ALS with PNLD と定義し, 臨床病理学的特徴を検討した。ALS with PNLD は, 孤発性 ALS-TDP 連続剖検例 97 例中 11 例 (11.3%) であった。生理的条件下では TDP-43 は核内に局在し, 遺伝子の転写調節, RNA のスプライシングや安定化などに関与している。一方, ALS では TDP-43 が細胞質に移行し, 病原性を獲得するとともに, 核内での正常機能を喪失することが病態機序として推測されている<sup>21)-23)</sup>。本研究では, ALS without PNLD 群と比較して ALS with PNLD 群では PNL 系の pTDP-43 陽性構造物の数が有意に多く (図4), PNL 系の変性には上記の pTDP-43 による疾患プロセスが深く関与している可能性が示唆された。

本研究では変性分布によって ALS with PNLD を 2 群, すなわち限局型, 広範型に分類した (図3)。広範型では, 運動神経系と PNL 系だけでなく, 大脳皮質, 海馬, 皮質下諸核など中枢神経系が広範囲に変性していた。症例 10 を除く広範型 5 例では, pTDP-43 陽性構造物についても広範囲に出現しており, pTDP-43 の分布は Brettschneider らの stage 4<sup>4)</sup>, Nishihira らの type 2<sup>3)</sup>に相当していた。臨床的に TLS や認知機能障害を呈した症例はすべて広範型であり,

中枢神経系の広範な変性と TDP-43 病理が臨床症状に影響を与えたことが示唆される。広範型では、pTDP-43 が広範に広がり、中枢神経系の様々な領域が非選択的に変性する過程において、PNL 系にも変性が及んだ可能性があると考えられた。

一方、限局型では変性が運動神経系と PNL 系にほぼ限局しており、その他の領域はよく保たれていた。臨床的には、通常の ALS と比較して発症年齢が低いという特徴が認められた。また、限局型の中には初発症状として錐体外路症状を呈する症例や上位運動神経症状が認められない症例が含まれていた。こうした臨床症状は、限局型において PNL 系が上位運動神経系よりも強く変性していたという病理所見と合致していた。さらに、限局型における pTDP-43 陽性構造物の分布は、これまでに ALS で提唱されてきた TDP-43 の広がり方とは異なっていた。通常 PNL 系に TDP-43 病理を認める症例は Brettschneider らが提唱する stage 3 以上に相当し、Nishihira らの分類では type 2 に相当する。しかし、Brettschneider の stage 3、あるいは Nishihira の type 2 相当の症例では前頭前野を含む大脳皮質にも TDP-43 病理が出現している。また、Nishihira の type 2 では、海馬歯状回の顆粒細胞にも TDP-43 陽性構造物が認められている。さらに、Brettschneider の stage 3 以上の症例においても、視床下核は PNL 系の中で TDP-43 病理が出現しにくい領域である。本研究の ALS with PNLD 限局型では、pTDP-43 陽性構造物が視床下核を含めた PNL 系に出現しているが、大脳皮質や海馬歯状回の顆粒細胞にはほとんど認められない点が特徴であり、この pTDP-43 陽性構造物の分布は Brettschneider の staging や Nishihira の分類に当てはまらない。ALS with PNLD の限局型では、TDP-43 の分布が通常の ALS とは異なっている可能性が考えられた。

近年の研究では、ALS における TDP-43 病理が皮質下行性の軸索に沿って伝

播することが提唱されている<sup>4)24)</sup>。Brettschneider の stage 3 では TDP-43 病理が被殻，淡蒼球内節，黒質網様部に認められる。この広がり方からは，被殻を介して大脳皮質と淡蒼球内節・黒質網様部を結ぶ直接路に沿って TDP-43 病理が伝播することが推測される。一方，ALS with PNLD では視床下核と淡蒼球外節に変性と pTDP-43 陽性構造物の出現がより強調されていた。ALS with PNLD では，視床下核や淡蒼球外節を介する間接路やハイパー直接路に沿って TDP-43 病理が伝播した可能性が考えられる。視床下核は舞踏病様運動やジスキネジアなどの不随意運動の責任病巣の一つと考えられており<sup>25)</sup>，本研究の症例 1，症例 2 で認められた不随意運動の責任病巣も視床下核であった可能性が示唆される。

文献的に ALS with PNLD の症例報告は 9 例あった<sup>13)-20)26)</sup>。そのうち 8 例<sup>13-20)</sup> は変性が運動神経系と PNL 系にほぼ限局しており，本研究の ALS with PNLD 限局型に相当すると推測される。これらの症例は発症年齢が低い傾向があり，PNL 系の中でも特に視床下核の変性が強い症例や上位運動神経系の変性が軽い症例が含まれており，本研究で限局型と分類した症例の特徴とも合致していた。ALS with PNLD の限局型は，共通した臨床病理学的特徴を示す特殊な ALS の一群である可能性が示唆される。

## 結語

孤発性 ALS の中には PNL 系が変性する症例 (ALS with PNLD) が存在し，本研究ではその頻度は 11.3%であった。ALS with PNLD は，PNL 系が選択的に変性する限局型と，他の領域とともに PNL 系が非選択的に変性する広範型に分類された。限局型では，変性が運動神経系と PNL 系にほぼ限局しており，特徴的な臨床病理学的所見を示していた。TDP-43 病理についても，通常の ALS

の伝播経路とは異なる経路に沿って伝播した可能性が示唆された。ALS with PNLD の限局型は特殊な ALS の一群であり、この一群の存在を認識することは ALS の臨床病理学的診断のために重要である。今後の症例蓄積や分子病理学的検討を通じて、この一群における TDP-43 の凝集・伝播機序、特に通常の ALS との相違が明らかにされることが望まれる。

### 謝辞

本研究に際しご指導を賜りました新潟大学脳研究所病理学分野の柿田明美先生、清水宏先生、高橋均先生、同神経内科学分野の小野寺理先生に厚く御礼申し上げます。

## 参考文献

- 1) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, Mann D, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y, Oda T: TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 351: 602-611, 2006.
- 2) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretzschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VM: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314: 130-133, 2006.
- 3) Nishihira Y, Tan CF, Onodera O, Toyoshima Y, Yamada M, Morita T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H: Sporadic amyotrophic lateral sclerosis: two pathological patterns shown by analysis of distribution of TDP-43-immunoreactive neuronal and glial cytoplasmic inclusions. *Acta Neuropathol* 116: 169-182, 2008.
- 4) Brettschneider J, Del Tredici K, Toledo JB, Robinson JL, Irwin DJ, Grossman M, Suh E, Van Deerlin VM, Wood EM, Baek Y, Kwong L, Lee EB, Elman L, McCluskey L, Fang L, Feldengut S, Ludolph AC, Lee VM, Braak H, Trojanowski JQ: Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 74: 20-38, 2013.
- 5) DeLong MR, Wichmann T: Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 64: 20-24, 2007.
- 6) DeLong MR: Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13: 281-285, 1990.
- 7) Shimoda M, Hosoda Y, Kato S, Kaneto D, Takahashi K, Yen S-H, Ohama E: Pallidonigroluysian atrophy: Clinicopathological and immunohistochemical studies. *Neuropathology* 16: 21-28, 1996.
- 8) Hasegawa K, Ryou M, Kowa H, Yagishita S: A clinicopathologic examination of pallidonigroluysian atrophy. *Neuropathology* 17: 134-139, 1997.
- 9) Ahmed Z, Josephs KA, Gonzalez J, DelleDonne A, Dickson DW: Clinical and neuropathologic features of progressive supranuclear palsy with severe pallido-nigro-luysial degeneration and axonal dystrophy. *Brain* 131: 460-472, 2008.

- 10) Wong JC, Armstrong MJ, Lang AE, Hazrati LN: Clinicopathological review of pallidonigroluysian atrophy. *Mov Disord* 28: 274-281, 2013.
- 11) Yokoyama Y, Toyoshima Y, Shiga A, Tada M, Kitamura H, Hasegawa K, Onodera O, Ikeuchi T, Someya T, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H: Pathological and Clinical Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy: With Special Reference to Astrocytic Tau Pathology. *Brain Pathol* 26: 155-166, 2016.
- 12) Hayashi K, Mochizuki Y, Takeuchi R, Shimizu T, Nagao M, Watabe K, Arai N, Oyanagi K, Onodera O, Hayashi M, Takahashi H, Kakita A, Isozaki E: Clinicopathological characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis resulting in a totally locked-in state (communication Stage V). *Acta Neuropathol Commun* 4: 107, 2016.
- 13) Gray F, De Baecque C, Serdaru M, Escourolle R: Pallido-luysio-nigral atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Suppl* 7: 348-351, 1981.
- 14) Gray F, Eizenbaum JF, Gherardi R, Degos JD, Poirier J: Luysio-pallido-nigral atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 66: 78-82, 1985.
- 15) Hasegawa K, Kowa H, Yagishita S: Extrapyramidal system involvement in motor neuron disease. *J Neurol Sci* 108: 137-148, 1992.
- 16) Bergmann M, Kuchelmeister K, Migheli A, Schiffer D, Gullotta F: Motor neuron disease with pallido-luysio-nigral atrophy. *Acta Neuropathol* 86: 105-108, 1993.
- 17) Kato S, Oda M, Murahashi M, Suda N: Motor neuron disease with involvement of the pallido-luysio-nigral system and mesencephalic tegmentum. *Clin Neuropathol* 14: 241-244, 1995.
- 18) Hashimoto T, Matsubara S, Mochizuki Y, Tsuji S, Mizutani T, Oyanagi K: Forme fruste or incipient form of widespread-type amyotrophic lateral sclerosis, or motor neuron disease with pallido-nigro-luysian atrophy? An autopsy case report. *Neuropathology* 28: 309-316, 2008.
- 19) Miki Y, Mori F, Nunomura J, Ookawa K, Yajima N, Yagihashi S, Wakabayashi K: Sporadic amyotrophic lateral sclerosis with pallido-nigro-luysian degeneration: a TDP-43 immunohistochemical study. *Neuropathology* 30: 149-153, 2010.
- 20) Uchino A, Ogino M, Takahashi-Fujigasaki J, Oonuma S, Kanazawa N, Kajita S, Ichinoe M, Hasegawa M, Nishiyama K, Murayama S:

- Pathological and immunoblot analysis of phosphorylated TDP-43 in sporadic amyotrophic lateral sclerosis with pallido-nigro-luysian degeneration. *Neuropathology* 38: 171-178, 2018.
- 21) Baloh RH: TDP-43: the relationship between protein aggregation and neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration. *Febs j* 278: 3539-3549, 2011.
  - 22) Halliday G, Bigio EH, Cairns NJ, Neumann M, Mackenzie IR, Mann DM: Mechanisms of disease in frontotemporal lobar degeneration: gain of function versus loss of function effects. *Acta Neuropathol* 124: 373-382, 2012.
  - 23) Zhang YJ, Xu YF, Cook C, Gendron TF, Roettges P, Link CD, Lin WL, Tong J, Castanedes-Casey M, Ash P, Gass J, Rangachari V, Buratti E, Baralle F, Golde TE, Dickson DW, Petrucelli L: Aberrant cleavage of TDP-43 enhances aggregation and cellular toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 7607-7612, 2009.
  - 24) Braak H, Brettschneider J, Ludolph AC, Lee VM, Trojanowski JQ, Del Tredici K: Amyotrophic lateral sclerosis-a model of corticofugal axonal spread. *Nat Rev Neurol* 9: 708-714, 2013.
  - 25) Benabid AL, Benazzouz A, Limousin P, Koudsie A, Krack P, Piau B, Pollak P: Dyskinesias and the subthalamic nucleus. *Ann Neurol* 47: S189-192, 2000.
  - 26) Sudo S, Fukutani Y, Matsubara R, Sasaki K, Shiozawa M, Wada Y, Naiki H, Isaki K: Motor neuron disease with dementia combined with degeneration of striatonigral and pallidoluysian systems. *Acta Neuropathol* 103: 521-525, 2002.



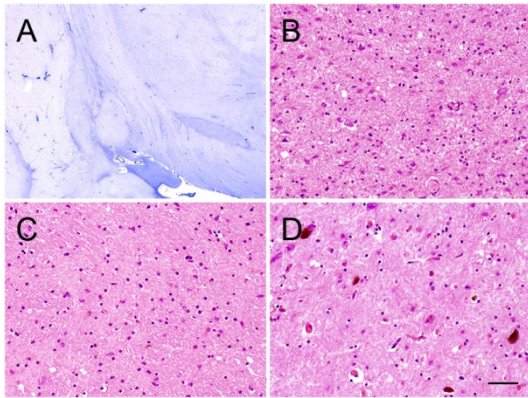


図1 PNL系の組織像

ALS with PNLD では、視床下核、淡蒼球は萎縮しており、線維性グリオシスを伴っている (A)。強拡大では、視床下核 (B)、淡蒼球 (C)、黒質 (D) に中等度～高度の神経細胞脱落、グリオシスが認められる。(症例 1) (A) Holzer 染色, (B-D) hematoxylin and eosin 染色. Bar = 4 mm (A), 50  $\mu$ m (B-D).

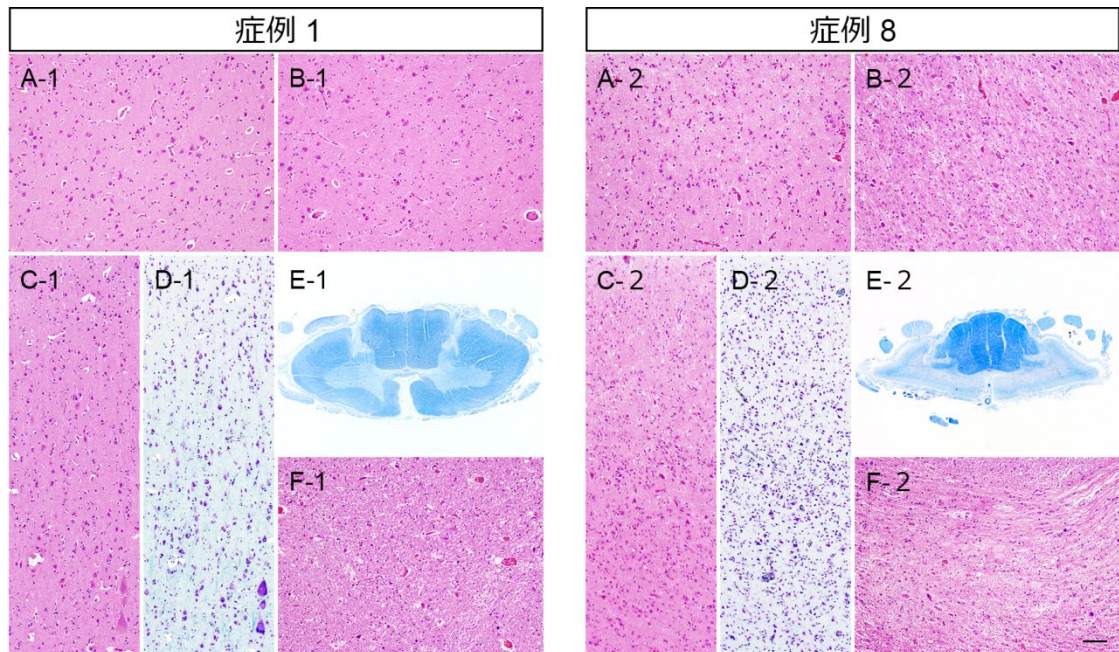


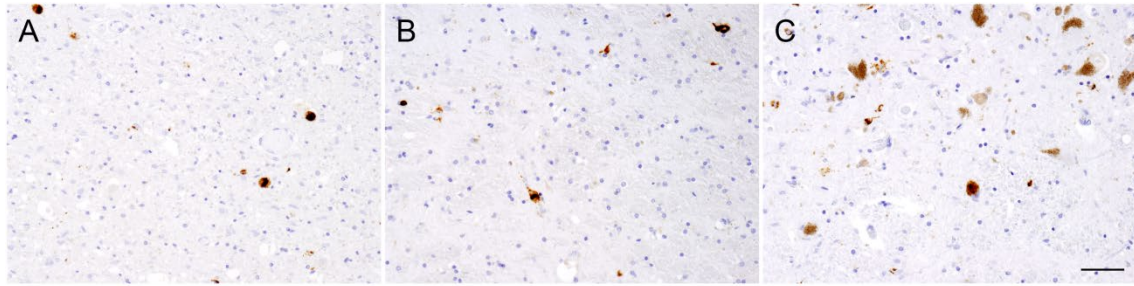
図 2 非 PNL 系の組織像

代表的な ALS with PNLD 2 症例（症例 1，症例 8）の組織像を示す．症例 1 では側頭葉皮質（A-1）や視床（B-1）に変性所見は認められないが，症例 8 では側頭葉皮質（A-2）や視床（B-2）に軽度～中等度の神経細胞脱落が認められる．症例 1 では運動野皮質の神経細胞脱落は軽度で（C-1，D-1），脊髓に明らかな皮質脊髓路変性は認められない（E-1）．症例 8 では運動野皮質の神経細胞脱落（C-2，D-2），皮質脊髓路変性（E-2）は高度である．脊髓前角の神経細胞脱落は中等度～高度である（症例 1：F-1，症例 8：F-2）．（A-C，F）hematoxylin and eosin 染色，（D，E）Küller-Barrera 染色．Bar = 80  $\mu$ m（A，B，F），100  $\mu$ m（C，D），1 mm（E）．

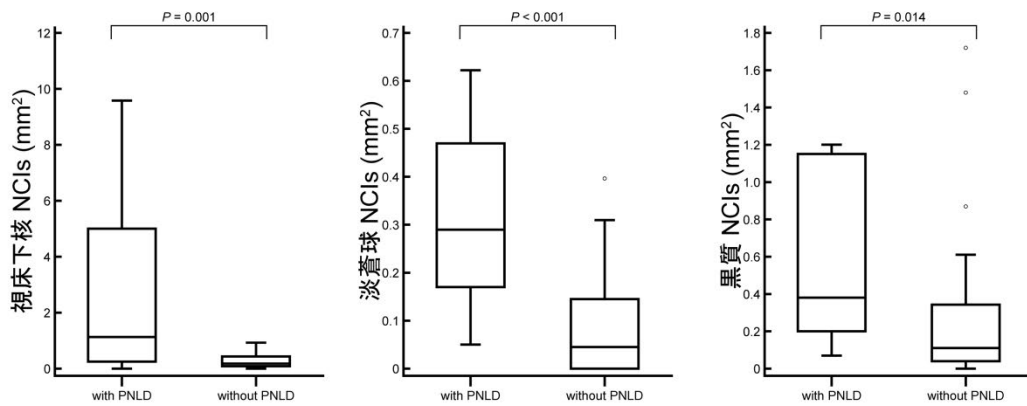


図 3 神経細胞脱落の分布によるクラスター解析

ALS with PNL 11 例は、神経細胞脱落の分布によるクラスター解析の結果、限局型（5 例）と広範型（6 例）の 2 群に分類された（上段）。中枢神経系の各解剖学的領域における神経細胞脱落の程度を 4 段階評価で表した（下段）。限局型では、神経細胞脱落が PNL 系、運動神経系、脳幹網様体にはほぼ限局しているが、広範型ではこれらの領域に加えて大脳皮質や大脳基底核など広範な領域に神経細胞脱落が認められた。



D



E

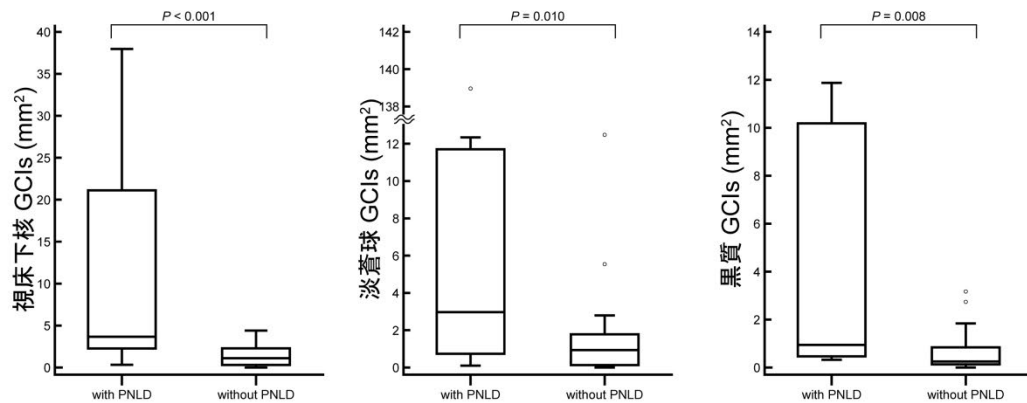


図4 PNL系のTDP-43病理

ALS with PNLD では視床下核 (A), 淡蒼球 (B), 黒質 (C) に pTDP-43 陽性の神経細胞細胞質内封入体 (neuronal cytoplasmic inclusions: NCIs) やグリア細胞質内封入体 (glial cytoplasmic inclusions: GCIs) が認められた. (症例 1, 抗 pTDP-43 抗体), Bar = 50 mm. ALS with PNLD 11 例と ALS without PNLD 30 例の PNL 系各領域における単位面積当たりの pTDP-43 陽性構造物の数を示

した箱ひげ図 (D : NCI, E : GCI). PNL 系における pTDP-43 陽性構造物の数は, 3 領域すべてにおいて ALS with PNLD の方が有意に多かった. 箱の下端と上端は第一四分位数と第三四分位数, 箱中の水平線は中央値, 箱より上下に位置する水平線はそれぞれ最大値, 最小値を示す. *P*値は Mann-Whitney U 検定を用いた.

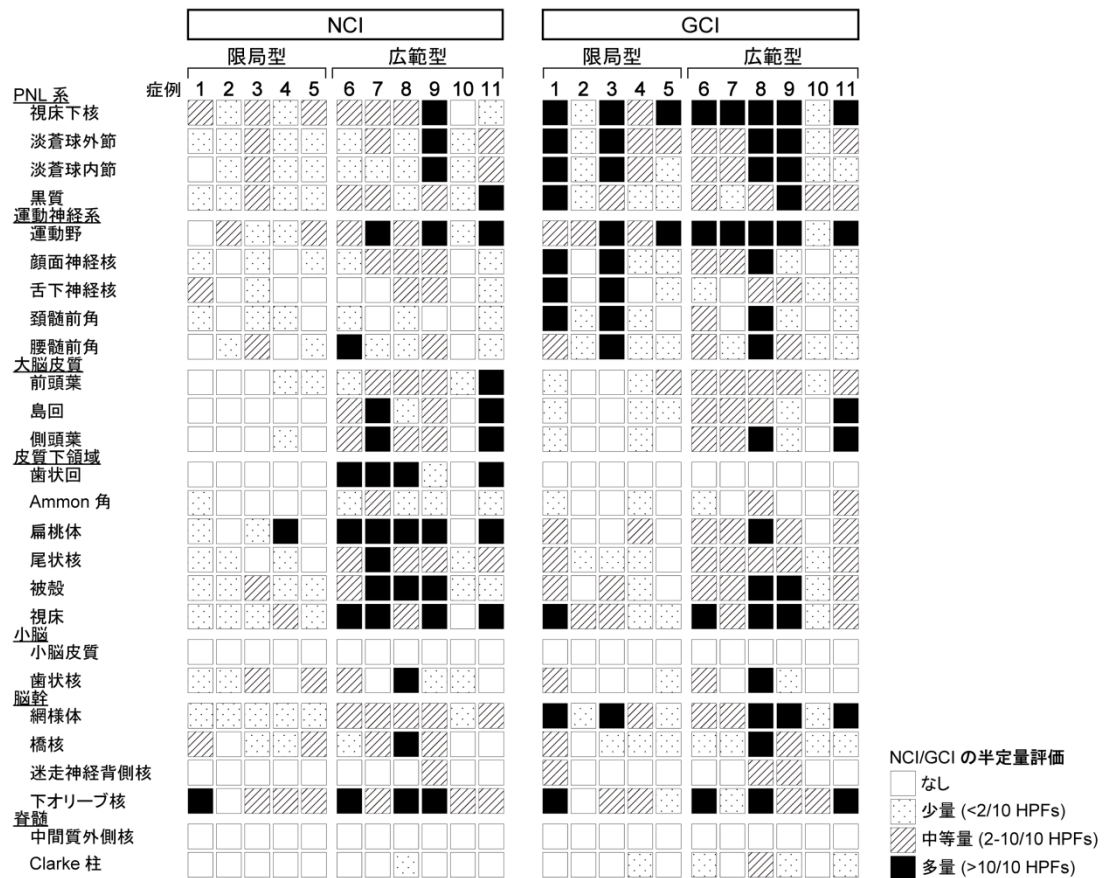


図5 pTDP-43 陽性構造物の分布と程度

ALS with PNLD 11 例について、中枢神経系の各解剖学的領域における NCIs, GCIs の出現量を半定量的に 4 段階評価で表した。限局型よりも広範型の方が皮質下諸核や脳幹における pTDP-43 陽性構造物の出現量が多い傾向があった。限局型では運動野を除く大脳皮質や海馬における pTDP-43 陽性構造物が少ないのに対し、広範型の大部分ではこれらの領域にも pTDP-43 陽性構造物が中等量以上認められた。

表 1 ALS with PNLD 11 例の臨床像

症例	性	年齢(歳)		罹病期間 (月)	症状						人工 呼吸器	
		発症	死亡時		四肢	球	UMN	EPS	認知症	TLS		
1	男	57	57	7	-	+	+	+	*	-	-	-
2	女	51	67	180	+	+	+	+	*	-	-	-
3	女	46	48	33	+	+	-	-	-	-	-	+
4	男	43	59	198	+	+	-	-	-	-	-	+
5	女	46	58	156	+	+	+	-	-	-	-	+
6	男	73	80	78	+	+	+	-	-	-	+	+
7	女	50	63	149	+	+	+	-	-	-	+	+
8	男	55	60	64	+	+	+	-	-	-	-	+
9	男	73	81	94	+	NA	-	-	-	-	-	+
10	男	54	67	160	+	+	+	-	-	-	-	+
11	男	54	64	117	+	NA	+	-	-	+	-	+

ALS = amyotrophic lateral sclerosis, PNLD = pallido-nigro-luysian degeneration, UMN = upper motor neuron signs, EPS = extrapyramidal signs, TLS = totally locked-in state, NA = not available.

\*初発症状

表 2 ALS with PNLD (限局型, 広範型) と ALS without PNLD の臨床像の比較

	ALS with PNLD		ALS without PNLD
	限局型 (n=5)	広範型 (n=6)	(n=86)
性別 (男 : 女)	2 : 3	5 : 1	57 : 29
発症年齢 <sup>1)</sup> (歳)	48.6 ± 5.5*	59.8 ± 10.5	64.9 ± 9.9*
死亡時年齢 <sup>1)</sup> (歳)	57.8 ± 6.8**	69.2 ± 9.1	68.6 ± 9.3**
罹病期間 <sup>1)</sup> (月)	114.8 ± 88.3	110.3 ± 38.6***	42.5 ± 38.0***
人工呼吸器装着	3 例(60%)	6 例(100%)	17 例(19.8%)

ALS = amyotrophic lateral sclerosis, PNLD = pallido-nigro-luysian degeneration.

<sup>1)</sup> 平均値 ± 標準偏差, \* $P < 0.01$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  (Kruskal-Wallis test with post-hoc Steel Dwass test).