

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	伊藤 絢子
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 865 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	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
論文審査委員	主査 教授 池内 健 副査 准教授 岡本 浩一郎 副査 教授 柿田 明美

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、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る。病理学的には TAR DNA-binding protein of 43kDa (TDP-43) 陽性の神経細胞細胞質内封入 ((neuronal cytoplasmic inclusions: NCIs) やグリア細胞質内封入体 (glial cytoplasmic inclusions: GCIs) の出現を特徴とする。また、淡蒼球、黒質、視床下核は脳皮質と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) 系と呼ばれている。ALS において PNL 系は障害されにくい部位であるが、PNL 系に変性を生じる ALS (ALS with PNL degeneration: ALS with PNLD) が稀ながら存在することが報告されている。しかし、ALS with PNLD について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多系統変性を来たす過程で PNL 系が非選択的に障害される症例の相違は明らかでない。本研究では ALS with PNLD の臨床病理像を解析し、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検討した。

【方法】

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 97 例を対象とした。その中から、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を ALS with PNLD と定義し、これらの症例を抽出した。対象とした 97 症例において、ホルマリン固定、パラフィン包埋ブロックを用いて PNL 系の各領域における神経細胞脱落の有無を判定した。ALS with PNLD 症例については、PNL 系以外の様々な解剖学的領域についても神経細胞脱落の有無を評価し、クラスター解析を行った。ALS with PNLD 症例について、抗リン酸化 TDP-43 抗体 (phosphorylated TDP-43: pTDP-43) による免疫組織化学を行い、中枢神経系における pTDP-43 陽性構造物の出現分布を解析した。ALS with PNLD と PNL 系に変性を伴わない ALS (ALS without PNLD) の中から無作為に抽出した 30 症例について、PNL 系における pTDP-43 陽性構造物の出現量を比較した。

【結果】

孤発性 ALS-TDP 症例 97 例の中で、ALS with PNLD は 11 例 (11.3%) であった。クラスター解析

の結果、ALS with PNLD は変性分布から二群（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んでいた。一方，限局型は運動神経系と PNL 系に変性がほぼ限局していた。限局型の中には運動野皮質や皮質脊髄路などの上位運動神経系の変性が PNL 系の変性よりも軽い症例，PNL 系の中でも視床下核の変性がより強い症例が含まれていた。臨床的には，ALS without PNLD と比較して発症年齢，死亡時年齢が有意に低く，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も存在した。限局型，広範型ともに PNL 系に pTDP-43 陽性構造物が認められ，その出現量は NCIs, GCIs とともに ALS without PNLD と比較して有意に多かった。限局型と広範型では，PNL 系における pTDP-43 陽性構造物の出現量に有意差は認められなかった。広範型の多くの症例では，大脳皮質，皮質下諸核，海馬，脳幹などにも pTDP-43 陽性構造物が中等量以上出現していた。一方，限局型では運動野を除く大脳皮質，海馬における pTDP-43 陽性構造物の出現量が少なく，海馬歯状回顆粒細胞に pTDP-43 陽性構造物が出現していた症例はなかった。

【考察】

ALS with PNLD では ALS without PNLD と比較して PNL 系における pTDP-43 陽性構造物の数が有意に多く，PNL 系の変性には 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。ALS with PNLD は変性分布から二群（限局型，広範型）に分類された。広範型は pTDP-43 陽性構造物が中枢神経系に広く出現し，様々な領域が非選択的に変性する過程で PNL 系にも変性が及んだ可能性があると考えられた。広範型における pTDP-43 陽性構造物の分布は，Brettschneider らの stage 4，Nishihira らの type2 に相当していた。一方，限局型は変性が運動神経系と PNL 系にほぼ限局しており，PNL 系が選択的に障害されたことが示唆された。通常の ALS と比較して発症年齢や臨床症状に違いがあり，特殊な ALS の一群であると考えられた。pTDP-43 陽性構造物の分布は Brettschneider らの staging や Nishihira らの type 分類に当てはまらず，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 pTDP-43 病理が伝播した可能性があると考えられた。

【結論】

孤発性 ALS の中で ALS with PNLD の頻度は 11.3% であり，さらに ALS with PNLD は限局型と広範型の二群に分類されることが示された。限局型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 病理に関しては，通常の ALS における伝播経路とは異なる経路に沿って PNL 系に広がった可能性が示唆された。ALS with PNL の中でも特に限局型は特殊な 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と考えられる。

審査結果の要旨

筋萎縮性側索硬化症 (ALS: amyotrophic lateral sclerosis) は運動神経細胞を中心に神経変性が生じる疾患であり，神経病理学的には TDP-43 (TAR DNA-binding protein of 43 kDa) 陽性の神経細胞細胞質封入体やグリア細胞質内封入体の出現を特徴とする。本研究では孤発性 ALS-TDP-43 と診断された連続剖検例 97 例を対象に，淡蒼球，黒質，視床下核の 3 領域すべてに神経細胞脱落を認める症例を

ALS-PNLD (pallido-nigro-luysian degeneration)と定義し、その定義を満たす11例について臨床病理学的な解析を行った。ALS-PNLDは神経変性の分布から限局型と広範型に分類された。限局型ALS-PNLDは発症年齢が若く、錐体外路症状で発症した例や上位運動神経症状が乏しい症例が存在した。広範型ALS-PNLDでは大脳皮質、海馬、脳幹にもTDP-43陽性構造物が出現していたが、限局型ALS-PNLDでは大脳皮質や海馬におけるTDP-43蓄積は寡少であった。限局型ALS-PNLDは、従来提唱されているALSの進展形式には当てはまらない病変分布を呈する特殊なALSの一群であることが示唆された。

本研究は、ALSの中に限局型ALS-PNLDというサブグループが存在することを系統的に明らかにし、その臨床病理学的な特徴を抽出した点で、学位論文としての価値を認める。