

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 陸 雄 一

論 文 題 目

### Lower Motor Neuron Involvement in TAR DNA-Binding Protein of 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis

(TDP-43に関連した前頭側頭葉変性症と筋萎縮性側索硬化症における下位運動ニューロン病変)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査

委 員

尾崎 志之



名古屋大学教授

委 員

葛谷 雅文



名古屋大学教授

委 員

中村 栄男



名古屋大学教授

指導教授

相取 江元



## 論文審査の結果の要旨

前頭側頭葉変性症 (FTLD) および筋萎縮性側索硬化症 (ALS) においては、いずれも多様な病態関連蛋白が知られ、中でも TDP-43 の神経細胞内凝集を認めるものが最も主要なコンポーネントである。このことから、TDP-43 に関連した FTLD と ALS が病理学的に連続した疾患スペクトラムであるかが議論されてきた。しかし、ALS を特徴付ける脊髄下位運動ニューロン病変に関する知見が FTLD では報告されておらず、両者の病態連続性は不明である。本研究では病理学的に確定診断された孤発性 FTLD 53 例について、FTLD without ALS、FTLD-ALS (FTLD を発症後、ALS を合併)、ALS-FTLD (ALS を発症後、FTLD を合併) の 3 群に分け、自然歴、脊髄下位運動ニューロンの病理学的変化を分析した。

本研究の新知見は以下のとおりである。

3 群いずれにおいても高頻度に ALS と同様の脊髄下位運動ニューロン病変を認め、その程度は FTLD without ALS、FTLD-ALS、ALS-FTLD となるにつれ高度となる相関があった。また FTLD は TDP-43 病理の形態から type A-C に分類されるが、すべての type で下位運動ニューロン病変を認めた。これらより、FTLD と ALS との病態連続性が示唆された。その意義を以下に示す。

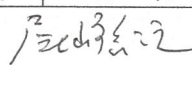

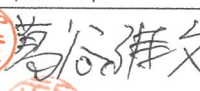

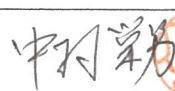

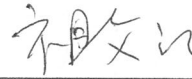

1. FTLD の臨床表現型と下位運動ニューロン病変には相関がなく、むしろ FTLD の様々な臨床症状を呈する患者で共通して見られた。FTLD 或いは ALS の発症を規定する要因はまだ不明である。ただし今回のコホートには緩徐で長期の経過でありながら下位運動ニューロン病変を認めなかった超高齢の症例が含まれており、下位運動ニューロン病変の進行速度が ALS 症候の発現を規定している可能性がある。

2. 他の神経変性疾患において下位運動ニューロン病変が出現するかどうかはまだ知見がなく、今後検討すべき課題である。

3. 患者において TDP-43 はセリン基でリン酸化され、断片化され、核外へ移行する。今回、FTLD 患者の下位運動ニューロンでこの変化を確認した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	陸 雄 一
試験担当者		主査	     	
		指導教授	 	

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. FTLDの臨床表現型と下位運動ニューロン病変は相関するか
2. 他の変性疾患でも下位運動ニューロン病変を来たしうるか
3. 患者においてTDP-43の遺伝子、構造的な変化はどうなっているか

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、神経内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。