

主論文の要約

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

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻  
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

(指導：祖父江 元 教授)

陸 雄一

## 【緒言】

TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) は前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTLD) と筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) において最も主要な病原タンパクとされる。すなわち、異常凝集リン酸化された TDP-43 が、FTLD 患者の脳ニューロンや ALS 患者の運動ニューロンに蓄積することが報告されている。このことから、FTLD と ALS は病理学的には連続した疾患である可能性が議論されてきた。しかしながら、下位運動ニューロンにおける FTLD と ALS の病理学的連続性は不明である。今回我々は、FTLD と ALS の下位運動ニューロンの病理学的変化を比較することによって、両疾患が連続した疾患群であるかどうかを検討した。

## 【方法】

名古屋大学神経内科または愛知医科大学加齢医科学研究所において、1988 年から 2012 年にかけて病理学的に確定した TDP-43 関連の孤発性 ALS、FTLD 連続剖検例 269 例を対象とした。そのうち、臨床経過中に FTLD の症候を呈した 43 例を抽出し、臨床情報に基づいて FTLD without ALS (経過中 FTLD 症候のみを呈した群)、FTLD-ALS (FTLD で発症し、後に ALS を合併した群)、ALS-FTLD (ALS で発症し、後に FTLD を合併した群) の 3 群に分けた。それぞれの群について、臨床的解析および下位運動ニューロンの病理学的変化を比較した。神経細胞脱落については、Hematoxylin-eosin 染色で、TDP-43 の凝集についてはリン酸化 TDP43 抗体 (phosphorylated TDP-43, gout anti-rabbit, ser 409/410, Cosmobio) を用いた免疫組織化学を用いて、半定量的に評価した。また脳の TDP-43 病理について、国際的な統一基準 (McKenzie et al. 2011) に基づいて、type A (脳皮質表層の小型ニューロンに TDP-43 の凝集がみられ、TDP-43 凝集を伴った短い変性神経突起を伴う)、type B (脳皮質表層のニューロンにリング状の TDP-43 の凝集がみられ、変性神経突起は乏しい)、type C (脳皮質表層に TDP-43 凝集を伴った長い変性神経突起を呈する) に分類した。

## 【結果】

FTLD-TDP 43 例の患者で臨床情報を解析し、そのうち脊髄の得られた 29 例で病理学的検討を行った。

### ・臨床的解析

図 1 で示したように、平均生存期間は FTLD without ALS 群 (n = 11) で 84.0 ヶ月、FTLD-ALS 群 (n = 9) で 58.2 ヶ月、ALS-FTLD 群 (n = 23) で 61.2 ヶ月と、ALS を臨床的に伴った群で有意に短かった (Log-rank test,  $p < 0.001$ )。発症年齢や性比には有意差はなかった。

FTLD と ALS の発症間隔は、それぞれ FTLD-ALS 群で 18 ヶ月、ALS-FTLD 群で 19 ヶ月であり、有意差はなかった。

### ・病理学的解析

図 2 で示したように、下位運動ニューロンの病理学的検討では、FTLD without ALS 群の 89%で TDP-43 の凝集を認め、FTLD-ALS, ALS-FTLD 群では 100%に TDP-43 の異常凝集を認めた。神経細胞脱落の程度は、ALS-FTLD で最も高度であり、FTLD-ALS 群がこれに次ぎ、FTLD without ALS 群では最も軽度であった (Spearman's rank order)。また、大脳の病理学的変化が type A と type C のものはすべて FTLD without ALS 群に、type B のものはすべて FTLD-ALS もしくは ALS-FTLD 群に分類された。図 3 は FTLD 患者における脊髄運動ニューロンの病変を示している。Type A (A-H), B (I-L), C (M-P)いずれにおいても、下位運動ニューロンには神経細胞脱落、TDP-43 の凝集、および Bunina 小体といった ALS に特徴的な所見がみられた。

### 【考察】

我々の研究は、TDP-43に関連した病理学的変化が FTLD without ALS, FTLD-ALS, ALS-FTLD いずれの群においても高率に認められ、それらは質的に ALS と同様のものであったことを示した。また、神経変性の程度は、FTLD without ALS で最も軽く、FTLD-ALS, ALS-FTLD となるにつれて高度となった。

FTLD without ALS 群では、下位運動ニューロン症候がないにもかかわらず、病理学的には軽度の変性所見を示していた。ある実験的モデルでは、脊髄前角ニューロンの 29%程度が脱落した時点で症状が出現すると報告されており、代償機転が存在した可能性がある。FTLD without ALS 患者で下位運動ニューロン障害が軽いのは、運動ニューロン障害の進行速度が遅いためなのか、晩期に変性が始まるからなのかについては、更なる検討が必要である。

FTLD-TDP は、TDP-43 病理の形態的特徴から、現在 type A-C に分類されており、これらのサブタイプはある程度、FTLD の臨床フェノタイプに対応するとされている。従来、運動ニューロン障害を呈するのは type B であるとされ、type A, C での運動ニューロンの検討は報告がほとんどなかった。我々の結果は、type A, B, C を問わず、FTLD-TDP が下位運動ニューロンに ALS と同様の病理学的変化を呈することを明らかにした。

上位運動ニューロンに関しては、FTLD without ALS 群の 66.7%, FTLD-ALS 群の 12.5%, ALS-FTLD 群の 16.5% (type A の 50% of type A, type B の 15%, type C の 100%)に錐体路変性を認めた。FTLD without ALS 群で錐体路変性が強い理由としては、この群では大脳皮質の変性が他の群よりも高度である点が挙げられる。錐体路は一次運動皮質のみではなく、連合運動野や頭頂葉などの広い範囲から線維を受けており、錐体路の変性は一次運動野以外の広範な皮質障害を反映している可能性がある。

### 【結論】

FTLD 患者の下位運動ニューロンは、高率に ALS と同様の病理学的変化を呈する。

このことは、FTLD と ALS が病理学的には連続した疾患であることを下位運動ニューロンのレベルにおいて示唆する。また、下位運動ニューロン病変の強さは、FTLD 患者の生命予後に関連する。