

## 綜 説

## 異常 TDP-43蓄積と神経細胞死： 筋萎縮性側索硬化症(ALS)と 前頭側頭葉変性症(FTLD)における観察と考察

小柳清光<sup>1)\*</sup> 橋本智代<sup>1)2)</sup>

- 1) 信州大学医学部神経難病学講座(キッセイ薬品寄附講座)分子病理(神経病理)学部門  
2) 東京ガス(株)安全健康・福利室

### TDP-43, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Lobar Degeneration

Kiyomitsu OYANAGI<sup>1)</sup> and Tomoyo HASHIMOTO<sup>1)2)</sup>

- 1) *Division of Neuropathology, Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine*  
2) *Department of Safety and Health, Tokyo Gas Co. Ltd.*

**Key words:** ALS, amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal lobar degeneration, FTLD, TDP-43  
筋萎縮性側索硬化症, 前頭側頭葉変性症

## I はじめに

TDP-43 (TAR (trans activation responsive region)-DNA-binding protein of 43 kDa) は筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) と前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTLD) の中枢神経系に異常に蓄積する蛋白として発見された<sup>1)2)</sup>。TDP-43は ALS と FTLD の神経細胞脱落部位にほぼ一致して出現し、その遺伝子異常が家族性 ALS や孤発性 ALS の一部で発見された<sup>3)4)</sup> ために、「TDP-43の異常蓄積は一義的(primary)であり、神経細胞障害性を有する発症原因蛋白である」と考えられるに至った。しかし「異常 TDP-43蓄積すなわち封入体形成が、それを抱えこんだ全ての細胞に死をもたらすのか」、についてはヒト神経変性疾患の神経病理学的解析からも実験的所見からも議論が分かれている。

本稿では ALS と FTLD の神経病理学的所見を概観しつつ、異常 TDP-43蓄積と神経細胞死との関連を論じることとする。

## II TDP-43 異常蓄積の発見

ALS は成人発症の随意筋麻痺と、神経病理学的には脊髄運動ニューロン脱落と側索(皮質脊髄路)変性を示す疾患としてシャルコーにより確立された<sup>5)</sup>。現在に至る神経病理学的検索で、シャルコーによって報告されたと同質あるいは類似する孤発性患者は現在「古典型(孤発性)ALS」または単に「ALS」と診断され、「シャルコー病」と呼ぶ医学者もいる。その中核病変は上位運動ニューロンの変性/脱落、皮質脊髄路有髄線維の脱落、脳幹と脊髄下位運動ニューロンの変性/脱落(図1)、および動眼神経核やオヌフ核<sup>6)</sup>等の保存傾向である。

一方、古典型 ALS の徴候や神経病理学的所見に加え、認知機能障害を示す症例群(認知症を伴う ALS: ALS-D)、大脳や脳幹の広範病変を伴う症例群(多系統病変型 ALS)などの亜型/近縁疾患が見出され報告されてきた。

古典型 ALS や ALS-D、多系統病変型 ALS の下位運動ニューロンなどにはヘマトキシリン-エオジン(H-E)染色などで糸状(skein-like inclusion)および球状(round inclusion)の封入体が認められていたが、これらがユビキチン免疫染色陽性であることが見出され(ユビキチン化封入体)(図2)<sup>7)</sup>、古典型 ALS

\* 別刷請求先: 小柳 清光 〒390-8621  
松本市旭3-1-1 信州大学医学部神経難病学講座  
分子病理(神経病理)学部門  
k123ysm@shinshu-u.ac.jp

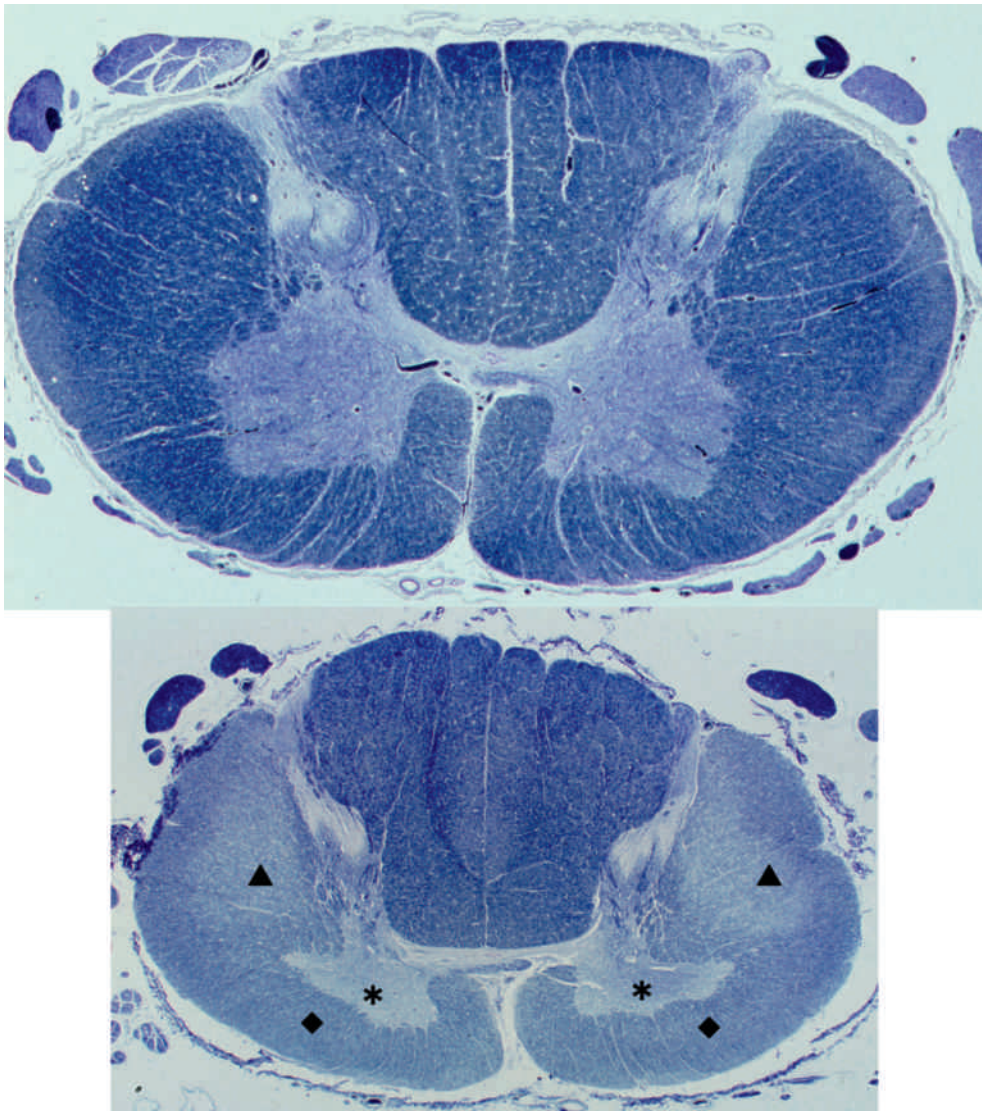


図1 正常(上)と ALS(下)の頸髄  
ALS では前角 (\*) の萎縮, 側索 (▲), 前側索 (◆) の変性などが認められる。KB 染色。

では100%の症例に発現することも報告された<sup>8)</sup>。また前頭側頭葉変性症 (FTLD: frontotemporal lobar degeneration) 患者の一群では, 海馬歯状回顆粒細胞や前頭葉皮質神経細胞にタウ陰性, シヌクレイン陰性のユビキチン化封入体が存在することが知られていた (FTLD-U: ubiquitin 化封入体を有する FTLD)<sup>9)</sup>。

ALS や ALS-D, 多系統病変型 ALS や FTLD-U では, これらのユビキチン化封入体は病理診断の根拠の一つであったが, その本体は20年間余り不明であった。2006年秋, 「これらのユビキチン化封入体の主構成成分は TDP-43 であり, これが神経細胞障害性を有する発症要因である」と報告され, 古典型 ALS などの運動ニューロン病と FTLD-U とは一連の疾患であ

るとの指摘がなされるに至った<sup>1)2)</sup>。

### III TDP-43 の機能と局在

TDP-43 はヒトエイズウイルス (HIV-1) 遺伝子の末端反復配列 (long terminal repeat: LTR) 内にある RNA 調節配列要素 TAR (trans activation responsive region) に結合する因子として同定されたという<sup>10)</sup>。分子量は43kDa, N 末領域には RNA 認識モチーフと核移行シグナルを有し, C 末領域にはグリシンに富む領域 (リッチドメイン) があるという (図3)。TDP-43 は核と細胞質を行き来している蛋白であると言われており, 核内では DNA を核マトリックスや核膜に固定し転写不活性にする働きもあるとい

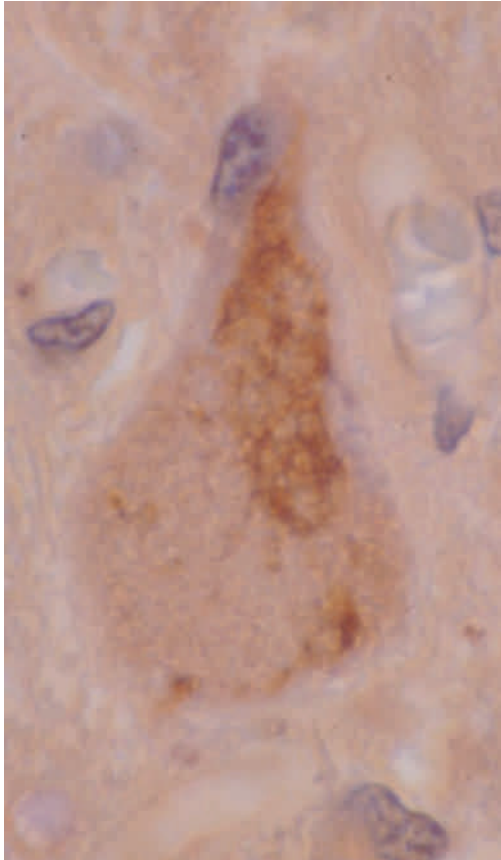


図2 ALS 脊髄前角細胞のユビキチン化封入体 (ユビキチン免疫染色)

う。

TDP-43はC末側で他の RNA 結合蛋白などと結合し、様々な遺伝子のスプライシング調節に関与すると言われている。TDP-43は、CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: 嚢胞性線維症と先天性両側精管欠損症の原因遺伝子)<sup>11)</sup>、アポリポ蛋白質 A-II<sup>12)</sup>、CDK (cyclin dependent kinase) 6<sup>13)</sup>、SMN (survival motor neuron) 2 (脊髄性筋萎縮症 (SMA) 原因遺伝子)<sup>14)</sup>などの pre-mRNA スプライシング調節に関与し、またスプライシング促進因子である SC35の結合部位に TDP-43が競合的に結合してスプライシングを阻害する<sup>15)</sup>という。TDP-43は、NFL (68kD ニューロフィラメント軽鎖)<sup>16)</sup>や HDAC (histone deacetylase) 6<sup>17)</sup>遺伝子の mRNA と結合して、核から細胞質への移送に関わるという。RNA 顆粒/ストレス顆粒にも局在するという<sup>18)</sup>。これら以外にも多くの分子が TDP-43の制御下にあり、TDP-43機能の破綻は様々な影響を細胞に及ぼすと考えられている。

#### IV 核からの TDP-43 消失と異常 TDP-43 蓄積の病原性

TDP-43は通常核内に局在するが、ALS や FTLD

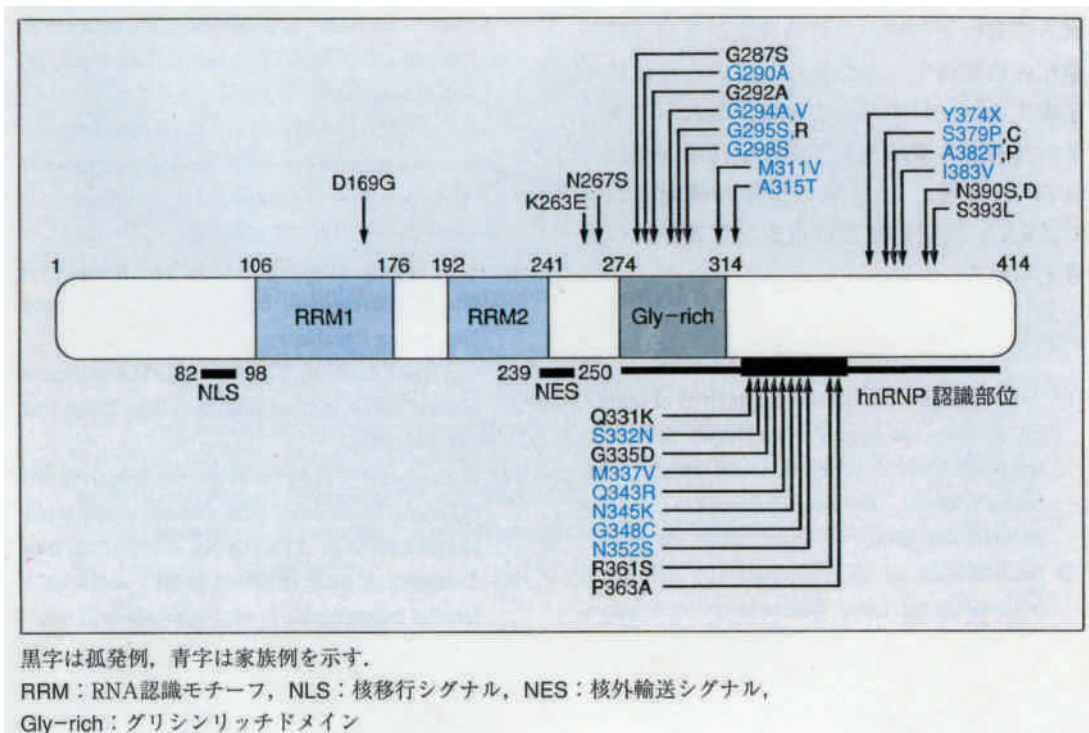


図3 TDP-43の分子構造 (新潟大学石原らによる。最新医学65巻1651ページから許可引用)

などの病的状態では運動ニューロンや大脳皮質ニューロンの細胞質や核内に封入体を形成し、正常の核内分布が消失する。これにより TDP-43の位置異常が生じ、上記した機能が障害されると言われている (図4)。Sumi ら<sup>19)</sup>は古典型 ALS と SOD1 遺伝子改変マウスの脊髄前角細胞の観察から、封入体の形成そのものよりも、前角細胞の核から TDP-43が消失することと疾患進行の速さが関連していると報告した。また ALS 長期経過例の下位運動ニューロンでは、通常の経過を示す ALS より TDP-43封入体が少ないという<sup>20)</sup>。

異常 TDP-43の C 末は過剰にリン酸化されていると報告され、リン酸化された C 末断片が凝集して封入体を形成し<sup>21)</sup>、それが毒性を有するという考えがある。このため、「なぜ、どのようにして TDP-43の C 末が切り出される (truncation) のか」についての追求がなされている。TDP-43封入体形成機序については「まず核への移行障害が生じて細胞質に溜まり始め、プロテアソームでの分解が不十分なためミスフォールド状態の TDP-43が蓄積し始める。これにより正常な TDP-43が呼び込まれミスフォールド化し雪だるま式に凝集体が形成されて、正常 TDP-43が枯渇する (ミスフォールド仮説)」と考える研究者もいる。ALS と FTLD で発見された TDP-43遺伝子異常は C 末側に集中している。これは封入体形成と関連している可能性がある。しかし TDP-43の「リン酸化」は、リン酸化することによって封入体を形成し病原性を獲得するのか、リン酸化は細胞生存の為に受けた二次的な修飾なのか、リン酸化の病的意義は明確でない。

## V 実験的研究から明らかにされた TDP-43 の性質

野生型 TDP-43改変マウスが麻痺と運動ニューロン変性を起こすことが報告された<sup>22)</sup>。一方、変異型 TDP-43遺伝子改変マウスでは TDP-43の局在には変化が無かったにも関わらず麻痺などの症状が生じ、運動ニューロンに変性が認められたという<sup>23)</sup>。また野生型 TDP-43遺伝子改変ラットでは所見が無かったが、変異型 TDP-43遺伝子改変ラットでは運動障害と前角細胞変性が生じたという<sup>24)</sup>。マウスの坐骨神経切断3日後から14日後まで、TDP-43は核内で減少して細胞質で増え、28日後正常状態に復帰した、という<sup>25)</sup>。つまり TDP-43の核-細胞質間の移動は二次性の細胞反応としても起きうる事象のようであり、TDP-43遺伝子改変動物から得られた所見はヒトの ALS や FTLD の病態を完全には説明し得ていない。

## VI 異常 TDP-43蓄積の免疫染色所見

正常状態の TDP-43は概ねリン酸化されておらず、核に存在する (図4A)。これを見るにはリン酸化「非」依存性の抗 TDP-43抗体による免疫染色を行う必要がある。一方、封入体はリン酸化された C 末部分の集合体であり<sup>21)</sup>、抗リン酸化 TDP-43抗体を用いた免疫染色では明瞭に観察される。その所見から神経細胞細胞質封入体 (neuronal cytoplasmic inclusion : NCI) (図4B)、変性神経突起 (dystrophic neurite : DN) (図4C)、神経細胞核内封入体 (neuronal intranuclear inclusion : NII) (図4D)、グリア封入体などを区別す

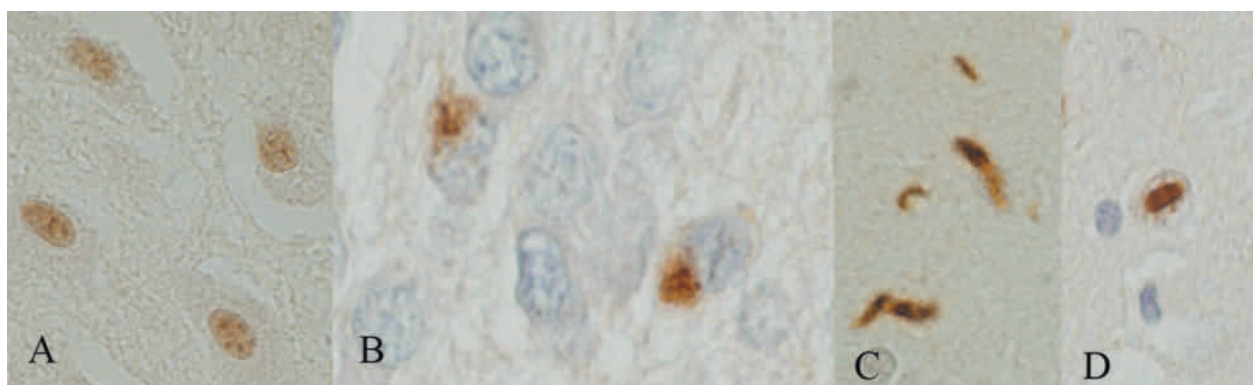


図4 TDP-43免疫染色所見

- A 正常海馬 (リン酸化「非」依存性 TDP-43免疫染色)
  - B FTLD 歯状回顆粒細胞の NCI (神経細胞細胞質封入体)
  - C FTLD 大脳皮質の DN (変性神経突起)
  - D FTLD 大脳皮質の NII (神経細胞核内封入体)
- (B-D:リン酸化 TDP-43免疫染色)

ることが出来る。封入体を形成した神経細胞では、核の正常な TDP-43 の局在 (図4A) は消失する (図4B, 4D)。Cairns ら<sup>26)</sup>は FTLD の側頭葉皮質において、DN が多い症例を type 1, NCI が多い症例を type 2, DN と NCI が共に見られ NII も共存する症例を type 3 と区別した。また秋山ら<sup>27)</sup>は、これらの type の差は TDP-43 のプロテインのバンドパターンで区別が可能であり、バンドパターンからは、type 3 は type 1 と type 2 の中間である、という。

## VII 古典型 ALS とその亜型/近縁病態の中核的な神経病理学的所見

### A 古典型 (孤発性) ALS

大脳運動野の萎縮と神経細胞脱落, 皮質脊髓路の有髄線維の脱落, 脳幹の顔面神経核・舌下神経核ニューロンの脱落, 脊髓前角と中間帯神経細胞の脱落, 一方, 動眼神経核・外転神経核・オヌフ核などは保存される傾向を示す。

脊髓運動ニューロンでは、まず前角の大型ニューロン (前角細胞) がクロマトリーシスを示しつつ萎縮し脱落する (図5)<sup>28)</sup>。続いて中間帯の神経細胞 (後角

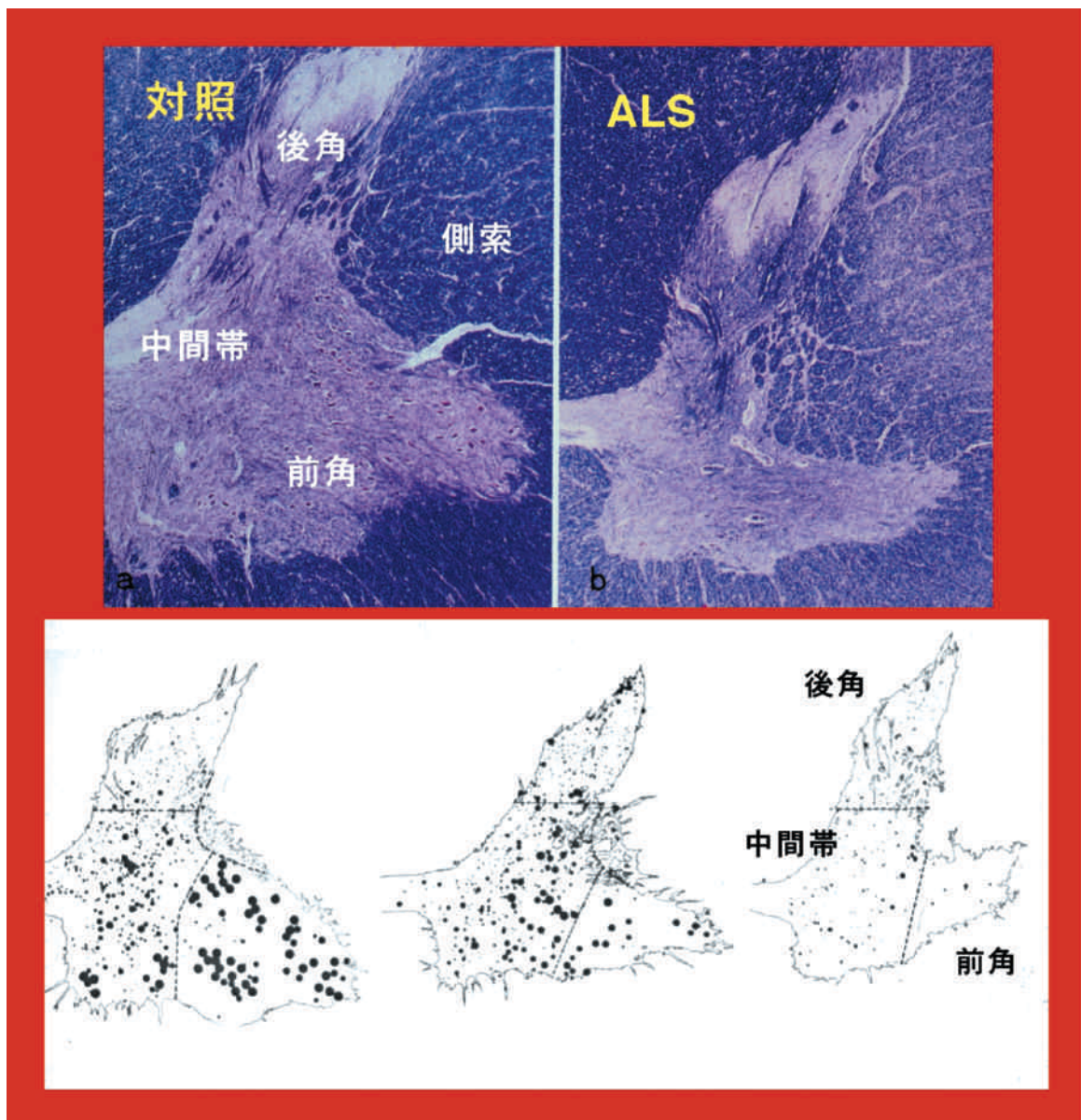


図5 ALS 脊髓ニューロンの脱落パターン  
文献28, 29などから許可引用。

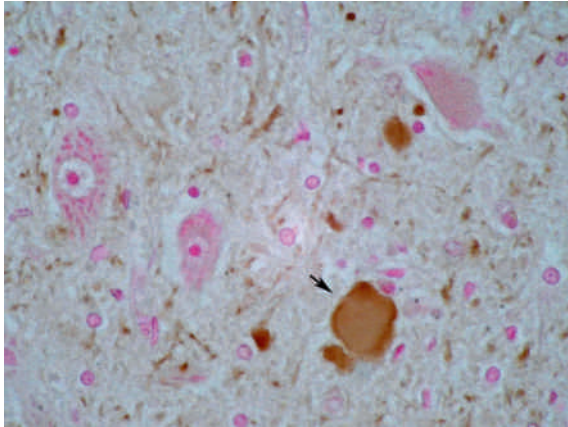


図6 ALS前角のスフェロイド (矢印)  
リン酸化ニューロフィラメント免疫染色+ピロニン染色。

や皮質脊髄路と前角細胞との介在ニューロン、または脊髄固有束起始細胞と言われる)が脱落する(図5)<sup>29)</sup>。クロマトリーシスは運動ニューロンのニューロフィラメントの蓄積と粗面小胞体、リボゾームの減少であり、ニューロフィラメントは、軸索にも蓄積してスフェロイド、グロビュルスを形成する。腫大軸索は非特異的所見であるが、ALSでは他疾患より際だって大きく(図6)、TDP-43はNFL(ニューロフィラメント軽鎖)遺伝子の発現にも関与すると言われており(上記)、TDP-43はスフェロイド形成にも何かしら関与している可能性も考えられる。ブニナ小体(図7)が下位運動ニューロンやクラーク柱<sup>30)</sup>に見られ、一般にTDP-43免疫染色は陰性である。

TDP-43封入体は、大脳皮質では運動野ベッツ細胞のみならず、中等大から小型神経細胞にも認められる。これら以外でも、線条体や脳幹で広範に見られる<sup>31)</sup>。顔面神経核や舌下神経核、脊髄前角細胞などの下位運動ニューロンでは、糸状または球状、炎状などのTDP-43封入体が見られ、これらが認められる神経細胞では核内TDP-43は消失する。また運動野や脊髄前角にはオリゴデンドログリアと思われる胞体にTDP-43蓄積(グリア細胞封入体)が見られる。

**B 原発性側索硬化症：primary lateral sclerosis [PLS]，脊髄性進行性筋萎縮症：spinal progressive muscular atrophy [SPMA]，進行性球麻痺，偽多発性神経炎型 ALS，片麻痺型 ALS**

1 症候と病変が上位運動ニューロンに止まる PLS は経過が古典型 ALS より長期であるという。病変は大脳では運動野の萎縮と神経細胞脱落が主で、脊髄では皮質脊髄路変性が見られる。前角細胞脱落は軽度であるが、ユビキチン化封入体が報告され<sup>32)</sup>、古典型

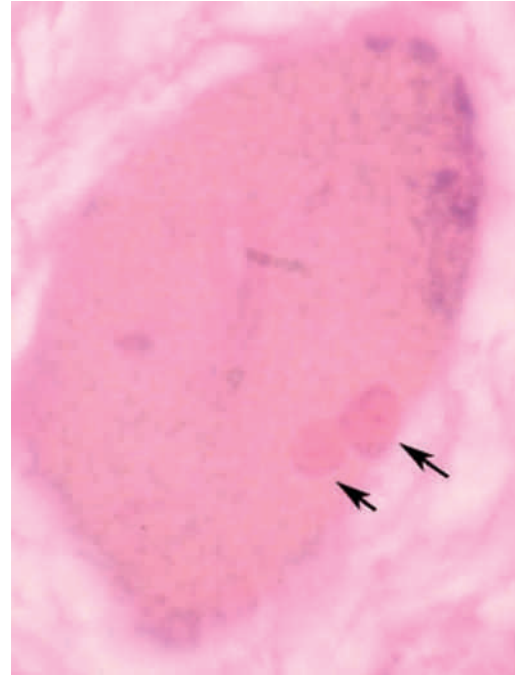


図7 ALS脊髄前角細胞のブニナ小体 (矢印)  
HE染色。

ALSの亜型と見なされている。

2 症候が下位運動ニューロンに止まる SPMA では、ブニナ小体など古典型 ALS と共通する病理所見が見られ、これも古典型 ALS の亜型とみなされている。進行性の球麻痺を示す進行性球麻痺、筋力低下と筋萎縮が下肢遠位部から始まり緩徐に上行する偽多発性神経炎型 ALS、四肢筋力低下と萎縮に長期間左右差が見られる片麻痺型 ALS も、神経病理学的所見が古典型 ALS と矛盾しないことが報告されており、これらも「古典型 ALS」の亜型と考えられている。

**C 多系統病変型 ALS**

発症当初には運動ニューロン病の神経徴候を示すが、進行が比較的早く、古典型 ALS では生じにくいとされる眼球運動障害、感覚障害、自律神経異常などを呈する。これらの症例では運動野神経細胞脱落と皮質脊髄路変性、脊髄前角細胞の脱落に加えて淡蒼球、黒質などの変性が見られる。脊髄前角細胞にブニナ小体やTDP-43封入体など古典型 ALS に合致する病理学的所見を示す症例が多い。しかしこれが見られない症例もあり、全ての多系統病変型 ALS 症例を古典型 ALS の亜型と見なせるか、については議論が分かれる。

**D 認知症を伴う ALS：ALS-D**

認知症に併発して球麻痺と上肢の下位運動ニューロン障害を呈し、下肢筋力は良く保たれる症例が多く、病理学的には、前頭、側頭葉萎縮と大脳皮質表層の海

綿状変化、延髄と頸髄に強い下位運動ニューロン脱落と黒質神経細胞脱落が見られる。皮質脊髄路の変性は一般に軽度である。

最初の剖検報告は Meyer<sup>33)</sup>とされており、日本で最初に ALS-D の臨床像を記載したのは湯浅<sup>34)</sup>で、剖検所見は湯浅<sup>35)</sup>によって前頭葉皮質神経細胞萎縮、黒質変性、頸髄前角細胞脱落などが報告された。その後 Okamoto ら<sup>36)</sup>が脳皮質ニューロンにおけるユビキチン化封入体を報告し、Nakano らが側頭葉内面の特異的な部位の神経細胞脱落と変性を記載した<sup>37)</sup>。1994年に至って Lund and Manchester Groups が、frontotemporal dementia (FTD) という概念を提唱した際、motor neuron disease (MND) type として分類された<sup>38)</sup>。TDP-43が発見された後の2010年時点では FTLT-D の中に分類され FTLT-MND と呼ばれるようになった (7<sup>th</sup> International Conference on frontotemporal dementias, Indianapolis, 2010)。

FTLT-MND の TDP-43封入体は、海馬歯状回顆粒細胞、前頭葉、側頭葉皮質、島、尾状核、扁桃核、側坐核、運動野ベッツ細胞や下位運動ニューロンで多数の NCI (神経細胞細胞質封入体) やグリア細胞封入体 (GCI) として認められる。一般に核内封入体 (NII) は少ない。2010年に至って ALS-D は疾患概念としては FTLT-MND に吸収されたようである。しかし異常 TDP-43蓄積を発見した長谷川らによると、ALS および ALS-D と FTLT とでは C 末の切れ方 (processing) が異なっている (7<sup>th</sup> International Conference on Frontotemporal Dementias, Indianapolis, 2010) という。

### VIII 家族性 ALS (FALS) の神経細胞死と TDP-43

FALS は全 ALS のほぼ10%と指摘されており、FALS の20%程度が SOD1 遺伝子変異に因るといふ。SOD1 遺伝子変異では一般に異常 TDP-43蓄積は見られないと報告されている<sup>39)</sup>が、症例によっては異常 TDP-43蓄積が見られるという<sup>19)</sup>。FALS の数%程度が TDP-43 遺伝子変異を伴う FALS であることが明らかになりつつあり、TDP-43 遺伝子変異を伴う FALS の神経病理学的所見は古典型 ALS と類似するという<sup>4)</sup>。TDP-43 遺伝子変異がどのようなメカニズムによって TDP-43 封入体やプニナ小体を形成するのかは、解明すべき重要な事柄であると思われる。プニナ小体で名を残すプニナが検索した ALS 症例は家族性であったと言われ<sup>40)</sup>、この家系の遺伝子変異がどのよう

なものであったのか、も興味を持たれる。

### IX 前頭側頭葉変性症 (FTLD) と ALS, ALS-D

FTLD は臨床的な概念で、アルツハイマー病を除外して、前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia), 進行性非流暢性言語 (progressive non-fluent aphasia), 意味性認知症 (semantic dementia) に分類されており、さらに前頭側頭型認知症は脱抑制型 (disinhibited type), 無欲型 (apathetic type), 常同型 (stereotypic type) に分けられている [1996年]<sup>41)</sup>。これに遡る1994年には神経病理学的所見も加味した frontotemporal dementia (FTD, 前頭側頭葉型認知症) との概念が提唱されており、(1) frontal lobe degeneration type (前頭葉変性型) (2) Pick-type (ピック小体型) (3) motor neuron disease type (運動ニューロン疾患型) に分類されていた<sup>38)</sup>。これに至る経緯としては1900年前後にピックによって指摘された、異常行動や言語機能異常が見られ、前頭葉と側頭葉が萎縮する病態がある<sup>42)</sup>。これは Pick 病と呼ばれるようになったが、この病態には Pick 球を有する症例 (現在の狭い意味の Pick 病あるいは Pick 小体病) と有さない症例が含まれており、Pick 球を持たない症例の多くがユビキチン免疫染色陽性の神経細胞内封入体を示すことが知られるようになった (FTLT-U [FTLT-ubiquitin]: 現在の FTLT-D [下記])。

ユビキチン化封入体は、FTLT, ALS, ALS-D で、海馬歯状回顆粒細胞では共通して出現し、また脳皮質や脊髄などではこれらの疾患群間で移行性に (連続性に) 認められることが報告され<sup>9)</sup>、上記2006年の TDP-43 の発見に結びついた。

2010年時点での FTLT の神経病理学的分類では、(1) FTLT-tau (リン酸化タウ陽性の封入体を持つ疾患群: ピック小体病, 脳皮質基底核変性症など), (2) FTLT-D (異常 TDP-43蓄積を示す疾患群), (3) FTLT-UPS (CHMP2B 遺伝子異常に基づく疾患群), (4) FTLT-FUS (非定型的 FTLT, 好塩基性封入体病など), (5) FTLT-ni (封入体無し) に分けられている<sup>43)</sup>。

### X 異常 TDP-43蓄積は、全て一過性か?

#### 反応性/二次性の蓄積症は存在しないのか?

家族性 ALS や孤発性 ALS の一部では TDP-43 遺伝子異常が報告されており、これらの症例では TDP-43 が一過性 (第一義的) に神経変性の原因になってい

ると考えられる。しかし不思議なことに、TDP-43が多量にかつ広範囲に蓄積するFTLD-TDPにおけるTDP-43遺伝子異常の報告は極めて少ない。一方、遺伝性FTLD-TDPの原因遺伝子として報告されているのはプログラニュリン, valosin containing protein (VCP) などである。これらの遺伝子異常がどのようなプロセスで異常TDP-43を蓄積させるのか、これも「一次性TDP-43蓄積症」とみなせるのか、またFTLD-TDPの多くを占める孤発例で異常TDP-43を蓄積させる原因は何か、疑問は数多く残されている。

上記したように異常TDP-43の蓄積部位(封入体出現部位)は、FTLDにおける大脳皮質、ALSにおける下位運動ニューロンなど、神経細胞脱落部位と概略一致する。しかし封入体が発見される海馬歯状回顆粒細胞の脱落の報告は無い。またALSでもTDP-43封入体が大脳皮質や線条体などにも出現することが知られて来たが、これらの部位でも神経細胞脱落は通常見られない。グアム島のパーキンソン認知症では大脳白質に広範かつ大量に異常TDP-43蓄積が見られることを私どもは報告したが、白質変性は軽度でしかない<sup>4)</sup>。つまりTDP-43封入体は、生じる細胞種によっては細胞死を惹起するが、他細胞種では直接細胞死や変性を引き起こさないものようである。

ALSとFTLDという二大神経病態のブレイクスルーになったTDP-43異常蓄積の発見であるが、まだ未解

明の領域は多いように思われる。これらの問題点の解明が新規治療法の開発に直結しているに違いないと考えられる。

## 謝 辞

本稿は、私どもが推進してきた筋萎縮性側索硬化症(ALS)、グアム島のALSとパーキンソン認知症、前頭側頭葉変性症(FTLD)などにおけるTDP-43の病的意義に関する研究を文献を交えてまとめたものである。これまでの研究の推進にあたり、生田房弘教授(新潟大学脳研究所、現新潟脳外科病院ブレーンリサーチセンター)、巻淵隆夫先生(現JA新潟厚生連上越総合病院)、大藤高志先生(現みやぎ県南中核病院)、高橋 均教授、柿田明美先生、譚 春鳳先生(以上新潟大学脳研究所)、森田 俊先生(信楽園病院)、水谷俊雄先生(都立神経病院)、山崎峰雄先生(日本医科大学)、長谷川成人先生、新井哲明先生、秋山治彦先生(以上東京都精神医学総合研究所)、小森隆司先生、河上江美子様(以上東京都神経科学総合研究所)、山崎恭子氏、浅川美果氏(信州大学神経難病学講座)らからご指導やご協力を戴きました。本研究の一部は、文部科学省基盤研究(C)20500330(橋本:分担,小柳)、および(B)22300117(小柳)、新潟大学脳研究所共同研究費補助金(2010-2210)(小柳)の援助を受けた。上記して感謝申し上げます。

## 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) Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C, Rogelj B, Ackerley S, Durnall JC, Williams KL, Buratti E, Baralle F, de Belleruche J, Mitchell JD, Leigh PN, Al-Chalabi A, Miller CC, Nicholson G, Shaw CE: TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 319: 1668-1672, 2008
- 4) Yokoseki A, Shiga A, Tan CF, Tagawa A, Kaneko H, Koyama A, Eguchi H, Tsujino A, Ikeuchi T, Kakita A, Okamoto K, Nishizawa M, Takahashi H, Onodera O: TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 63: 538-542, 2008
- 5) Charcot J-M: Leçons sur les maladies du système nerveux. IInd Series, collected by Bourneville, pp 192-242, Delahaye, Paris, 1873
- 6) 萬年 徹, 岩田 誠, 豊倉康夫, 長嶋和郎: 筋萎縮性側索硬化症(ALS)の仙髄前角の所見とその臨床的意義. *神経*



内科 3 : 169-175, 1975

- 7) Leigh PN, Anderton BH, Dodson A, Gallo J-M, Swash M, Power DM : Ubiquitin deposits in anterior horn cells in motor neurone disease. *Neurosci Lett* 93 : 197-203, 1988
- 8) Piao YS, Wakabayashi K, Kakita A, Yamada M, Hayashi S, Morita T, Ikuta F, Oyanagi K, Takahashi H : Neuropathology with clinical correlations of sporadic amyotrophic lateral sclerosis : 102 autopsy cases examined between 1962 and 2000. *Brain Pathol* 13 : 10-22, 2003
- 9) Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Ueno H, Tsuchiya K, Kosaka K : Morphometrical reappraisal of motor neuron system of Pick's disease and amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Acta Neuropathol* 104 : 21-28, 2002
- 10) Ou SH, Wu F, Harrich D, Garcia-Martinez LF, Gaynor RB : Cloning and characterization of a novel cellular protein, TDP-43, that binds to human immunodeficiency virus type 1 TAR DNA sequence motifs. *J Virol* 69 : 3584-3596, 1995
- 11) Buratti E, Dörk T, Zuccato E, Pagani F, Romano M, Baralle FE : Nuclear factor TDP-43 and SR proteins promote in vitro and vivo CFTR exon 9 skipping. *EMBO J* 20 : 1774-1784, 2001
- 12) Mercado PA, Ayala YM, Romano M, Buratti E, Baralle FE : Depletion of TDP 43 overrides the need for exonic and intronic splicing enhancers in the human apoA-II gene. *Nucleic Acids Res* 33 : 6000-6010, 2005
- 13) Ayala YM, Misteli T, Baralle FE : TDP-43 regulates retinoblastoma protein phosphorylation through the repression of cyclin-dependent kinase 6 expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 3785-3789, 2008
- 14) Bose JK, Wang IF, Hung L, Tarn WY, Shen CK : TDP-43 overexpression enhances exon 7 inclusion during the survival of motor neuron pre-mRNA splicing. *J Biol Chem* 283 : 28852-28859, 2008
- 15) Dreumont N, Hardy S, Behm-Ansmant I, Kister L, Branlant C, Stevenin J, Bourgeois CF : Antagonistic factors control the unproductive splicing of SC35 terminal intron. *Nucleic Acids Res* 38 : 1353-1366, 2010
- 16) Strong MJ, Volkening K, Hammond R, Yang W, Strong W, Leystra-Lantz C, Shoesmith C : TDP43 is a human low molecular weight neurofilament (hNFL) mRNA-binding protein. *Mol Cell Neurosci* 35 : 320-327, 2007
- 17) Fiesel FC, Voigt A, Weber SS, Van den Haute C, Waldenmaier A, Görner K, Walter M, Anderson ML, Kern JV, Rasse TM, Schmidt T, Springer W, Kirchner R, Bonin M, Neumann M, Baekelandt V, Alunni-Fabbroni M, Schulz JB, Kahle PJ : Knockdown of transactive response DNA-binding protein (TDP-43) downregulates histone deacetylase 6. *EMBO J* 29 : 209-221, 2010
- 18) Freibaum BD, Chitta RK, High AA, Taylor JP : Global analysis of TDP-43 interacting protein reveals strong association with RNA splicing and translation machinery. *J Proteome Res* 9 : 1104-1120, 2010
- 19) Sumi H, Kato S, Mochimaru Y, Fujimura H, Etoh M, Sakoda S : Nuclear TAR DNA binding protein 43 expression in spinal cord neurons correlates with the clinical course in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 68 : 37-47, 2009
- 20) Nishihira Y, Tan CF, Toyoshima Y, Yonemochi Y, Kondo H, Nakajima T, Takahashi H : Sporadic amyotrophic lateral sclerosis : Widespread multisystem degeneration with TDP-43 pathology in a patient after long-term survival on a respirator. *Neuropathol* 29 : 689-696, 2009
- 21) Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, Kametani F, Yoshida M, Hashizume Y, Beach TG, Buratti E, Baralle F, Morita M, Nakano I, Oda T, Tsuchiya K, Akiyama H : Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 64 : 60-70, 2008
- 22) Wils H, Kleinberger G, Janssens J, Pereson S, Joris G, Cuijt I, Smits V, Ceuterick-de Groote C, Van Broeckhoven C, Kumar-Singh S : TDP-43 transgenic mice develop spastic paralysis and neuronal inclusions characteristic of ALS and frontotemporal lobar degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 : 3858-3863, 2010
- 23) Wegorzewska I, Bell S, Cairns NJ, Miller TM, Baloh RH : TDP-43 mutant transgenic mice develop features of ALS and frontotemporal lobar degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 106 : 18809-18814, 2009
- 24) Zhou H, Huang C, Chen H, Wang D, Landel CP, Xia PY, Bowser R, Liu YJ, Xia XG : Transgenic rat model of

- neurodegeneration caused by mutation in the TDP gene. *PLoS Genet* 6 : e1000887, 2010
- 25) Moisse K, Volkening K, Leystra-Lantz C, Welch I, Hill T, Strong MJ : Divergent patterns of cytosolic TDP-43 and neuronal progranulin expression following axotomy : implications for TDP-43 in the physiological response to neuronal injury. *Brain Res* 1249 : 202-211, 2009
  - 26) Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, White CL 3rd, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Munoz DG, Dickson DW, Ince PG, Trojanowski JQ, Mann DM ; Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration : Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration : consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 114 : 5-22, 2007
  - 27) 秋山治彦, 新井哲明, 長谷川成人 : アルツハイマー病およびレビー小体型認知症におけるリン酸化 TDP-43. *最新医学* 65 : 1625-1631, 2010
  - 28) Oyanagi K, Makifuchi T, Ikuta F : A topographic and quantitative study of neurons in human gray matter, with special references to their changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Biomed Res* 4 : 211-224, 1983
  - 29) Oyanagi K, Ikuta F, Horikawa Y : Evidence for sequential degeneration of the neurons in the intermediate zone of the spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis : a topographic and quantitative investigation. *Acta Neuropathol* 77 : 343-349, 1989
  - 30) Takahashi H, Oyanagi K, Ohama E, Ikuta F : Clarke's column in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 84 : 465-470, 1992
  - 31) 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
  - 32) Tan CF, Kakita A, Piao YS, Kikugawa K, Endo K, Tanaka M, Okamoto K, Takahashi H : Primary lateral sclerosis : a rare upper-motor-predominant form of amyotrophic lateral sclerosis often accompanied by frontotemporal lobar degeneration with ubiquitinated neuronal inclusions? Report of an autopsy case and a review of the literature. *Acta Neuropathol.* 105 : 615-620, 2003
  - 33) Meyer A : Über eine der amyotrophischen Lateralsclerose nahestehende Erkrankung mit psychischen Störungen. Zugleich ein Beitrag zur Frage der spastischen Pseudosklerose (A. Jakob). *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 121 : 107-128, 1929
  - 34) 湯浅亮一 : 痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症について. *臨床神経* 4 : 529-533, 1964
  - 35) 湯浅亮一 : 痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症. *臨床神経* 10 : 569-577, 1970
  - 36) Okamoto K, Hirai S, Yamazaki T, Sun XY, Nakazato Y : New ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 129 : 233-236, 1991
  - 37) Nakano I, Iwatsubo T, Hashizume Y, Mizutani T, Mannen T : Amyotrophic lateralar sclerosis with dementia. Lesions in the apical cortex and some deeper structures of the temporal lobes. *Neuropathol* 12 : 69-77, 1992
  - 38) Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57 : 416-418, 1994
  - 39) Tan CF, Eguchi H, Tagawa A, Onodera O, Iwasaki T, Tsujino A, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H : TDP-43 immunoreactivity in neuronal inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis with or without SOD1 gene mutation. *Acta Neuropathol* 113 : 535-542, 2007
  - 40) Bunina TL : On the intracellular inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 62 : 1293-1299, 1962
  - 41) Snowden JS : Fronto-temporal lobar degeneration : fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. In : *Clinical Neurology and Neurosurgery Monographs*. Churchill Livingstone, NY. 1996
  - 42) Pick A : Über die Beziehung der senilen Hirnatriohie sur Aphasie. *Prag Med Wochenschr* 17 : 165-167, 1882

- 43) Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller AJ, Kumar-Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Mann DM : Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration : an update. *Acta Neuropathol* 119 : 1-4, 2010
- 44) Hasegawa M, Arai T, Akiyama H, Nonaka T, Mori H, Hashimoto T, Yamazaki M, Oyanagi K : TDP-43 is deposited in the Guam parkinsonism-dementia complex brains. *Brain* 130 : 1386-1394, 2007

(H 23. 1. 14 受稿)

---