総　説

# ALS 研究の最近の進歩：ALS と TDP-43

葛原　茂樹*

**要旨：筋萎縮性側索硬化症（ALS）では上位と下位の運動ニューロンの選択的傷害が強調されてきた．しかし，近年は ALS と，認知症を合併する ALS（ALS-D）や前頭側頭葉変性症（FTLD）との病変の連続性が明らかになり，共通の蓄積物としてユビキチン陽性封入体がみいだされた．ユビキチンが結合している蛋白は TAR DNA-binding protein-43（TDP-43）であることが，2006 年秋に米日の研究者によってほぼ同時に報告され，ALS 研究に大きなインパクトを与えた．ALS，ALS-D，FTLD は蛋白化学的にはリン酸化された TDP-43 が細胞質内，神経突起内，神経核内に蓄積する TDP-43 proteinopathy と見なされる．2008 年には家族性 ALS の原因遺伝子として，*TDP-43 遺伝子*変異が同定され，ALS との関連がより強固になった．今後，TDP-43 の機能や代謝を明らかにすることにより，ALS の発症機構と分子病態，治療薬研究が飛躍的に発展することが期待される．**

**（臨床神経，48：625—633, 2008）**

Key words：筋萎縮性側索硬化症（ALS），TDP-43，前頭側頭葉変性症，ユビキチン，家族性ALS

## はじめに

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は，シャルコーによる疾患概念の確立以来，上位と下位の運動ニューロンが“選択的に”侵される典型的な系統変性疾患（system atrophy）と見なされてきた[1)2)]．著者の臨床神経学の師であった豊倉康夫教授は，運動ニューロン系だけが選択的に侵されて他の神経系が障害されないという ALS の病理学的特徴を，「神経解剖学を熟知している優等生」と呼んでおられた（私信）．もう一つの特徴は，ALS では上位と下位の運動ニューロンの変性・消失の痕にはグリオーシスと組織の萎縮がみとめられるのみで，たとえばアルツハイマー病におけるアルツハイマー神経原線維変化（NFTs＝タウ蛋白）や老人斑（アミロイドβ蛋白）のような，原因や発症機構の追跡を可能にする病理学的生化学的手掛かりを残さないことである（井原康夫博士・私信）．

しかし，2008 年秋に，米国[3)]と日本[4)]の研究者達によってほぼ同時に，非タウ蛋白蓄積型（non-tau type）の前頭側頭葉変性症（frontotemporal lobar degeneration：FTLD）と ALS の中枢神経系に特異的に出現するユビキチン陽性封入体（UbIs）の構成蛋白が，TAR DNA-binding protein of 43kDa（TDP-43）であることが明らかにされて以来，ALS の概念は大きく変化しつつある．すなわち，ALS の病変はこれまで考えられていたよりも広範に広がっており，選択的運動ニューロン障害を示す ALS を一方の極にして，ALS-dementia（ALS-D）を間に挟んで，他方の極である FTLD まで一つのスペクトルの上に連続性をもってつながる，TDP-43 proteinopathy[5)]という新しい異常蛋白蓄積症の存在が明らかになった．本稿では，ALS の概念の歴史的変遷と，近年の TDP-43 を軸にして展開している神経病理学的・分子生物学的研究を中心に紹介する．

## 1. 運動ニューロン疾患（motor neuron disease）の分類と ALS 概念の変遷

広義の運動ニューロン疾患（MND）とは，上位運動ニューロンと下位運動ニューロンの一方あるいは両方が選択的に障害される系統変性疾患の総称である．Adams & Victor[6)]の概念に沿って著者[7)]がもちいている運動ニューロン疾患の分類を Table 1 に示す．ALS（狭義の運動ニューロン疾患）にふくまれるのは，孤発性 ALS，家族性 ALS，西太平洋地域の ALS である．ALS の主要な臨床表現型としては，上肢遠位部から始まる古典型，進行性球麻痺（PBP）型，下位運動ニューロン症状だけがみられる脊髄性筋萎縮症（PMA）型，上位運動ニューロン症状だけがみられる原発性側索硬化症（primary lateral sclerosis：PLS）型などがあるが，神経病理学的所見は基本的には同一とされている[8)]．

## 2. ユビキチン陽性封入体と ALS および FTLD

ALS は運動系以外の症状を呈さないと考えられていたが，典型的 ALS 症状にピック病に似た前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia：FTD）を合併することは，我が国の湯浅ら，三山らにより早くから注目され，ALS with dementia

*Corresponding author: 国立精神・神経センター病院神経内科〔〒187-8551　東京都小平市小川東町 4—1—1〕
国立精神・神経センター病院神経内科
（受付日：2008 年 8 月 18 日）

**Table 1**　Classification of motor neuron diseases (motor neuron disease of broad sense)

| | |
|---|---|
| Ⅰ | ALS (motor neuron disease of narrow sense) |
| 1 | Sporadic ALS |
| | Classic type |
| | Progressive bulbar palsy (PBP) type |
| | Progressive muscular atrophy (PMA) type |
| | Primary lateral sclerosis (PLS) type |
| | ALS with dementia |
| 2 | Familial ALS |
| | Autosomal-dominant |
| | *Cu/Zn superoxide desmutase (SOD1) gene* mutation (ALS1) |
| | *TDP-43 gene* mutation |
| | *Non-SOD1, non-TDP-43 gene* mutation |
| | Autosomal-recessive |
| | Chronic juvenile type linked to 2q33 alsin gene (ALS2) |
| | Others |
| 3 | Western Pacific ALS and parkinsonism-dementia complex (ALS/PDC) |
| | Guam, Kii peninsula, West New Guinea |
| Ⅱ | Spinobulbar muscular atrophy (SBMA) or Keneddy-Alter-Sung disease |
| | *Androgen receptor gene* mutation |
| Ⅲ | Spinal muscular atrophy (SMA) |
| 1 | *SMA/NAIP gene* mutation |
| | SMA-Ⅰ　infantile type (Werdnig-Hoffmann disease) |
| | SMA-Ⅱ　Intermediate type |
| | SMA-Ⅲ　Juvenile type: Kugelberg-Welanader disease |
| 2 | Others |
| | SMA-Ⅳ　Adult type |
| Ⅳ | Other diseases involving mainly the motor system |
| | PLS (Usually converts to ALS finally) |
| | Familial spastic paraparesis (Usually included in heredirary spinocerebellar ataxia) |
| | Hirayama disease (Juvenile unilateral muscular atrophy of the upper extremity) |

（ALS-D）あるいは presenile dementia with motor neuron disease と命名されていた[9]．一方，FTD の側からは，Lund & Manchester　研究グループが FTD の中で MND をともなう症例群を FTD with MND という亜型に分類した．ALS-D と FTD with MND は基本的には同じ疾患であり，ALS 病変に加えて前頭葉と側頭葉に高度の萎縮が出現する．このような病変は，その後に肉眼的萎縮の特徴から前頭側頭葉変性症（frontotemporal lobar degeneration：FTLD）と命名された[10]．

FTLD は病理組織学的に，神経細胞内に嗜銀性でタウ蛋白陽性のピック球が出現するピック病と，ピック球がみとめられない非ピック型とに分類される[11]．1991 年に Okamoto ら[12]は，ALS，ALS-D，非ピック型 FTLD の海馬歯状回や大脳皮質，被殻に，ユビキチン陽性封入体（UbIs）が出現することを報告した．UbIs は motor neuron disease-inclusion（MNDI）とも呼ばれる．UbIs が出現する FTLD（FTLD-U）の中で MND の症状や病変をともなわない症例は MNDI dementia という病名で報告されたが，これらの中には実際には軽微な ALS 病変をみとめるものもふくまれていた．

非タウ蛋白型の FTLD-U に出現する UbIs には，病理形態学的に変性神経突起（dystrophic neurites：DNs），神経細胞内封入体（neuronal cytoplasmic inclusions：NCIs），神経細胞核内封入体（neuronal intranuclear inclusions：NIIs）の 3 種類があり，ユビキチン免疫組織学的病理所見は，封入体の形態と出現部位から type 1，type 2，type 3 の 3 病型に分類された[13][14]．Type 1 は多数の DNs が大脳皮質の表層優位に出現するもので，type 2 は NCIs が主で皮質の表層と深部に出現するもの，type 3 は DNs と NCIs の両者が多数，皮質表層部に出現するものである．この分類と原因疾患や症状との関連については，TDP-43 の免疫組織化学所見とも共通しているので後で詳しく触れる．

## 3. ユビキチン陽性封入体のタンパク化学と TDP-43

ユビキチンは細胞内の不要な蛋白や異常蛋白の出現時に，それに共有結合してプロテアソームに運んで処理するための目印になる蛋白である．その前提に立てば，ALS，ALS-D，FTLD-U の中枢神経系に出現する UbIs においてユビキチン化されている蛋白は，これらの疾患に特異的な未知の異常蓄積蛋白である可能性が高い．この未知の蛋白の解析に挑んだのは，米国ペンシルバニア大の Lee, Trojanowsky らのグループ[3]と，我が国の東京都精神研の池田，長谷川らのグループ[4]で，2006 年秋のほぼ同時期に，UbIs を構成しているのが TDP-43 という既知の蛋白であると同定した．TDP-43 は HIV

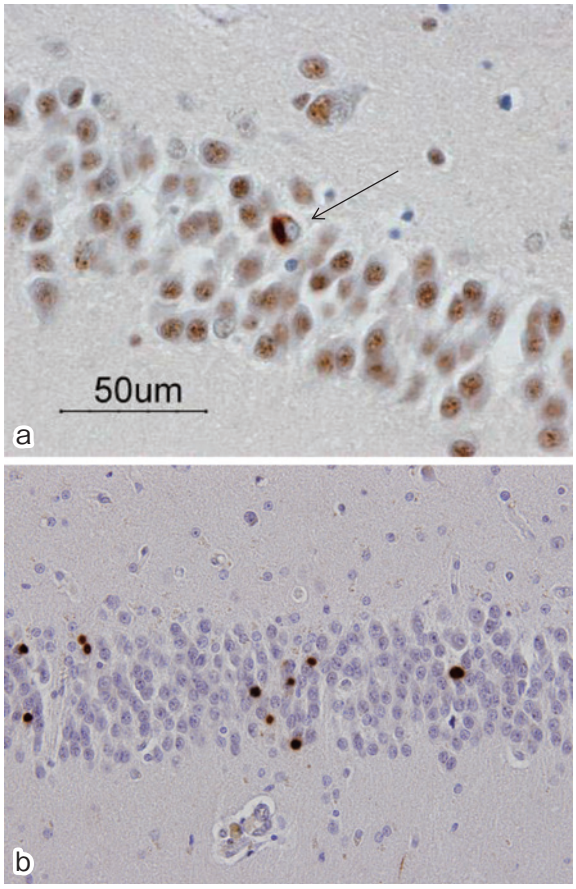


**Fig. 1**　Neuronal cytoplasmic inclusions (NCIs) of the dentate gyrus immunostained with antibodies to TDP-43.
A. Antibody to non-phosphorylated TDP-43 immunostains not only the NCIs (arrow) but also the nucleus of normal cells while that of the affected cell with a NCI is unstained.
B. Antibody to phosphorylated TDP-43 immunostains the NCIs only, and nerve cell nuclei are unstained. (Courtesy of Dr Tetsuaki Arai)

の *HIV-1 遺伝子*の末端反復配列内にある TAR 領域に結合し，転写を制御する．正常状態では核に局在し，DNA や RNA の TG（UG）のくりかえし配列に結合する．市販の抗体は TDP-43 すべてを認識するので，Fig. 1a に示すように異常な封入体と正常神経細胞の核が染色され，対照的に封入体が形成されている変性した神経細胞の核は染色されない[3)4)]．

Hasegawa ら[15)]は，封入体を構成する異常 TDP-43 と生理的に核内に存在する正常 TDP-43 の相違を明らかにするために，リン酸化部位を様々に変えた抗 TDP-43 抗体を作製し，患者脳を免疫組織学的に検討した．その結果，抗リン酸化 TDP-43 抗体では封入体だけが多数染色され，正常核は染色されなかった（Fig. 1b，Fig. 2）．この所見からは，TDP-43 がリン酸化されると細胞内あるいは核内に封入体が形成され，その結果，細胞変性が惹起されることが示唆された．ウェスターンブロットでは，43kDa のバンドは正常対照例と患者例の双方でみとめられたのに対して，45kDa のバンドは患者例だけにみとめられたので，45kDa のリン酸化 TDP-43 が FTLD-U と ALS のユビキチン陽性異常封入体の主要構成成分であり，TDP-43 のリン酸化がこれらの疾患の病態に強く関連している可能性が示唆された[15)]．また，このリン酸化された TDP-43

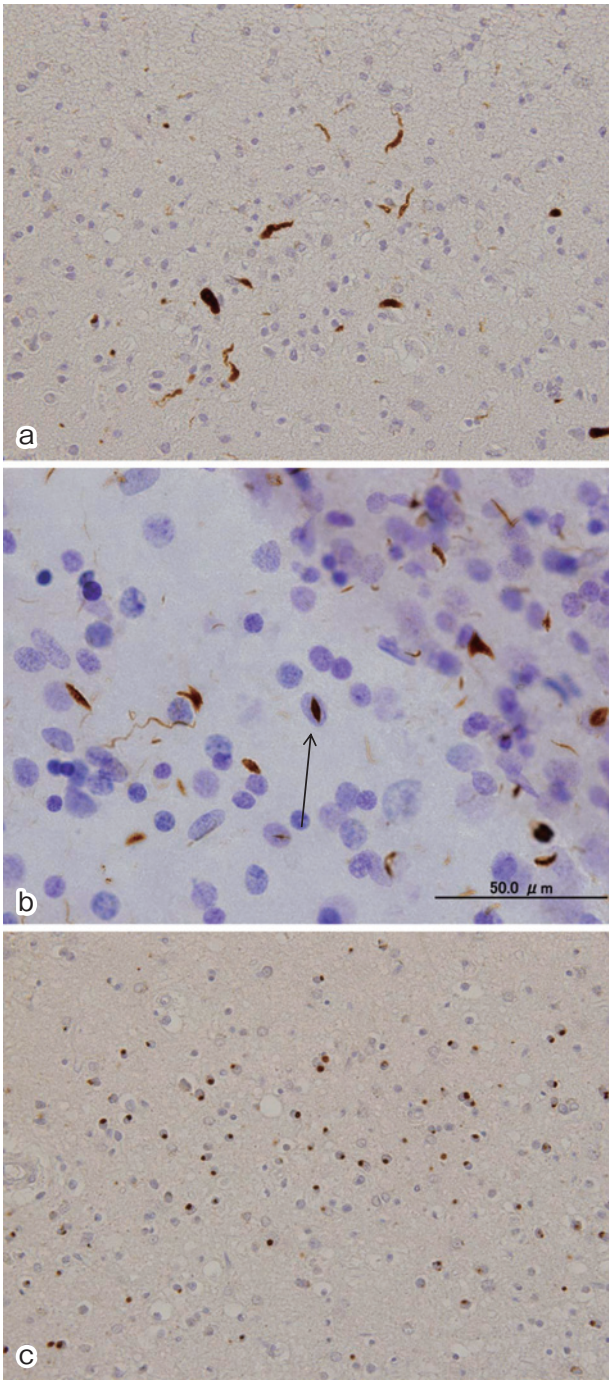


**Fig. 2**　Immunohistochemical findings of inclusions of ALS/FTLD with antibody against phosphorylated TDP-43 showing dystrophic neurites (a), intranuclear inclusion (b, arrow) and neuronal cytoplasmic inclusions (c). (Courtesy of Dr Tetsuaki Arai)

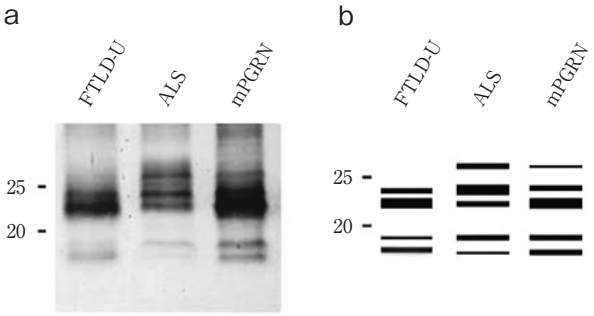


**Fig. 3**　Western blotting pattern (a) and its schematic diagram (b) of the C-terminal fragments of phosphorylated TDP-43 of ALS, frontotemporal lobar degeneration (FTLD) with motor neuron disease (FTLD-MND), FTLD with ubiquitin inclusions (FTLD-U) and FTLD with progranulin mutations (mPGRN).
Main bands are 23 kDa and 24 kDa, and three additional weaker bands of 18 kDa, 19 kDa and 26 kDa are demonstrated. Each disease phenotype shows the pattern unique to it, and note that the pattern of the mPGRN is the intermediate of FTLD-U and ALS. (Courtesy of Dr Masato Hasegawa)

のC末端の断片のウェスターンブロットでは，疾患ごとに差異がみとめられた（Fig. 3）．

従来，孤発性ALSの病態，とくに分子生物学的・蛋白化学的背景はこれまでほとんどわかっていなかったが，リン酸化TDP-43の異常蓄積が判明したことにより，今後は，この所見を手掛かりにして，ALSやFTLD-Uの病因解明と治療法の開発が大きく進むことが期待される．

## 4. TDP-43陽性封入体の免疫組織化学と電顕所見

ALSからFTLD-Uに連続する疾患において，抗TDP-43抗体をもちいた免疫組織化学によって陽性に染色される封入体の形態と分布は，基本的には抗ユビキチン抗体によって認識される封入体（UbIs）に一致するが，TDP-43免疫組織化学の方が遥かに鋭敏であって，より多数の封入体がより広範にみとめられる[3)~5),15)~17)]．形態学的にはUbIsと同じく変性神経突起（dystrophic neurites：DNs），神経細胞内（neuronal cytoplasmic inclusions：NCIs），神経細胞核内封入体（neuronal intranuclear inclusions：NIIs）の3種類があり（Fig. 1, Fig. 2），ALSの前角細胞にみられるskein-like inclusionや円形あるいは顆粒状の封入体もTDP-43に陽性である（Fig. 4）．一方で，ALSに特異的とされている脊髄前角細胞内のBunina小体はTDP-43抗体では認識されない．この他に，大脳白質のグリア細胞（おそらく乏突起細胞）内にもTDP-43陽性封入体が多数出現し，白質のウェスターンブロットでも確認されている[15)18)19)]．Pamphlettら[20)]は，細胞喰喰像はこれらの封入体を有する神経細胞にのみにみられることから，TDP-43封入体は神経細胞の変性を示す指標であって，神経細胞保護的には働いていないと結論した．

TDP-43陽性封入体の微細構造は免疫電顕法で研究された．Hasegawaら[15)]はALS脊髄前角細胞のNCIsが15nmの線維構造であることを示し，Cairnsら[16)]は，側頭葉のDNsが線維構造であることを示した．Linら[21)]はALS以外の疾患（AD, ピック病, レビー小体）に出現するTDP-43陽性のNCIsとDNsが顆粒を伴う10～17nmの線維構造であることを報告した．したがって，リン酸化された異常TDP-43は，神経細胞質内では中間径線維構造として凝集していると考えられる．

## 5. TDP-43免疫組織化学のパターンと臨床病型との関連

TDP-43陽性病変は，従来のUbIsの形態と分布による分類を踏襲して，封入体の種類と分布からTable 2に示すような4型に分けられている（研究者によって，呼称がことなることあり）．Type 1：大脳皮質のDNsが主体で，NCIsやNIIsはほとんどみられない．Type 2：大脳皮質の表層と深部に多数のNCIsがみとめられる．Type 3：DNsとNCIsが混在するもので，*progranulin*（*PGRN*）*遺伝子*変異によるFTLD[22)23)]が該当する．Type 4：TDP-43免疫組織化学で新たに設けられたタイプで，NIIsとDNsが混在するものであり，*valosin-containing protein*（*VCP*）*遺伝子*変異が原因の，骨Paget病とFTDをともなう封入体ミオパチー（inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and FTD：IBMPFD）[24)25)]が該当する．

FTLD-Uの臨床的精神神経症状は肉眼的な限局性脳萎縮部位に対応している．一方，組織病理学・免疫組織化学的には，タウ蛋白病変（ピック球出現型，NFT出現型），非タウ蛋白病変（ユビキチン/TDP-43陽性封入体出現型）に分類される．更に，遺伝学的にみると，孤発型FTLD，*タウ遺伝子*変異FTLD[11)]，*PGRN遺伝子*変異FTLD[22)23)]，*VCP遺伝子*変異による骨Paget病とFTDをともなう封入体ミオパチー（IBMPFD）[24)25)]などがある．他方，ALSには，孤発型，ALS-D，常染色体優性遺伝を示す家族性ALSがある．原因遺伝子として知られていたのは，*SOD1遺伝子*変異であるが，後述するように，非*SOD1遺伝子*家系の中から，最近，*TDP-43遺伝子*変異家系がつぎつぎと報告されている．

FTLD-UとALS/MNDの臨床病型と病理学的変化との対応を示すと，Table 3に示すように一定の生化学的・分子生物学的対応が存在する[14)16)26)]．すなわち，ALS/MNDはTDP-43免疫組織化学的からみるとNCIsが主でDNsが加わったtype 2かtype 3で，FTDとも共通性がある．一方，SD（semantic dementia）やPNFA（progressive non-fluent aphasia）のような失語を主徴とするFTLD-Uはtype 1であり，このばあいにはALSは合併しないと考えられている．また，優性遺伝性の家族性ALSの中で，SOD1遺伝子変異ALSにはTDP-43陽性封入体は出現しないのに対して，最近発見された*TDP-43遺伝子*変異ALSには，孤発性ALSと同じTDP-43陽性封入体が出現する[27)~29)]．

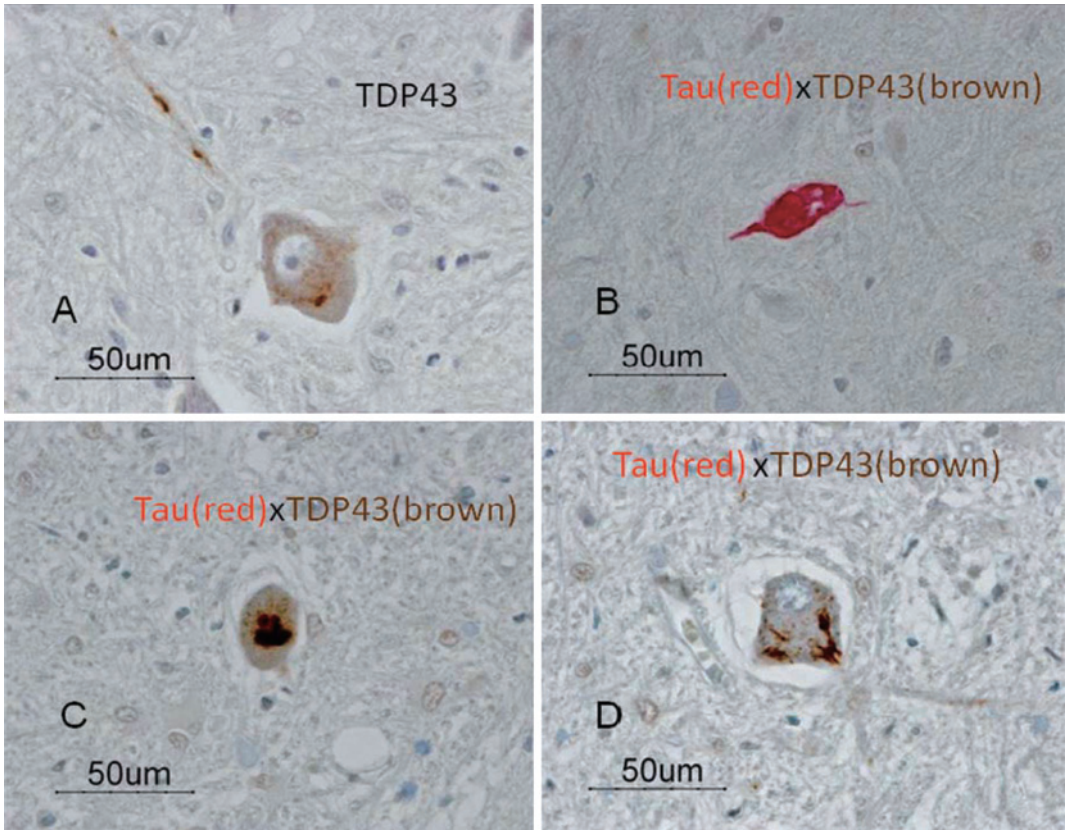


**Fig. 4**　Immunohistochemistry of anterior horn cells of ALS of the Kii peninsula double immunostained with TDP-43 (brown) and tau (red)
A: TDP-43-positive granular structure in the anterior horn cell body and neurites. B: tau-positive neurofibrillary tangles. C: TDP-43-positive coarse granules and round body. D: skein-like inclusions.

**Table 2**　Type classification of ubiquitin-positive and TDP-43-positive inclusions based on the pattern of immunohistochemical findings

| | Inclusions (amount and areas) | | |
|---|---|---|---|
| | DNIs | NCIs | NIIs |
| type 1 | 3 + superficial cortical | 0/1 + | 0/1 + |
| type 2 | 1 + | 3 + superficial and deep | 0/1 + |
| type 3 | 3 + superficial cortical | 3 + superficial cortical | variable |
| type 4 | 1 + | 1 + | 3 + neocortical area |

DNs: dystrophic neurites, NCIs: neuronal cytoplasmic inclusions, NIIs: neuronal intranuclear inclusions
Amount of inclusions. 3 + : abundant, 1 + : a few, 0: none/few

西太平洋地域の ALS 高集積地であるグアムと紀伊半島の ALS およびパーキンソン認知症複合（PDC）については，AD 型の NFTs が多発するので，これまでは tauopathy をともなう MND と考えられていた．しかし，グアムと紀伊半島多発地の ALS/PDC のいずれにおいても，TDP-43 免疫組織化学により多数の NCIs と DNs が染色されることが判明した[30)～32)]．つまり，TDP-43 免疫組織化学・生化学からみるかぎり，西太平洋地域の ALS/PDC 集積地の症例は ALS-FTLD-U のスペクトルの上にも乗っており，PDC 例の前頭葉と側頭葉の萎縮も ALS/FTLD-U との連続性の上にあると見なすこともできる．半世紀以上にわたって日米の多数の研究者が取り組みながら，なお原因不明である西太平洋地域の ALS/PDC を，

**Table 3**　Relations of clinical phenotypes, and immunohistochemical and molecular pathology of FTLD/ALS

| Tauopathies (FTLD-tau) | | | | | | | | ALS/PDC of Guam and Kii |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pick body | Pick disease | | | | | | | |
| *Tau gene* mutation | FTDP-17 | | | | | | | |
| Other tauopathies | CBD/PSP | | | | | | | 3 + |
| TDP-43 proteinopathy (FTLD-U/ALS) and inclusion types | SD | PNFA | FTD | FTD/MND | sporadic ALS, *TDP-43 gene* mutation ALS | *PGRN gene* mutation | *SOD1 gene* mutation ALS | |
| Type 1 (mainly DNs) | 3 + | 1 + | 1 + | 1 + | | | − | |
| Type 2 (mainly NCIs) | | 1 + | 2 + | 3 + | 3 + | | − | 3 + |
| Type 3 (mainly DNs & NCIs) | 1 + | 3 + | 2 + | 2 + | 2 + | 3 + | − | |
| Type 4 (mainly NIIs & NCIs) | *VCP gene* mutation | | | | | | − | |
| Non-tauopathy, Non-TDP-43 proteinopathy | | | | | | | | |
| Simple atrophy | | | | | | | | |
| Dementias with filamentous inclusions rarely presenting with FTLD | | | | | | | | |
| Alzheimer's disease, Argyrophilic grain disease, Dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease, Multisystem atrophy | | | | | | | | |

Abbreviations. CBD: corticobasal degeneration, FTD: behavioral variant of frontotemporal dementia, FTDP-17: frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome-17, Inclusion types of DNs, NCIs and NIIs are the same in table 2, MND: motor neuron disease, PGRN: progranulin, PNFA: progressive non-fluent aphasia, PSP: progressive supranuclear palsy, SD: semantic dementia, VCP: valosin-containing protein

combined tauopathy and TDP-43 proteinopathy という観点から見直すことによって，疾患の原因や病態の解明が進むことを期待したい．

TDP-43 免疫組織化学の観点から ALS の病変の広がりを見直すと，従来からの定説であった“選択的運動ニューロン傷害”の概念を越えて，きわめて広範な広がりを持った多系統変性疾患という別の姿がみえてくる．Geser ら[33]は ALS 患者脳の TDP-43 蛋白異常の分布を全脳マップに示した．これによれば，病変は運動系にもっとも高度で，そこから前頭葉と頭頂葉，脳幹部に広範囲に広がって多系統を侵し，傷害をまぬがれるのは後頭葉と小脳，および側頭葉の一部だけである．

## 6. *TDP-43* 遺伝子変異と ALS

2008 年に入って，家族性 ALS の中でこれまで非 SOD1 として報告されていた症例の中から，剖検例をふくめて *TDP-43 遺伝子*変異がつぎつぎと発見された[29)34)~36)]．さらに，孤発性 ALS と診断されていた症例の中からも，*TDP-43 遺伝子*変異が報告された[34)]．この発見は，*TDP-43 遺伝子*変異が ALS をひきおこす直接原因になることを示唆するもので，AD における*アミロイド前駆蛋白遺伝子*変異や FTDP-17 における*タウ遺伝子*変異と同質の大きなインパクトを与えた．

その一方で，多数の孤発性 ALS 患者について遺伝子変異をしらべた Gijselinck ら（237 例）[37)]，Guerreiro ら（欧州人 279 例，アフリカ系 173 例）[38)]の研究においては，*TDP-43 遺伝子*変異はみとめられなかった．彼らはこの知見から，ALS の原因は TDP-43 だけに限らないことが示唆されたと結論している．TDP-43 が ALS の病態や発症機構に本当に密接な関連があるかどうかを疑問視する意見もあり[39)]，その特異性についてはさらに検討する必要がある．

## 7. ALS 以外の疾患と TDP-43

研究が進むにつれて，TDP-43 は ALS と FTLD-U に特異的なものではなくて，他の神経変性疾患にも一定頻度で出現することがわかってきた．すでに Arai ら[4)]は最初の報告において，ピック球，AD と NFT only dementia，皮質基底核変性症（CBD）の脳に TDP-43 陽性封入体が出現していることを報告し，これが ALS や FTLD だけに特異的なものではないことを指摘していた．Amador-Ortiz ら[40)]は，海馬硬化症 21 例中の 71%，AD74 例中の 23% に NCIs と DNs をみとめた（type 2 と type3）．Nakashima-Yasuda ら[41)]はレビー小体病（LBD）について検討し，レビー小体型認知症（DLB）では 10 例中 0 例，正常対照 33 例中 1 例と低かったのに対して，DLB＋AD は 31%（25/80），パーキンソン病（PD）7%（5/69），パーキンソン病認知症（PDD）19%（4/21）と高率であった．Freeman ら[42)]は，15 例のピック病をしらべて 5 例に TDP-43 陽性封入体をみとめた．紀伊半島とグアムの ALS/PDC についても，全例で陽性であったことはすでに述べた[30)~32)]．

このように，TDP-43 陽性封入体は ALS や FTLD-U におけるほど高率ではないが，他の神経変性疾患にもみとめられる．これが直接に病因と関係したものか，疾患特有の他の変性過程で誘導された二次的変化であるのかは，今後検討する必要がある．

## おわりに

TDP-43 proteinopathy の概念導入によって，古典的 ALS，

ALS-D，PLS，FTLD-U の関係は飛躍的に理解しやすくなった．さらに，*TDP-43 遺伝子*変異による ALS 発症例の発見によって，TDP-43 のリン酸化が直接に ALS 発症に関与していることも明らかになった．ALS の疾患特異性蛋白として TDP-43 が発見された意味は大きく，その機能や変性の仕組みをしらべることによって，ALS の発症機構が解明され，根本的治療法の開発に展開することが期待される．

**謝辞**：症例研究にご協力いただいた三重大学神経内科・小久保康昌先生，免疫組織化学的研究にご協力いただいた東京都老人総合研究所神経病理・村山繁雄先生，斎藤祐子先生，貴重な標本写真の使用をご許可いただいた東京都精神医学研究所分子生物学・長谷川成人先生，新井哲明先生に深謝します．

## 文　献

1）Hirano A, Malamud N, Kurland L, et al: A review of the pathologic findings in amyotrophic lateral sclerosis. In Motor neuron disease, ed by Norris FH, Kurland LT, Contemporary neurology symposia 2, Grune & Stratton, NY & London, 1969, pp 51—60
2）Weller RO, Cumming WJK, Mahon M: Diseases of muscle. In Greenfield's neuropathology vol 2, 6th ed, ed by Graham DI, Lantos PL, Arnold, London, 1997, pp 489—581
3）Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science 2006; 314: 130—133
4）Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al: TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. BBRC 2006; 351: 602—611
5）Kwong LK, Neumann M, Sampathu DM, et al: TDP-43 proteinopathy : the neuropathology underlying major forms of sporadic and familial frontotemporal lobar degeneration and motor neuron disease. Acta Neuropathol 2007; 114: 63—70
6）Ropper AH, Brown RH: Degenerative disease of the nervous system. In Adams and Victor's principles of neurology, 8th ed, McGraw-Hill, NY, 2005, pp 895—958
7）葛原茂樹：運動ニューロン変性疾患．神経内科学書第 2 版，豊倉康夫総編集，朝倉書店，東京，2004, pp 724—736
8）Brockington A, Ince P, Shaw PJ: The clinical and pathological spectrum of ALS. In Dementia and motor neuron disease, ed by Strong MJ, Informa Healthcare, London, 2006, pp 31—57
9）Katsuse O, Ikeda K, Tsuchiya K, et al: Neuropathology of the Japanese variants of FTD/ALS. In Dementia and motor neuron disease, ed by Strong MJ, Informa Healthcare, London, 2006, pp 193—199
10）葛原茂樹：前頭側頭型痴呆．Annual Review 2006 神経，柳澤信夫，篠原幸人，岩田　誠ら　編，中外医学社，東京，2006, pp 188—197
11）Cairns NJ: Neuropathology of frontotemporal lobar degenerations. In Dementia and motor neuron disease, ed by Strong MJ, Informa Healthcare, London, 2006, pp 147—166
12）Okamoto K, Hirai S, Yamazaki T, et al: New ubiquitin-positive intra-neuronal inclusions in the extra-motor cortices in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurosci Lett 1992; 139: 269—274
13）Sampathu DM, Neumann M, Kwong LK, et al: Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. Neurobiol 2007; 169: 1343—1352
14）Mackenzie IRA, Baborie A, Pickering-Brown S, et al: Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration: classification and relation to clinical phenotype. Acta Neuropathol 2006; 112: 539—549
15）Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, et al: Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 2008; 64: 60—70
16）Cairns NJ, Neumann M, Bigio EH, et al: TDP-43 in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions. Neurobiol 2007; 171: 227—240
17）Davidson Y, Kelley T, Mackenzie IRA, et al: Ubiquitinated pathological lesions in frontotemporal lobar degeneration contain the TAR DNA-binding protein, TDP-43. Acta Neuropathol 2007; 113: 521—533
18）Neumann M, Mackenzie IR, Cairns NJ, et al: TDP-43-positive white matter pathology in frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions. J Neuropathol Exp Neurol 2007; 66: 177—183
19）Hiji M, Takahashi T, Fukuba H, et al: White matter lesions in the brain with frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease: TDP-43-immunopositive inclusions co-localize with p62, but not ubiquitin. Acta Neuropathol 2008; 116: 183—191
20）Pamphlett R, Jew SK: TDP-43 inclusions do not protect motor neurons from sporadic ALS. Acta Neuropathol 2008; 116: 221—222
21）Lin WL, Dickson DW: Ultrastructual localization of TDP-43 in filamentous neuronal inclusions in various neurodegenerative diseases. Acta Neuropathol 2008; 116: 205—213
22）Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al: Mutations in *progranulin* cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. Nature, LETTERS 2006; Letters: 1—4
23）Mackenzie IRA, Baker M, Pickering-Brown S, et al: The

neuropathology of frontotemporal lobar degeneration caused by mutations in the *progranulin gene*. Brain 2006; 129: 3081—3090

24) Forman MS, Mackenzie IR, Cairns NJ, et al: Novel ubiquitin neuropathology in frontotemporal dementia with *valosin-containing protein gene* mutations. J Neuropathol Exp Neurol 2006; 65: 571—581

25) Neumann M, Mackenzie IR, Cairns NJ, et al: TDP-43 in the ubiquitin pathology of frontotemporal dementia with *VCP gene* mutations. J Neuropathol Exp Neurol 2007; 66: 152—157

26) Snowden J, Neary D, Mann D: Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. Acta Neuropathol 2007; 114: 31—38

27) Mackenzie IRA, Bigio EH, Ince PG, et al: Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with *SOD1* mutations. Ann Neurol 2007; 61: 427—434

28) Tan CF, Eguchi H, Tagawa A, et al: TDP-43 immnoreactivity in neuronal inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis with or without *SOD1 gene* mutation. Acta Neuropathol 2007; 113: 535—542

29) Yokoseki A, Shiga A, Tan CF, et al: *TDP-43* mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 2008; 63: 538—542

30) Hasegawa M, Arai T, Akiyama H, et al: TDP-43 is deposited in the Guam parkinsonism-dementia complex brains. Brain 2007; 130: 1386—1394

31) Geser F, Winton MJ, Kwong LK, et al: Pathological TDP-43 in parkinsonism-dementia complex and amyotrophic lateral sclerosis of Guam. Acta Neuropathol 2008; 115: 133—145

32) 葛原茂樹：紀伊半島 ALS/PDC と TDP-43. 神経内科 2008；68：565—570

33) Geser F, Brandmeir NJ, Kwong LK, et al: Evidence of multisystem disorder in whole-brain map of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol 2008; 65: 636—641

34) Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, et al: *TDP-43* mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Sceincexpress 2008 www.scienceexpress.org/28 Febr uary 2008; 1—4

35) Gitcho MA, Baloh RH, Chakraverty S: *TDP-43 A315T* mutation in familial motor neuron disease. Ann Neurol 2008; 63: 535—538

36) Van Deerlin VM, Leverenz JB, Bekris LM, et al: *TARDBP* mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. Lancet Neurol 2008; 7: 409—416

37) Gijselinck I, Sleegers K, Engelborghs S, et al: Neuronal inclusion protein TDP-43 has no primary genetic role in FTD and ALS. Neurobiol Aging 2007, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.002 in press

38) Guerreiro RJ, Schymik JC, Crews C, et al: TDP-43 is not a common cause of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Plos one 2008; 3: 1—4

39) Rothstein JD: TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiology or pathobabel? Acta Neuropathol 2007; 6: 382—384

40) Amador-Ortiz C, Lin WL, Ahmed Z, et al: TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease. Ann Neurol 2007; 61: 435—445

41) Nagashima-Yasuda H, Uryu K, Robinson J, et al: Comorbidity of TDP-43 proteinopathy in Lewy body related disease. Acta Neuropathol 2007; 114: 221—229

42) Freeman SH, Spires-Jones T, Hyman BT, et al: TAR-DNA binding protein 43 in Pick disease. J Neuropathol Exp Neurol 2008; 67: 62—67

**Abstract**

**Recent progress in ALS research: ALS and TDP-43**

Shigeki Kuzuhara, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology and Psychiatry

Selective involvements of upper and lower motor neurons have been regarded as one of the most characteristic features of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). However, evidences of more extensive involvements affecting the systems other than the pure motor systems have been accumulated since the discovery of ubiquitin-positive inclusions (UbIs) in ALS, ALS-dementia (ALS-D), and frontotemporal lobar degeneration (FTLD) with UbIs (FTLD-U). A breakthrough occurred in ALS research in October 2006, when TAR DNA-binding protein-43 (TDP-43) was identified as the core protein that is ubiquitinated in the cytoplasm, neurites and nucleus as UbIs. Antibody to phosphorylated TDP-43 selectively reacts to the inclusions and Western blotting demonstrates abnormal bands of phosphorylated TDP-43 in the brains of patients with ALS/FTLD-U. Similar findings were observed in ALS/parkinsonism-dementia complex (PDC) of Guam and Kii peninsula. These diseases are lumped in the "TDP-43 proteinopathy". In early 2008, several mutations of the *TDP-43 gene* were identified as the causative gene of autosomal-dominant familial ALS without *SOD1 gene* mutations. These findings suggest that abnormalities of TDP-43 directly or indirectly produce severe motor neuron degeneration. TDP-43 is thus one of the key proteins causing TDP-43 proteinopathies such as ALS, ALS-D, FTLD-U, and ALS/PDC of Guam and Kii. New revolutionary developments on ALS research for molecular mechanism and therapy are expected.

(Clin Neurol, 48: 625—633, 2008)

**Key words**: ALS, TDP-43, frontotemporal lobar degeneration, ubiquitin, familial ALS