

氏 名 (本籍)	辻 浩 史 (大 阪 府)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 6233 号
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科
学 位 論 文 題 目	筋萎縮性側索硬化症および前頭側頭葉変性症に蓄積する TDP-43 蛋白の分子神経病理学的研究
主 査	筑波大学教授 理学博士 岡 村 直 道
副 査	筑波大学教授 博士 (医学) 榊 正 幸
副 査	筑波大学准教授 博士 (工学) 山 内 一 由
副 査	筑波大学准教授 医学博士 水 上 勝 義

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、主に運動ニューロン系を中心に障害される神経変性疾患である。一方、前頭側頭葉変性症 (FTLD) は、性格変化や脱抑制などを主症状とし、認知症の代表的な疾患であるアルツハイマー病 (AD) よりも比較的若年に発症する認知症の一疾患群である。従来、両疾患は互いの臨床症状を合併することが報告されており、また病理組織学的検索においても海馬歯状回顆粒細胞などの神経細胞質内にユビキチン陽性の封入体を認め、両疾患の関係が注目されていた。2006 年、ALS および FTLD におけるユビキチン陽性封入体の構成蛋白として TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) が同定された。TDP-43 蛋白は両疾患においてリン酸化、断片化、線維化しており、このような異常が病態の発症に関わると考えられる。両疾患において異常 TDP-43 蛋白の細胞内蓄積が共通の病理学的特徴であるが、臨床症状が異なること、また合併する理由については不明な点が多い。

本研究は、ALS および FTLD に蓄積した TDP-43 蛋白を解析し、疾患特異的な異常 TDP-43 凝集体と臨床病理の発症機序を明らかにすることを目的とした。

(対象と方法)

ALS 8 例、TDP-43 陽性封入体を伴う FTLD (FTLD-TDP) 19 例 (TDP-43 病理分類、Type A 6 例、Type B 8 例、Type C 5 例)、AD 2 例の剖検例を対象とした。Type B 全例に運動ニューロン障害の合併を認めた。界面活性剤不溶性画分を調整し、リン酸化 TDP-43 蛋白を特異的に認識する抗体を用いたイムノブロットを行い、TDP-43 蛋白の断片について検討した。また ALS 3 例、FTLD-TDP type C 1 例については中枢神経系各部位について TDP-43 蛋白の蓄積を免疫組織化学染色にて確認し、イムノブロットにより断片について検討した。

次に ALS、FTLD-TDP 脳より調整した不溶性画分をトリプシンまたはキモトリプシン、2 種類のプロテアーゼで処理した後、イムノブロットを行い、プロテアーゼ耐性 TDP-43 蛋白について各疾患におけるバンドパターンの違いを検討することにより各病型における異常凝集体構造の違いを明らかにした。

(結果)

ALS、FTLD-TDP 全例でリン酸化 TDP-43 に相当する 45 kDa および C 末断片と考えられる 18-26 kDa のバンドを認めた。一方、AD 2 例ではリン酸化 TDP-43 のバンドは検出されなかった。さらに中枢神経系各部位の検討において免疫組織化学染色では TDP-43 異常構造は脳皮質や脊髄以外にも認め、イムノブロットによるリン酸化 TDP-43 蛋白 C 末断片のバンドパターンは疾患により各部位で同様のパターンを示した。

プロテアーゼ耐性 TDP-43 のバンドパターンは、FTLD-TDP の病理分類に一致して C 末断片のバンドパターンよりも明確に 3 パターンに分類された。ALS は FTLD-TDP type B と同様のバンドパターンであった。

(考察)

主要病変である ALS 中心前回、脊髄、FTLD-TDP 前頭葉以外に中枢神経系各部位で同様のリン酸化 TDP-43 蛋白 C 末断片バンドパターンを認めたことは、異常な TDP-43 の蓄積が脳内の様々な部位で起きたと考えるよりも、まず異常 TDP-43 分子の蓄積が脳内の一カ所で形成され、異常分子が伝播することにより、同じ異常構造を持った TDP-43 分子が様々な部位に広がった可能性を示唆する。

ALS および FTLD-TDP に蓄積する TDP-43 蛋白は、C 末断片のバンドパターンだけでなく、プロテアーゼ耐性 TDP-43 のバンドパターンが異なることにより、病型により異なった TDP-43 凝集体が形成されることが示唆された。また ALS と FTLD-TDP type B で同一のパターンを示したことは、運動ニューロン障害の発症に共通する TDP-43 凝集体の関与が考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、TDP-43 プロテオパチーの代表的疾患である ALS および FTLD-TDP 脳の臨床検体を病理生化学的に詳細に検討することにより、TDP-43 の蓄積過程と疾患特異的な病態形成に関する新たな知見を提示したものとして高く評価できる。

平成 24 年 1 月 6 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。