

筋萎縮性側索硬化症の神経病理

—— 我々の研究を中心に ——

岡 本 幸 市^{1,2}

要 旨

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に関して我々が行ってきた神経病理学的研究の中から, Bunina 小体, Golgi 装置の異常, ユビキチン陽性・タウ陰性神経細胞内封入体について概説した. Bunina 小体は ALS に特徴的なエオジン好性の神経細胞内封入体であり, 免疫組織学的には抗シスタチン C 抗体, 抗トランスフェリン抗体, 抗ペリフェリン抗体で陽性であった. Golgi 装置を認識する抗体を用いた検討では, Bunina 小体や TDP-43 陽性封入体を有する神経細胞で高頻度に Golgi 装置の微細化がみられた. 認知症を伴う ALS では, 高頻度に海馬歯状回や前頭・側頭葉皮質の小型神経細胞内にユビキチン陽性・タウ陰性封入体が見られることを初めて記載した. この封入体は TDP-43 からなることが 2006 年に明らかとなった. (Kitakanto Med J 2014 ; 64 : 109~116)



キーワード：筋萎縮性側索硬化症, Bunina 小体, Golgi 装置, ユビキチン, TDP-43

はじめに

著者は 1972 年に群馬大学医学部を卒業し, 1 年間第二内科で臨床研修を行い, その後第一病理学教室の大学院に入学した. 大学院時代にはその後の研究の基礎となる一般病理, 神経病理および電顕の技術を習得することができた. 大学院卒業後は神経内科に入り, 2013 年 3 月に定年を迎えるまで, 臨床の傍ら, 主に筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病理学的研究を行い, 幸いにもいくつかの新知見を得ることができた. 最終講義は「ALS 研究から学んだこと」と題して行ったが, 本稿ではその中から主に Bunina 小体, Golgi 装置の異常, ユビキチン陽性・タウ陰性神経細胞内封入体について述べてみたい.

Bunina 小体

ALS は主に中年以降に発症する原因不明の進行性の神経変性疾患であり, 上位運動ニューロン徴候 (錐体路

徴候) と下位運動ニューロン徴候 (球麻痺, 四肢の筋力低下と筋萎縮) のみを示し, 多くは数年以内に呼吸不全で死亡する神経難病の代表的疾患である.^{1,2} その病理所見は, 長い間, 錐体路変性と運動神経細胞の非特異的な変性脱落のみで, ALS に特徴的な病理所見の記載はなかった.

1962 年, ソビエトの Bunina という女医が家族性 ALS の運動神経細胞内に「エオジンで染まる小顆粒 (Bunina 小体)」を見出した.³ 当初は神経ウイルスではないかと疑われたが, その後古典的 ALS や Guam 島の ALS でもみられることが明らかになった.⁴ Bunina 小体は現在までのところ, ALS の病理所見のなかで最も疾患特異性の高い封入体であるが, その本体はなお不明である. 我々は, この封入体の特徴を明らかにするために検索を行って来た.⁵⁻⁷ Bunina 小体は, 直径が数ミクロンの小さな円形から楕円形のエオジン好性の封入体であり, しばしば塊をなし, 数個数珠状に連なって存在することもある

1 群馬県前橋市大友町3-26-8 公益財団法人老年病研究所 2 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学 (前職)
平成25年12月16日 受付
論文別刷請求先 〒371-0847 群馬県前橋市大友町3-26-8 公益財団法人老年病研究所 岡本幸市

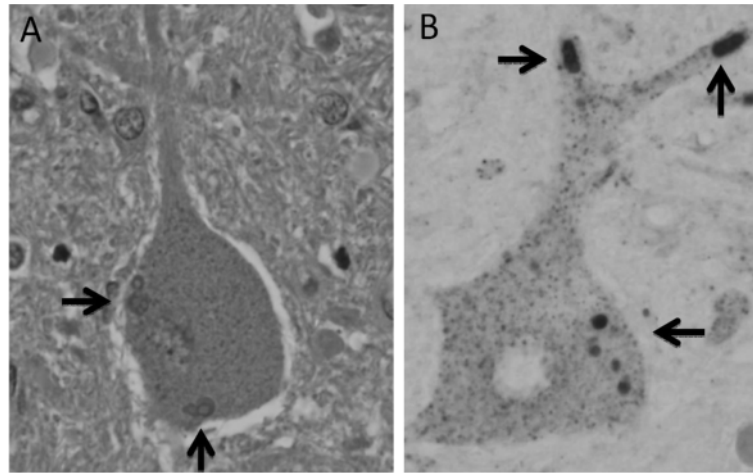


Fig. 1 ALS の腰髄前角細胞にみられる Bunina 小体 (矢印)
A: H-E 染色, 400 倍, B: 抗シスタチン C 抗体を用いた免疫染色, 400 倍.

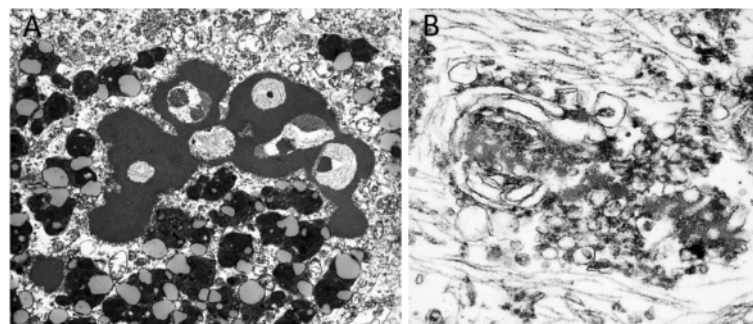


Fig. 2 Bunina 小体の電顕像 A: 典型像, 4,800 倍, B: 初期像, 18,000 倍.

(Fig. 1A). 我々の検討では、その出現頻度は 12 例の ALS 例中 10 例,⁸ Montefiore 病院の 22 例の ALS 例の中では 20 例⁹ と高頻度にみられ、他疾患ではみられないことから、ALS と診断するための組織学的マーカーの 1 つとなっている封入体である。Bunina 小体は、通常 ALS では障害されないとされてきた仙髄 Onuf 核内や動眼神経核内の神経細胞にみられることも報告した。^{10,11}

通常の組織染色では PTAH 染色で染まることから蛋白からなると思われているが、その構成蛋白はなお不明である。免疫組織学的検討もなされていたが、Bunina 小体を認識する抗体は知られていなかった。^{5,6} 我々の多くの抗体を用いた検討では、大半の抗体で陰性であったが、抗シスタチン C 抗体のみが Bunina 小体を認識することを見出した (Fig. 1B)。¹² シスタチン C とは、分子量 13,260 の lysosomal cysteine proteinase inhibitor であり、その主な働きは蛋白分解酵素の局所性の活性制御である。免疫電顕による検討では、Bunina 小体の辺縁に陽性所見がみられた。¹² また、剖検例での検討のため微細構造の同定が不十分であったが、神経細胞内で顆粒状に染まるシスタチン C の存在部位は主に Golgi 装置ではないかと推論された。Bunina 小体を有する神経細胞では、シスタチン C の免疫活性が低下しており (Fig. 1B)、ALS の変性過程におけるシスタチン C の役割が示唆されている。

その後、Bunina 小体が、抗トランスフェリン抗体と抗ペリフェリン抗体で陽性所見を示すことを報告した。^{13,14} Bunina 小体の電顕所見は、辺縁に管状ないし小胞状の構造物を有する電子密度の高い無構造物質からなる。^{5,6,15} 大きな Bunina 小体では内部に細胞質と同様の構造からなる空隙がある。多数の Bunina 小体を連続切片で観察してみると、Bunina 小体の形成過程を示唆するような種々の像を認めた。前述のように Bunina 小体は、①電子密度の高い無構造物質と、②管状ないし小胞状構造の 2 つの構成要素からなっており、大きな典型的な Bunina 小体は、主として無構造物質の集積からなり、その辺縁にみられる管状ないし小胞状構造は少ない (Fig. 2A)。一方、初期から中期では、管状ないし小胞状構造の周りに少量の無構造物質が沈着し、次第に管状ないし小胞状構造を埋めるように大きくなっていくものと推論した。Fig. 2B では無構造物質は Golgi 装置近傍に沈着しており、我々はこの所見が Bunina 小体の最初期像ではないかと考えている。Bunina 小体は、微細で数が少ないこともあり、まだ蛋白レベルでの説明はなされていないが、ALS に特徴的な封入体であり、今後の説明を期待したい。

Golgi 装置の異常

我々は、前述のように ALS では Golgi 装置レベルでの異常があるのではないかと考えていた。当時 Golgi 装置の検索には鍍銀法か電顕以外にはなく、パラフィン切片での検索はできなかった。1990 年、Pennsylvania 大学病理学の Gonatas らのグループは、Golgi 装置を特異的に認識する抗 MG160 抗体を用いて ALS 脊髄前角細胞の Golgi 装置が高頻度に微細化 (小型化して数が増加) していることを最初に報告した。¹⁶ 1995 年、東京で開催された ALS の国際会議で Gonatas 教授と話をすることができ、抗 MG160 抗体を用いた共同研究を申し入れた。その時一番知りたかったのは、Bunina 小体が抗 Golgi 装置抗体で陽性に染まるかどうかであったが、本抗体では Bunina 小体にはその辺縁も含めて陽性所見は得られなかった。

MG160 とは membrane sialoglycoprotein で、1,171 アミノ酸よりなる I 型膜蛋白である。その分子量は 133,403 で、その遺伝子座は 16q22-23 にある。抗 MG160 ポリクロナール抗体はパラフィン包埋切片でも使用可能であり、免疫電顕で MG160 は Golgi 装置の medial cisternae の膜に限局して存在している。当科ではさらに trans-Golgi network に対するポリクロナール抗体 (抗 TGN46 抗体) を作成した。抗 MG160 抗体と抗 TGN46 抗体による免疫染色では、両者とも光顕レベルではほぼ同様の所見を呈することを確認した。

正常の脊髄前角細胞内の Golgi 装置は、抗 MG160 抗体で糸くず状に胞体内と樹状突起内で染色されるのに対し、ALS 脊髄前角の残存大型前角細胞では Golgi 装置の微細化が高頻度にみられる (Fig. 3)。この変化は Betz 細胞や舌下神経核内の神経細胞など他の運動ニューロンでも認められた。¹⁷ また A4V 変異を有する家族性 ALS や好塩基性封入体を有する若年性 ALS においても残存前角細胞に Golgi 装置の微細化や分布の異常などが高頻度にみられた。¹⁸ 一方、球脊髄性筋萎縮症の脊髄前角細胞の Golgi 装置は、小型化しているが数の増加はみられなかった。¹⁹

我々の検討では、Golgi 装置の形態異常は弧発性 ALS、家族性 ALS、好塩基性封入体を有する若年性 ALS、²⁰ さらにそのモデル動物である変異 SOD1 トランスジェニックマウスなどの運動ニューロンに高率に認められた。²¹ 一方、ALS 以外にも ballooned neuron や olivary hypertrophy においても Golgi 装置の微細化が認められるが、^{22,23} Parkinson 病の黒質神経細胞や多系統萎縮症の小脳 Purkinje 細胞、橋核神経細胞では Golgi 装置の形態異常は認められないことを報告した。²⁴ 即ち、Golgi 装置の形態異常は ALS に特異的なものではないが Parkin-

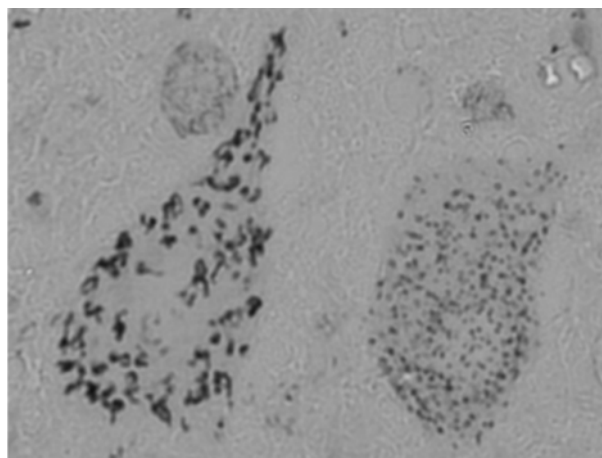


Fig. 3 ALS 腰髄前角の抗 MG160 抗体による免疫染色。左は正常 Golgi 装置、右は微細化した Golgi 装置を認める神経細胞、400 倍。

son 病や多系統萎縮症と異なり、ALS では Golgi 装置レベルでの障害が運動ニューロンの変性過程に強く関与していると考えられる。^{21,25}

ユビキチン陽性・タウ陰性神経細胞内封入体

パリのサルペトリエール病院の神経学者であった Charcot は、1865 年から 1874 年にかけて 20 ALS 例の臨床例と 5 例の剖検例を詳細に検討し、ALS の概念を確立したといわれている。Charcot の記載以後、19 世紀後半から 20 世紀のはじめには ALS と認知機能障害や行動障害との関連を指摘する報告も散見されていた。症状は Alzheimer 病的ではなく、Pick 病的であると記載され、ALS と認知症に関するレビューも多くなされている。

本邦では 1964 年の湯浅による「痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症について」の症例報告が最初の記載であるとよく引用されている。²⁶ しかしながら、過去の文献を検索してみると、1935 年 (昭和 10 年) にすでに慶応大学精神科の植松らによる「筋萎縮性側索硬化症と其の精神障害に就て」という症例報告がある。²⁷ また、1959 年、古川は ALS 170 例中の 12 例 (7%) に著明なもの忘れ、計算困難、感情の易変性、情動失禁がみられたと記載している。²⁸ 1984 年に三山が本邦の 26 例の臨床と病理を「運動ニューロン疾患を伴う認知症」としてまとめ、新しい疾患単位ではないかと報告したのは大きな功績の 1 つである。²⁹ 神経内科領域では ALS の視点でみることが多く、認知症を伴う ALS (ALS-D) と呼ばれることが多かった。著者は人工呼吸器を装着していた ALS 患者で、経時的に CT を撮ると、人工呼吸器のトラブルがないのに前頭葉と側頭葉が萎縮していく例があることが気になっていた。当時、ALS-D の病理は、ALS の病変に加えて前頭葉と側頭葉を中心に非特異的な変性所見がみられるとのみ記載されていた。

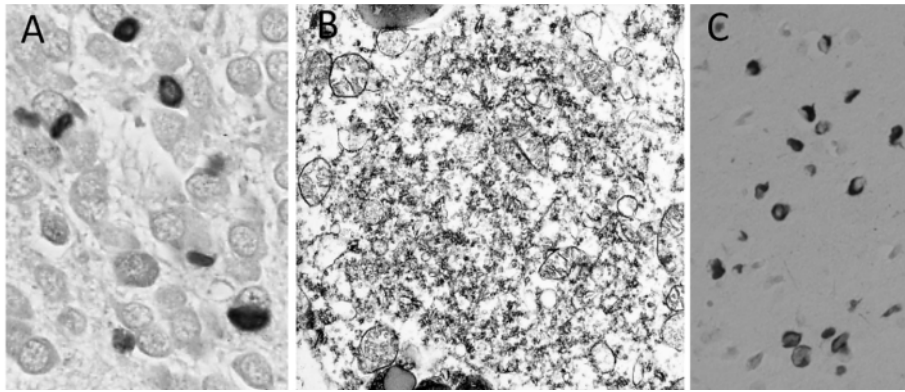


Fig. 4 A: 海馬歯状回顆粒細胞内の抗ユビキチン抗体陽性封入体, 400 倍, B: その電顕像, 9,500 倍, C: 大脳皮質にみられた多数の抗リン酸化 TDP-43 抗体陽性の神経細胞内封入体, 200 倍.

一方、ユビキチンはどの細胞にも存在し、細胞機能において基本的役割を演じていると考えられている分子量約 8,500 の小さなペプチドであり、ATP 依存性の蛋白分解の系を働かせる機能が重視されている。1980 年代の後半から、抗ユビキチン抗体を用いた免疫染色がなされるようになり、ALS でも脊髄前角細胞にみられる skein-like inclusion, Lewy 小体様封入体などに陽性所見がみられることが報告されていた。³⁰

著者は ALS 例では大脳における老人性変化が加速されているのではないかと想定し、Bielshowsky 平野変法、抗タウ抗体、抗アミロイド β 蛋白抗体に加えて、抗ユビキチン抗体を用いて ALS 例の側頭葉を免疫組織学的に検討していた。ユビキチン染色標本を鏡検していたところ、一部の ALS 例で海馬歯状回の顆粒細胞と海馬傍回の第 2, 3 層の小型神経細胞にユビキチンで陽性に染まる細胞質内構造物が多数みられる所見を見出した (Fig. 4A)。一見 Pick 嗜銀球に類似していたので、連続切片で銀染色や抗タウ染色をはじめ多くの抗体を用いて神経病理学的染色を行ったが、ユビキチン以外には陽性所見を得ることができなかった。海馬歯状回の顆粒細胞では、封入体は核周囲に半月状ないし全周性に認められた (Fig. 4A)。海馬傍回や前頭葉では主に第 2, 3 層の小型神経細胞にみられ、細胞質に局限してみられるものが多かったが、一部では神経突起の起始部にも連続して認められた。そこで手持ちの 27 ALS 例の側頭葉を検討したところ約 1/4 の 7 例で同様の封入体が観察された。これに対して種々の神経疾患を含む非 ALS 40 例では全くみられなかった。そこで新規の神経細胞内封入体と考え報告した。³¹

側頭葉の海馬歯状回の顆粒細胞内と海馬傍回の小型神経細胞内に本封入体を観察した症例の中で、1 例の ALS-D ではその封入体の出現数が多く、さらに前頭葉の小型神経細胞内にも同様の構造物が認められた。そこで、他施設の協力を得て 10 例の ALS-D についてその出

現頻度を検討したところ、出現頻度に差異がみられたものの、10 例全例で側頭葉の海馬歯状回顆粒細胞内と海馬傍回の第 2, 3 層の小型神経細胞にユビキチン陽性封入体が見られることを確認した。これらの所見は ALS-D では大脳の非運動系の小型神経細胞にも前角細胞と同様にユビキチンが関与した異常が高頻度に生じていることを示唆しており、ALS-D の病理を検討する上で重要な所見と考え報告した。³² この封入体は通常のエポンをした後にエポン包埋したブロックより 1 ミクロン厚の準超薄切片を作成し、脱エポンをした後で抗ユビキチン抗体を用いて免疫染色を施し、それに隣接する切片を電顕的に観察したところ、ユビキチン陽性構造に対応する構造物は、周囲に境界膜はなく、主として微細なリボゾーム様顆粒と少数の線維状構造物よりなっていた (Fig. 4B)。³³ リボゾーム様顆粒は周囲のものに比べて電子密度が低く、境界もやや不鮮明であった。

1892 年から 1906 年にかけて、Arnold Pick は前頭葉と側頭葉の著明な萎縮による言語障害や精神症状を呈する一連の症例を報告したが、1980 年代に入り、北欧を中心に再び前方型の認知症が注目されるようになってきた。スウェーデンの Lund と英国の Manchester のグループは、数百の臨床例と 60 例以上の剖検例の検討をベースに、前頭側頭型認知症 (FTD) の臨床的診断基準と神経病理学的診断基準を提案した。³⁴ 神経病理学的には、1) 前頭葉変性型、2) Pick 型、3) 運動ニューロン疾患 (MND) 型の 3 型に分類されている。MND 型は本邦を中心に報告されてきた ALS-D にほぼ相当し、我々が報告した大脳にユビキチン陽性・タウ陰性神経細胞内封入体が見られるタイプである。しかし、失語が前景に立つ側頭葉優位型 Pick 病が FTD の中には含まれていなかったため、1996 年に Manchester のグループは、前頭葉と側頭葉前方部に病変の主座をおく非 Alzheimer 型変性疾患を指す臨床的症候群として前頭側頭葉変性症 (FTLD) という概念を提唱した。³⁵ ALS-D のポジトロン断層法

(PET) を用いた検討では、前頭葉と側頭葉で血流と代謝が低下していることも報告した。³⁶

2006年に Arai ら,³⁷ Neumann ら³⁸によりこの封入体および ALS 脊髄前角細胞内にみられるユビキチン陽性封入体 (skein-like inclusion, Lewy 小体様封入体) の主な構成成分が TAR DNA-binding protein of 43 kD (TDP-43) であり、それは FTLD と孤発性 ALS の両方でみられることが報告され、大きな進展がみられた。免疫組織学的に検討すると、通常の認知症のない孤発性 ALS 例でもリン酸化 TDP-43 (pTDP-43) 陽性構造物は、運動系を超えて広範に分布しており (Fig. 4C)、グリア細胞内にも広範囲にみられ、病理学的にも ALS は多系統を犯す疾患であることが明瞭になった。TDP-43 陽性封入体と Golgi 装置との関連では、TDP-43 陽性封入体を有する全ての脊髄前角細胞では Golgi 装置の微細化がみられた。³⁹

最近の FTLD に関する神経病理学的、分子遺伝学的進展は著しく、それらの成果に基づく分類も変遷して来ている。2008年の分類作成には著者も一部参画した。⁴⁰ ユビキチン陽性・タウ陰性神経細胞内封入体を有する FTLD は「FTLD-U」という用語で呼ばれてきたが、病的意味を持つ蛋白を基に「FTLD-protein」という名称が提案されている。⁴¹ その案では蓄積している異常な蛋白を FTLD の後に付けるもので、タウ陽性 FTLD は FTLD-tau, TDP-43 陽性 FTLD は FTLD-TDP, 神経細胞内中間線維封入体病は FTLD-IF などと記載するものである。最近 FTLD の中に FUS (fused in sarcoma) の異常を示す 1 群が明らかになっている。⁴² しかしながら、TDP-43 の異常蓄積は Alzheimer 病, Lewy 小体型認知症, Guam/紀伊半島の ALS Cockayne 症候群, 高齢者の動眼神経核内の神経細胞などでもみられている。^{43,44} これらの疾患における TDP-43 の意義についてはさらに検討が必要である。

TDP-43 遺伝子変異は家族性 ALS の約 3.3-6.6% にみられているが、その臨床症状は大半が ALS 症候のみである。我々も TDP-43 遺伝子変異を呈した 1 家系を経験したが、その家系ではパーキンソン症候はみられたが、認知症はみられなかった。⁴⁵ また、著者が診察していた TDP-43 遺伝子変異を有する家族性 ALS の患者⁴⁶ の皮膚から京都大学で iPS 細胞が作成された。⁴⁷ 今後、この iPS 細胞を用いた研究により ALS の病態解明や治療薬の開発が飛躍的に進むものと期待される。

おわりに

本稿では、我々の行ってきた ALS の病理学的研究の一端を紹介した。ALS は未だ治療法のない難治性の神経変性疾患であることに変わりはないが、最近の ALS を

めぐる進歩は著しい。ALS と ALS-D (FTLD-TDP) は pTDP-43 の異常集積という病理所見を共通とする連続性のある疾患であり、ALS は運動系を超えて広範に病変のみられる multisystem disorder の 1 つと考えられるようになった。現在の ALS 研究の焦点は pTDP-43 と神経細胞死との関連の解明と、それに基づいた治療法の開発である。

謝 辞

本研究に協力いただいた群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学の平井俊策名誉教授および教室員、さらに多くの国内外の諸先生に深謝申し上げます。

文 献

1. Strong MJ, Hortobagyi T, Okamoto K, et al. Amyotrophic lateral sclerosis, primary lateral sclerosis and spinal muscular atrophy. In *Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders*. 2nd ed, edited by Dickson DW & Weller RO, Wiley-Blackwell 2011: 418-433.
2. Okamoto K, Fujita Y, Mizuno Y. Pathology of protein synthesis and degradation system in ALS. *Neuropathology* 2010; 30: 189-193.
3. Bunina TL. On intracellular inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Korsakov J Neuropathol Psychiatry* 1962; 62: 1293-1299.
4. Hirano A. Pathology of amyotrophic lateral sclerosis. In: *Slow, Latent, and Temperate Virus Infections*, NINDB Monograph, No. 2, eds Gadjusek DC, Gibbs CJ. Washington: NIH 1965: 23-37.
5. 岡本幸市. Bunina body. *神経研究の進歩* 1996; 40: 16-24.
6. Okamoto K. Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 1993; 13: 193-199.
7. Okamoto K, Hirai S, Shoji M, et al. Widely distributed Bunina bodies and spheroids in a case of atypical sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 1991; 81: 349-353.
8. 岡本幸市, 平井俊策, 森松光紀ら. 筋萎縮性側索硬化症における Bunina 小体の特異性について. *神経内科* 1980; 13: 133-141.
9. 岡本幸市, 平野朝雄. 米国の筋萎縮性側索硬化症の脊髄前角細胞における細胞質内封入体の検討. *神経内科* 1982; 17: 266-273.
10. Okamoto K, Hirai S, Ishiguro K, et al. Light and electron microscopic and immunohistochemical observations of the Onuf's nucleus of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 1991; 81: 610-614.
11. Okamoto K, Hirai S, Amari M, et al. Oculomotor nuclear pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 1993; 85: 458-462.
12. Okamoto K, Hirai S, Amari M et al. Bunina bodies in

- amyotrophic lateral sclerosis immunostained with rabbit anti-cystatin C serum. *Neurosci Lett* 1993; 162: 125-128.
13. Mizuno Y, Amari M, Takatama M et al. Transferrin localizes in Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2006; 112: 597-603.
 14. Mizuno Y, Fujita Y, Takatama M, et al. Peripherin partially localizes in Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2011; 302: 14-18.
 15. Okamoto K, Morimatsu M, Hirai S, et al. Intracytoplasmic inclusions (Bunina bodies) in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Pathol Jpn* 1980; 30: 591-597.
 16. Gonatas NK, Stieber A, Mourelatos Z, et al. Fragmentation of Golgi apparatus of motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Pathol* 1992; 140: 731-739.
 17. Fujita Y, Okamoto K, Sakurai A, et al. Fragmentation of the Golgi apparatus of Betz cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1999; 163: 81-85.
 18. Fujita Y, Okamoto K, Sakurai A, et al. Fragmentation of the Golgi apparatus of the anterior horn cells in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations and posterior column involvement. *J Neurol Sci* 2000; 174: 137-140.
 19. Yaguchi M, Hashizume Y, Yoshida M, et al. Reduction of the size of the Golgi apparatus of spinal anterior horn cells in patients with X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *ALS and other MND* 2003; 4: 17-21.
 20. Fujita Y, Okamoto K, Sakurai A, et al. The Golgi apparatus is fragmented in spinal cord motor neurons of amyotrophic lateral sclerosis with basophilic inclusions. *Acta Neuropathol* 2002; 103: 243-247.
 21. 藤田行雄, 岡本幸市. 運動ニューロン疾患における Golgi 装置の異常. *神経研究の進歩* 2006; 50: 896-901.
 22. Takamine K, Okamoto K, Fujita Y, et al. The involvement of the neuronal Golgi apparatus and trans-Golgi network in the human olivary hypertrophy. *J Neurol Sci* 2000; 182: 45-50.
 23. Sakurai A, Okamoto K, Fujita Y, et al. Fragmentation of the Golgi apparatus of ballooned neurons in patients with corticobasal degeneration and Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol* 2000; 100: 270-274.
 24. Fujita Y, Ohama E, Takatama M, et al. Fragmentation of Golgi apparatus of nigral neurons with α -synuclein-positive inclusions in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2006; 112: 261-265.
 25. 藤田行雄, 岡本幸市. ALS におけるゴルジ装置の断片化と TDP-43. *生体の科学* 2012; 63: 416-417.
 26. 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* 1964; 4: 529-534.
 27. 植松七九郎, 満川元常. 筋萎縮性側索硬化症と其の精神障害に就て. *診断と治療* 1935; 22: 838-844.
 28. 古川唯幸. 筋萎縮性側索硬化症の臨床的疫学的研究. *大阪大学医学雑誌* 1959; 11: 4087-4099.
 29. Mitsuyama Y. Presenile dementia with motor neuron disease in Japan: clinico-pathological review of 26 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 953-959.
 30. Lowe J, Lennox G, Jefferson D, Morrell K et al. A filamentous inclusion body within anterior horn neurones in motor neurone disease defined by immunocytochemical localization of ubiquitin. *Neurosci Lett* 1988; 94: 203-210.
 31. Okamoto K, Hirai S, Yamazaki T, et al. New ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 1991; 129: 233-236.
 32. Okamoto K, Murakami N, Kusaka H, et al. Ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices of presenile dementia patients with motor neuron disease. *J Neurol* 1992; 239: 426-430.
 33. Okamoto K, Hirai S, Amari M, et al. Electron micrograph of ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 1996; 16: 112-116.
 34. The Lund and Manchester Groups: Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 416-418.
 35. Snowden JS: Fronto-Temporal Lobar Degeneration: Fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. *Clinical Neurology and Neurosurgery Monographs*, NY, Churchill Livingstone, 1996.
 36. Tanaka M, Okamoto K. The spectrum of cognitive dysfunction in ALS-MND in the Japanese population. In *Dementia and motor neuron disease*, ed by Strong MJ, Informa, UK 2006: 73-85.
 37. 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. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351: 602-611.
 38. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006; 314: 130-133.
 39. Fujita Y, Mizuno Y, Takatama M, et al. Anterior horn cells with abnormal TDP-43 immunoreactivities show fragmentation of the Golgi apparatus in ALS. *J Neurol Sci* 2008; 269: 30-34.
 40. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, et al. Neuropathologic diagnosis and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 5-22.
 41. Mackenzie IRA, Neumann M, Baborie A, et al. A harmonized classification system for FTLTD-TDP pathology. *Acta Neuropathol* 2011; 122: 111-113.
 42. Fujita Y, Fujita S, Takatama M, et al. Numerous FUS-positive inclusions in an elderly woman with motor

- neuron disease. *Neuropathology* 2011 ; 31 : 170-176.
43. Mizuno Y, Fujita Y, Takatama M, et al. Comparison of phosphorylated TDP-43-positive inclusions in oculomotor neurons in patients with non-ALS and ALS disorders. *J Neurol Sci* 2012 ; 315 : 20-25.
 44. Sakurai A, Makioka K, Fukuda T, et al. Accumulation of phosphorylated TDP-43 in the CNS of a patient with Cockayne syndrome. *Neuropathology* 2013 Apr 14. doi : 10.1111/neup. 12038. [Epub ahead of print]
 45. Fujita Y, Ikeda M, Yanagisawa T, et al. Different clinical and neuropathologic phenotypes of familial ALS with A315E *TARDBA* mutation. *Neurology* 2011 ; 77 : 1427-1431.
 46. Yokoseki A, Shiga A, Tan CF, et al. TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2008 ; 63 : 538-542.
 47. Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, et al. Drug screening for ALS using patient-specific induced pluripotent stem cells. *Science Translational Medicine* 2012 ; 4 : 1-8.

A Review of our Neuropathological Studies of Amyotrophic Lateral Sclerosis

Koichi Okamoto ^{1,2}

1 Geriatrics Research Institute, 3-26-8 Otomo-machi, Maebashi, Gunma 371-0847, Japan

2 Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan (Former)

Our neuropathological studies on amyotrophic lateral sclerosis (ALS), especially about Bunina bodies, fragmentation of Golgi apparatus and cortical ubiquitin-positive and tau-negative neuronal inclusions, are reviewed in this paper. Bunina bodies, which are small eosinophilic intraneuronal inclusions in the remaining lower motor neurons, are generally considered to be a specific pathologic hallmark of ALS. At present, only three proteins (cystatin C, transferrin and peripherin) have been shown to be present in Bunina bodies. Fragmentation of Golgi apparatus was frequently observed in neurons containing Bunina bodies and TDP-43 positive inclusions. In 1991, new ubiquitin-positive and tau-negative inclusions were first reported in extra-motor neurons of hippocampal granular cell layers and frontal and temporal cortices. These inclusions were more frequently observed in ALS patients with dementia. In 2006, TDP-43 has been identified as a major component of the inclusions. (Kitakanto Med J 2014 ; 64 : 109~116)

Key words : amyotrophic lateral sclerosis, Bunina body, Golgi apparatus, ubiquitin, TDP-43