

筋萎縮性側索硬化症・ アルツハイマー病

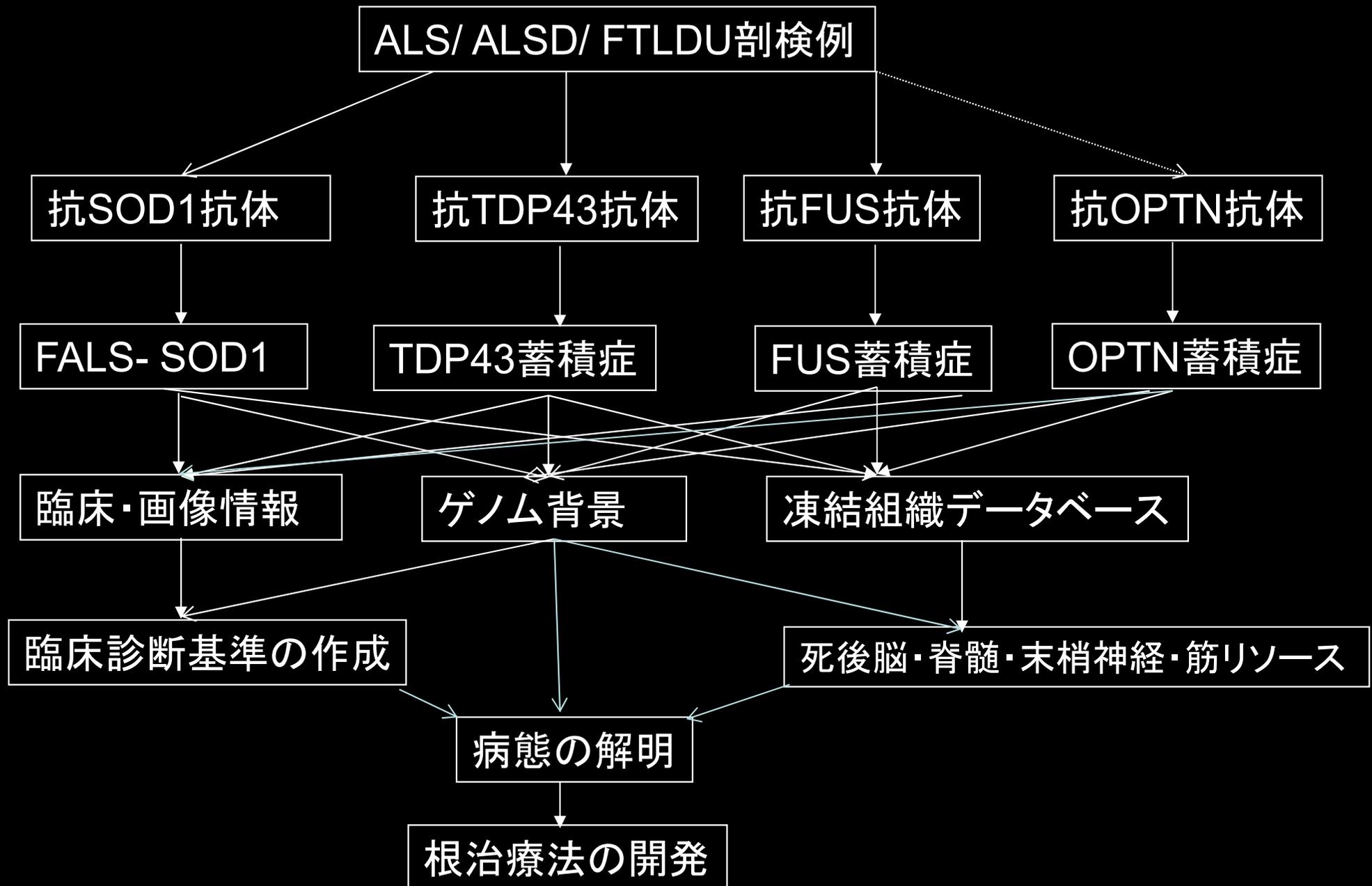
大阪大学大学院連合小児発達学研究所
子どものかころの分子統御機構研究センター
ブレインバンク・バイオリソース部門・
医学系大学院神経内科
東京都健康長寿医療センター
高齢者ブレインバンク

村山 繁雄

筋萎縮性側索硬化症

1. 進行性筋萎縮と筋力低下が主症状である。
2. TDP43蛋白蓄積症が孤発例の原因として頻度が最も高い。
3. 呼吸不全が死因であることが多く、横隔膜、横隔神経の検索は診断上重要である。
4. TDP43遺伝子変異例は、病理学的には孤発例とは区別がつかないので、遺伝子検索は確定診断上必要である。
5. ALSDの場合、TDP43 proteinopathy type Bに属することを、免疫組織化学、western blotで確認することが望ましい。

ALS/FTLDコンソーシアム





東原真奈

47 ALS/ MND Brain and Spinal Cord Resource (with 300 frozen control spinal cord)

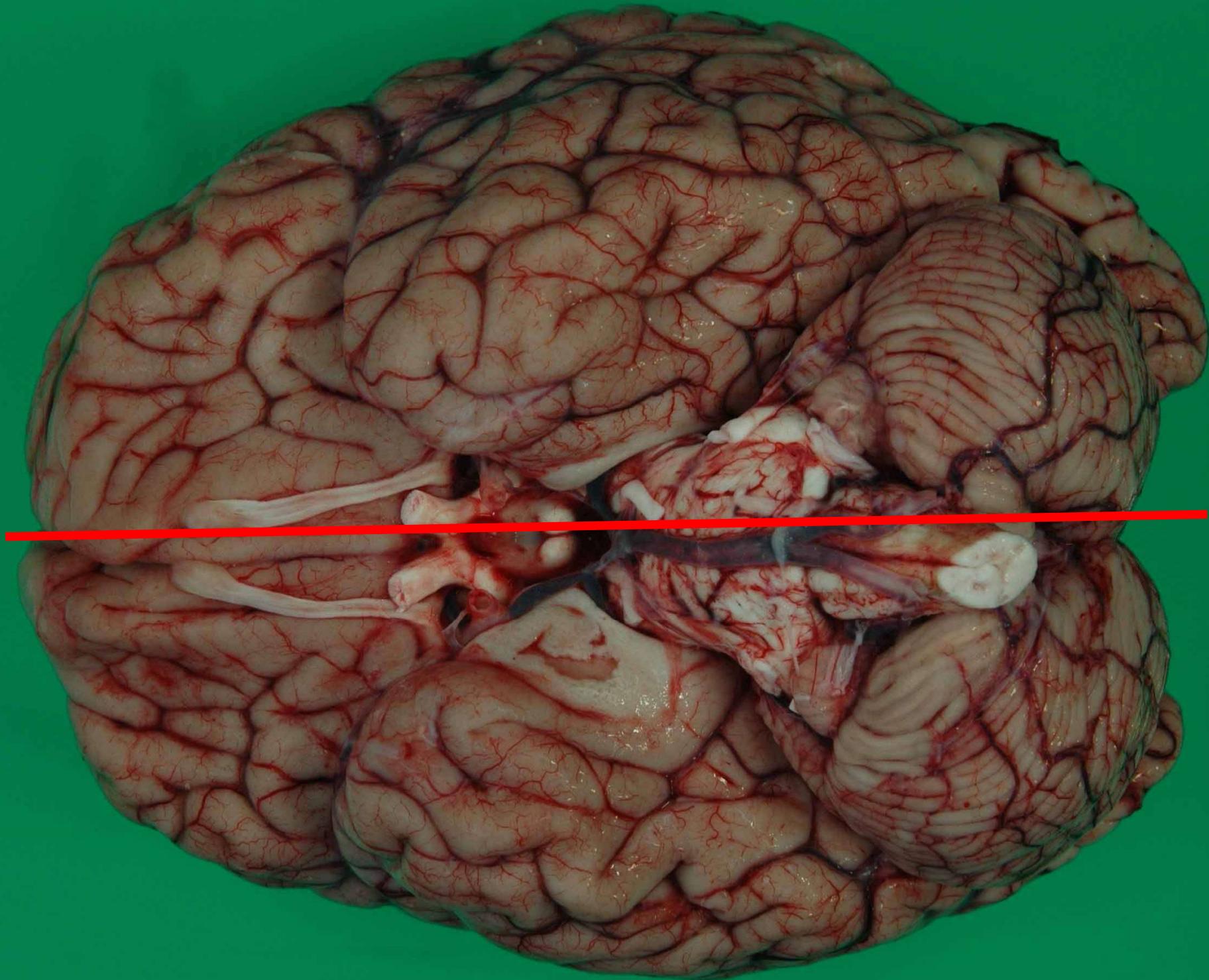
松原知康

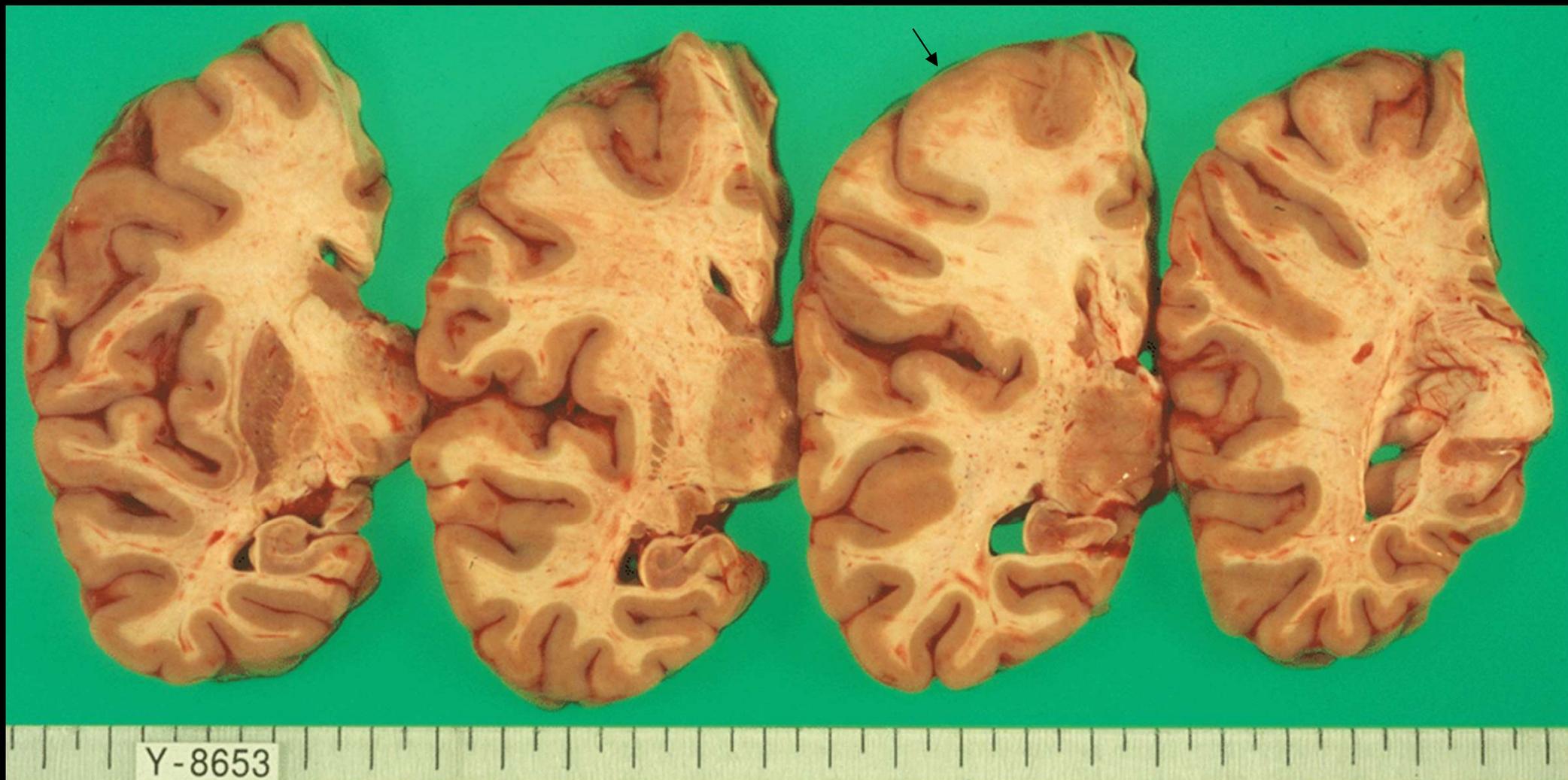
ALS/MND Sym
@Perth

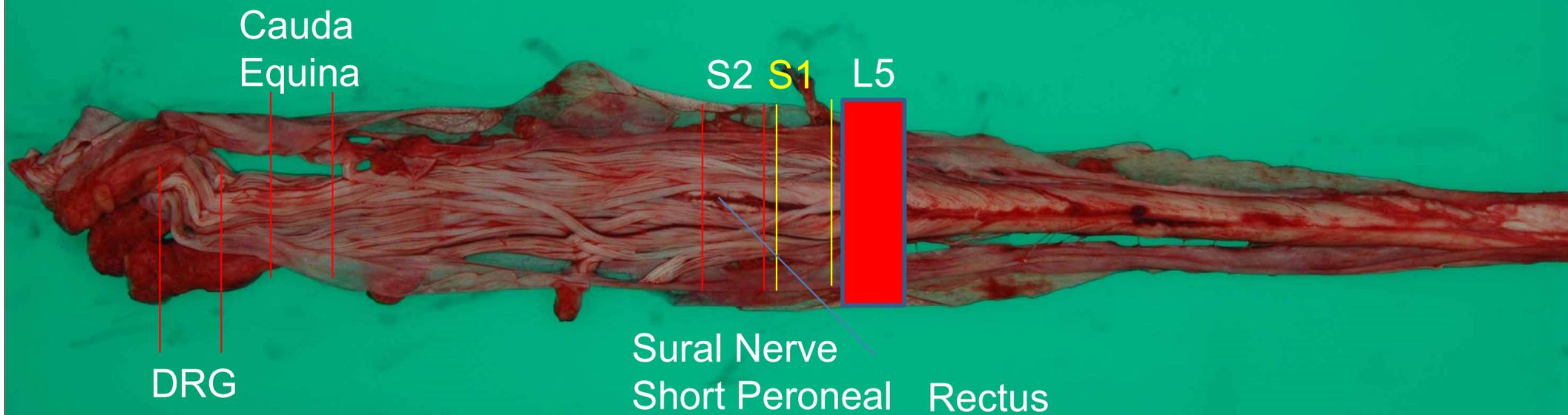
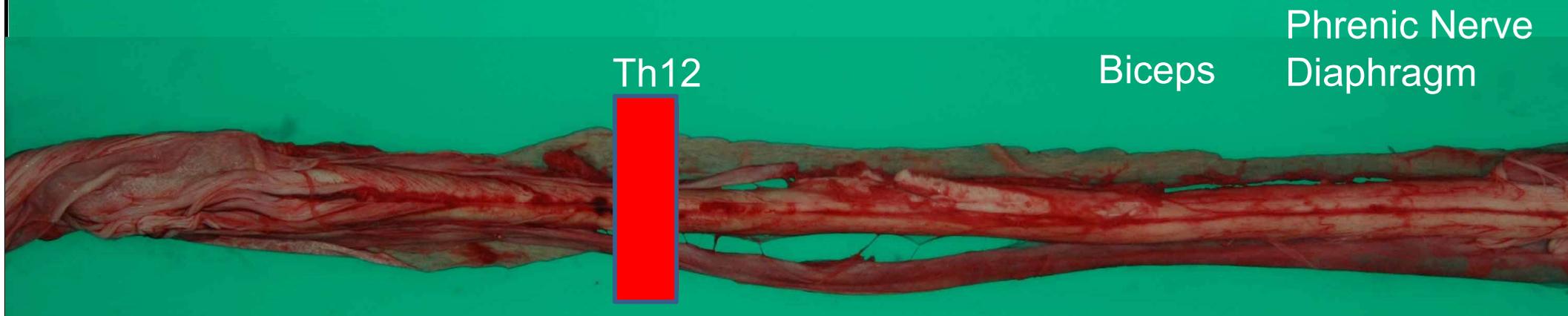
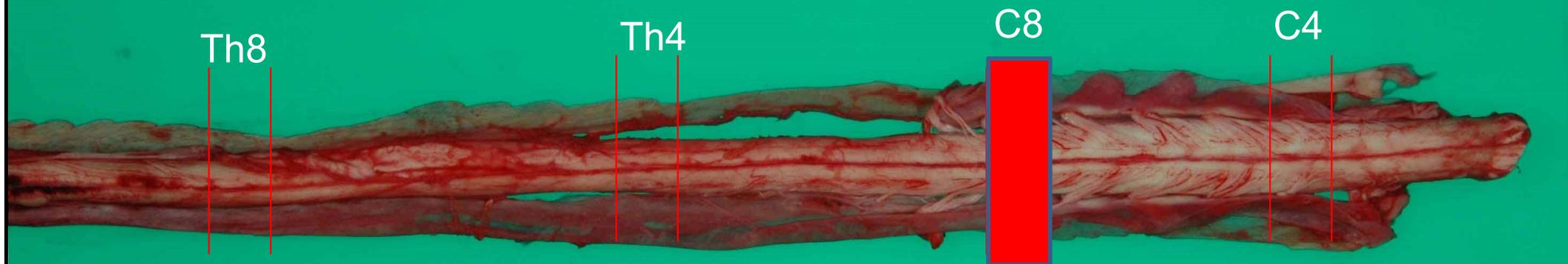
Westmeadと上位運動ニューロン病変早期検出、ALS早期診断の実証共同研究

Index			Clinical data					Grade at first visit		Neuronal loss/Degeneration				TDP-43 pathology										Other pathological data										
No	Clinical Diagnosis (First visit)	Clinical Diagnosis (Last visit)	Age at Death	Sex	Site of Onset	Duration from onset to diagnosis (month)	Duration from onset to TPPV (month)	Duration from onset to death (month)	Updated Awaji	rEEC	PMC	pyramidal tract	Ⅻ	SC	BS	Nishihira-Takeuchi	PMC	Ⅻ	SC	IO	RF	RN	PF	Striatum	DG	Hp	EC	BrainSP Stage	BrainNT Stage	Sahn AGD Stage	BBAR Low Stage	Brain Weight (g)		
1	FMA	FMA	66	M	U	0	6	-	36	Not Applicable	Not Applicable	1	2	2	3	2	3	5	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1,150		
2	FMA	FMA	76	M	U	0	7	-	65	Not Applicable	Not Applicable	1	1	3	3	2	4	5	2	4	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1,400			
3	FMA	FMA	74	F	L	0	60	-	228	Not Applicable	Not Applicable	1	3	2	3	Not Applicable	Not Applicable	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	1,100				
4	FMA	ALS-possible	84	M	U	0	5	-	37	Not Applicable	Not Applicable	1	1	2	2	2	3	4	1	3	NA	0	0	0	0	0	1	2	0	1,363				
5	FMA	ALS	70	M	U	1	10	-	35	Not Applicable	Not Applicable	1	2	3	2	4	5	5	4	4	5	5	6	5	2	6	0	1	0	1,330				
6	ALS-possible	ALS-possible	68	M	T, U	0	3	-	9	Possible	Possible	1	2	1	2	2	3	5	2	4	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1,410			
7	ALS-possible	ALS-possible	82	M	B	0	16	-	26	Possible	Possible	1	2	3	2	4	5	4	1	4	4	4	4	3	2	5	1	2	1	1,360				
8	ALS-possible	ALS-possible	64	M	B	0	3	-	30	Possible	Possible	1	1	3	2	3	4	2	3	4	2	NA	3	0	0	0	1	1	0	1,450				
9	ALS-possible + PD	ALS + PD	80	F	U	0	7	-	39	Possible	Possible	3	3	2	3	3	4	4	3	3	3	0	3	0	0	0	0	1	0	3	1,280			
10	ALS-possible (UMN sign predominant)	ALS	61	F	B	0	7	-	38	Possible	Possible	2	2	3	2	4	5	5	2	5	5	2	3	2	2	3	1	1	0	2	1,400			
11	ALS-possible (UMN sign predominant)	ALS	81	M	B	0	15	-	48	Possible	Possible	2	2	2	2	2	3	4	2	5	3	0	2	0	0	0	1	2	0	1,090				
12	ALS-probable laboratory supported	ALS	86	M	U	0	11	-	14	Probable-laboratory-supported	Probable-laboratory-supported	1	2	3	2	3	4	5	1	5	3	0	3	0	0	0	1	2	3	1,235				
13	ALS-probable laboratory supported	ALS	78	M	L	0	12	-	16	Probable-laboratory-supported	Probable-laboratory-supported	1	2	2	2	2	3	4	1	5	0	0	NA	0	0	0	0	1	0	0	1,260			
14	ALS-probable laboratory supported	ALS	59	M	L	0	13	-	65	Probable-laboratory-supported	Probable-laboratory-supported	1	3	2	3	4	5	6	5	6	6	5	NA	6	5	5	5	1	1	0	1,340			
15	ALS-probable + PSP	ALS + PSP	81	M	U	1	1	-	5	Probable	Probable	1	1	2	2	4	5	5	2	3	2	NA	6	5	5	5	0	1	0	1,240				
16	ALS-probable	ALS	76	M	B	0	6	-	7	Probable	Probable-laboratory-supported	2	2	1	1	4	5	4	2	4	2	NA	3	5	4	5	1	2	2	1,440				
17	ALS-probable	ALS	80	F	B	1	2	-	10	Probable	Probable	2	3	1	2	4	5	6	2	3	2	5	6	5	3	6	0	1	0	1,085				
18	ALS-probable + PD	ALS + PD	68	M	U	0	6	-	13	Probable	Probable	2	3	2	3	2	3	4	2	3	0	0	0	0	0	1	1	0	3	1,270				
19	ALS-probable	ALS	62	M	U	1	14	-	14	Probable	Probable	2	3	3	2	4	5	4	5	4	5	3	5	2	5	0	1	0	0	1,250				
20	ALS-probable	ALS	67	M	L	0	4	-	14	Probable	Probable	2	3	2	2	3	4	5	4	2	3	1	0	3	0	0	2	1	0	1,373				
21	ALS-probable	ALS	72	F	L	0	7	-	16	Probable	Probable	2	3	3	3	4	5	5	3	5	4	3	5	5	3	5	1	1	0	1,330				
22	ALS-probable + PD	ALS + PD	69	F	U	0	3	-	17	Probable	Probable	2	3	2	2	4	5	6	3	5	5	2	4	5	3	5	1	1	2	3	1,380			
23	ALS-probable	ALS	73	F	L	0	4	-	20	Probable	Probable	2	3	3	3	3	4	5	5	4	5	4	2	2	0	0	1	1	1	0	1,240			
24	ALS-probable	ALS	55	F	B	1	4	-	37	Probable	Possible	2	3	3	3	4	5	4	5	5	5	2	4	0	0	2	0	0	0	0.5BS	1,450			
25	ALS-probable	ALS	80	M	U	1	10	-	60	Probable	Probable	1	2	2	3	4	5	5	2	3	2	5	6	5	3	6	0	2	1	1	1,500			
26	ALS-definite	ALS	73	M	L	1	7	-	8	Definite	Definite	1	2	3	1	4	5	5	2	3	0	2	3	2	2	4	1	1	0	0	1,110			
27	ALS-definite	ALS	60	M	U	0	7	-	9	Definite	Definite	2	3	2	3	2	3	4	5	3	3	3	NA	0	0	0	0	1	1	0	1,485			
28	ALS-definite	ALS	77	F	B	1	9	-	12	Definite	Definite	1	2	2	2	4	5	5	3	4	5	2	5	4	3	3	0	2	2	0	1,100			
29	ALS-definite	ALS	80	F	B	1	12	-	13	Definite	Definite	1	3	3	2	4	5	5	3	4	5	4	6	5	4	5	3	3	3	0	1,050			
30	ALS-definite	ALS	80	F	B	1	10	-	17	Definite	Definite	2	3	3	2	3	4	5	2	2	2	0	3	0	0	0	1	3	0	0	1,093			
31	ALS-definite	ALS	60	M	U	0	9	-	21	Definite	Definite	2	3	3	3	4	5	5	3	5	5	5	3	2	3	5	0	1	0	0	1,280			
32	ALS-definite	ALS	75	M	B	0	7	-	22	Definite	Definite	2	2	3	3	4	5	4	3	4	5	5	3	4	2	4	0	1	0	0	1,425			
33	ALS-definite	ALS	45	M	U	0	240	-	264	Definite	Definite	3	3	3	3	1	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,470			
34	ALS-possible	ALS with TPPV	81	F	B	0	8	43	76	Possible	Possible	2	3	3	3	4	5	4	2	4	2	3	2	0	3	2	0	1	0	0	1,165			
35	ALS-possible	ALS with TPPV	71	M	U	0	56	66	146	Possible	Possible	3	3	3	3	3	4	5	4	1	3	3	3	1	0	3	0	0	0	0	1,120			
36	ALS-probable laboratory supported	ALS with TPPV	63	M	L	0	15	15	36	Probable-laboratory-supported	Probable-laboratory-supported	2	3	3	3	4	5	5	0	5	3	2	5	5	NA	4	3	3	1	1	0	1,410		
37	ALS-probable laboratory supported	ALS with TPPV	60	M	U	TLS	7	14	162	Probable-laboratory-supported	Probable-laboratory-supported	3	3	3	3	4	5	2	1	1	5	3	2	5	6	5	4	5	0	1	0	790		
38	ALS-probable	ALS with TPPV	73	M	B	0	49	72	103	Probable	Possible	3	3	3	3	3	4	5	5	1	3	3	3	3	3	0	0	0	0	1	0	0.50b	1,310	
39	ALS-probable	ALS with TPPV	67	M	U	0	17	53	141	Probable	Probable-laboratory-supported	3	3	3	3	4	5	4	1	3	3	3	2	2	4	3	2	4	1	1	0	2	1,210	
40	ALS-probable	ALS with TPPV	69	M	U	0	62	90	113	Probable	Probable	3	3	3	3	2	3	4	1	5	3	3	2	1	1	0	0	0	1	0	0	1,610		
41	ALS-probable	ALS with TPPV	74	M	B	1	35	38	75	Probable	Probable	3	3	3	3	4	5	4	2	4	4	5	3	3	4	2	2	4	1	1	0	1,010		
42	ALS-definite	ALS with TPPV	60	M	B	0	13	20	29	Definite	Definite	3	3	3	1	3	4	5	5	3	4	5	0	3	0	0	0	0	1	0	0	1,240		
43	ALS-definite	ALS with TPPV	69	M	R	0	13	47	66	Definite	Definite	1	2	3	3	3	4	5	4	2	4	1	3	3	0	3	0	0	0	1	0	0.55Y	1,280	
44	FLS	ALS	45	M	L	0	42	-	103	Possible	Possible	3	3	2	3	3	4	5	5	1	3	3	4	1	0	3	0	0	0	0	0	1,515		
45	ALS with agenesis of corpus callosum	ALS with agenesis of corpus callosum	68	M	B	0	9	-	28	Probable	Probable	1	1	3	2	3	4	5	3	4	3	5	2	0	3	0	0	0	1	0	0	1,410		
46	ALS12	ALS with TPPV	80	M	L	1	13	19	46	Not Applicable	Not Applicable	2	2	2	3	Not Applicable	Not Applicable	5	5	5	1	3	3	0	0	0	0	0	4	2	3	2	0.50b	1,390
47	ALS1	ALS1	77	M	L	0	6	-	78	Not Applicable	Not Applicable	1	1	2	3	Not Applicable	Not Applicable	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1,440			

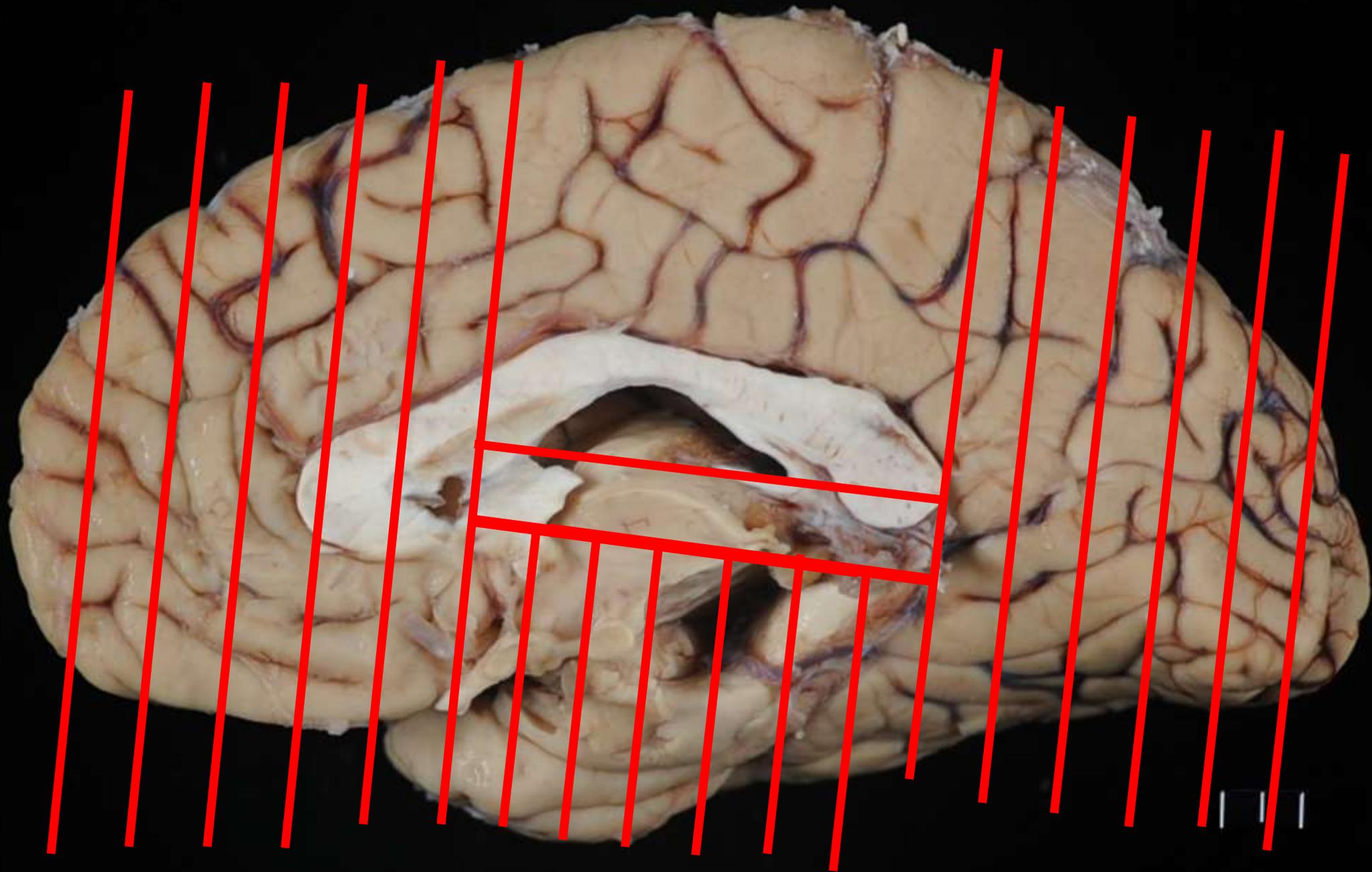












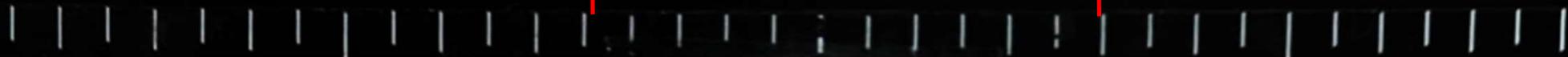
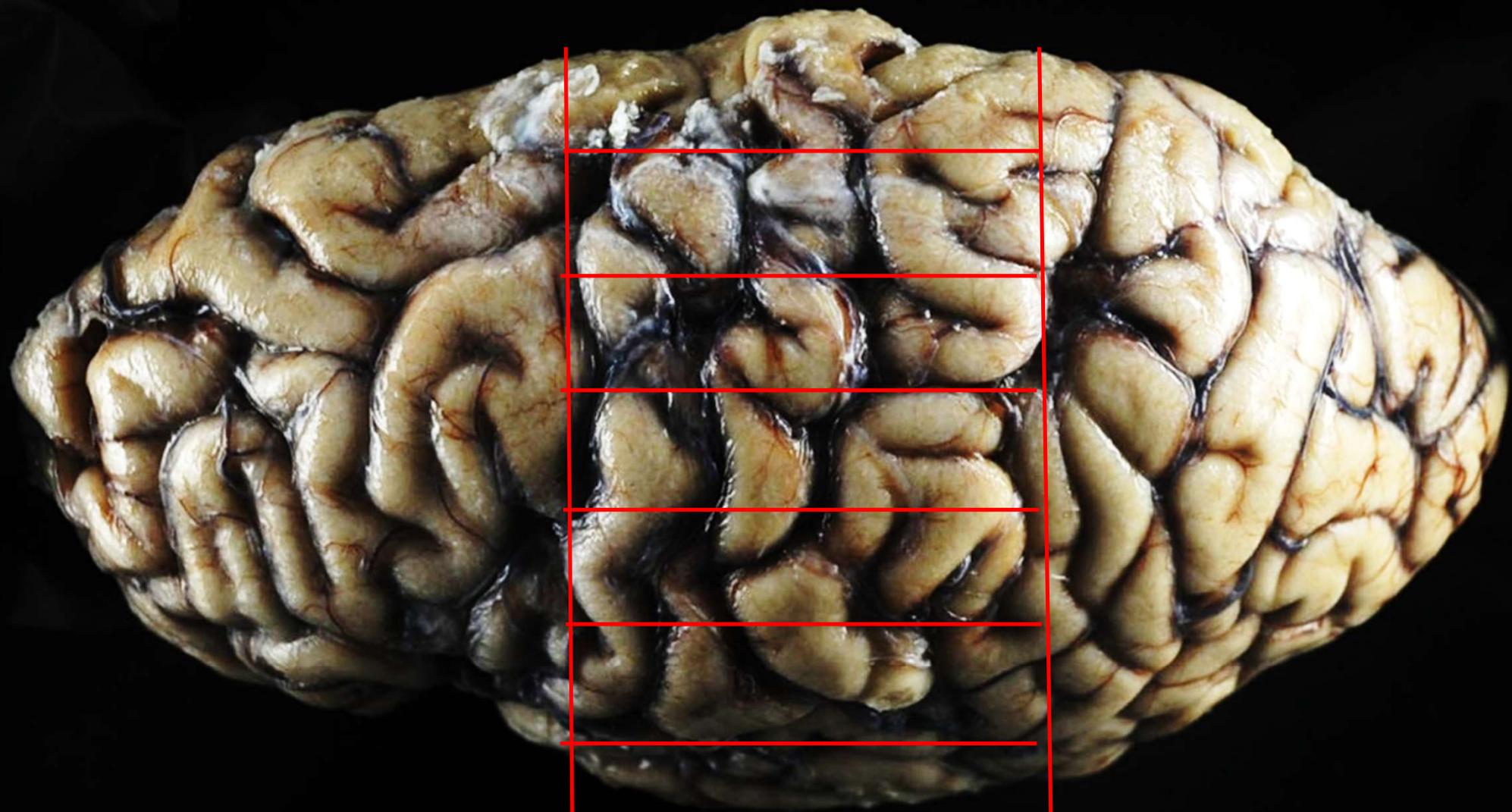






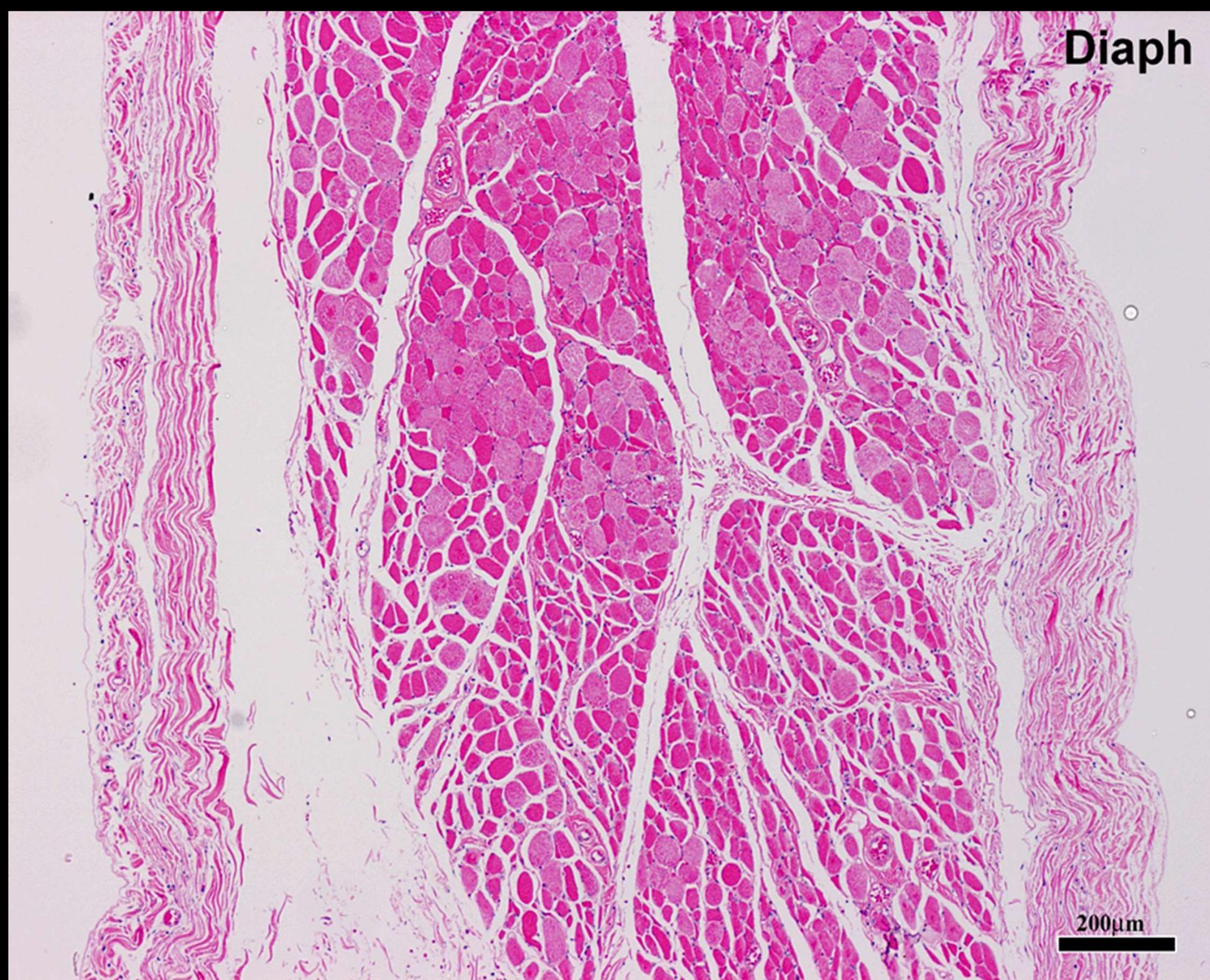






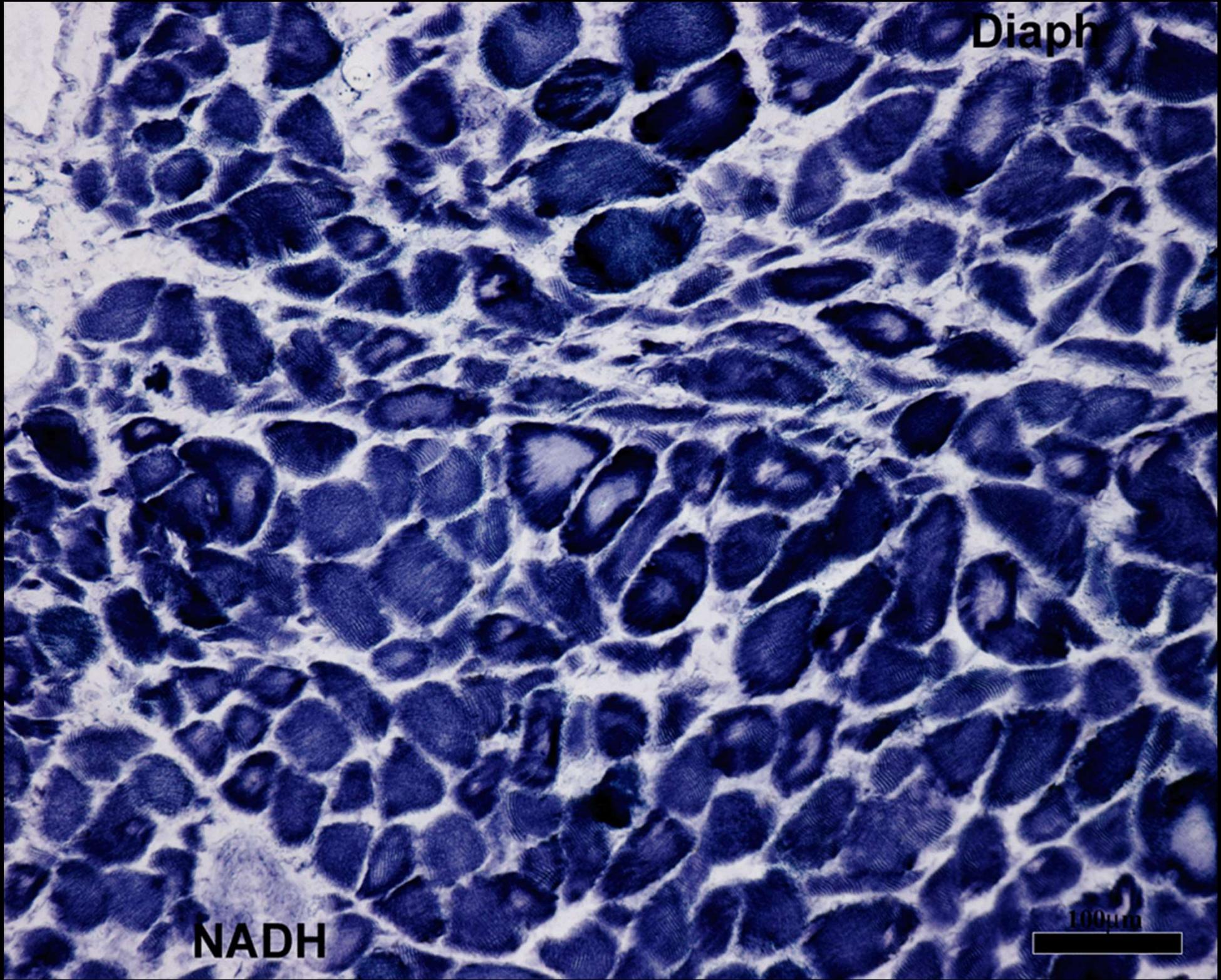


Diaph



200µm

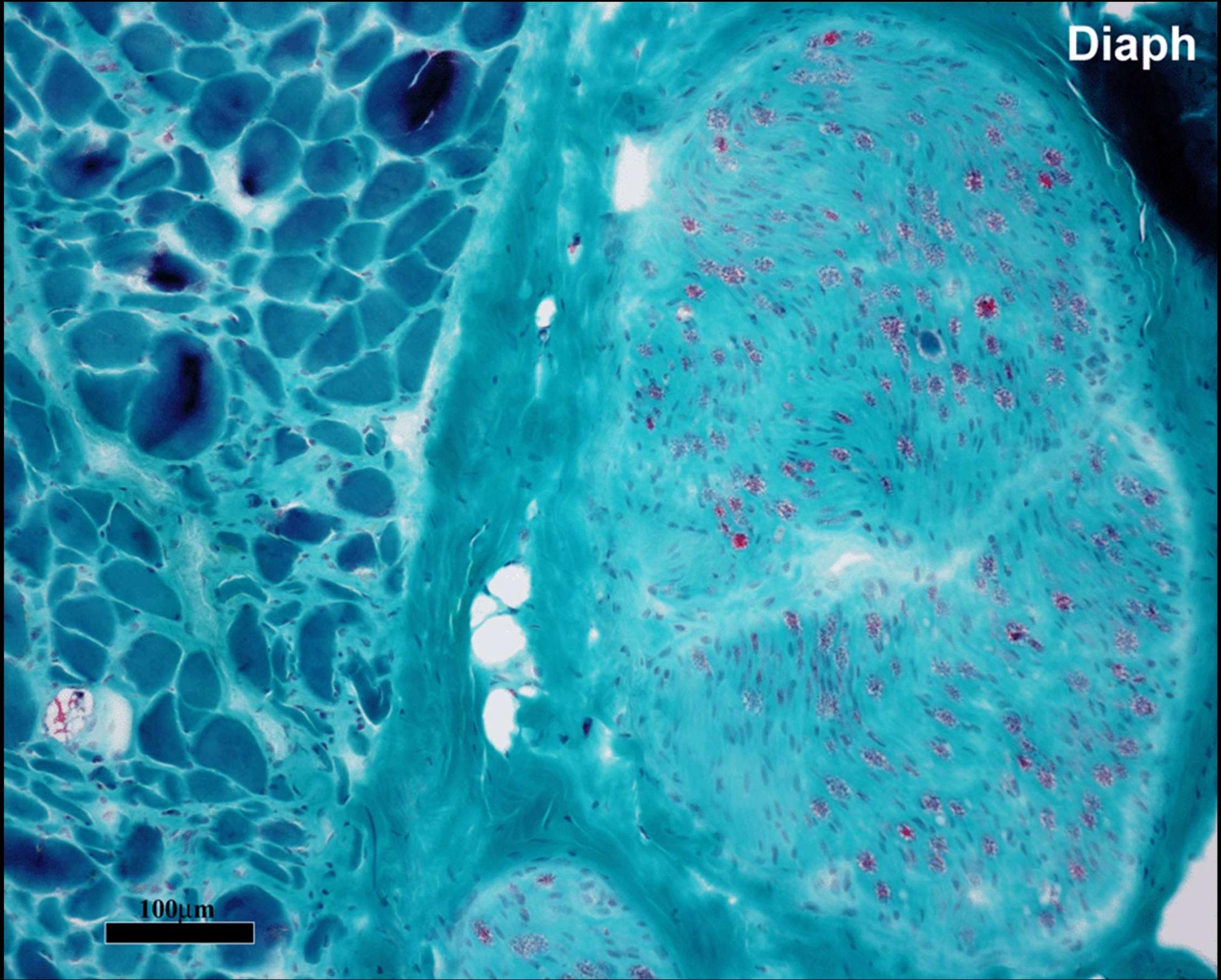
Diaph



NADH

100µm

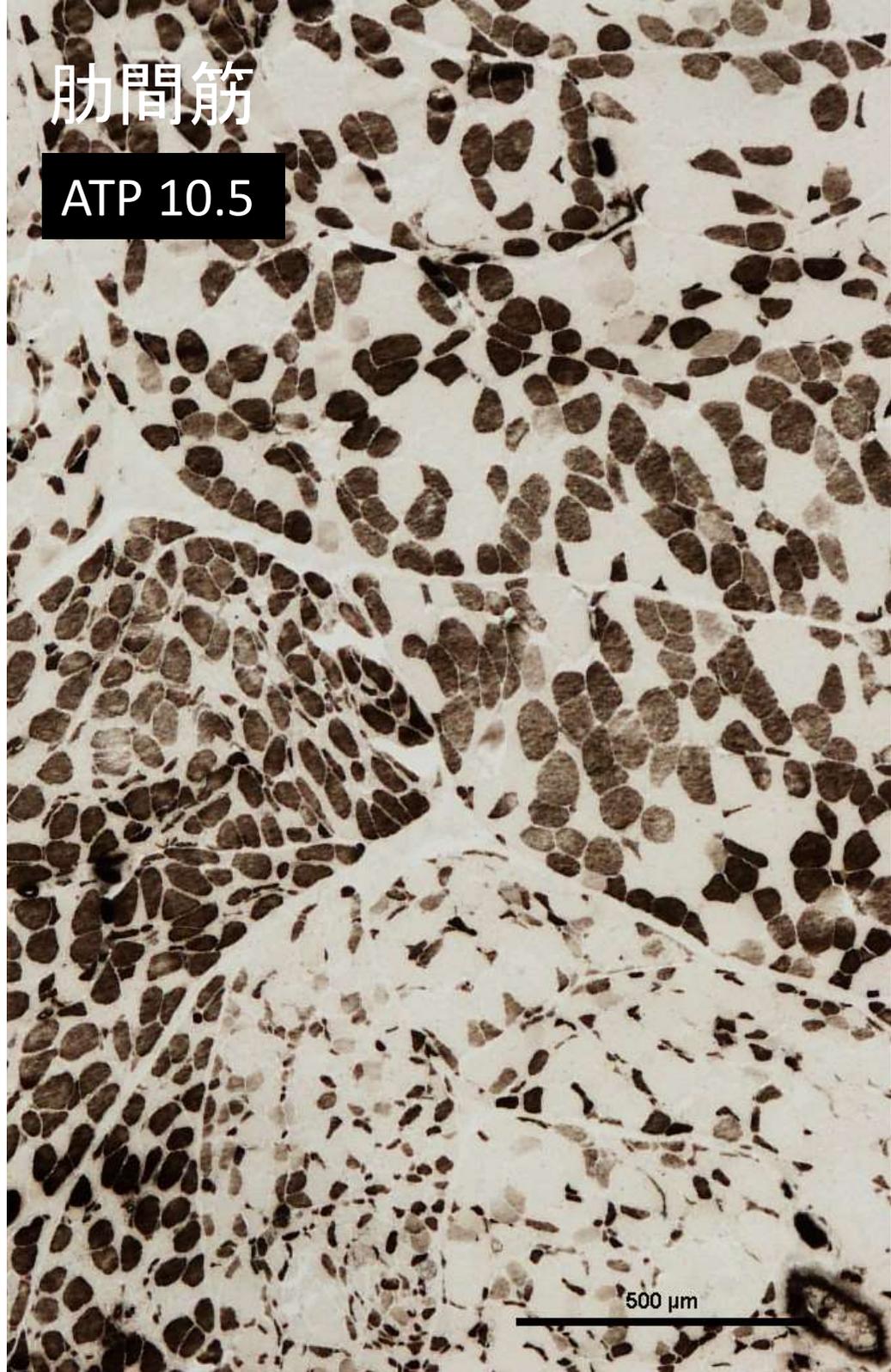
Diaph



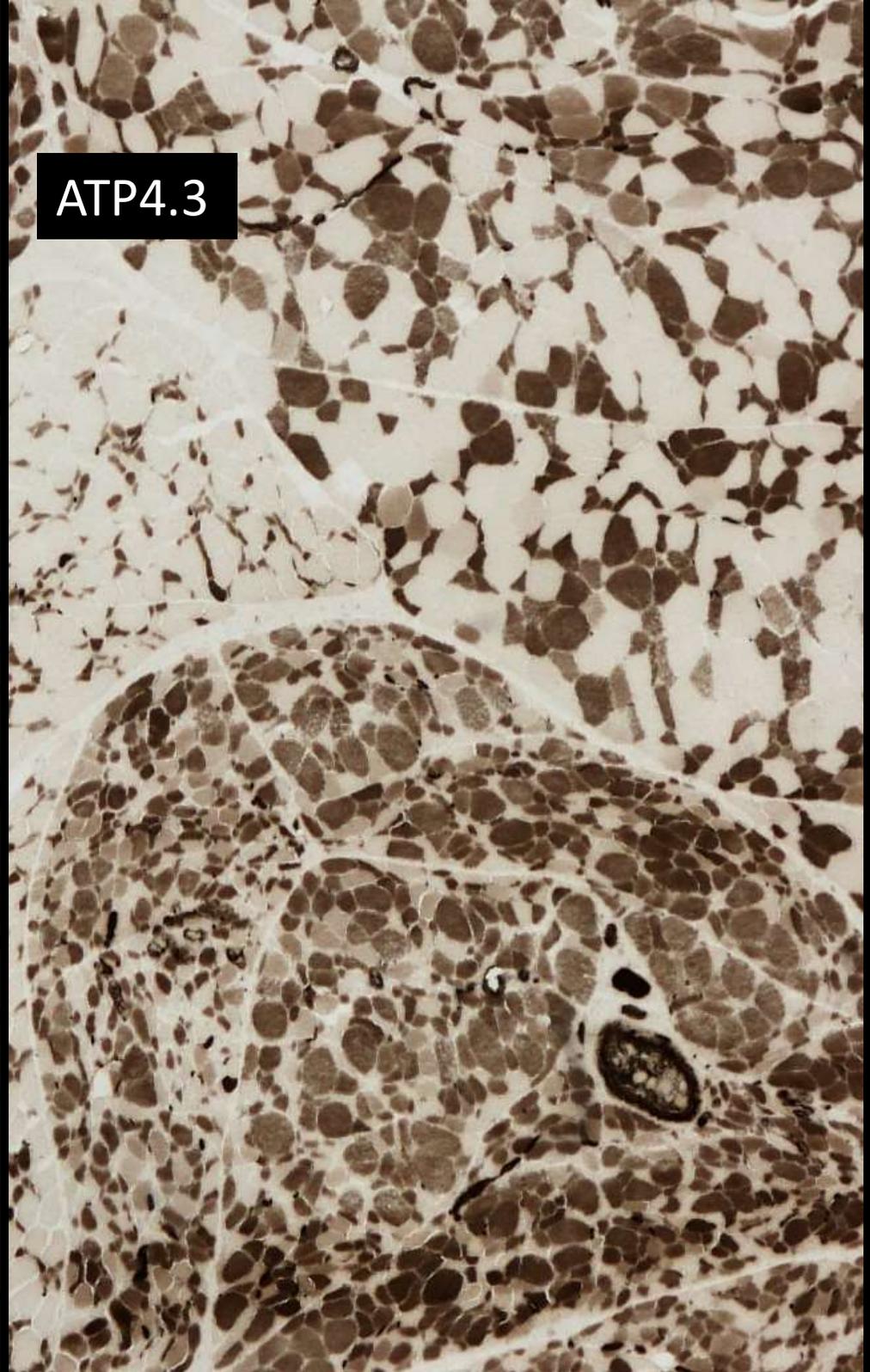
100µm

肋間筋

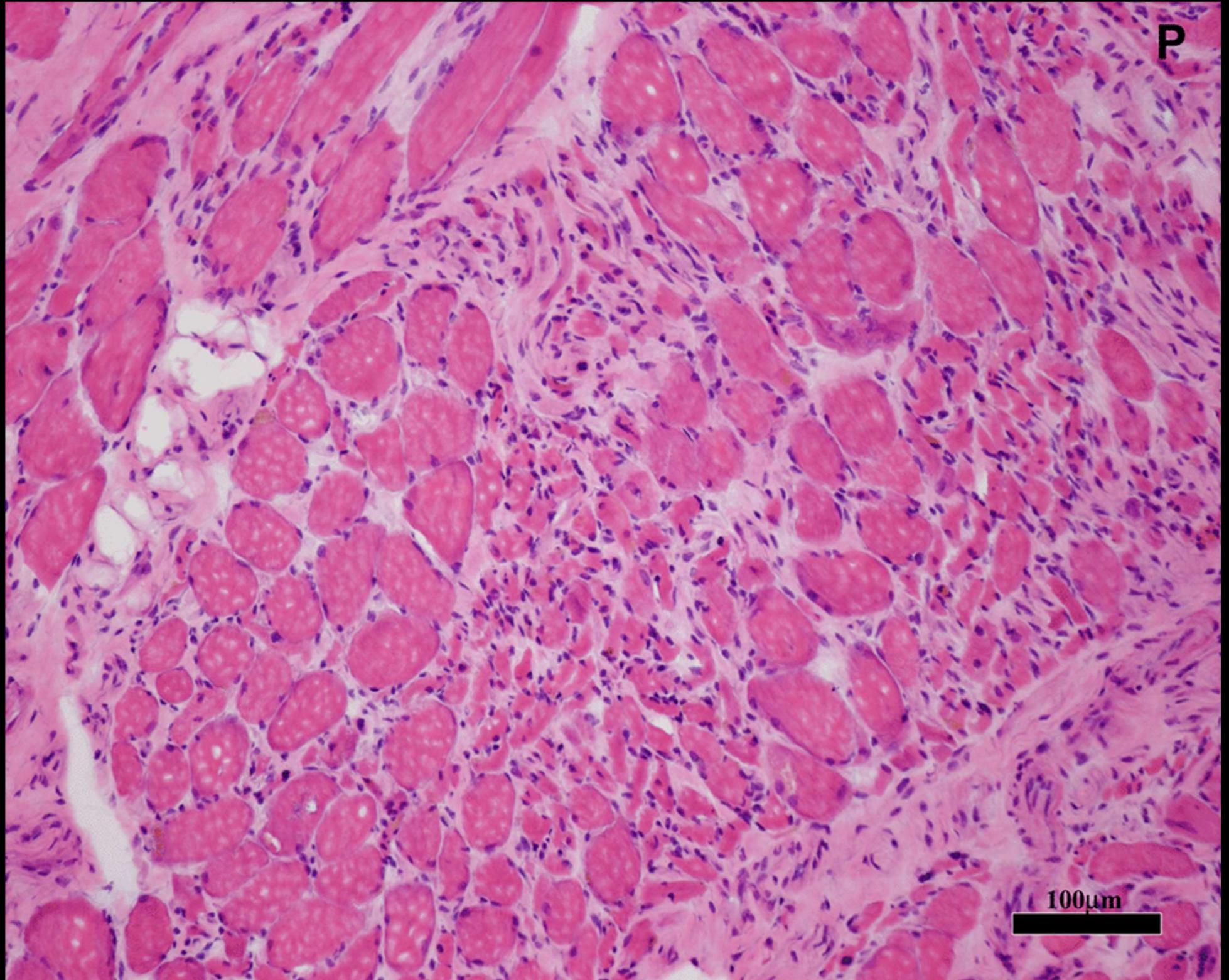
ATP 10.5



ATP4.3

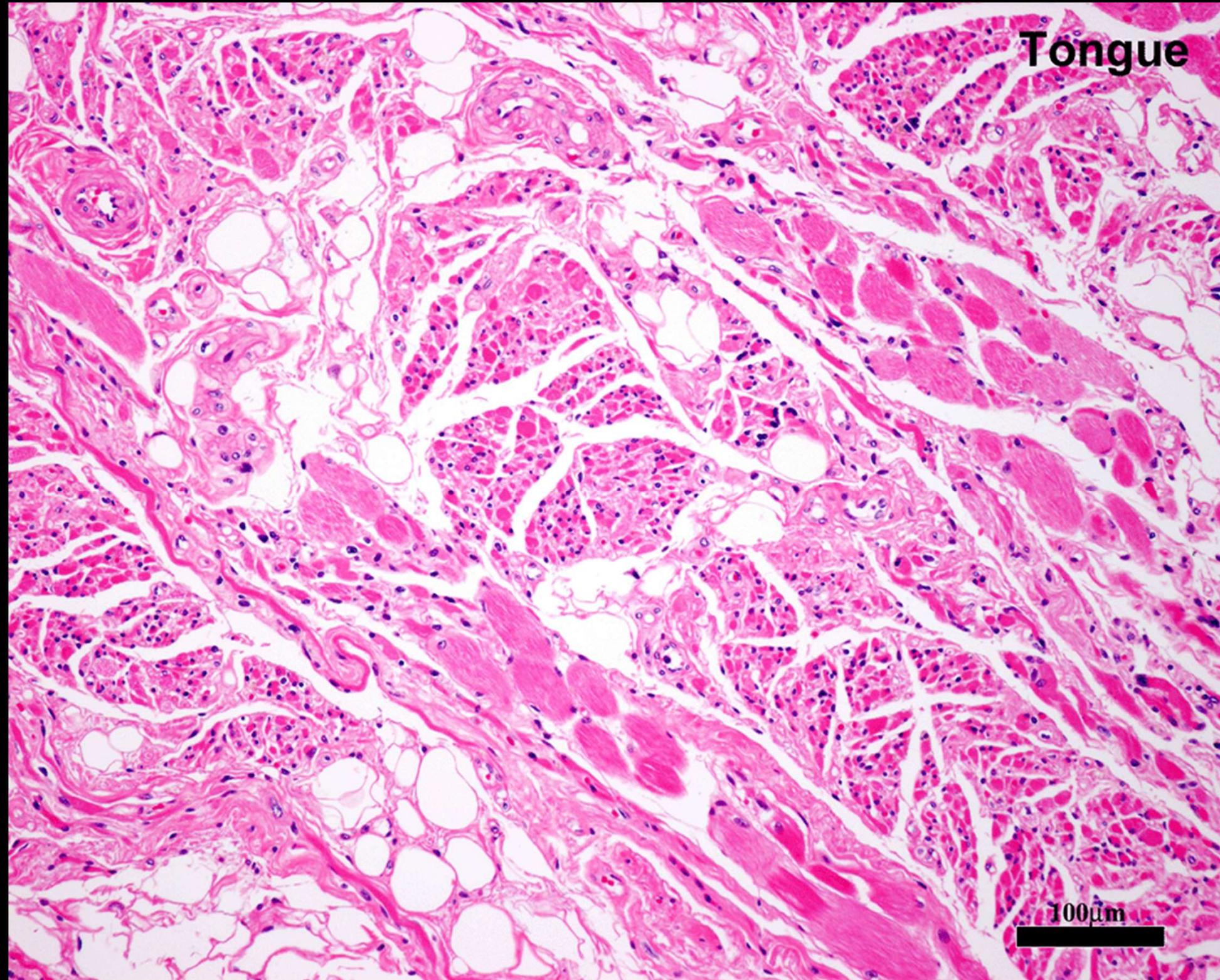


P



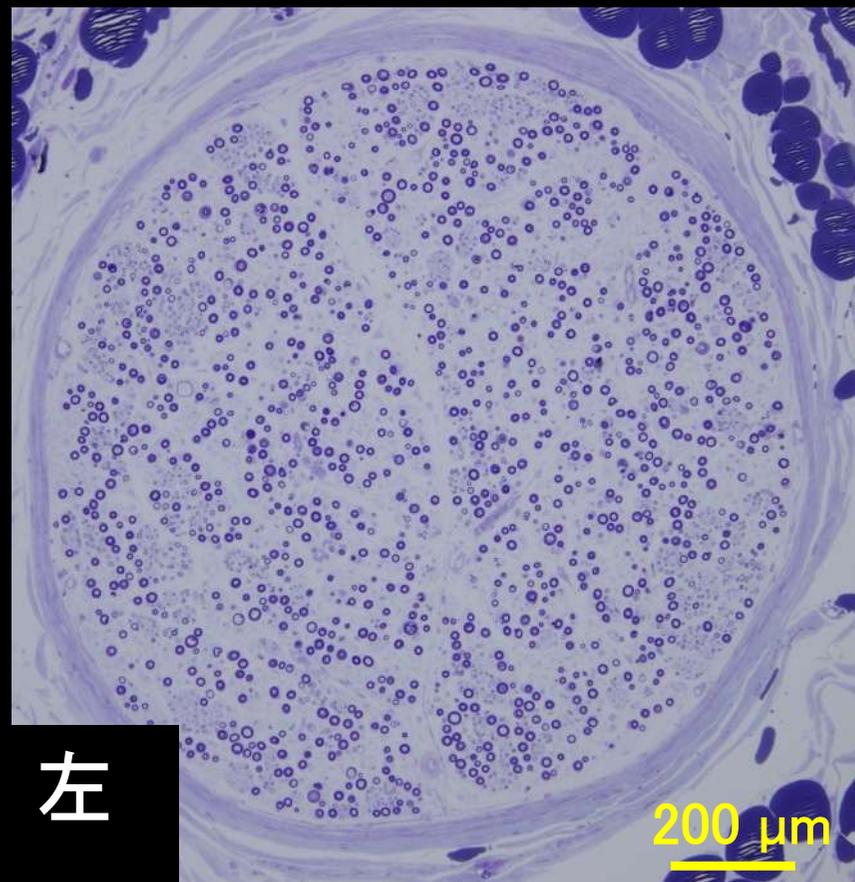
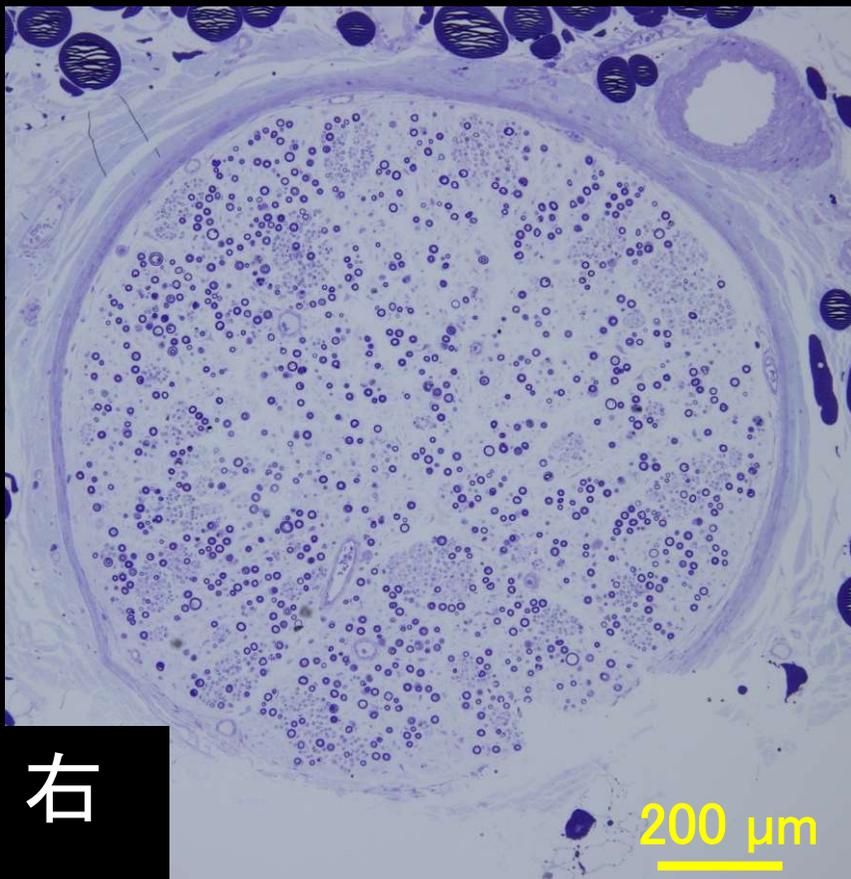
100µm

Tongue

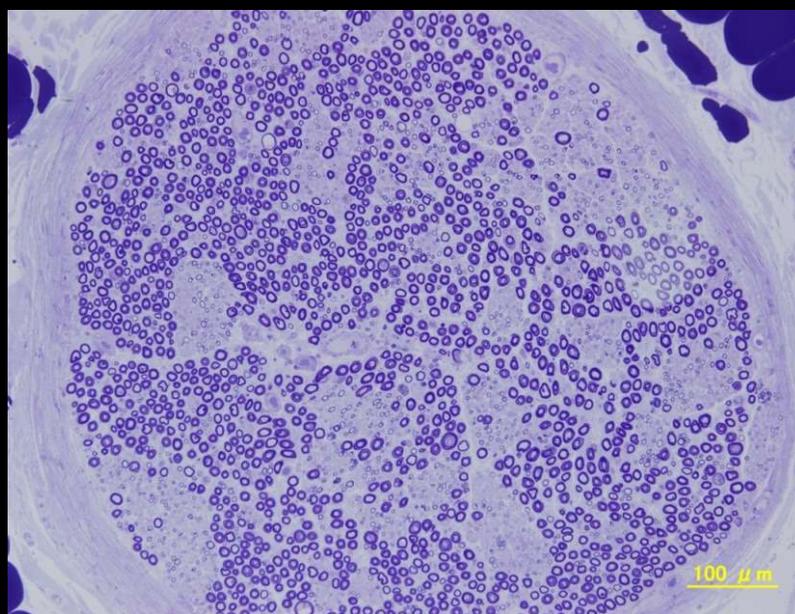


100µm

横隔神経



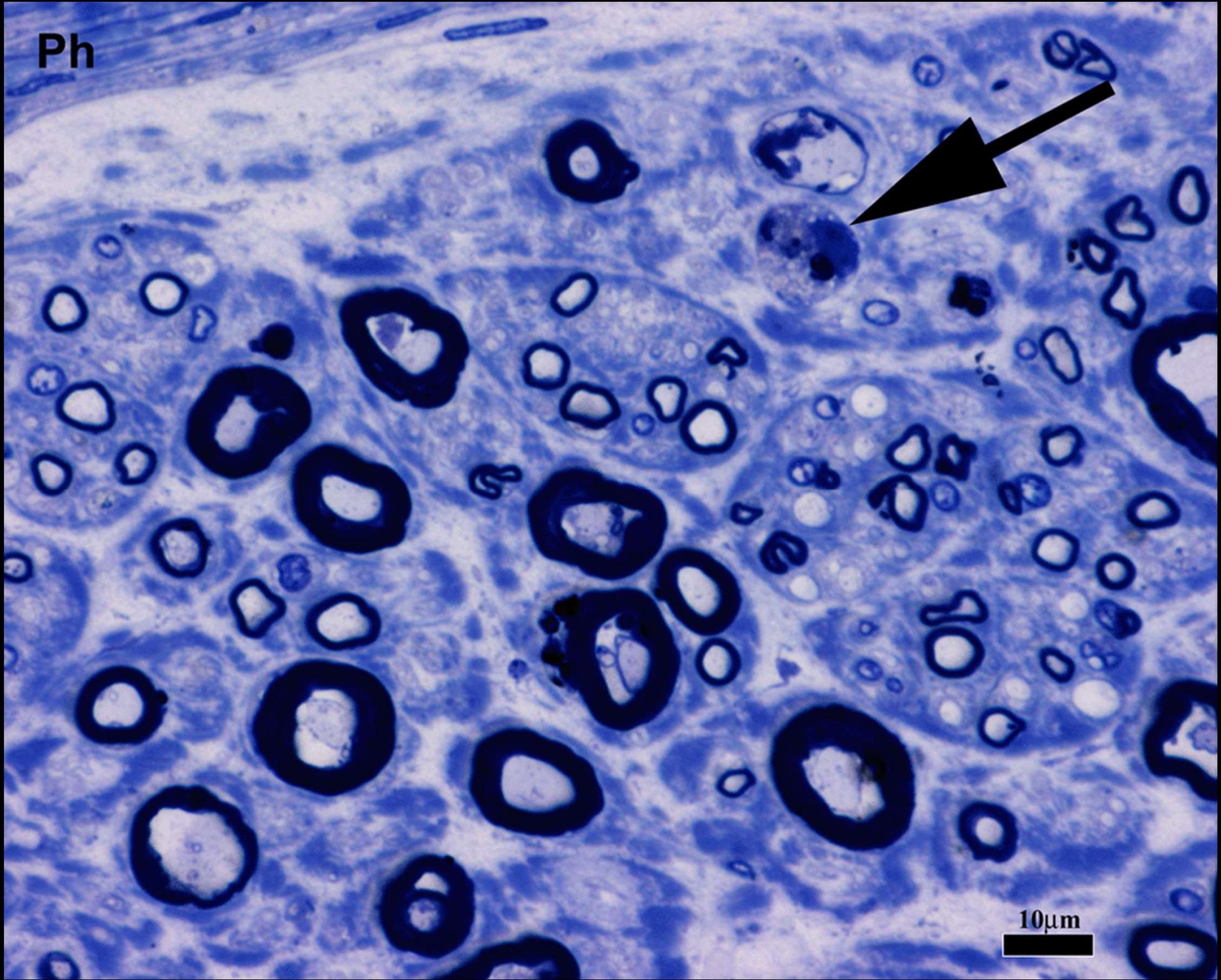
コントロール

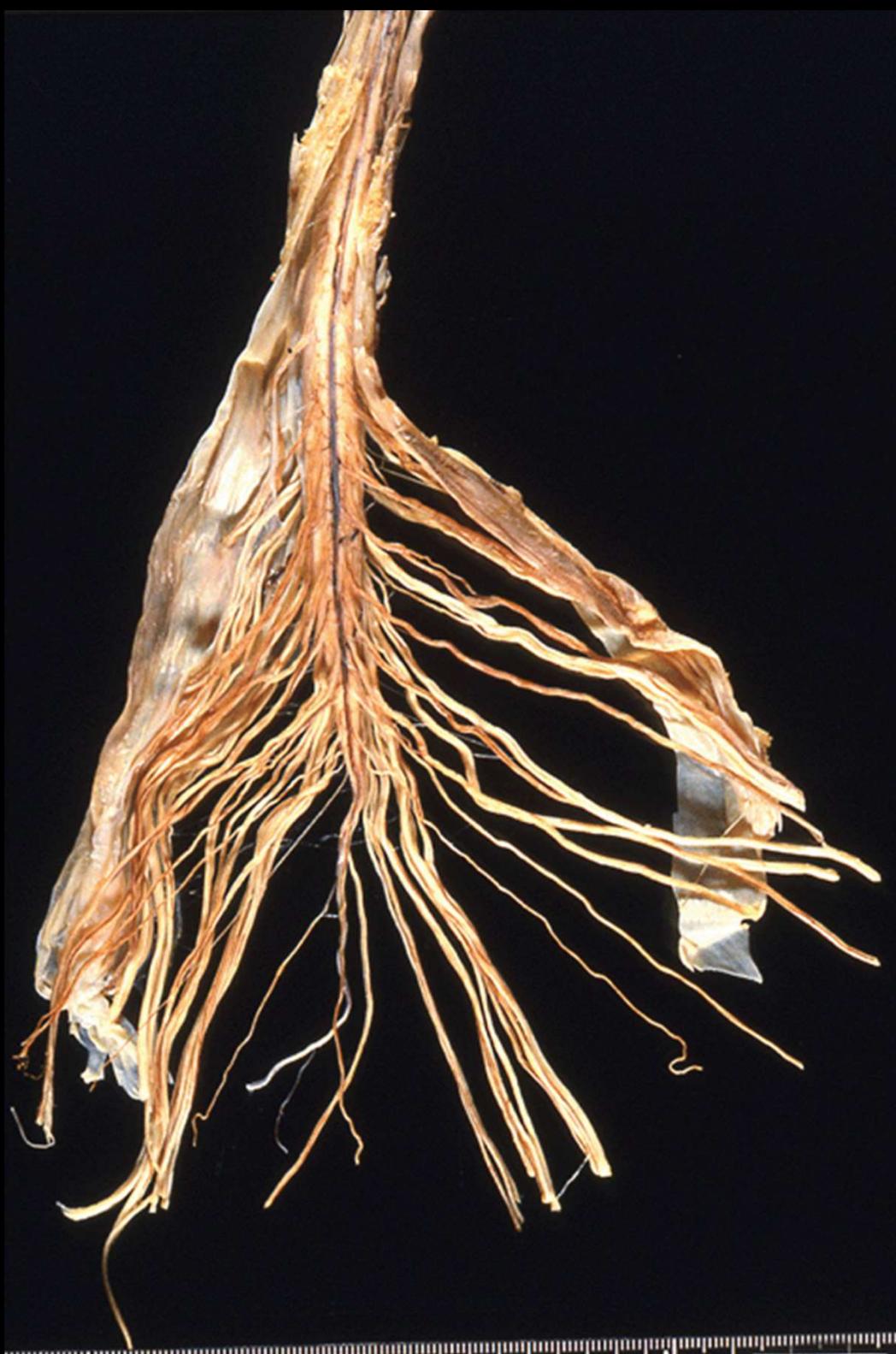


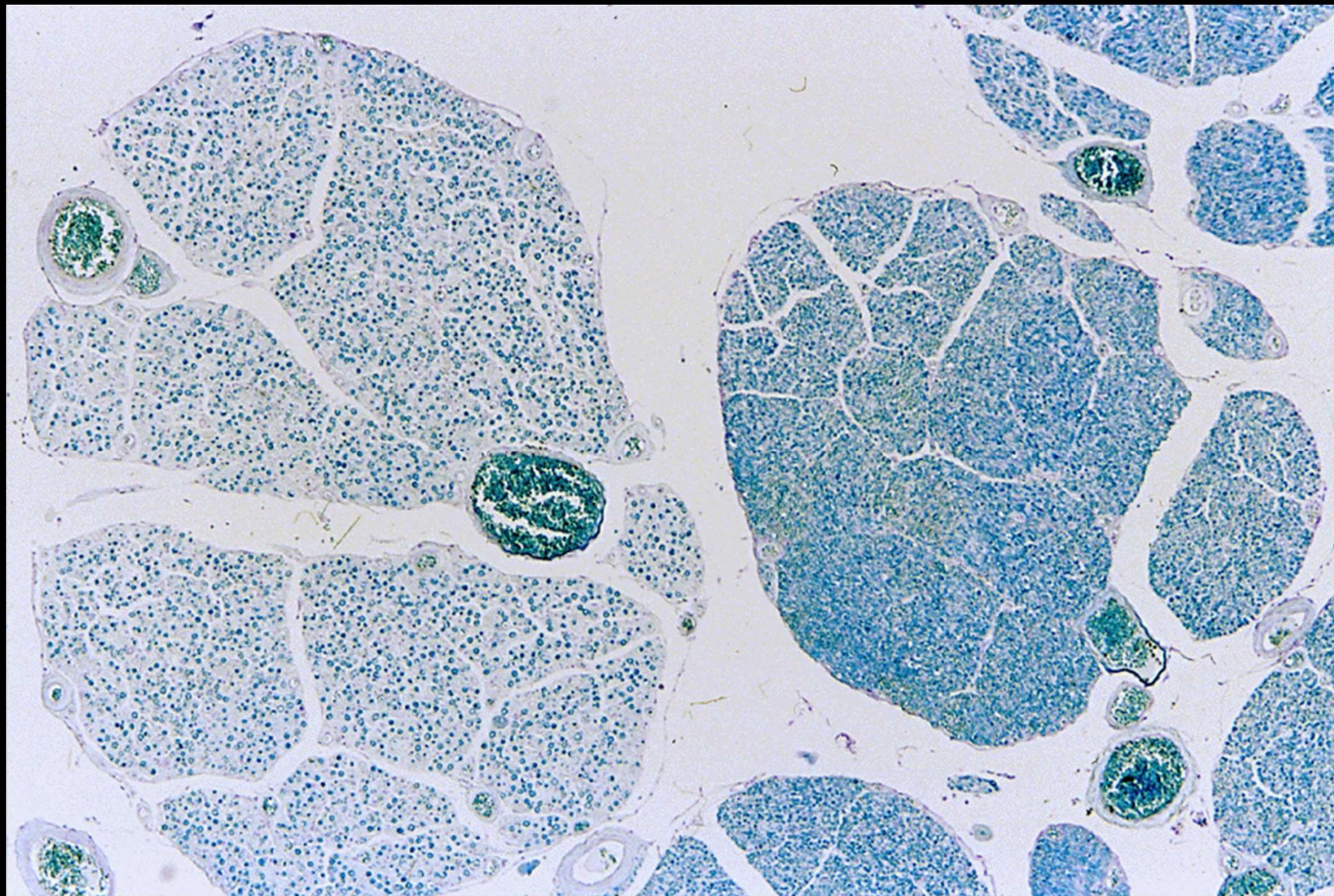
Ph

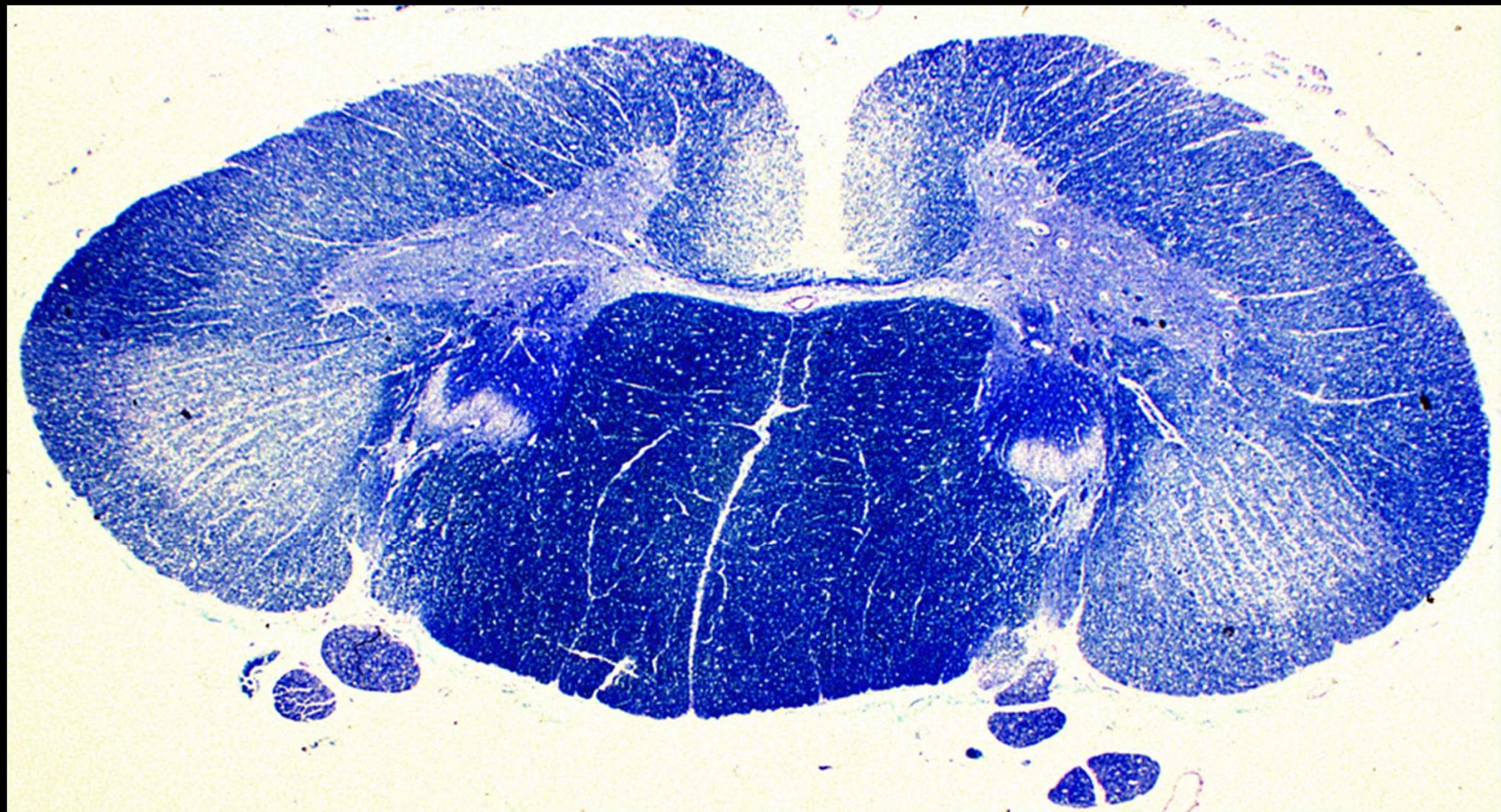


10µm





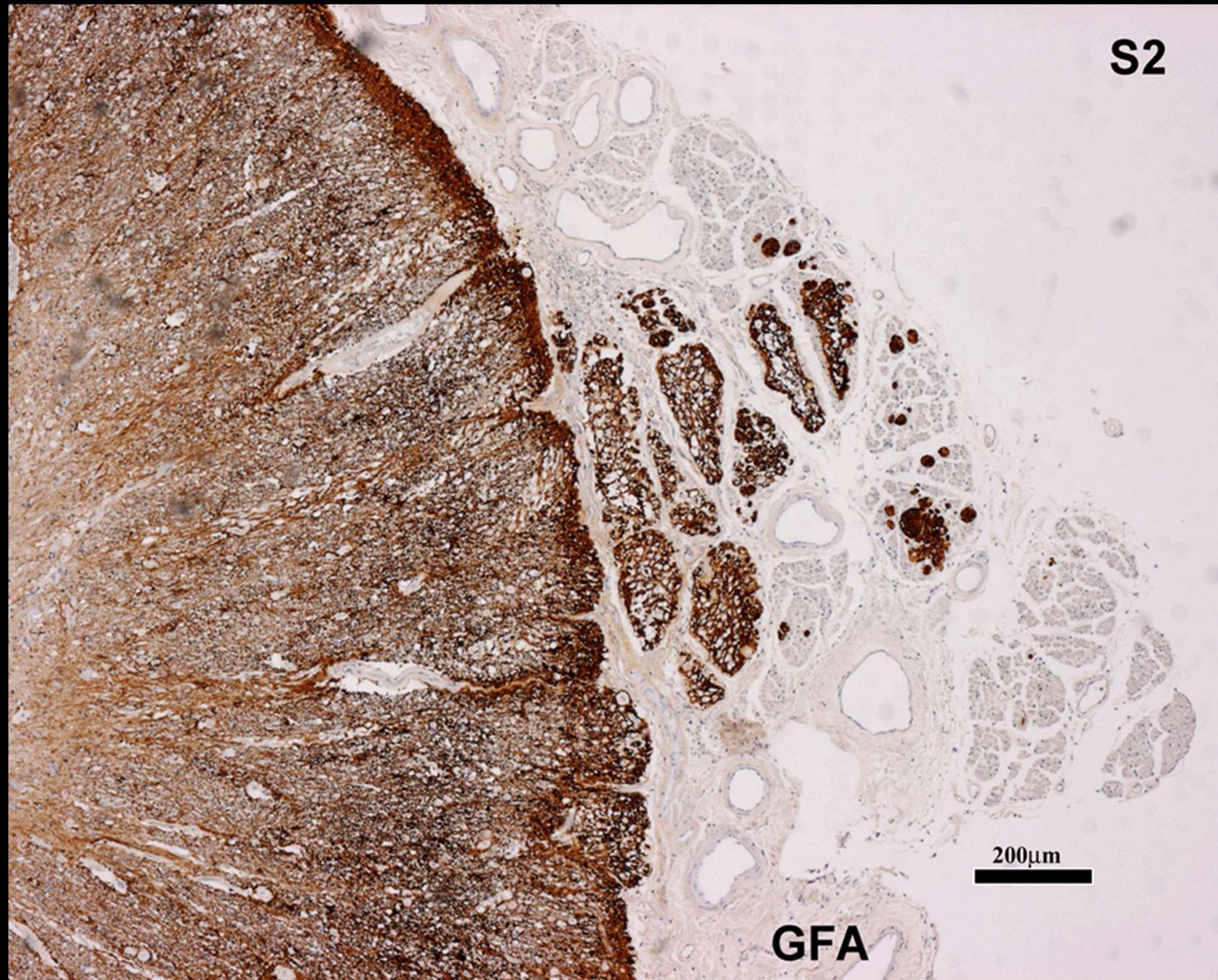




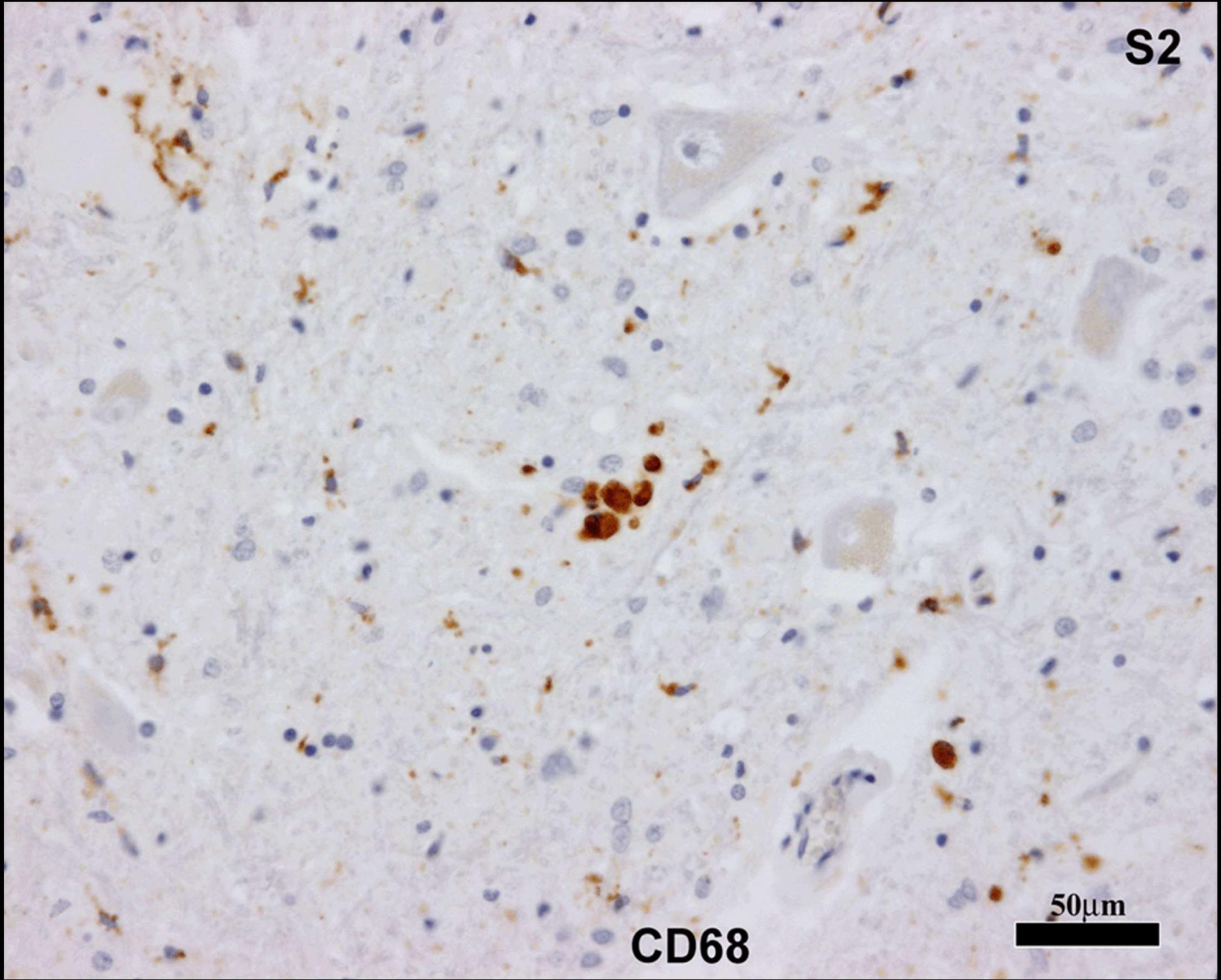
S2

GFA

200μm



S2



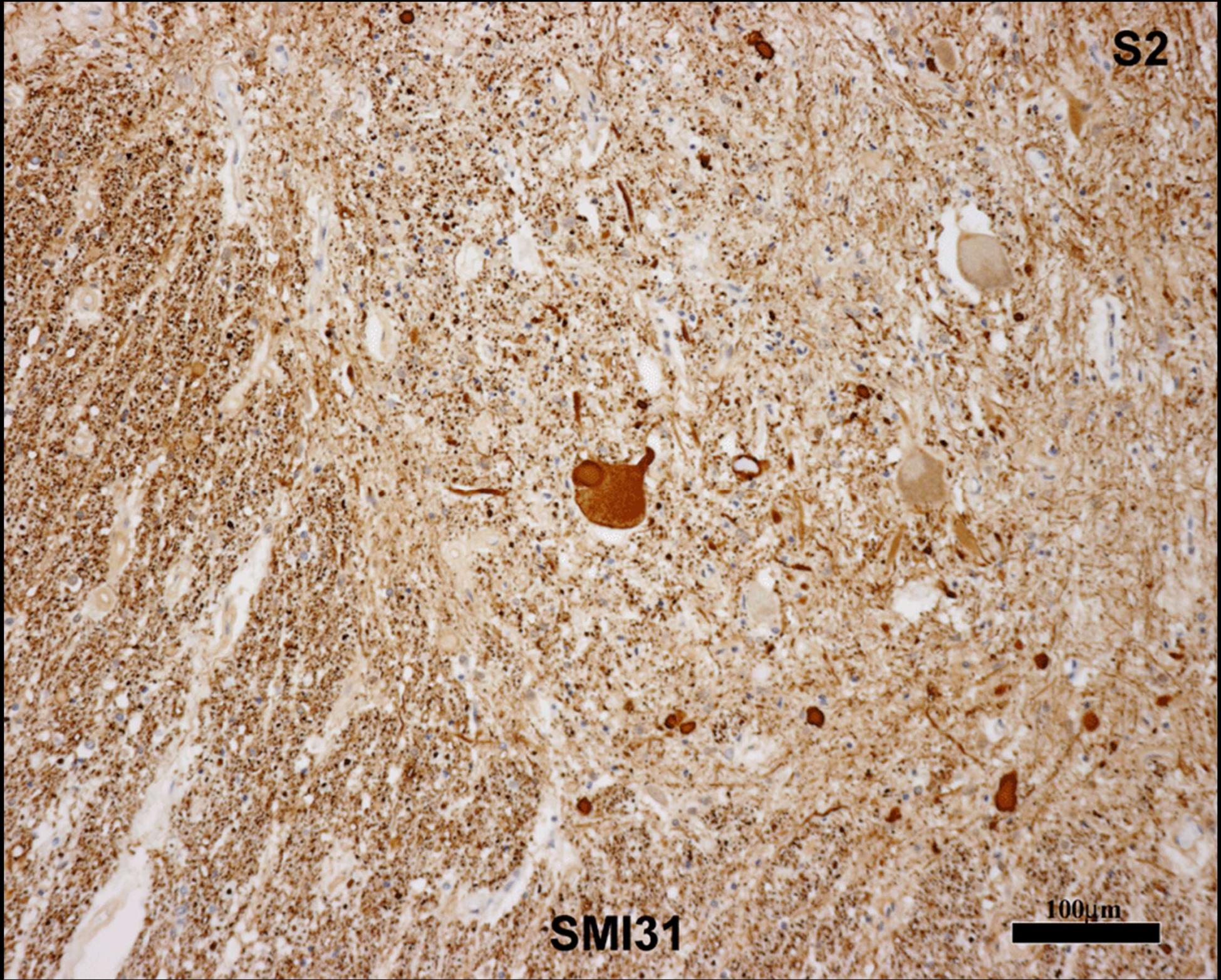
CD68

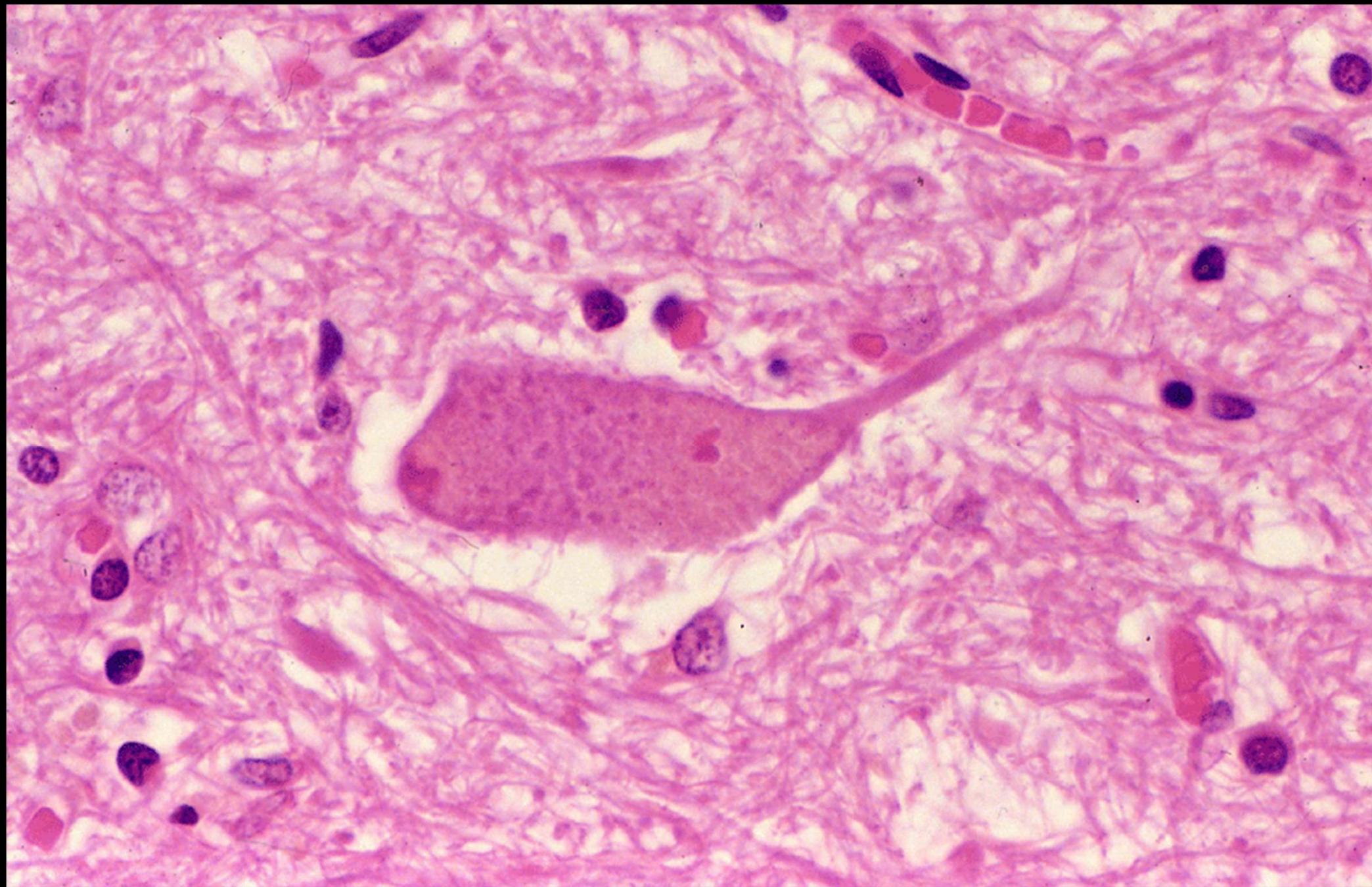
50µm

S2

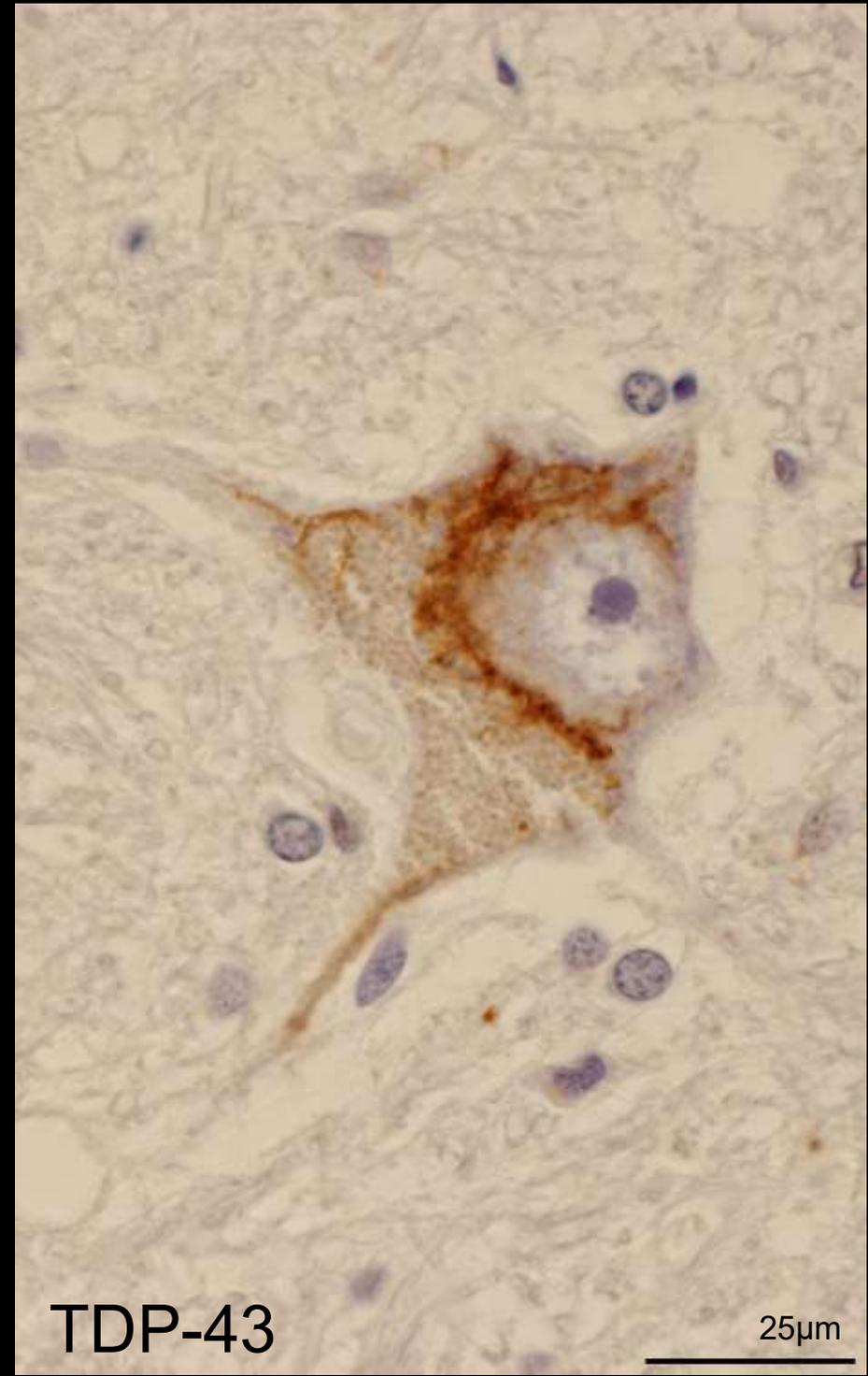
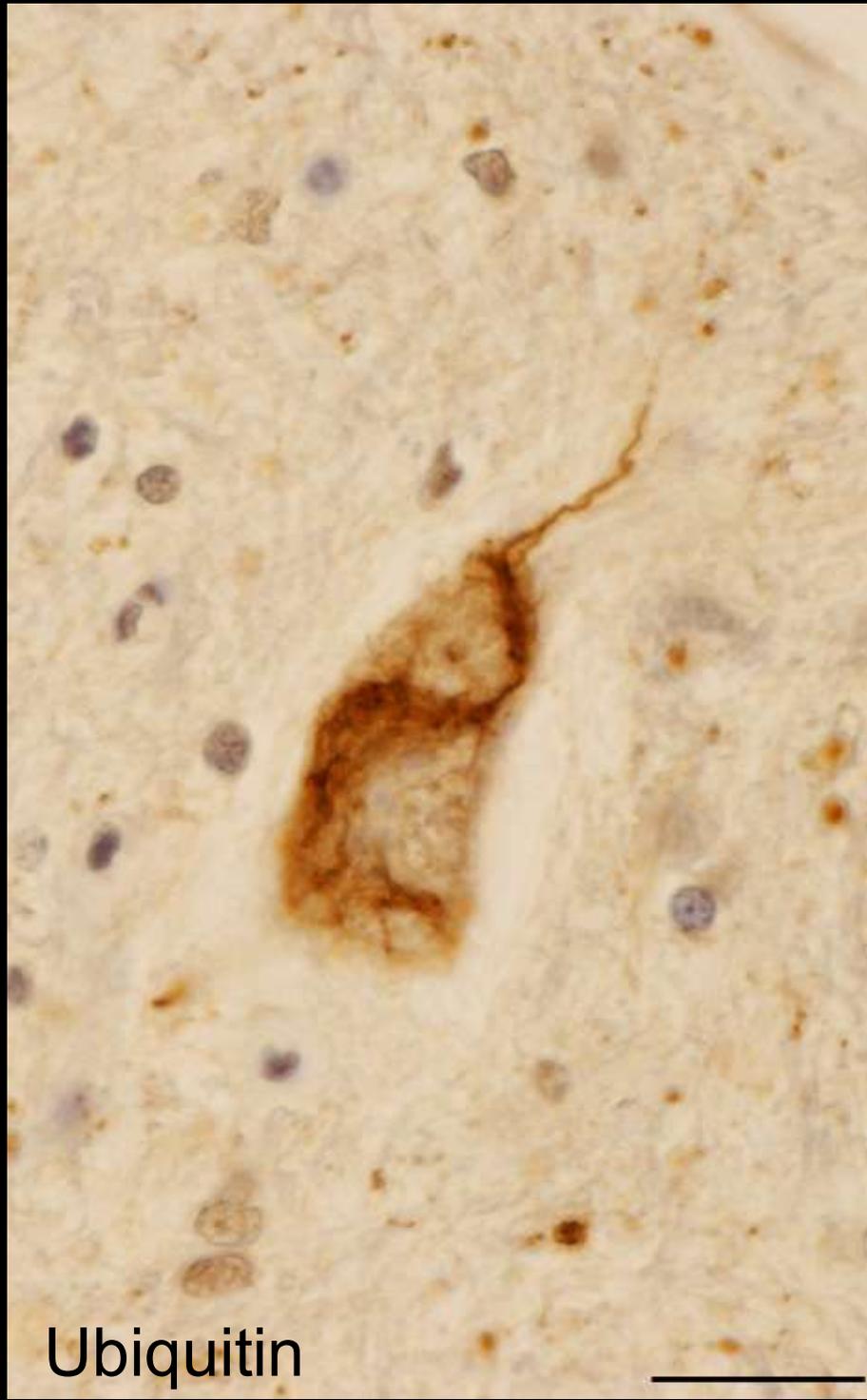
SMI31

100µm

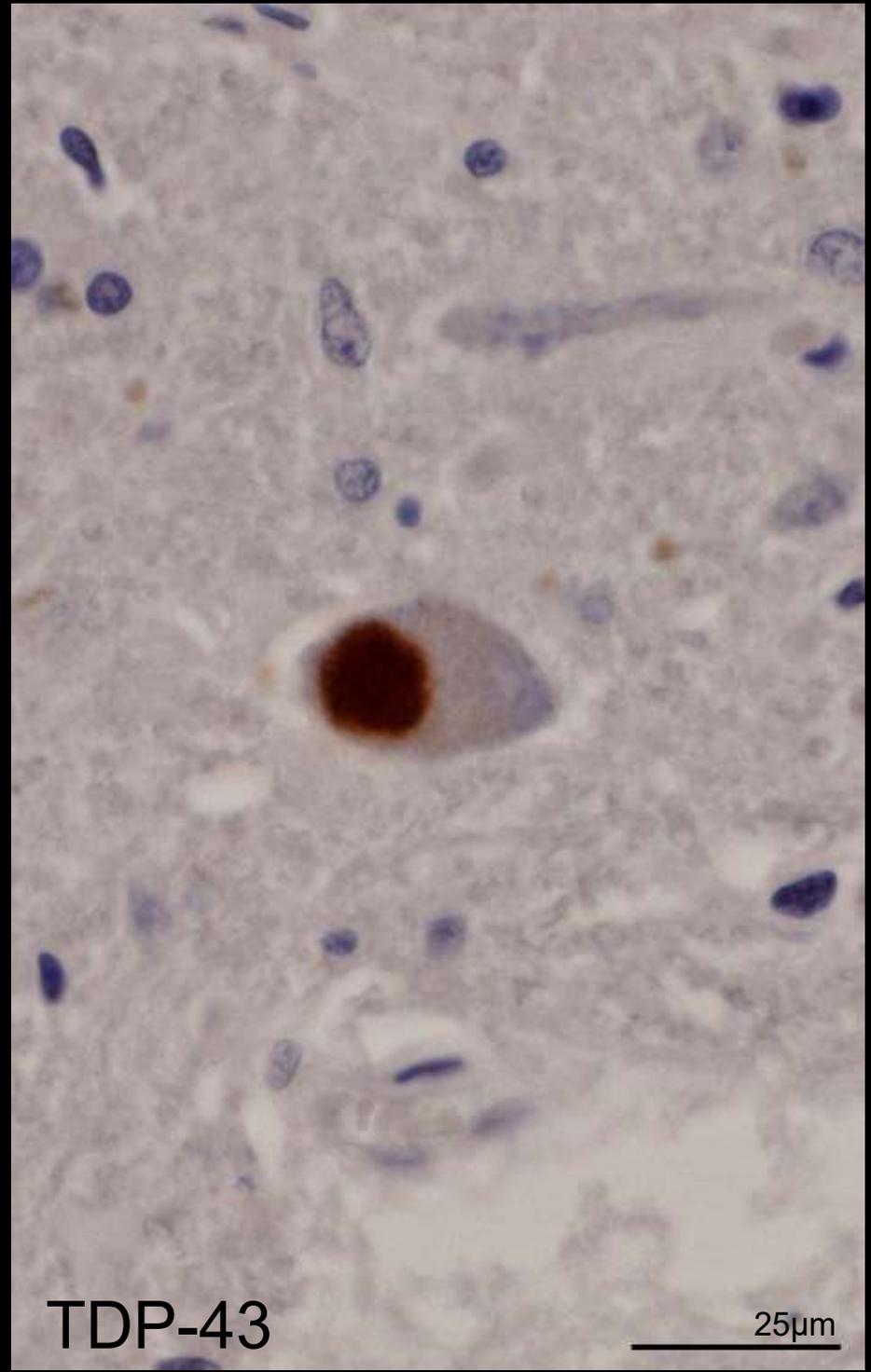
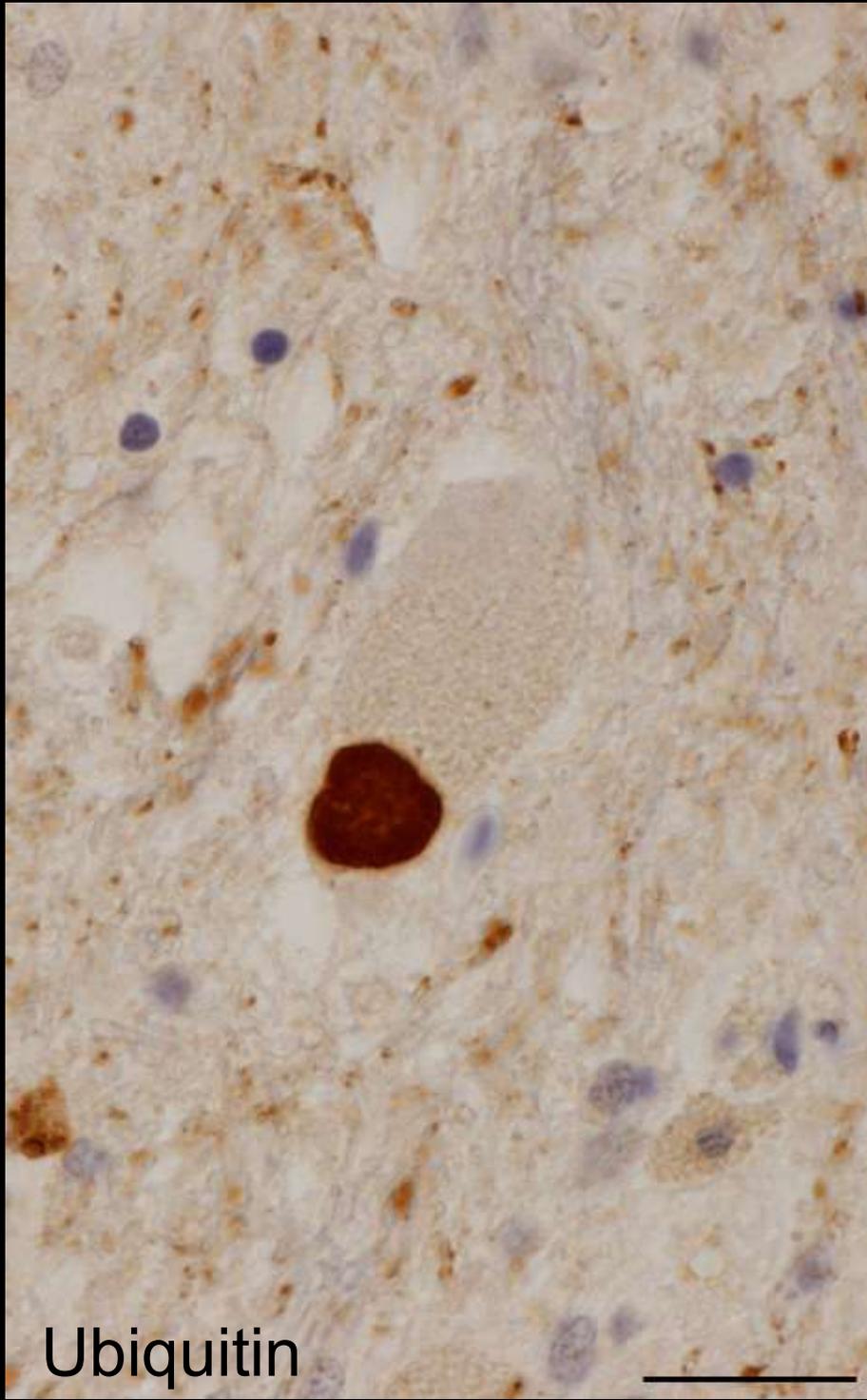


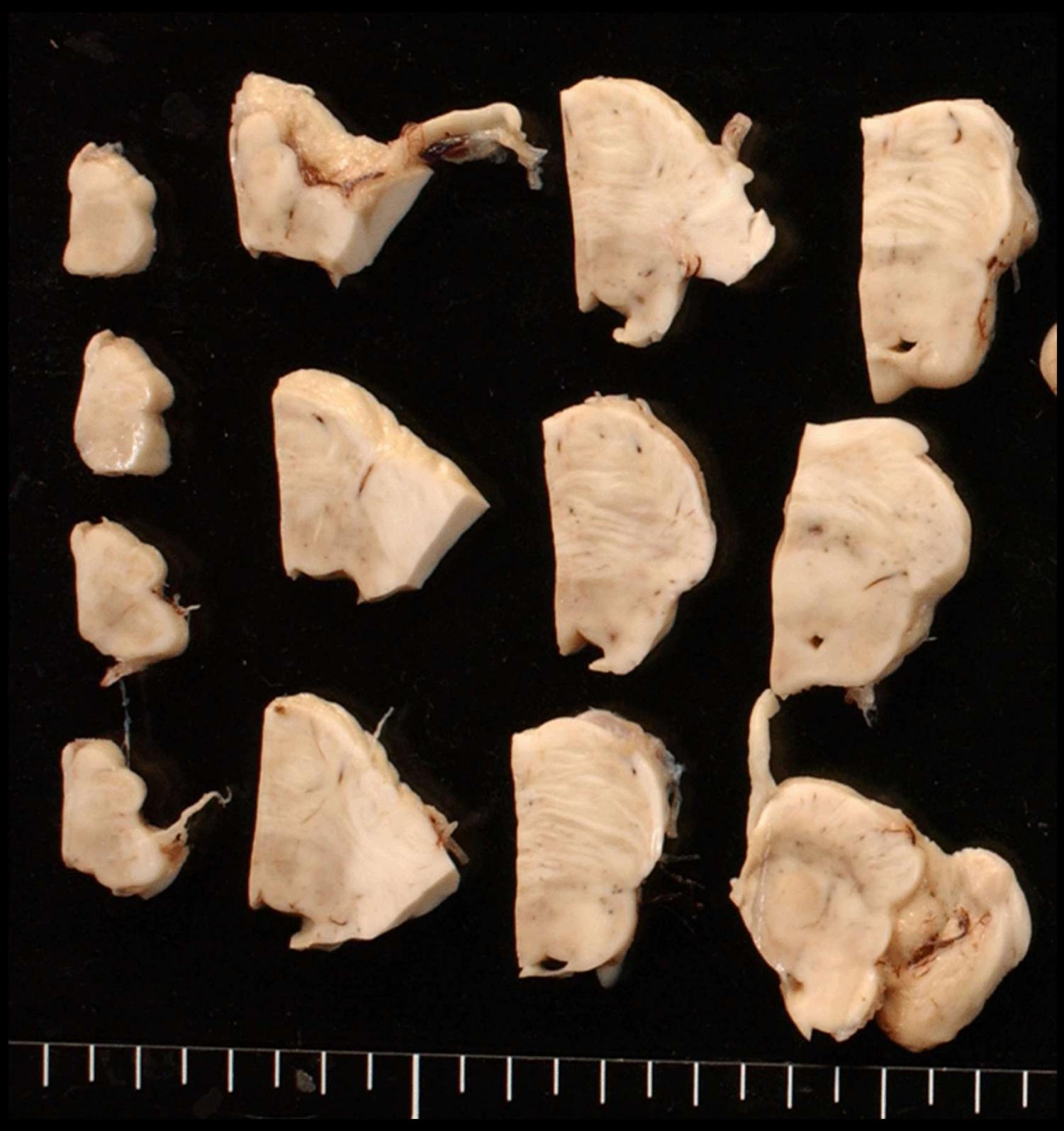


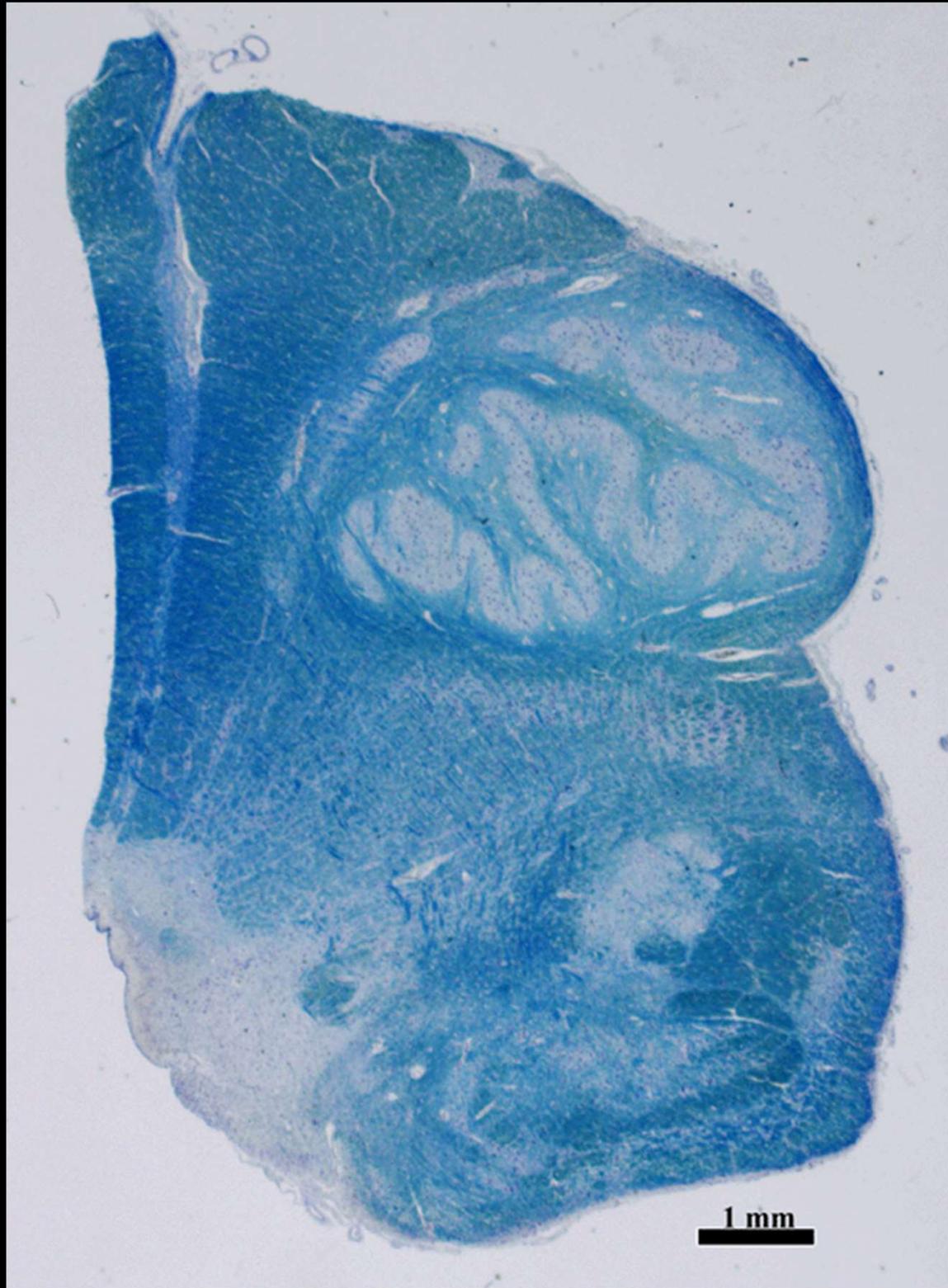
skein-like inclusion (脊髓前角)



round inclusion (脊髓前角)



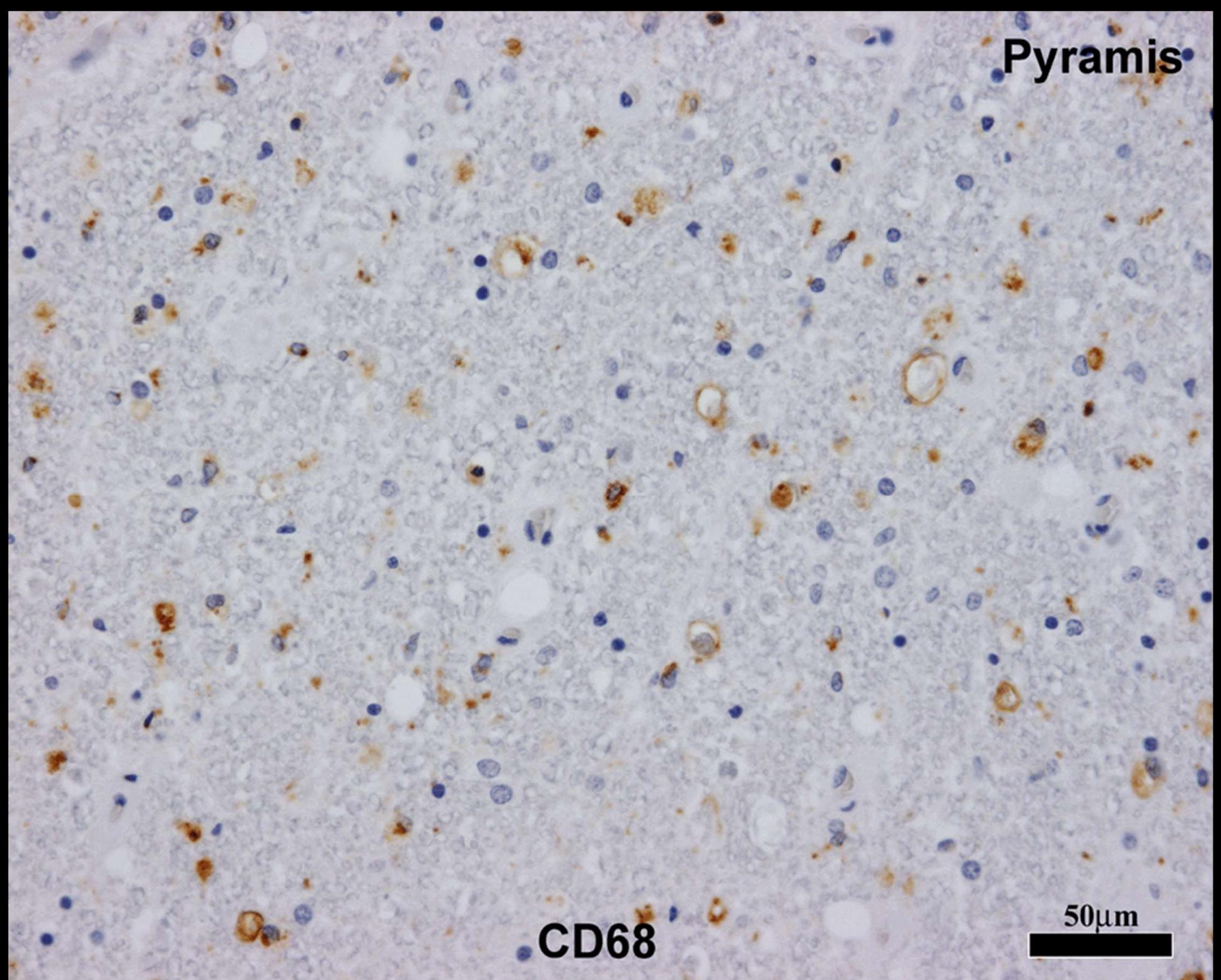




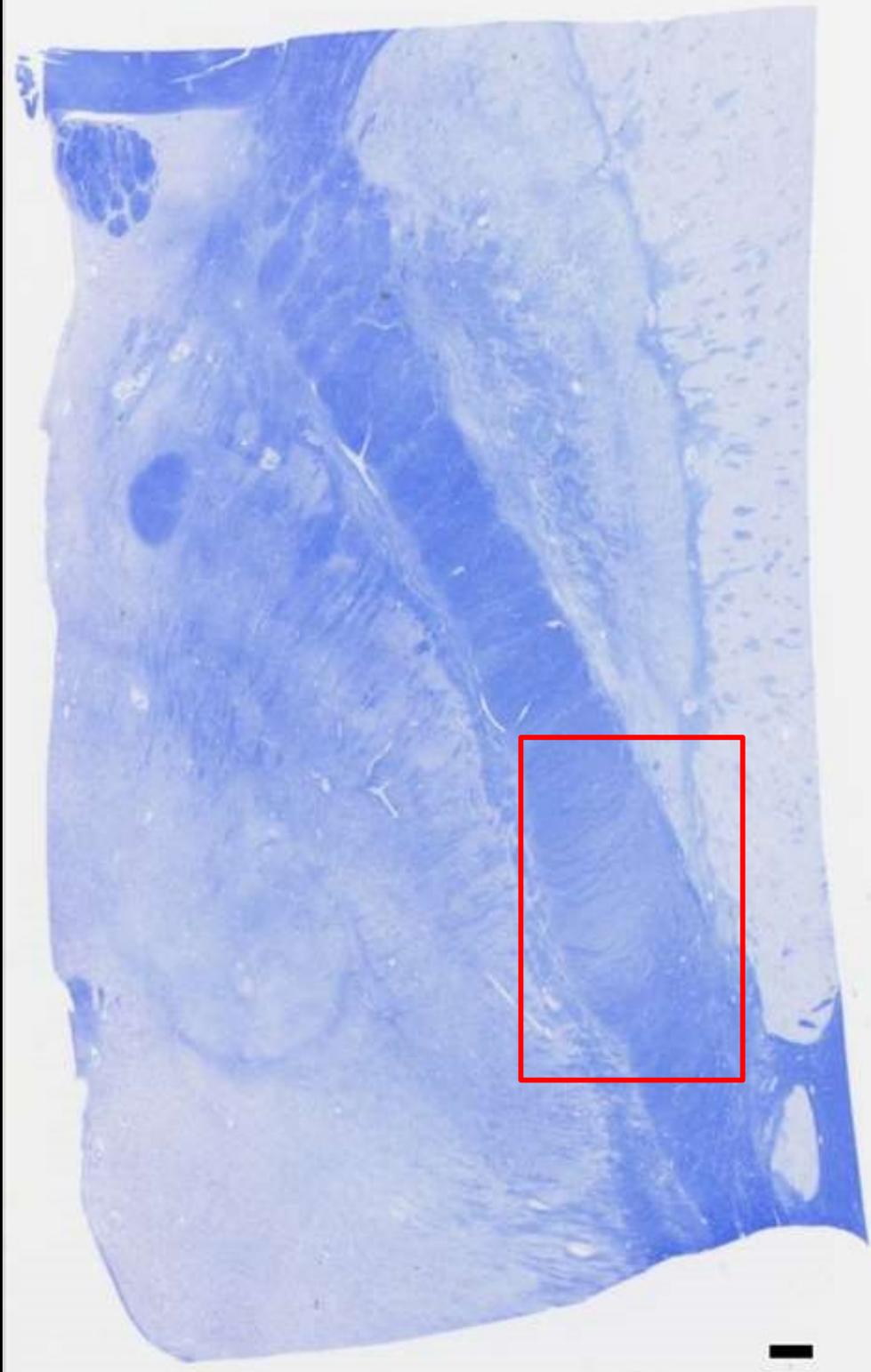
Pyramis

CD68

50µm

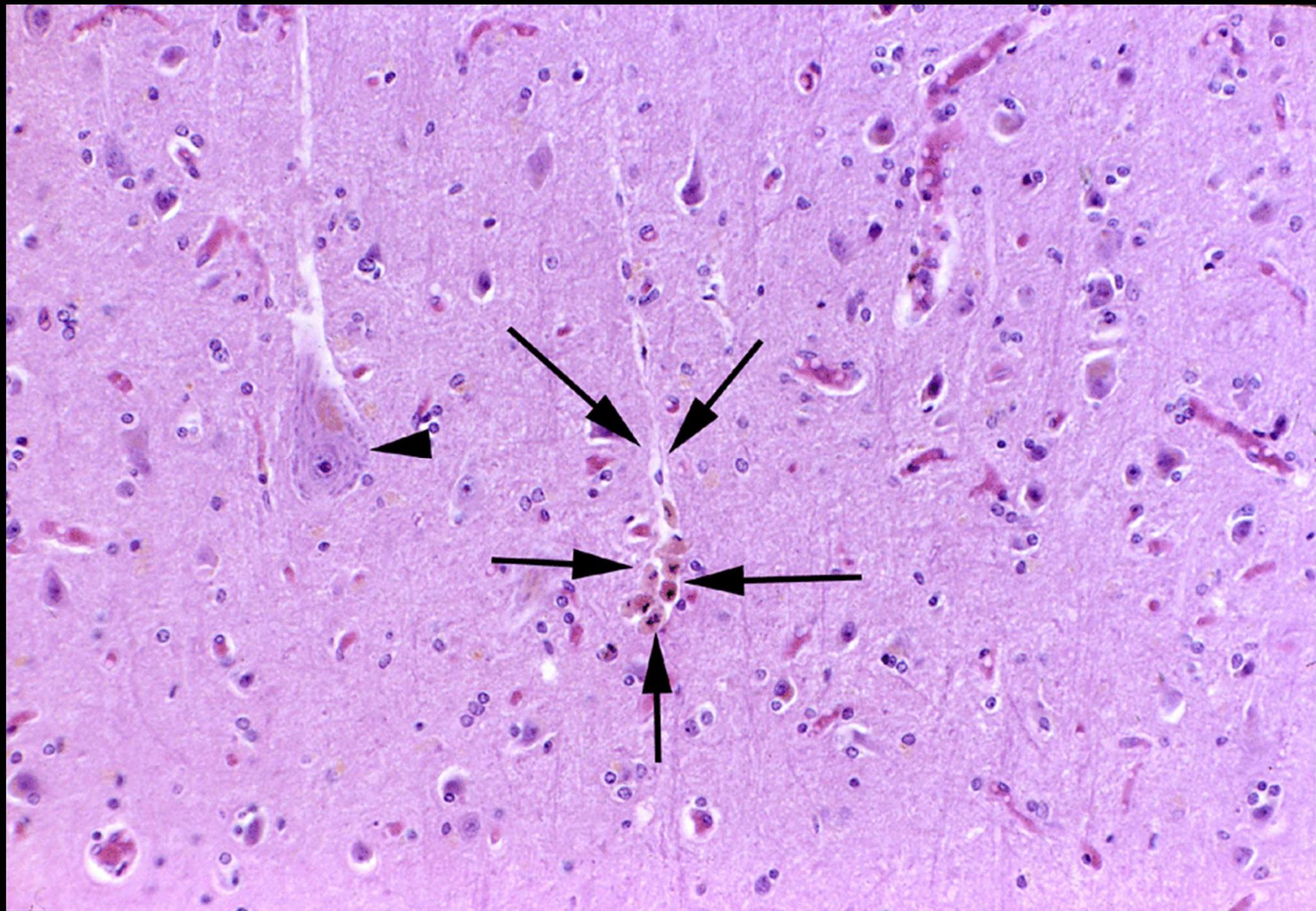






CD68

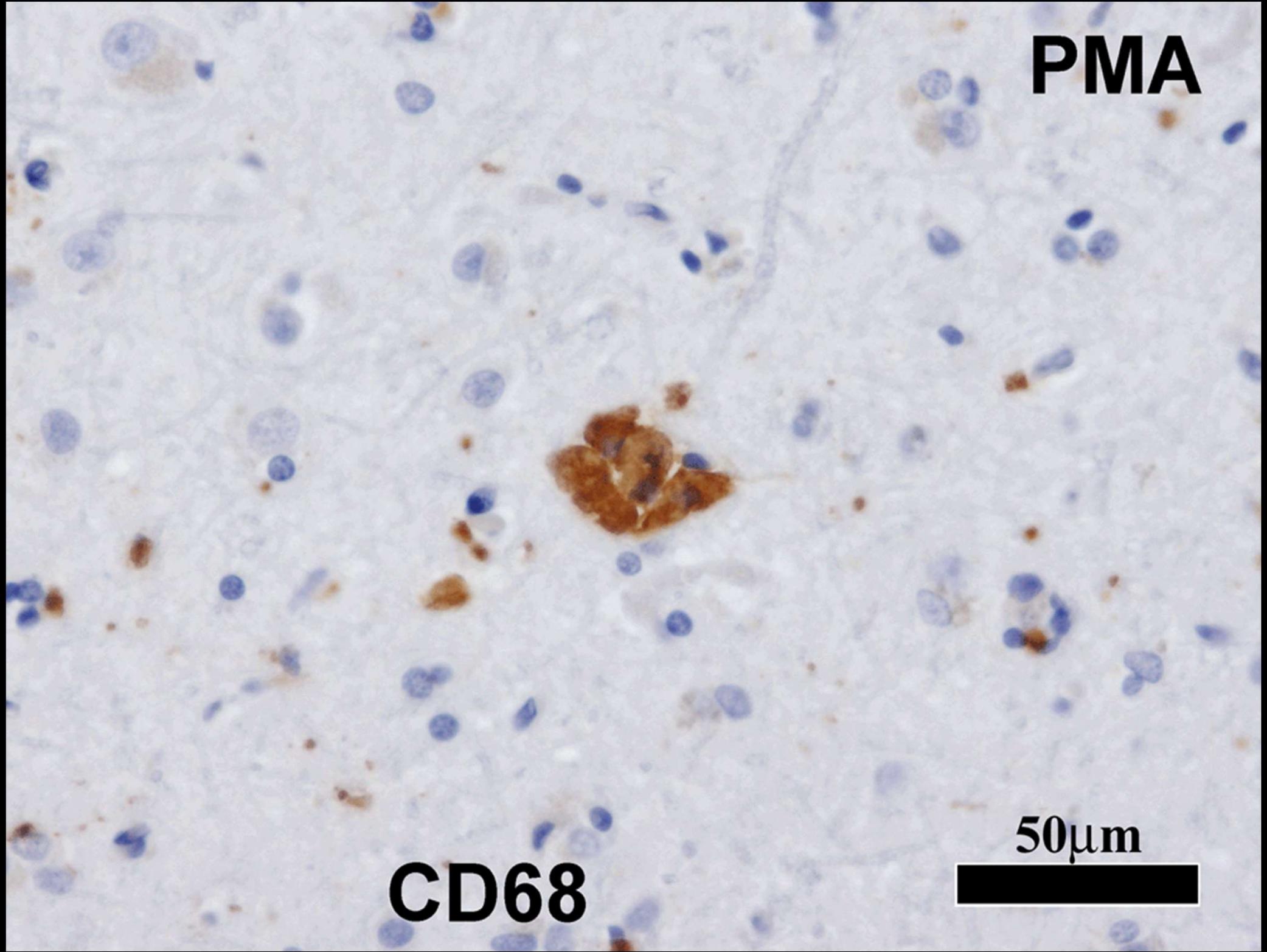




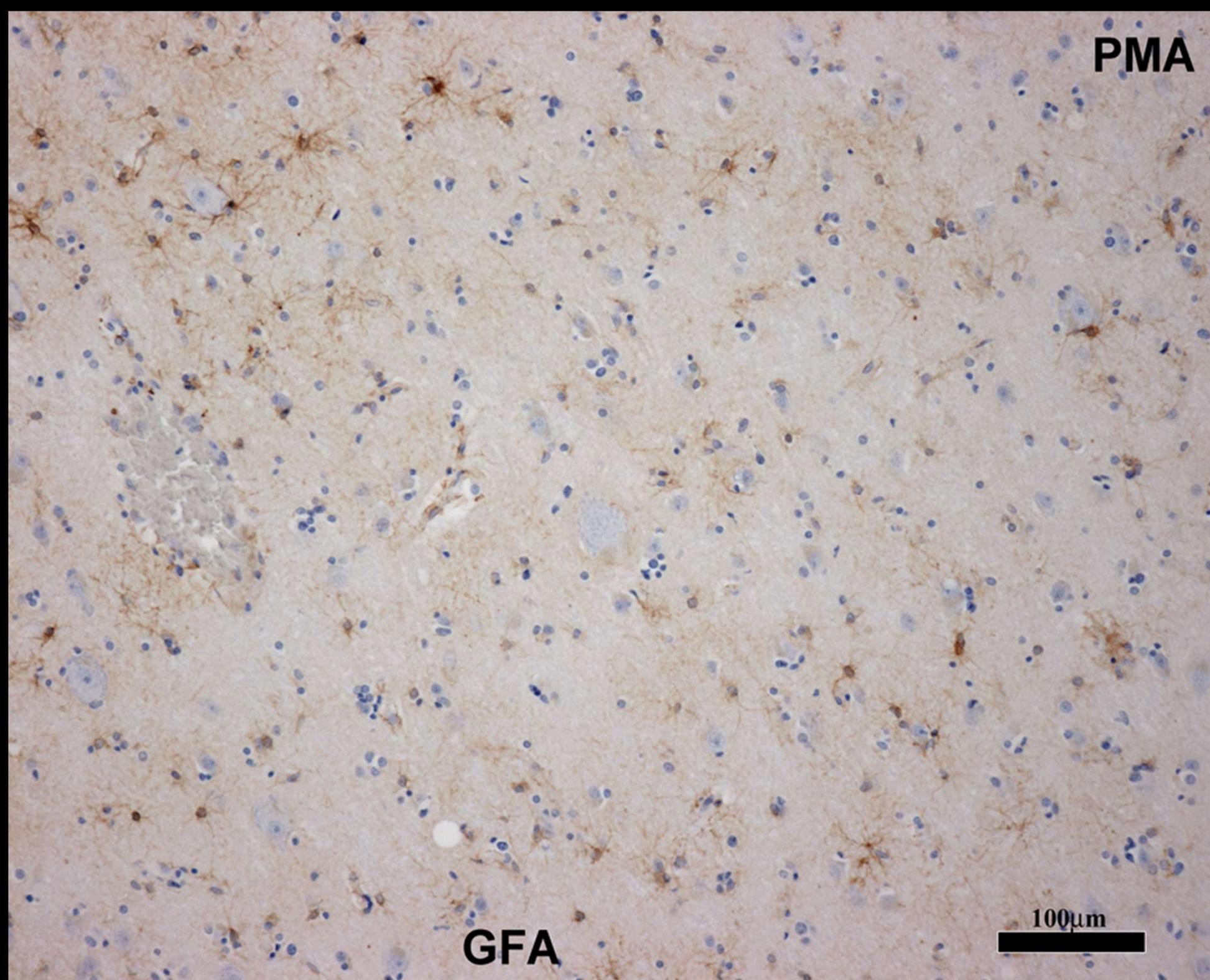
PMA

CD68

50 μ m

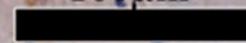


PMA

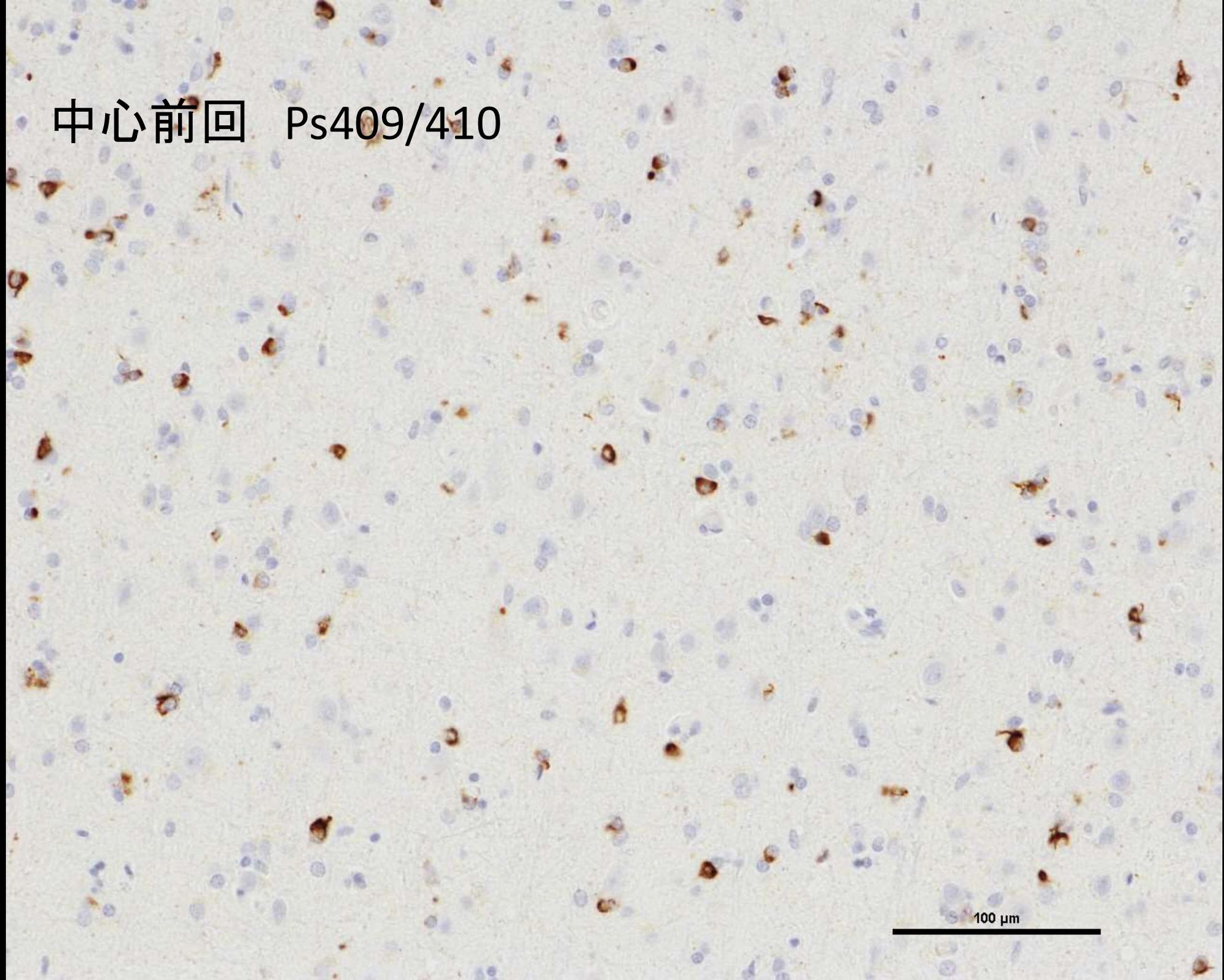


GFA

100µm



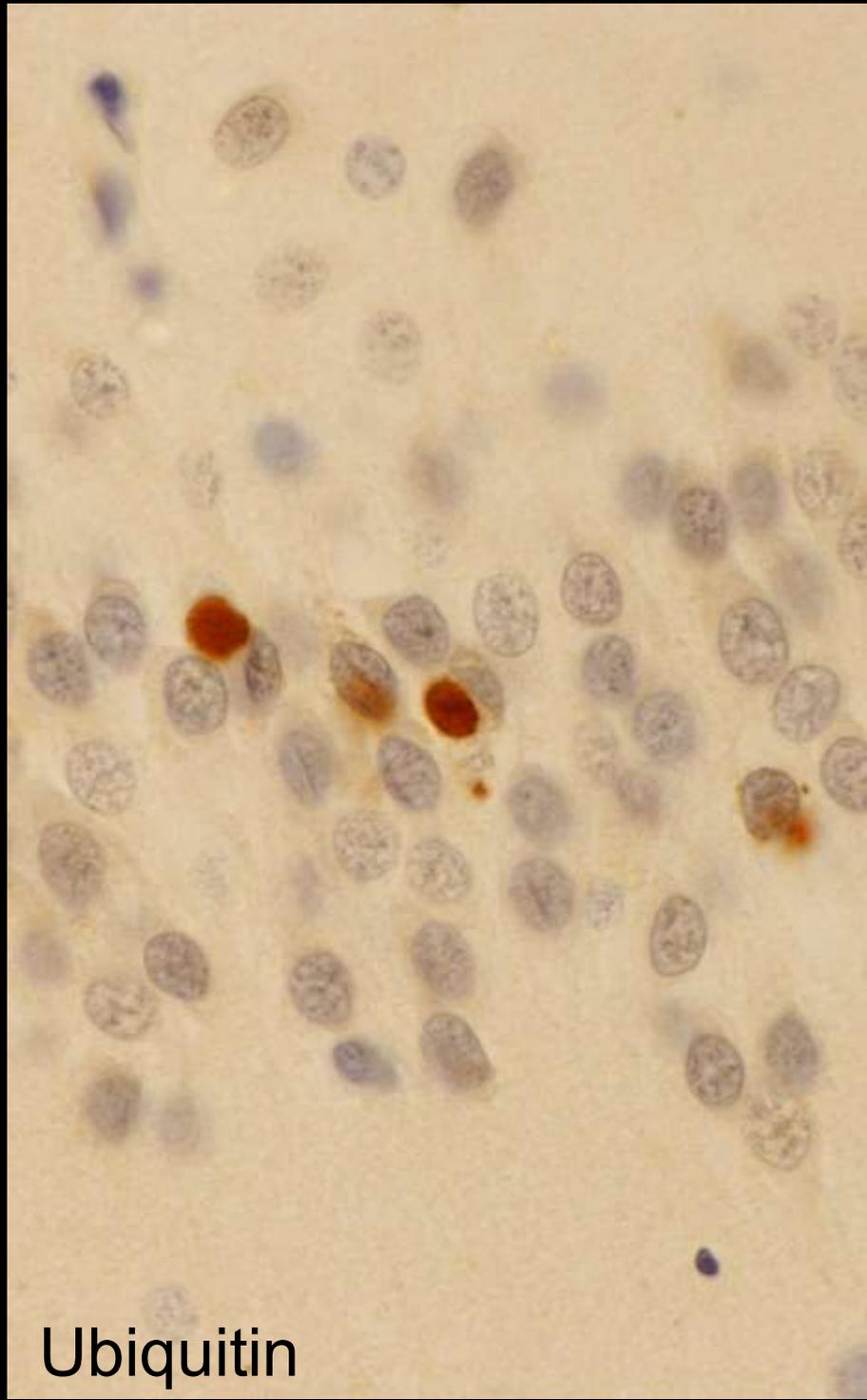
中心前回 Ps409/410



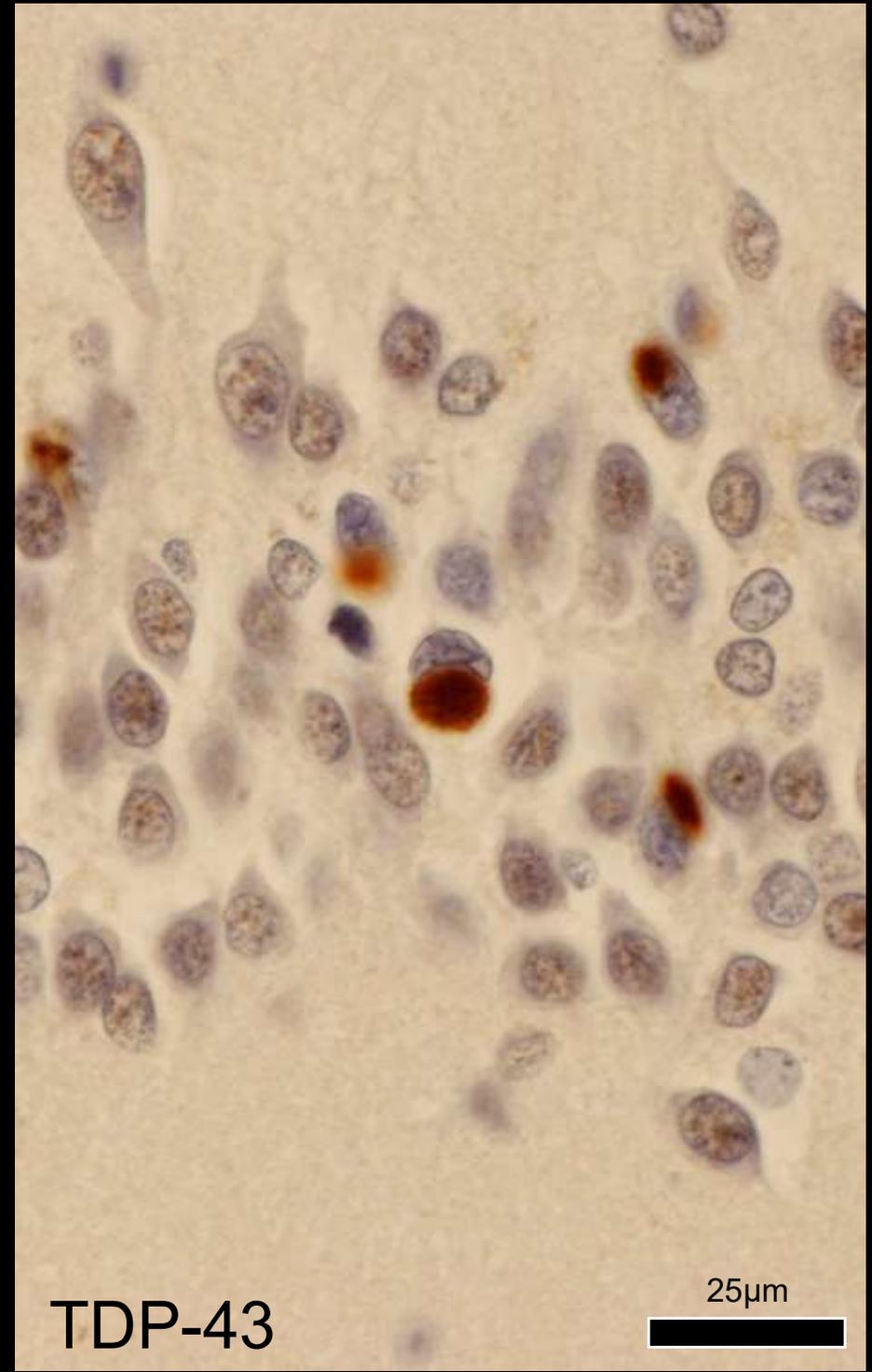
100 μ m



ユビキチン陽性細胞質内封入体(海馬齒状回)

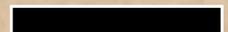


Ubiquitin



TDP-43

25μm



ALS- TDP43

- 孤発性ALS中最も頻度が高い。
- 限局型、広汎型(西平分類)が本邦のみ通用。
- Brettschneider分類が国際的に採用。
 - I: 上位・下位運動ニューロン
 - II: 下オリーブ核、延髄網様体
 - III: 基底核、直回、眼窩回
 - IV: 歯状回、海馬、嗅内野
- 病理からTDP43遺伝子異常のある例とない例を見分けることは出来ない。

M337V家系 (Tamaoka, et al., Internal Medicine, 2010)

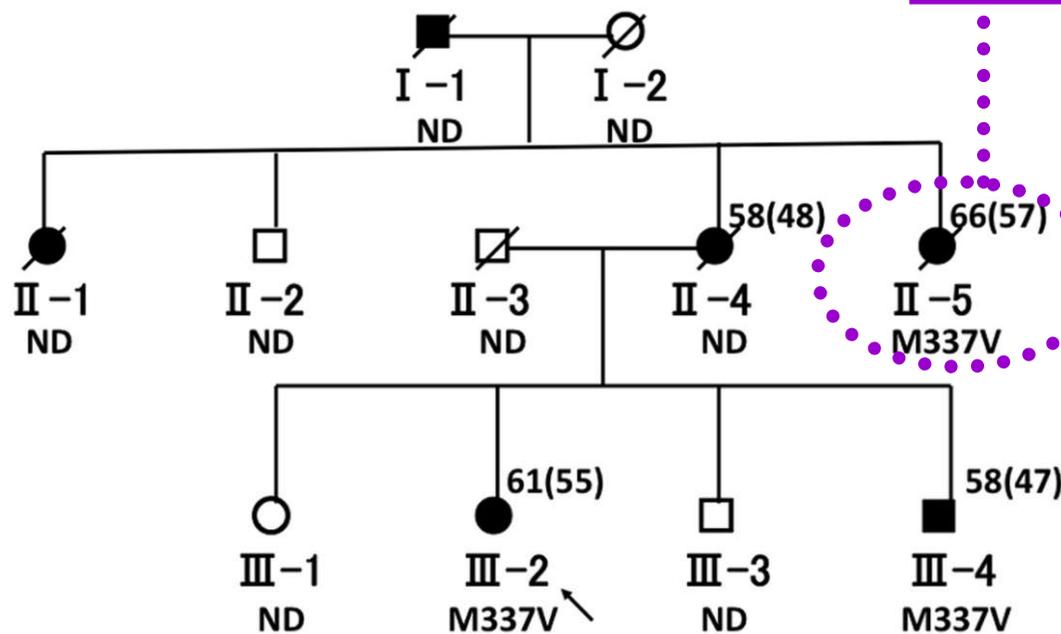
球麻痺症状で発症したbulbar-type ALS

進行は比較的緩やか(～10年あるいはそれ以上の長期にわたる)

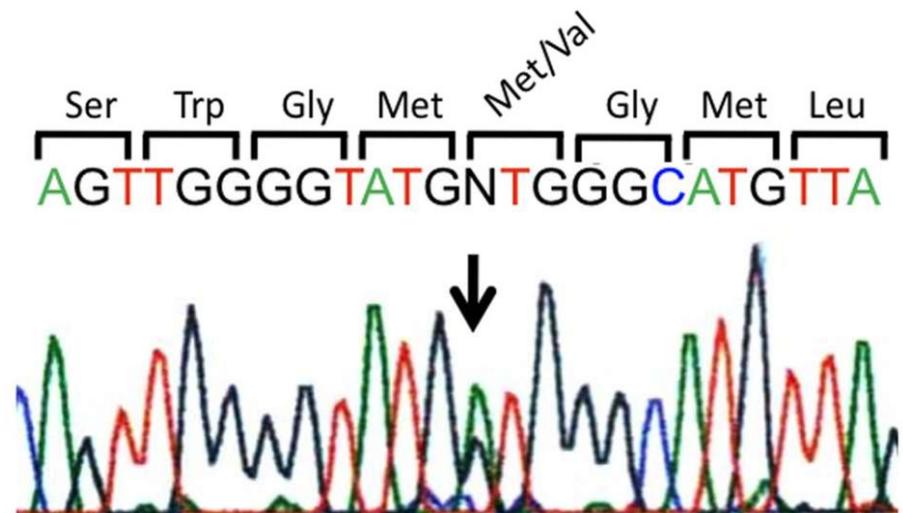
臨床的には認知症は認められていない

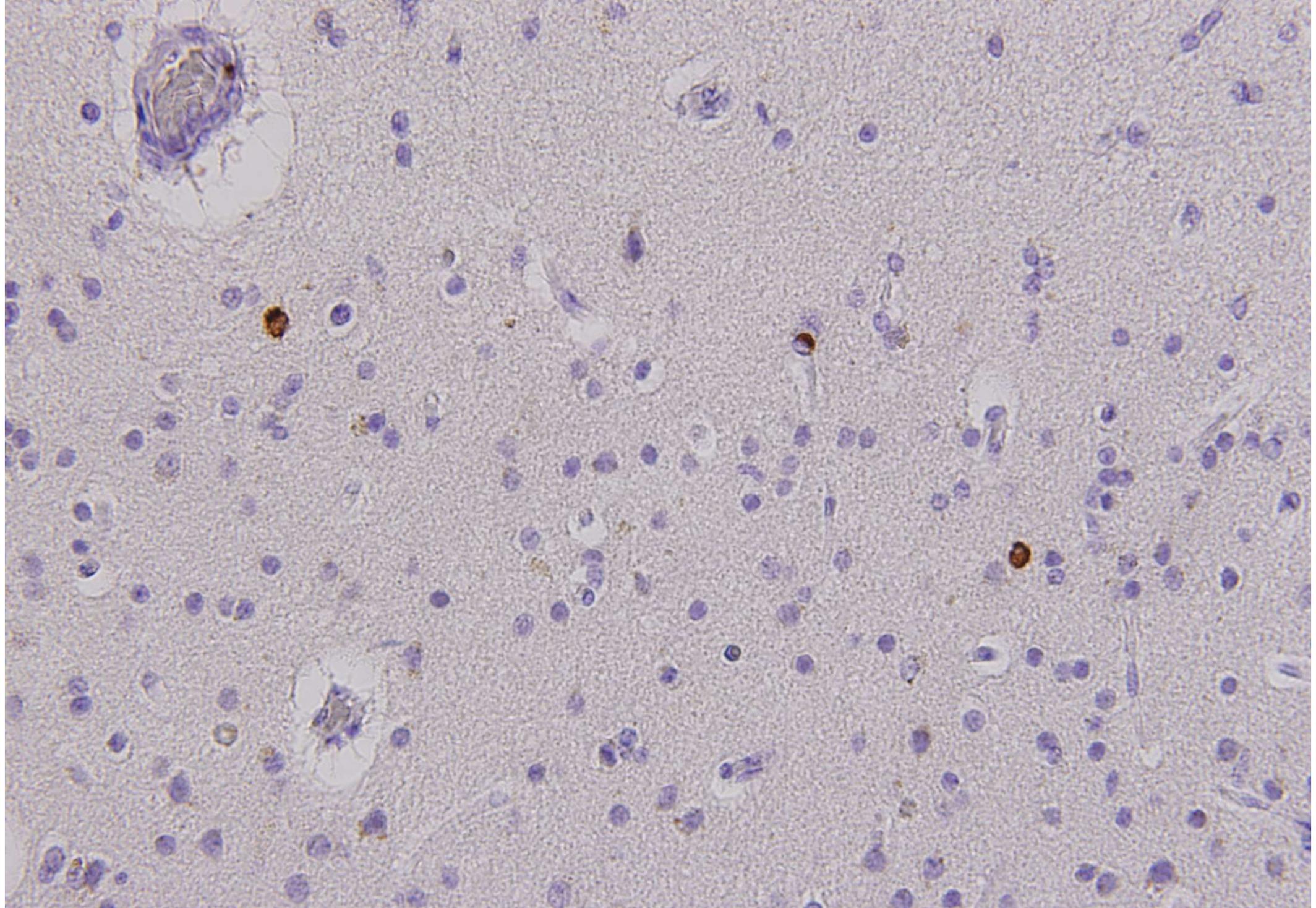
Tsuchiya K, Shintani S, Nakabayashi H, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis with onset in bulbar sign, benign clinical course, and Bunina bodies: a clinical, genetic, and pathological study of a Japanese family. Acta Neuropathol 100: 603-607, 2000.

剖検例



c.1009A>G (Met337Val)





頭頂葉皮質第II層 (ps409/410)

ALSD- TDP43/ FTLD- TDP43

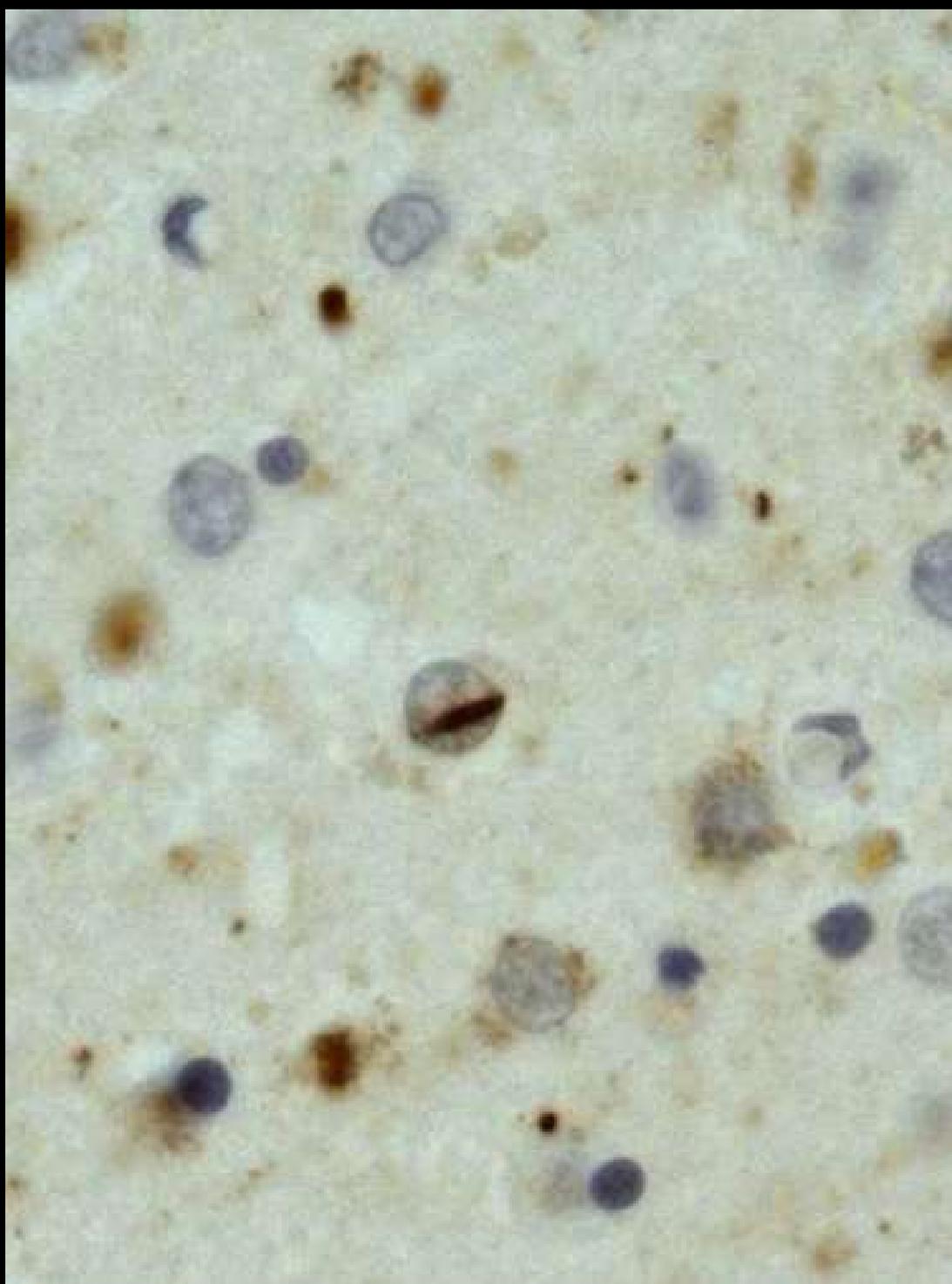
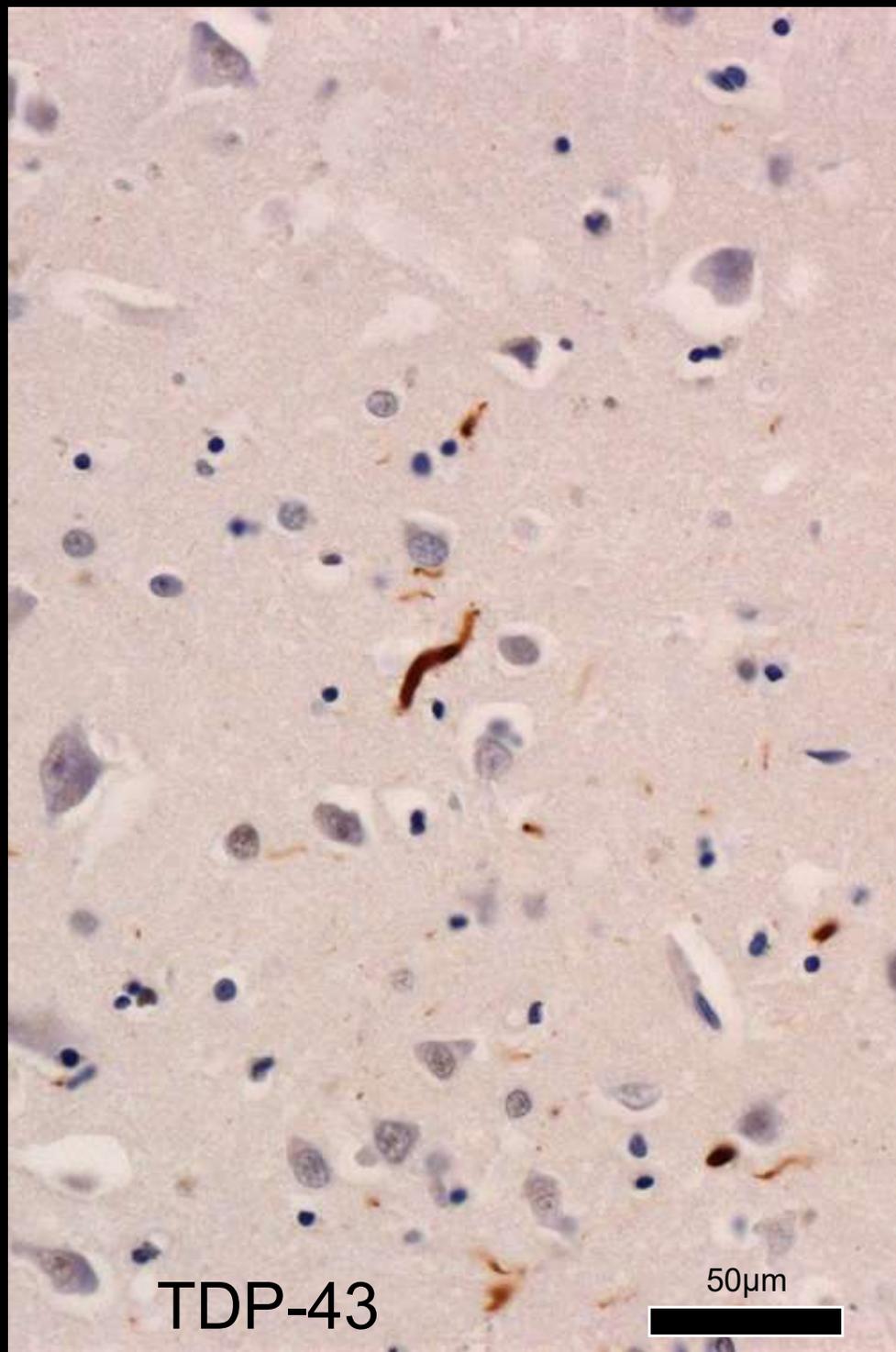


- 海馬歯状回や側頭葉の小型神経細胞に出現するユビキチン陽性神経細胞質内封入体(ユビキチン化封入体：UI)は、湯浅・三山型筋萎縮性側索硬化症(ALSD)の必須病理所見である。
- この封入体は抗TDP-43抗体免疫染色陽性である。
- Frontotemporal lobar degeneration with TDP43 proteinopathy (FTLD- TDP43)とは、免疫染色上の染色性も、Western blotのパターンも異なり、PSP/ CBDと同様、分離して理解することが必要である。

FTLD-TDP43

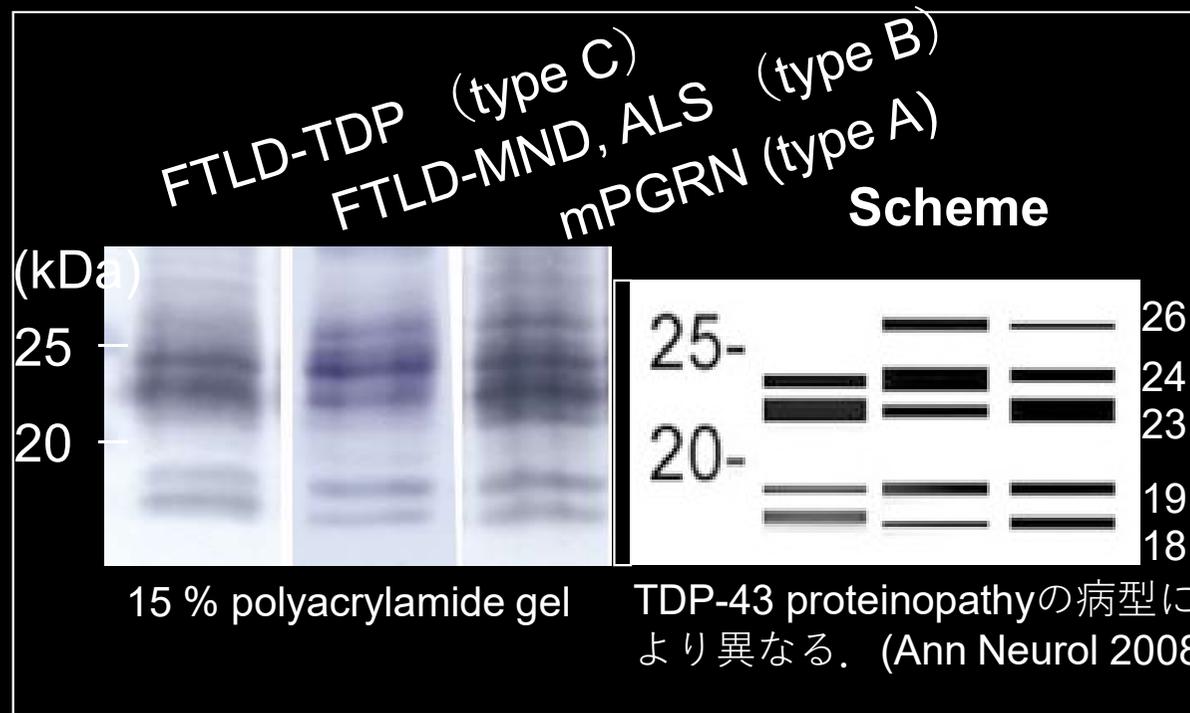
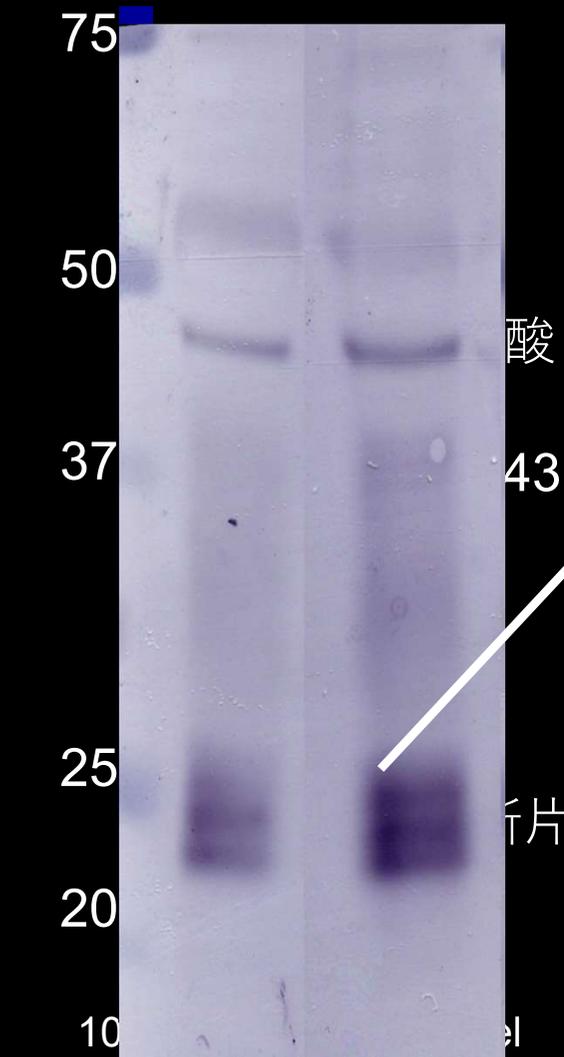
- FTLD-U (progranulin 変異) の原因蛋白として TDP43 が分離。
- TDP43 遺伝子変異が ALS の原因として確定。
- FTLD- TDP43 は、ubiquitinated TDP43 が神経細胞突起 > 神経細胞質にたまる点の特異。
- Semantic Dementia は、FTLD- TDP43 type C
- FTDbv, PNFA type の場合、Pick 病 (Pick 球を伴う) との臨床的鑑別は困難

TDP43-ir threads and intranuclear inclusions (type A)



TDP-43 蛋白蓄積各病型における 抗リン酸化TDP43抗体免疫ブロットとC末断片パターン

サルコシル不溶性画分の
免疫ブロット
(kDa)



ALS例の解析 症例 1 症例 2 症例 3
Prec L Prec L Prec L



ALSでは
中心前回と脊髄で
共通のパターンを示す。

リン酸化TDP43とC末断片が認識される。

Prec = precentral; L = lumbar; MND = motor neuron disease; mPGRN = mutations of progranulin gene

FTLD-TDPサブタイプと臨床病型

Type A	FTD > PA progranulin mutation
Type B	MND
Type C	SD
Type D	VCP mutation

c9FTD/ ALS

- Hexarepeat (GGGGCC) expansion (2-23 to more than 700) of intron of *C9ORF72* gene, forming RNA foci with aberrant expression.
- TDP 43 proteinopathy with Bunina bodies.
- TDP 43- negative, ubiquitin, p62, C9 transcript-positive neuronal intracytoplasmic and intranuclear inclusions in cerebellar granular cells and star-like inclusions in hippocampal pyramidal cells.
- Deposition of aberrant transcripts precedes TDP43 pathology.
- siRNA clinical trials are on going.

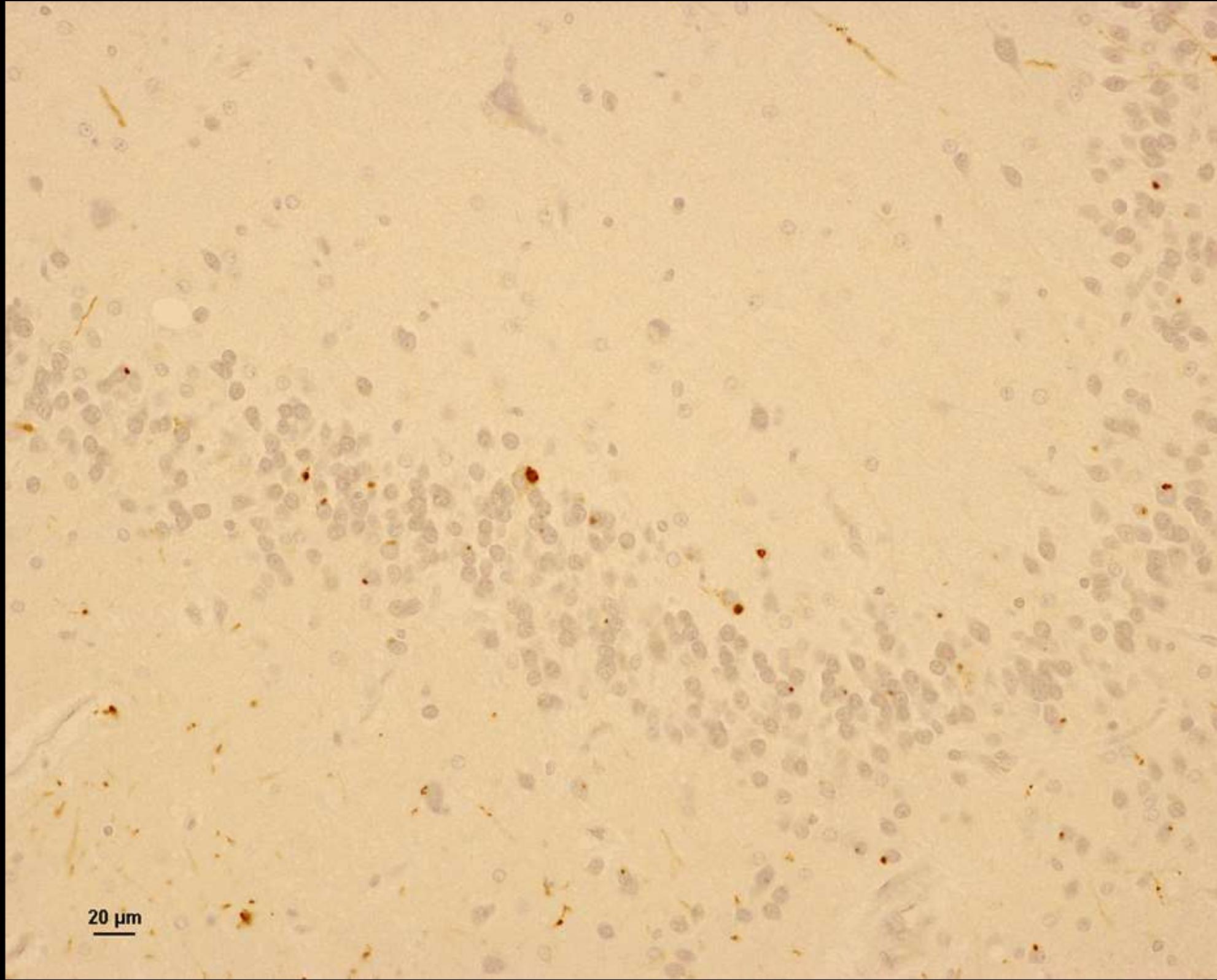
Frequency of c9FTD/ ALS

	ALS		FTD	
	F	S	F	S
Finland	52/ 112 (46.4%)	61/ 290 (21.0%)	22/ 75 (29.3%)	
Japan	2/94 (2.1%)	0/ 310		
Belgium	7/15 (47%)	6/122 (5%)	12/ 75 (16%)	9/ 230 (4%)
USA	8/34 (23.5%)	8/ 195 (4.1%)	20/ 171 (11.7%)	6/ 203 (6%)
UK	27/ 63 (43%)	35/ 500 (7%)	32/ 398 (8%)	
Ireland	20/ 49 (41%)	19/ 386 (5%)		
Italia	45/141 (37.5%)			
Germany	9/ 41 (22.0%)			
Netherlands			37/ 129 (28.7%)	5/ 224 (2.2%)

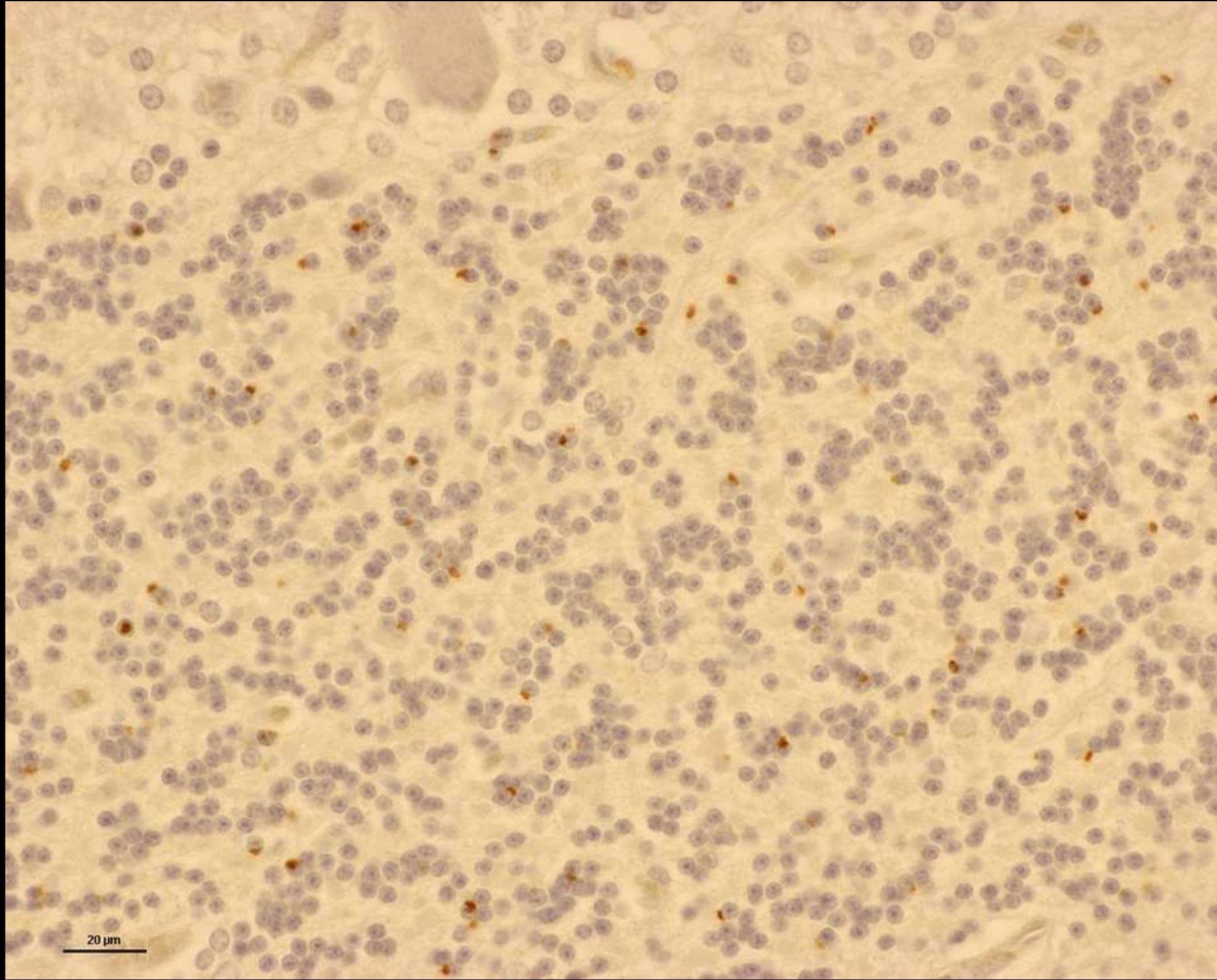
c9FTD/ ALS TDP typing

Author	A	A+B	B	C	Sum
Murray 2011	7		6	2	15
Gijiselinck 2012			2		2
Snowden 2012	1		3		4
Simon- Sanchez 2012			10		10
Stewart 2012	1		12		13
Hsiung 2012		8	13		21
Mahony 2012	4		2		6
Boeve 2012	10		4		14
Whitwell 2012	5		3		8
Sum	28	8	55	2	93

Histopathological typing only.



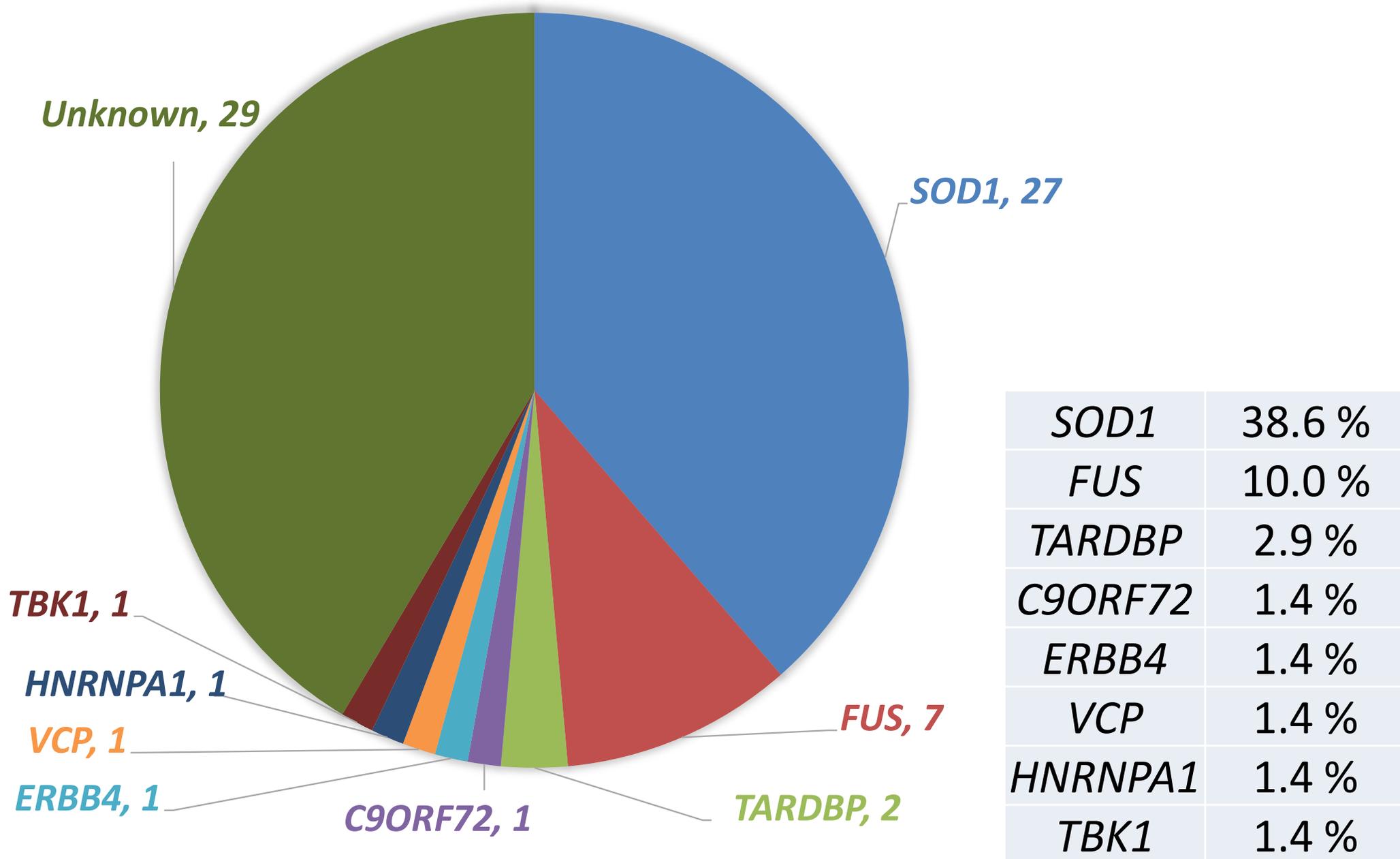
20 μm



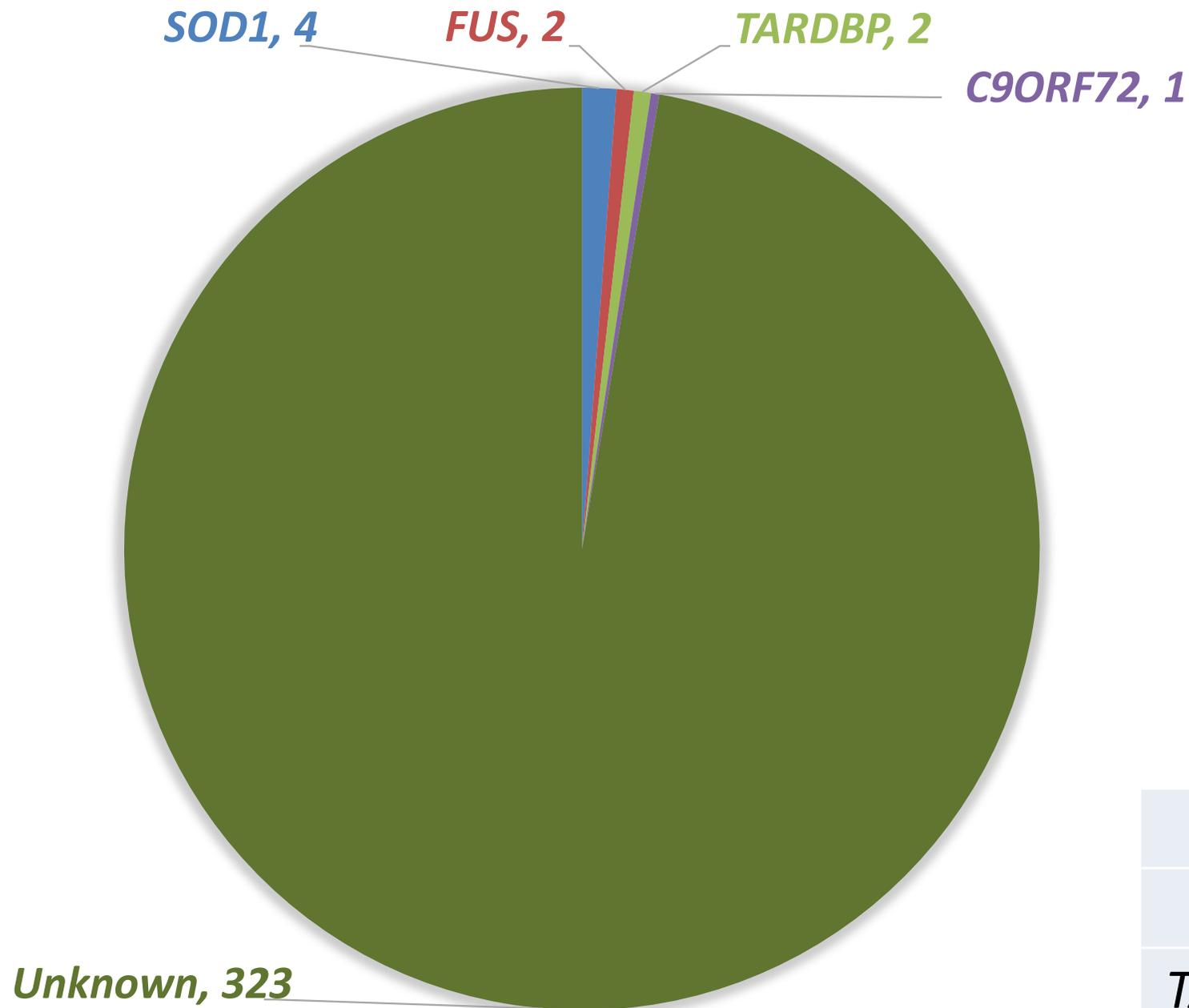
20 μ m

ALS- FUS / TLS

東大神内FALS病因遺伝子変異



東大神内SALS病因遺伝子変異



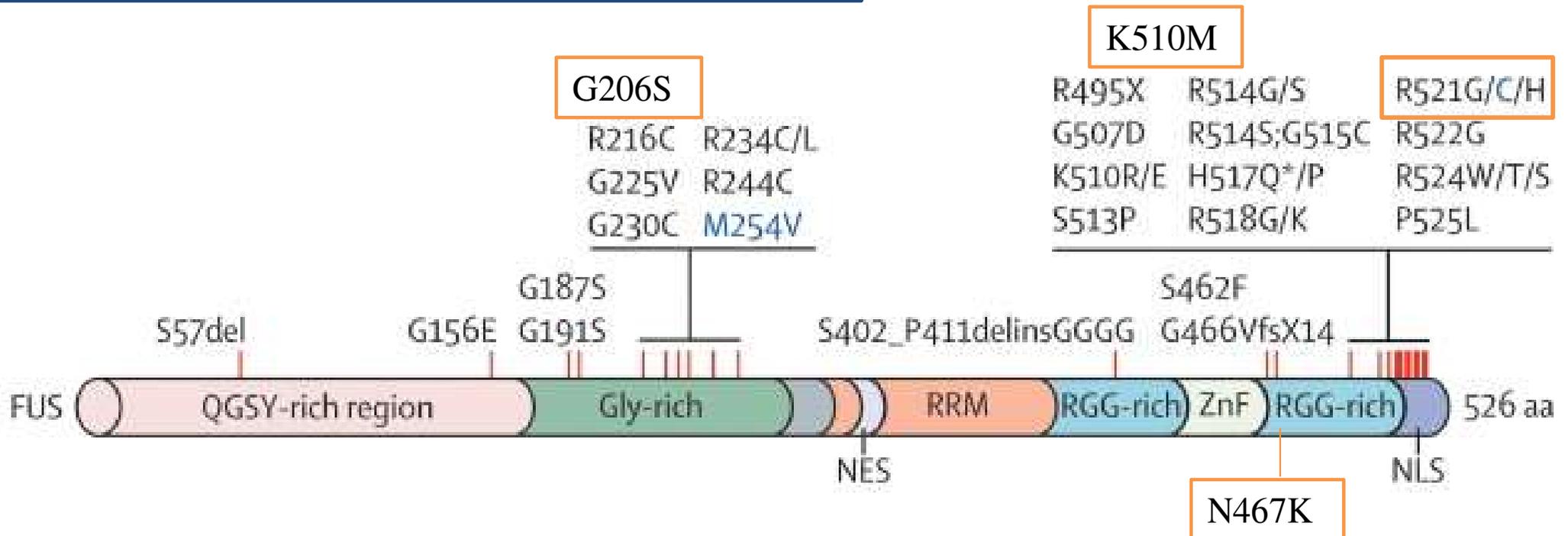
<i>SOD1</i>	1.2 %
<i>FUS</i>	0.6 %
<i>TARDBP</i>	0.6 %
<i>C9ORF72</i>	0.3 %

FUSの変異部位 (FALS, SALS)

東大神内FUS変異 (FALS)	
	家系数
N467K	1
K510M	1
R521C	3
R521H	2

東大神内FUS変異 (SALS)	
	症例数
G206S	1
R521C	1

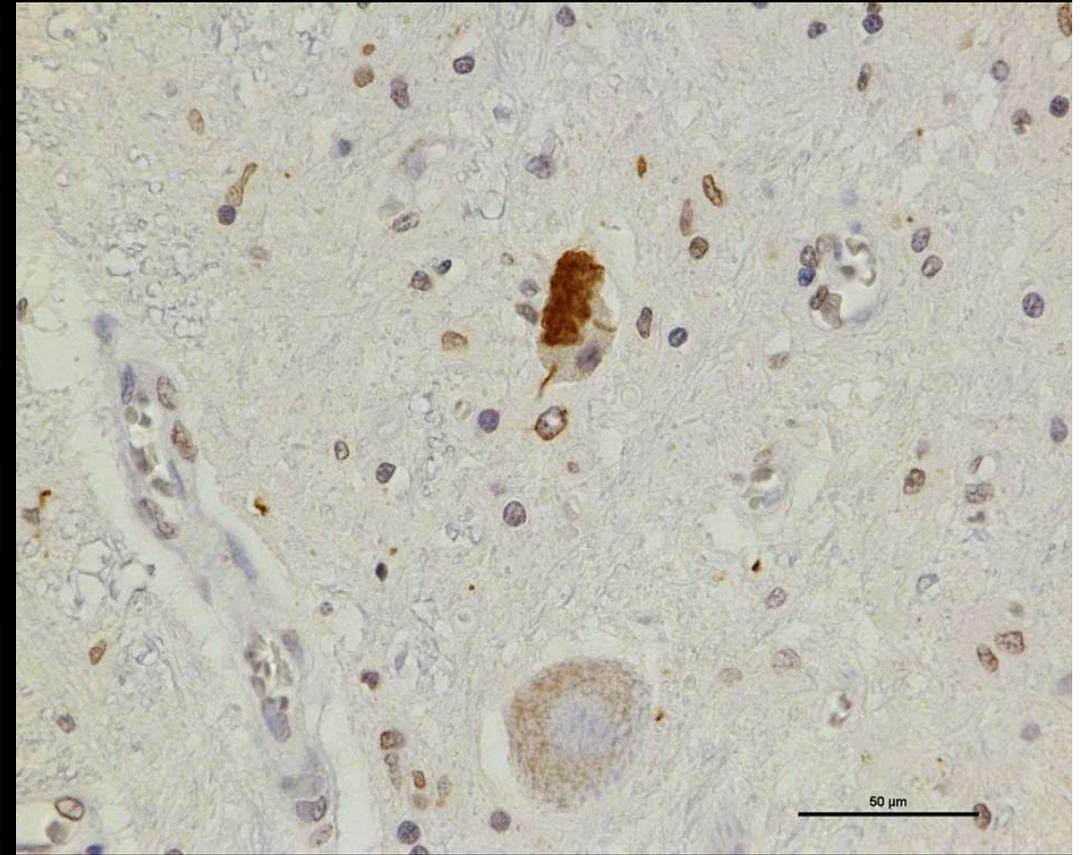
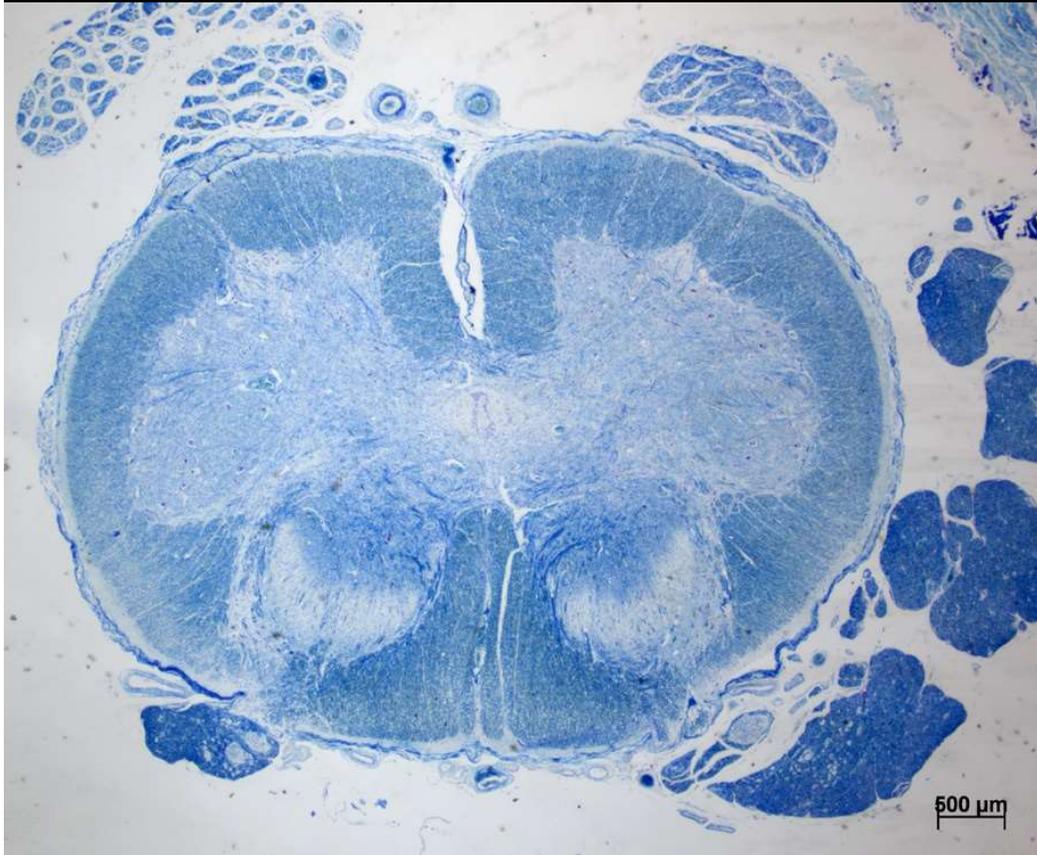
参考: FUSのpathogenic mutationの部位*



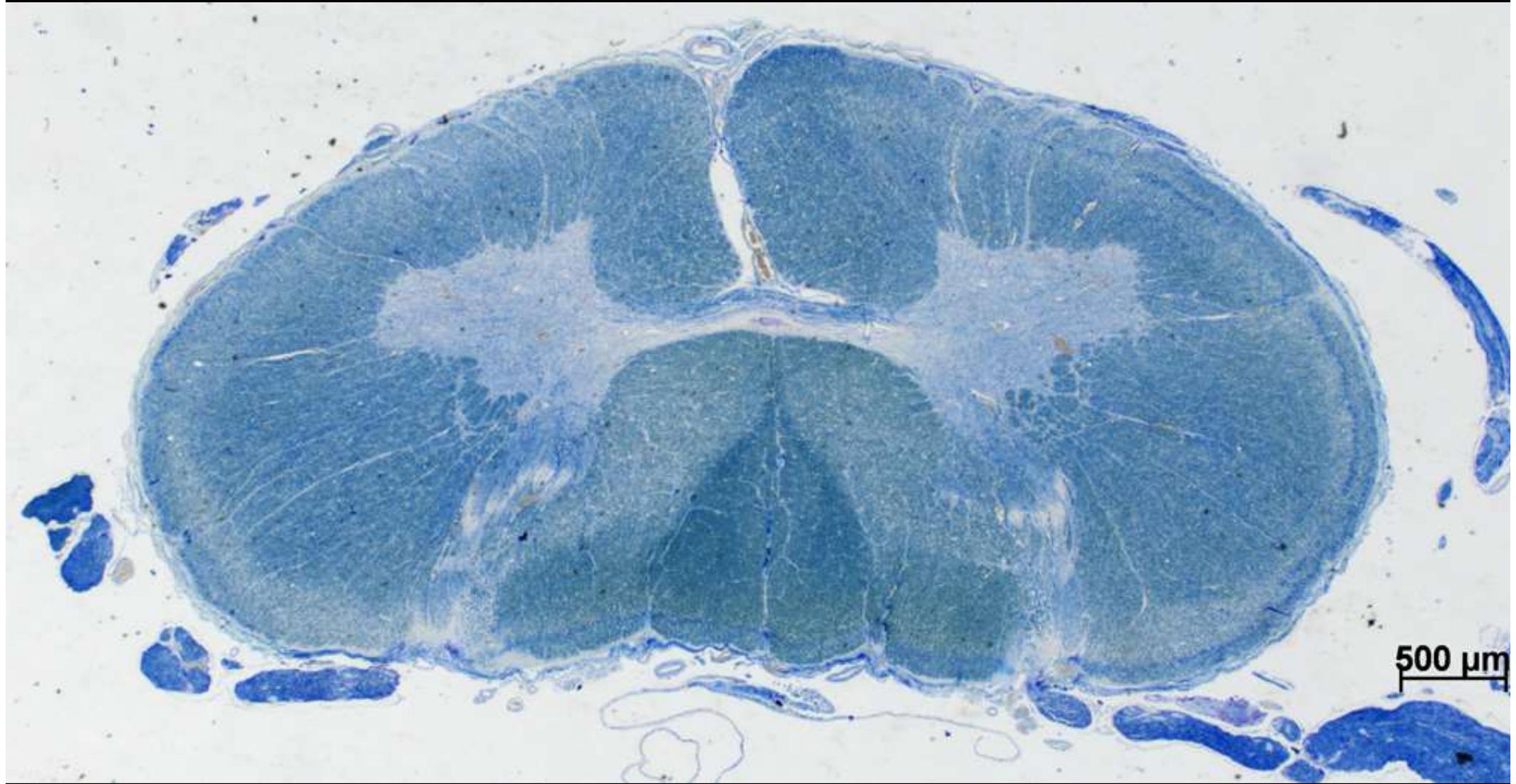
*Mackenzie IR et al. *Lancet Neurol.* 9(10):995-1007 (2010)

FUS/ TLS R521C Mutation

遺伝歴のない死亡時41歳男性、約1年2ヶ月の経過で進行した上肢、近位優位の筋力低下・筋萎縮、呼吸・嚥下障害。神経学的所見上、運動系以外の所見を認めなかった。

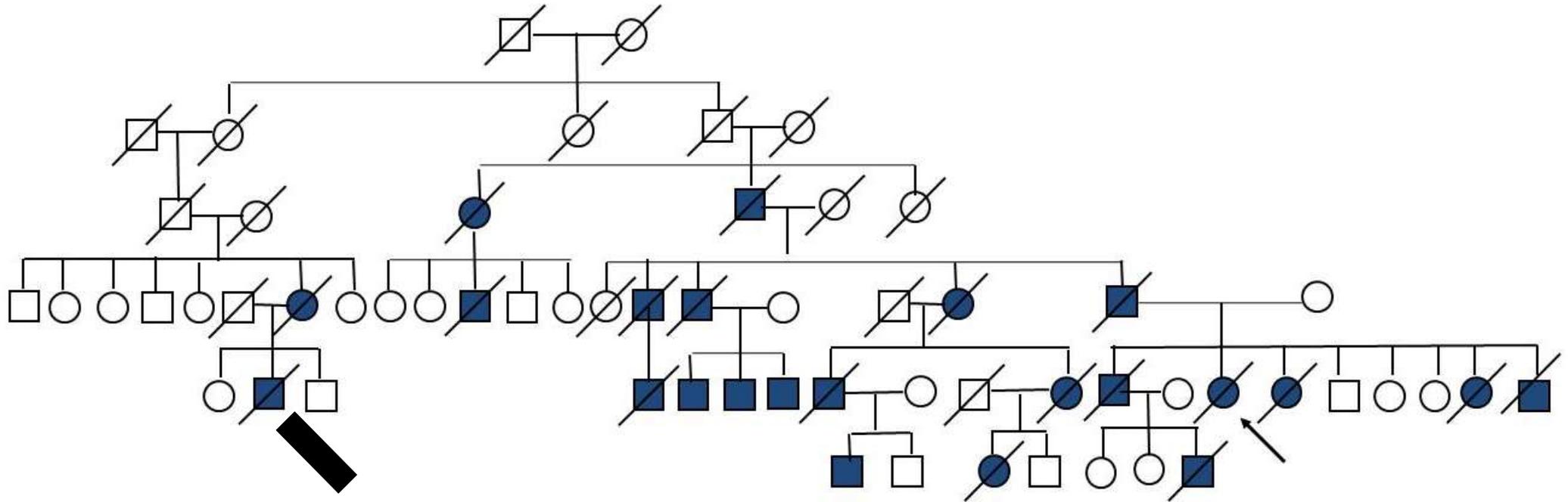


神経病理所見：上位・下位運動ニューロンに加え、**淡蒼球内節、視床下核、黒質病変**を伴い、**Bunina小体**を欠いていた。



500 μm

宮城県のR521C大家系



Tsuchiya K, Matsunaga T, Aoki M, Haga C, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis with posterior column degeneration and basophilic inclusion bodies: a clinical, genetic and pathological study. Clin Neuropathol 2001;20:53-9.

上肢近位筋の筋力低下で発症するのは孤発性ALSでは稀であるが、ALS6では比較的好くみられることが報告されている。

ALS- FUS P525L

25歳：右上肢筋力低下で初発。

数ヶ月後に、同側の上肢挙上困難。

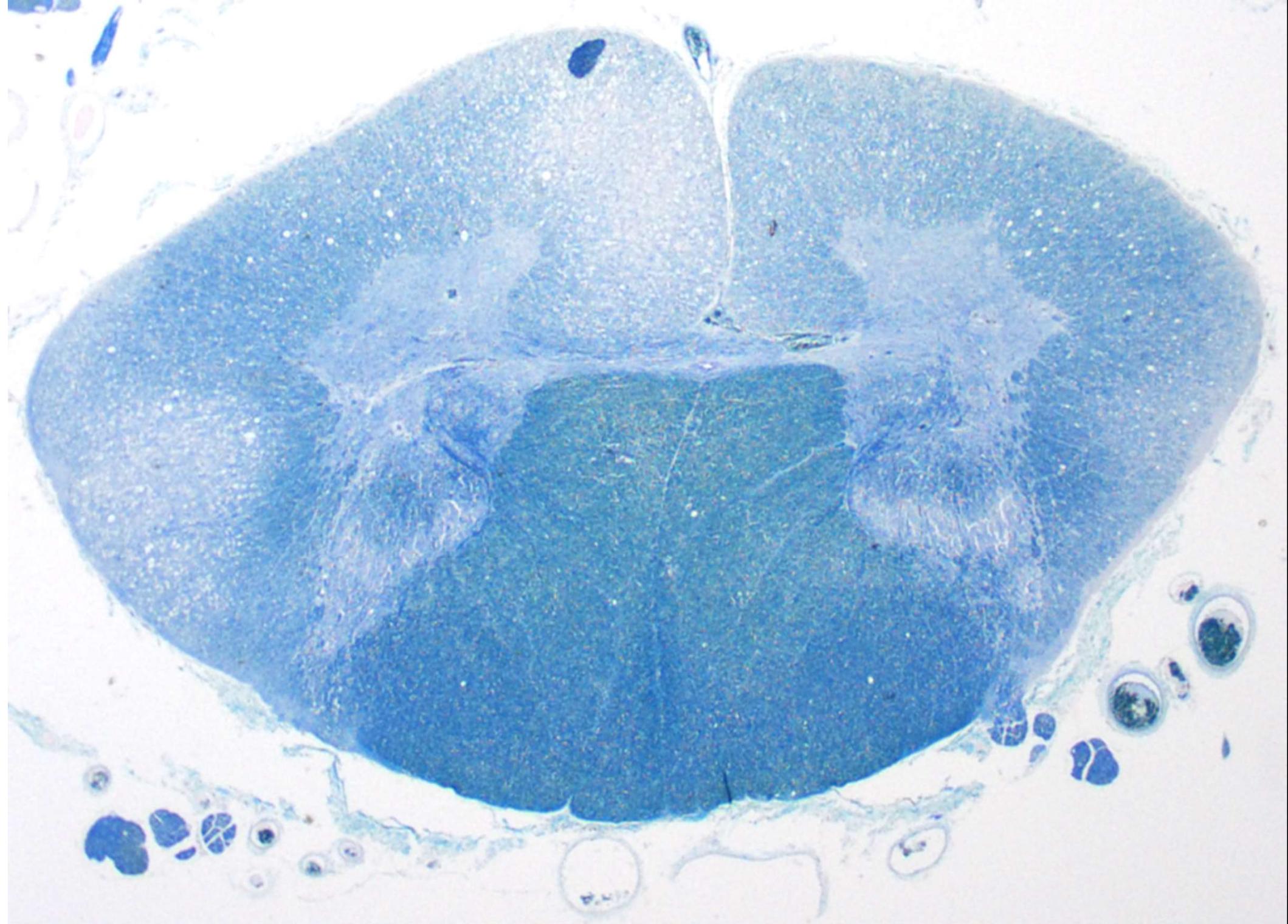
26歳：歩行障害が出現し、数ヶ月の経過で歩行不能。

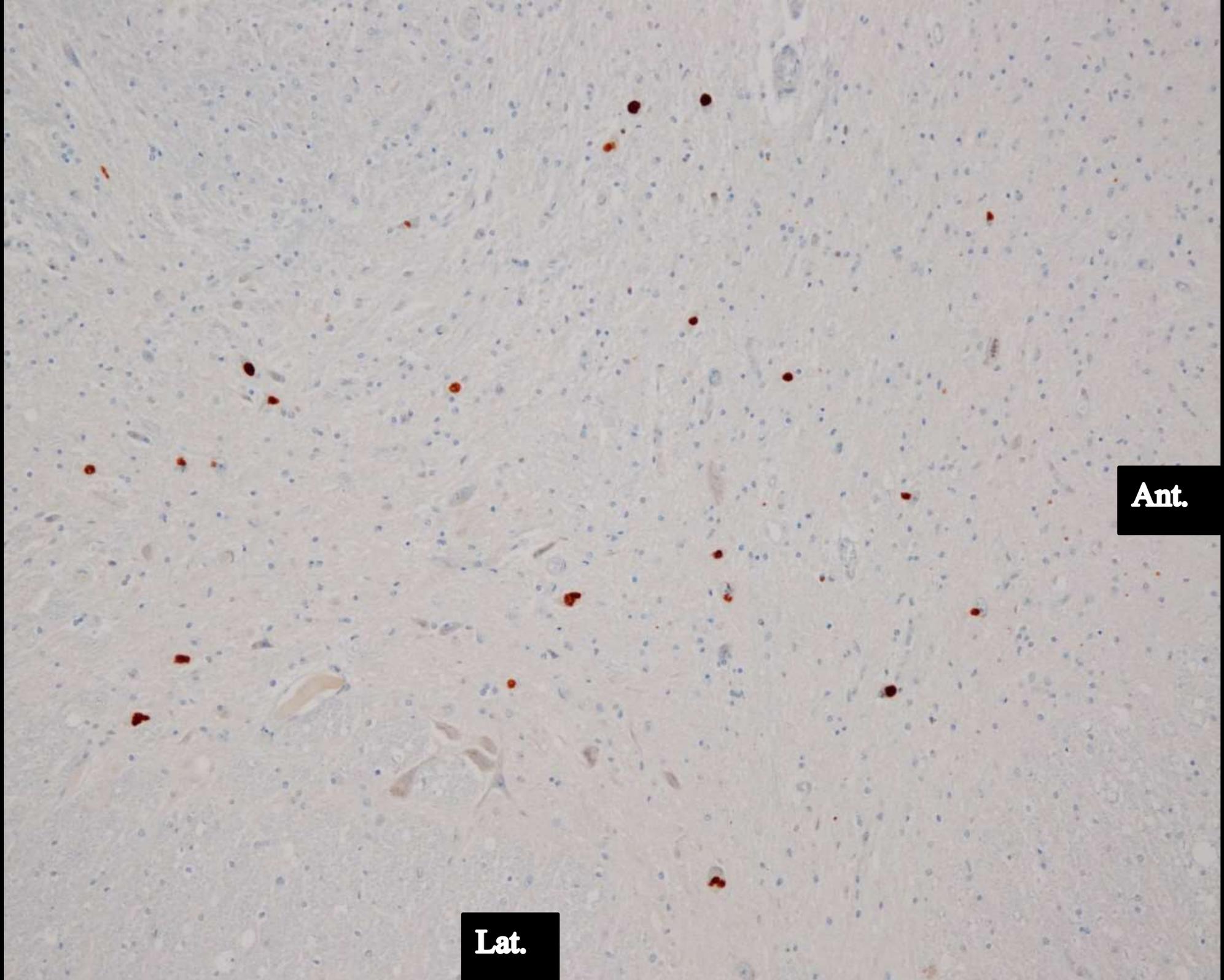
嚥下障害、呼吸不全進行、CO2ナルコーシス、人工呼吸器管理となるも死亡。

SOD1遺伝子変異なし。

26歳時神経所見：四肢筋緊張低下、腱反射低下、四肢麻痺、錐体路徴候。

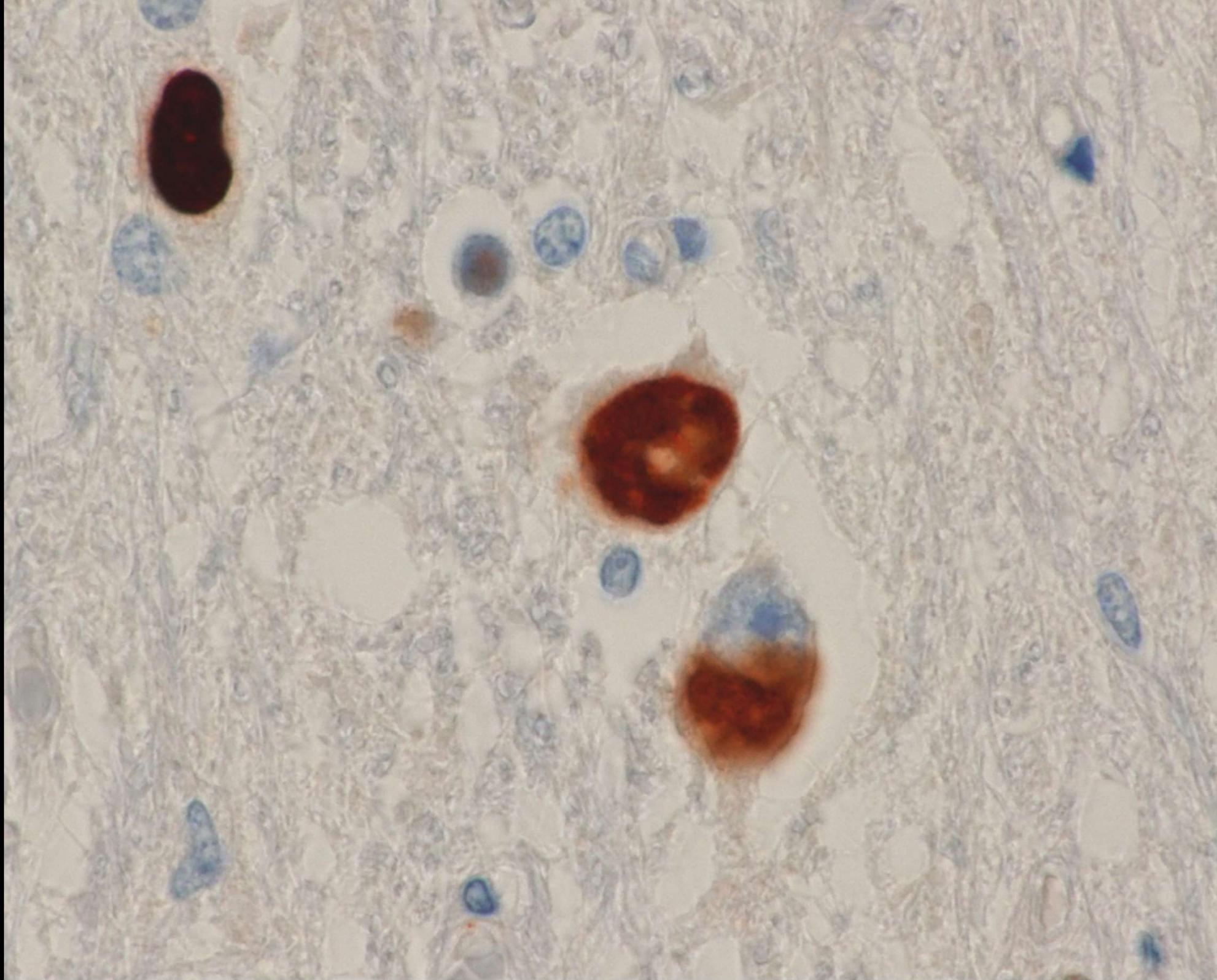
本例の母親：30歳：上肢筋力低下、37歳：嚥下障害、38歳死亡。
姉：E病院に長期入院の経過で死亡、上記遺伝子異常判明。





Ant.

Lat.



Clinical and Neuropathologic Findings of ALS in association with FUS gene mutations

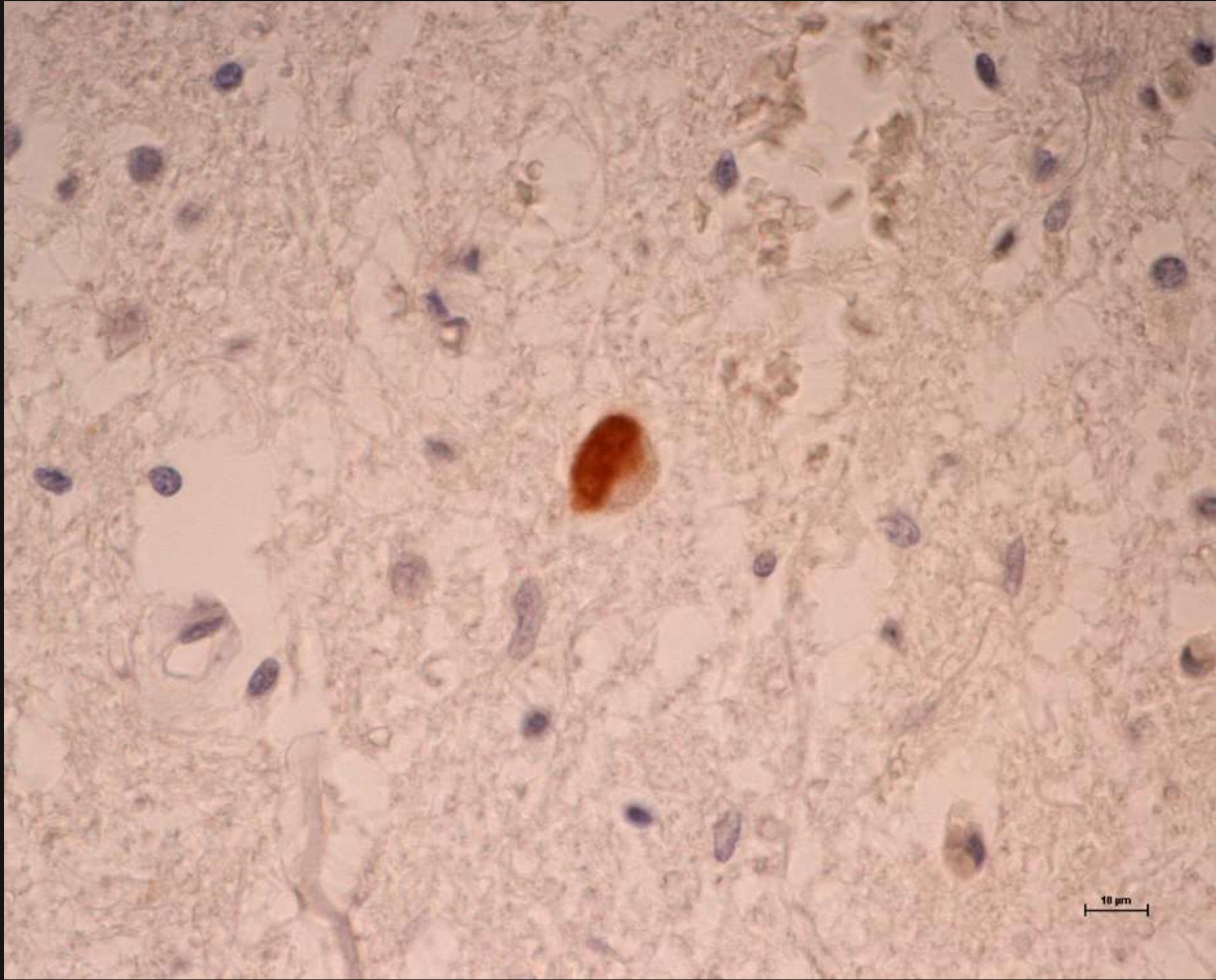
FUS gene mutations	Authors	Sex	AAO	AAD	Durations (years)	Symptoms at onset	Symptoms during the course	Pattern of FUS-ir deposits and other Neuropath.
Gly174del	Hewitt et al.	F	62		26 months	Bulbar	UMN+, LMN+ FTD+	TDP-43 pathology Normal pattern of FUS-ir
Gly228_Gly229 insGly	Hewitt et al.	M	41		25 months	Bulbar	UMN+ LMN+	TDP-43 pathology Normal pattern of FUS-ir
Gly507Asp	Hewitt et al.	M	69		42 months	LMN	UMN+ LMN+	Glial cells, Normal pattern of FUS-ir in the neurons. Bunina bodies
R514S/E516V	Robertson et al.	?	44	47	3	Upper limb	UMN+, LMN+ FTD-	Neurons (nucl. / cyto.) Glial cells
c.1554_1557 delACAG	Bäumer et al.	M	18		6 months	Upper limbs	UMN+, LMN+ FTD-	Neurons ?
R521G	Kwiatkowski Jr		39.6 ± 13.3		26.6± 16.5			Neurons (nucl. / cyto.)
R521H	Vance et al.							Neurons (cyto.)
R521C	Rademakers et al.	F	62	66	3.5	Lower limb	UMN+, LMN+ FTD-	Neurons (cyto.) Glial cells
R521C	Tateishi et al	?	31	45	14	Upper limb	UMN?, LMN+ FTD?	Neurons (nucl/ cyto.) Glial cells
R521C	Kobayashi et al.	F	42	44	3	Upper limb	UMN+, LMN+ FTD-	Neurons (cyto.) Glial cells
R524T	Hewitt et al.	M	61			Upper limb		Neurons (nucl. / cyto.) Glial cells
P525L	Huang et al.	F	13	14	1.5	Lower limb	UMN+, LMN+ FTD-	Neurons (cyto.)
P525L	Bäumer et al.	F	22		10 months	Lower limb	LMN+	Neurons (nucl. / cyto.) Glial cells
P525L		F	18		11 months	Upper limbs	LMN+, UMN+, FTD-	
P525L	Present case	F	25	26	1	Upper limb	UMN+,LMN+, FTD-	Neurons (cyto.)

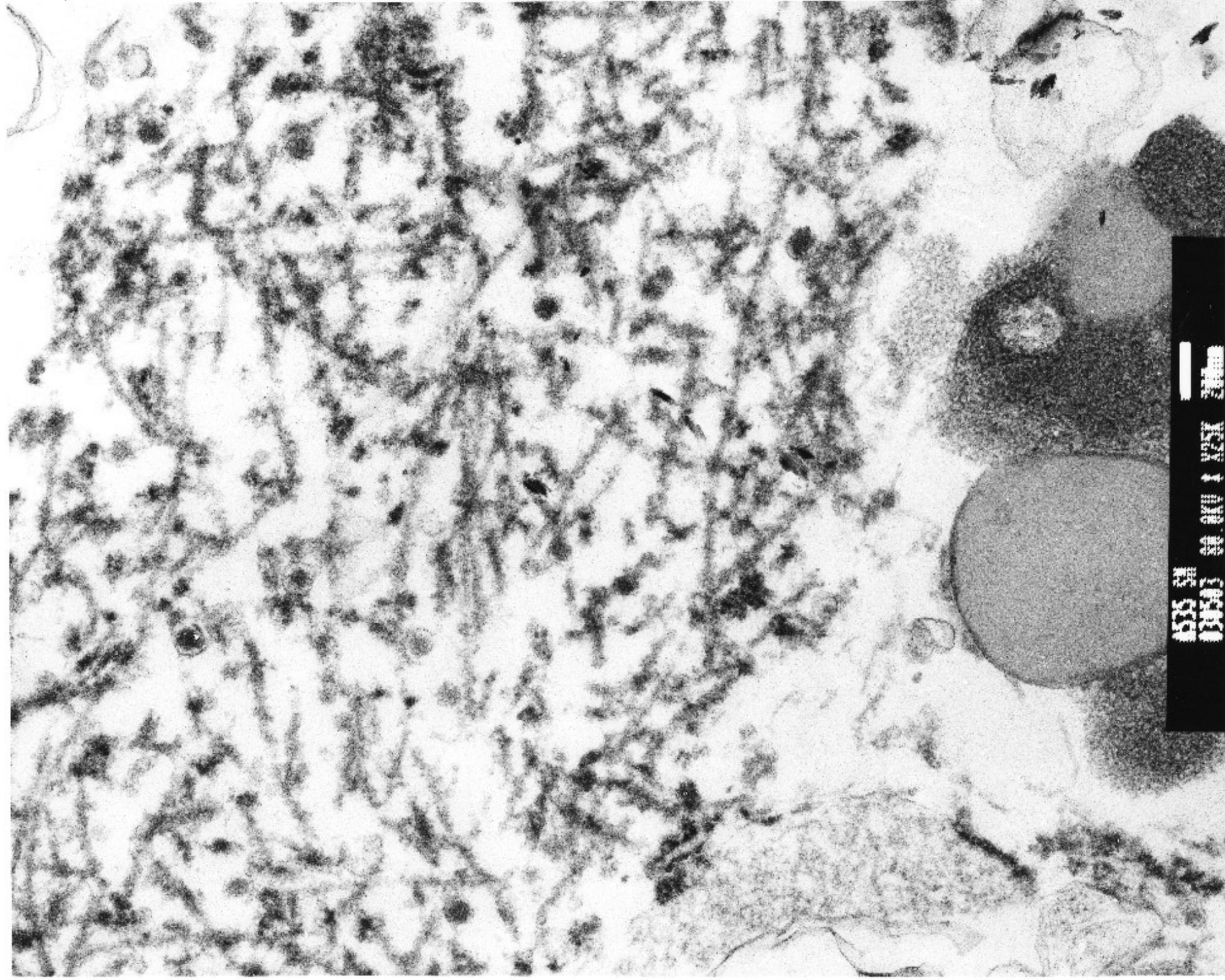
R521C: mean 49 y/o

P525L: mean 19.5 y/o

SALS- FUS

- 31歳時に発症，全経過17か月．
- 家族歴なし．
- 頸部筋力低下と嚥下困難で発症．
- 四肢の筋萎縮，病的反射，深部腱反射亢進，嚥下障害，構音障害などの上位・下位運動神経症状を認めた．
- 外眼筋麻痺・膀胱直腸障害・認知症症状なし．
- 呼吸不全で死亡

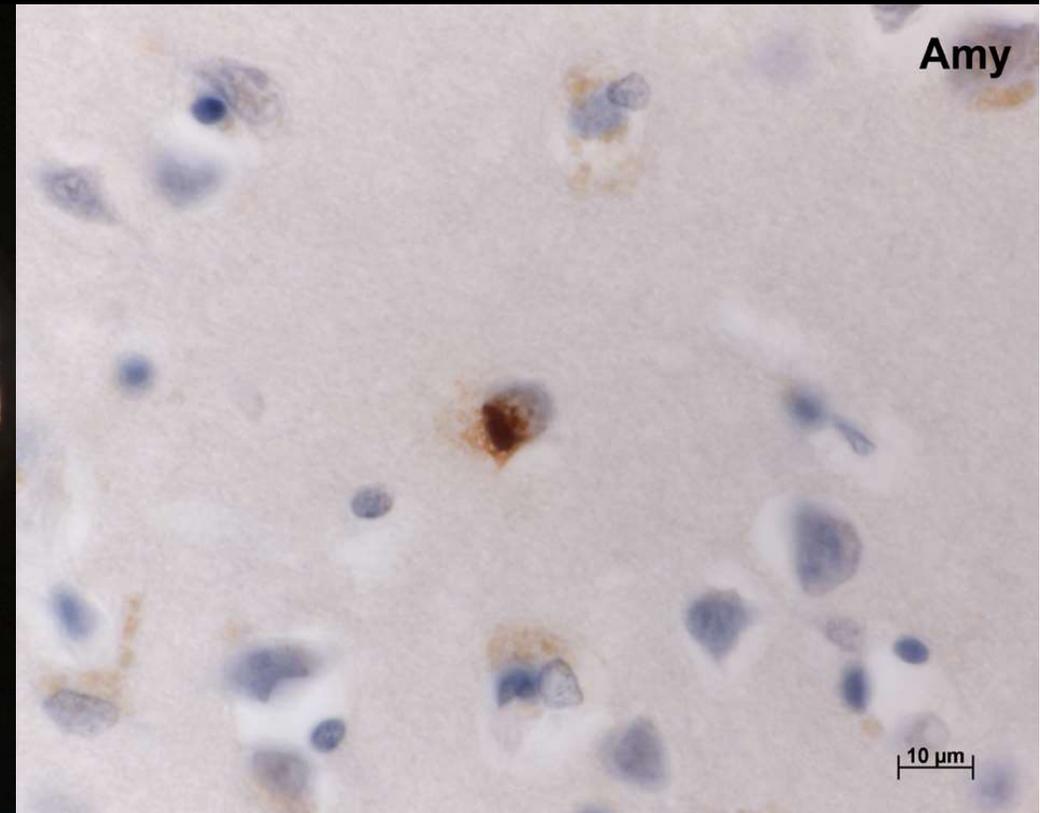




1535 5M
134503 00.0KV X25K 200um

FTLDU- FUS/ NIHID

66歳女性 構音障害で初発。68歳時嚥下障害、70歳時パーキンソン症状、71歳、意志疎通不可、寝たきり、両上下肢拘縮、腱反射亢進、両側Babinski反射、73歳：頻回の肺炎の末死亡



ALS- FUSの臨床病理像

- ALS6 (R521C、P525L変異)
- 好塩基性封入体を伴う若年性ALS

共通点

basophilic/ amphiphilic封入体の出現

多系統変性

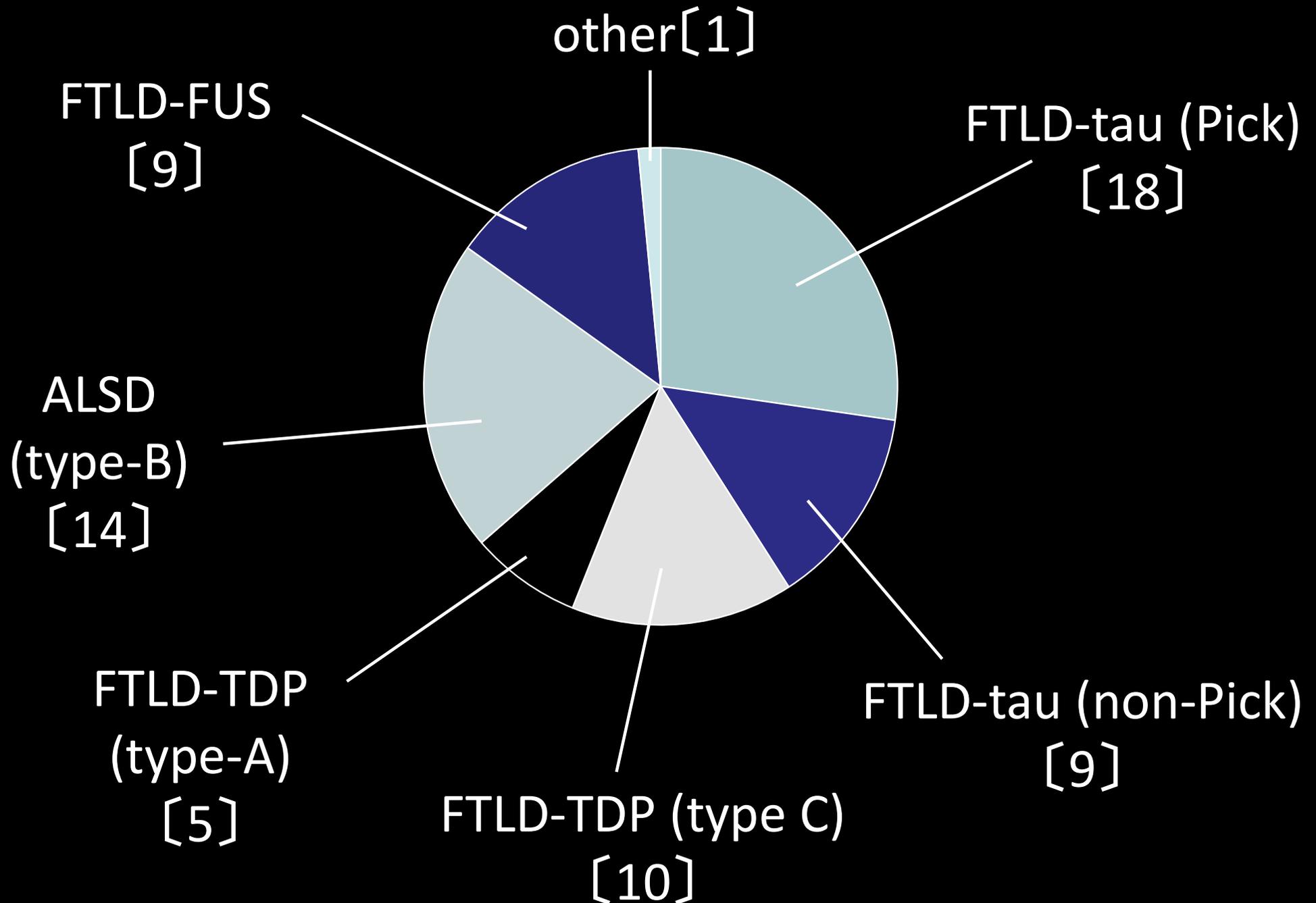
臨床像は純粹運動型

比較的若年発症

近位筋(頸筋)優位で初発

進行が早い

都医学総合研究所ALSD/FTLD剖検脳66例(38年間)

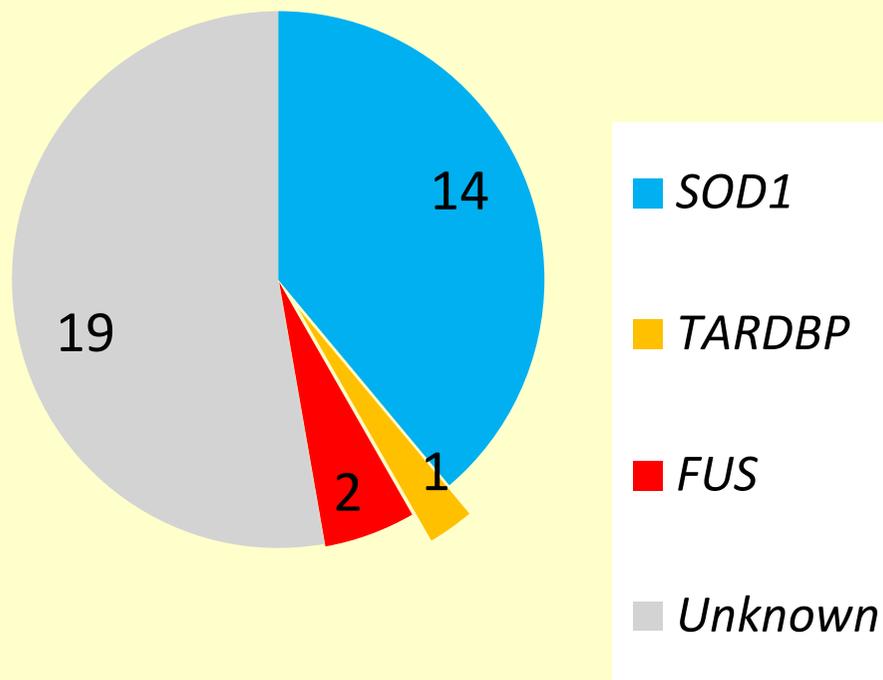


ALS- SOD1

- The most frequent cause of FALS
- Multisystem degeneration
- Accumulation of neurofilament and ubiquitinated SOD1

ALSにおける遺伝子変異

Familial ALS



<i>SOD1</i>	38.9%
<i>TARDBP</i>	2.8% (M337V)
<i>FUS</i>	5.6% (2/36)
c9FTD/ ALS	0%

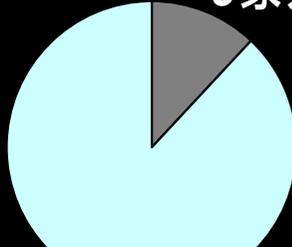
孤発性ALS遺伝子変異の内訳

<i>SOD1</i>	3	<i>FUS</i>	2
<i>TARDBP</i>	1	<i>ANG</i>	1
c9FGD/ ALS	0	合計	7/ 200

家族性ALSのSOD1変異の頻度

Germany

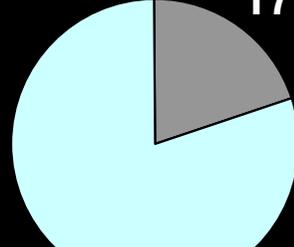
12%
9家系



全75家系

UK

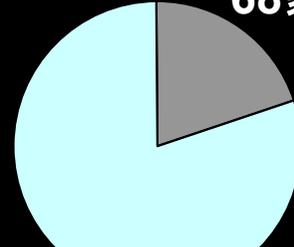
20%
17家系



全85家系

USA

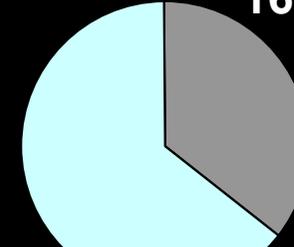
23%
68家系



全290家系

Sweden

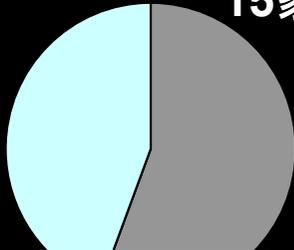
36%
16家系



全45家系

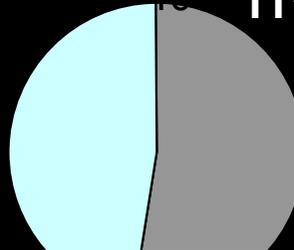
Japan(東北大学報告) (名古屋大学報告)

56%
15家系



全27家系

52%
11家系



全21家系

孤発性ALSについては、既報告ではSOD1変異の頻度は0~4.5%程度と少ない。

SALS- SOD1 G93S 77F 13Y

主訴：筋力低下。

家族歴：類症なし。

現病歴：

64歳：右下肢遠位筋筋力低下。

65歳：起立困難、車椅子。

66歳：ALSと診断。四肢筋力MMT1～2、介助車椅子、座位保持は可。

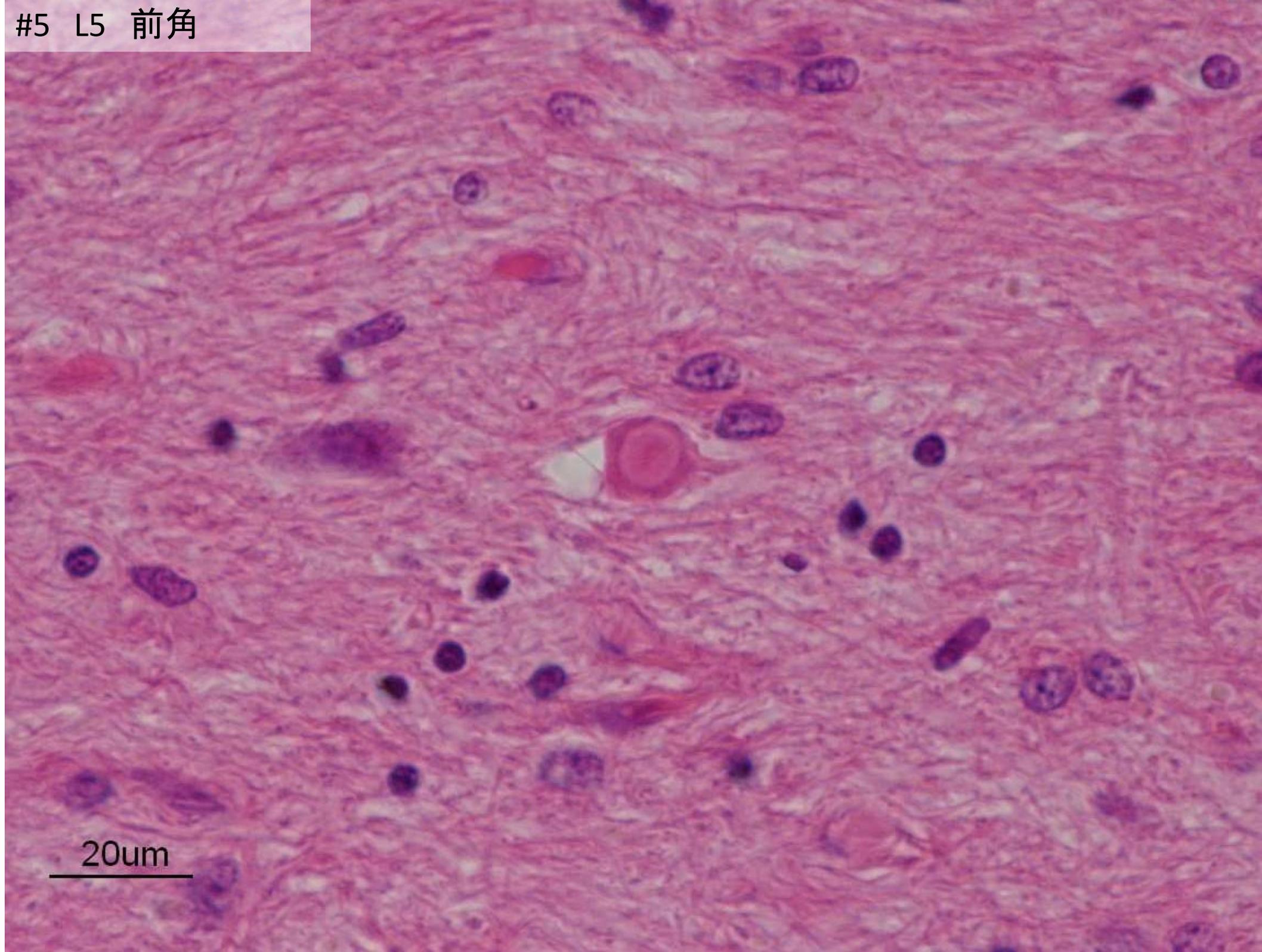
73歳：JaCALS登録、6月に呼吸困難感、BiPAPに乗れず。

77歳：床上生活。呼吸困難感増大し入院。

酸素、モルヒネ、ハロペリドールによる緩和ケア下、第31病日死亡。

全経過13年。

#5 L5 前角



20um

SOD1変異の臨床経過における既報告との比較

臨床経過が早い

SOD1 genotype	臨床経過	呼吸不全までの期間 (既報告)
S134N	約0.6年の経過で呼吸筋力低下でNIPPV導入.	0.7±0.1y
L84V	経過約1.7年で死亡.	1.6±0.5y
L126delITT	平均経過2.3±0.5年で人工呼吸器装着もしくは死亡.	1.4y
L106V	同胞の姉が同疾患で経過約2年で死亡.	2.5~5y
I149T	経過10年で歩行できなくなった.	4.7±4.9y
G93S	死亡まで経過9年以上.	7y, 15y
H46R	経過15年で車椅子使用.	15.8±9.9y

臨床経過が遅い

ALS- OPTN

- 常染色体優性、常染色体劣性の両方が存在。
- 徳島常染色体劣性遺伝例はOPTN陽性封入体はなく、緑内障を合併するも、狭隅角性で関連なしとの結論。
- OPTNは、TDP43, SOD1, FUS陽性封入体と共存。
- ADNFT, Lewy bodyとも共存。
- 貫名博士によるとubiquitin pathwayの下流にある。

アルツハイマー病

アルツハイマー病の神経病理

- 老人斑 ($A\beta$) + 神経原線維変化 (3+4リピートタウオパチー)の進行性蓄積。
- 認知機能障害の域値設定により病理診断基準自体が影響を受ける。
- 合併病理が予後に影響を与える。

変性型蛋白蓄積

α シヌクレイン

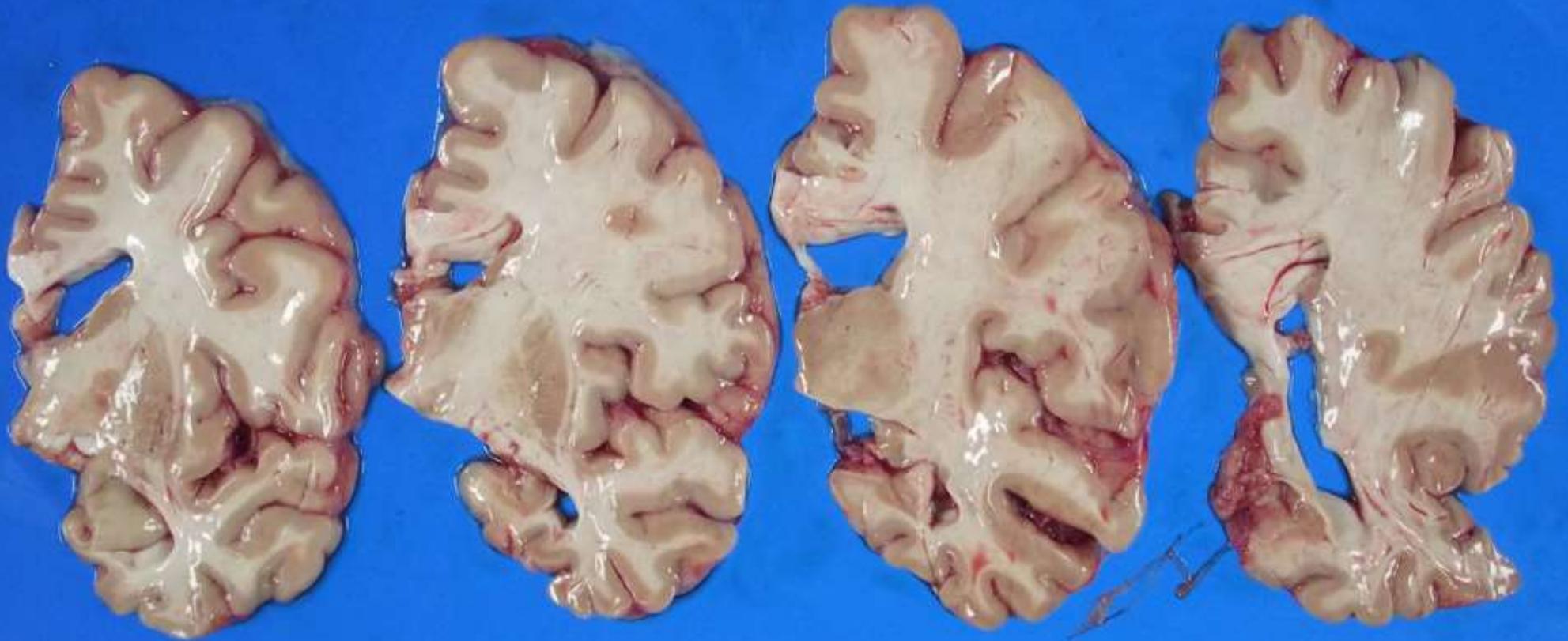
TDP 43

嗜銀顆粒

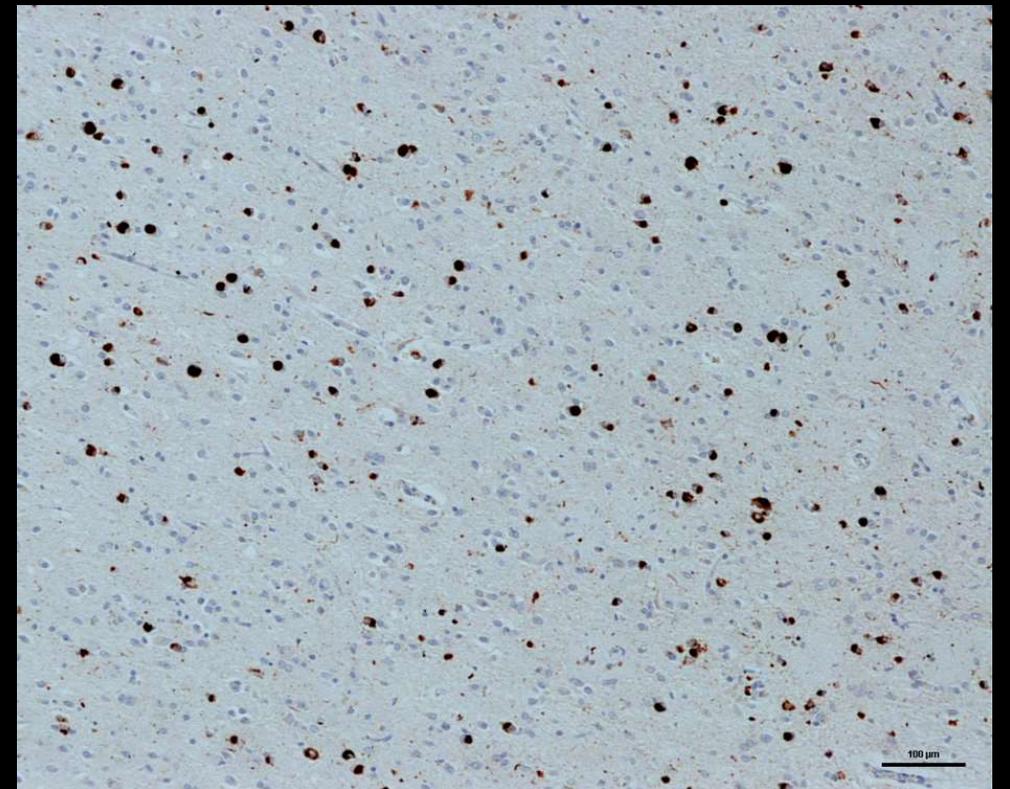
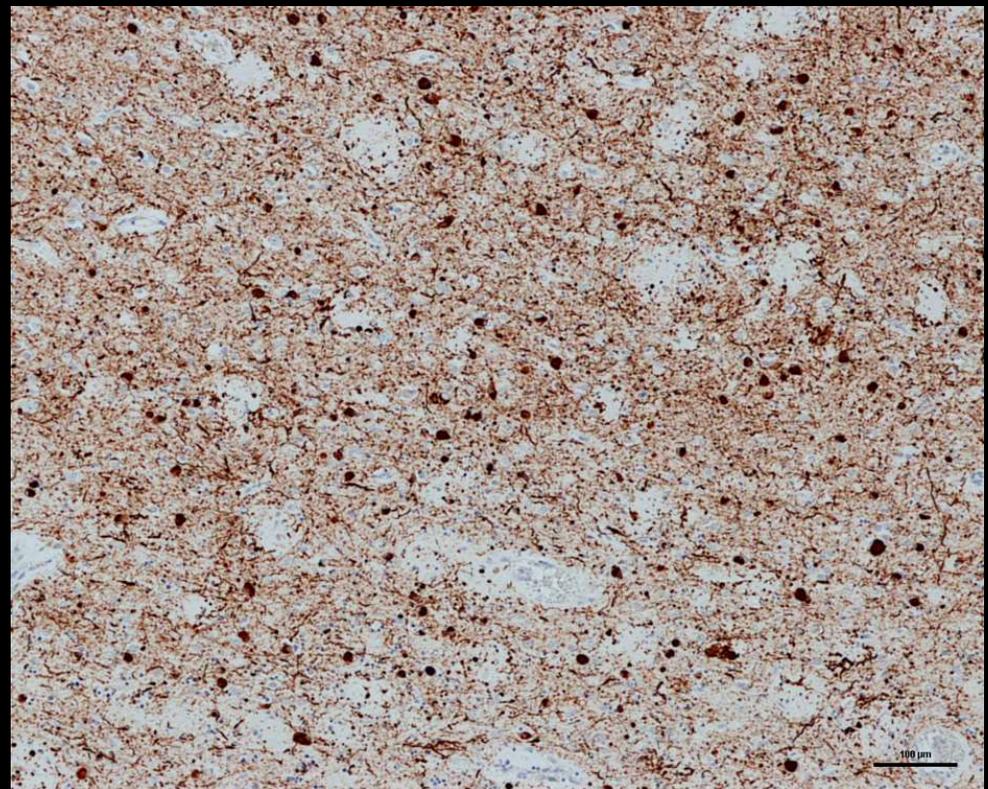
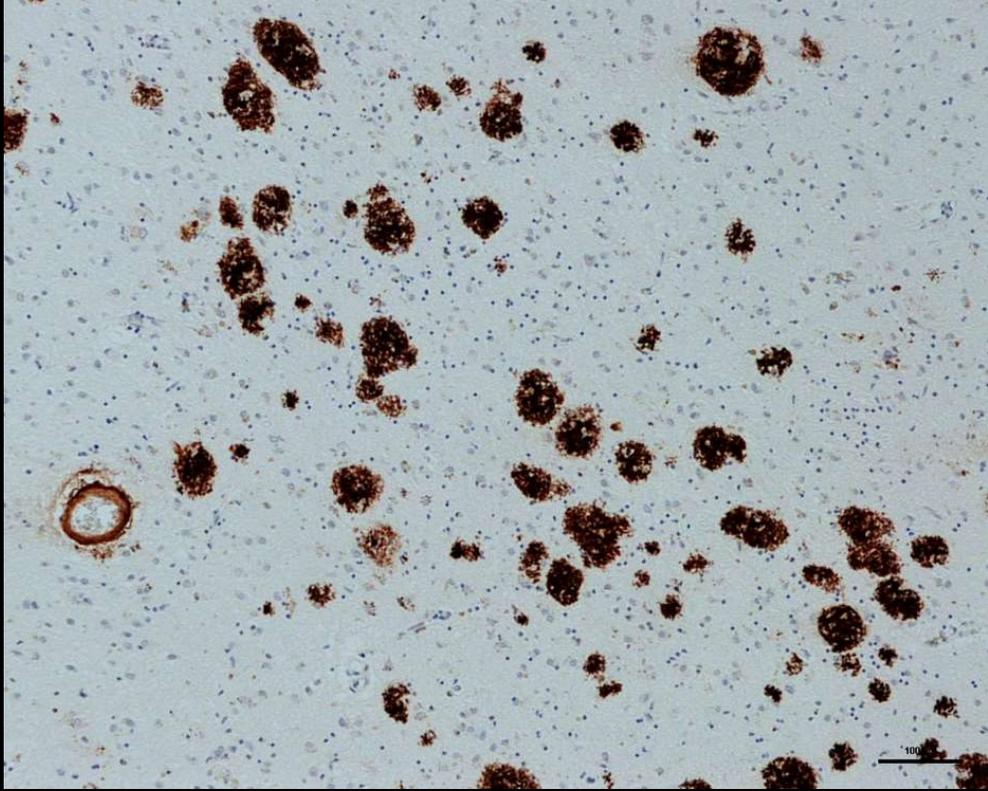
血管障害

東北大老年病科JADNI登録初剖検例

東北大震災後要請に応じ東北大学でリハビリ



“雨にも負けず運動”＝ドネーションの篤志があればどこにでも行きます



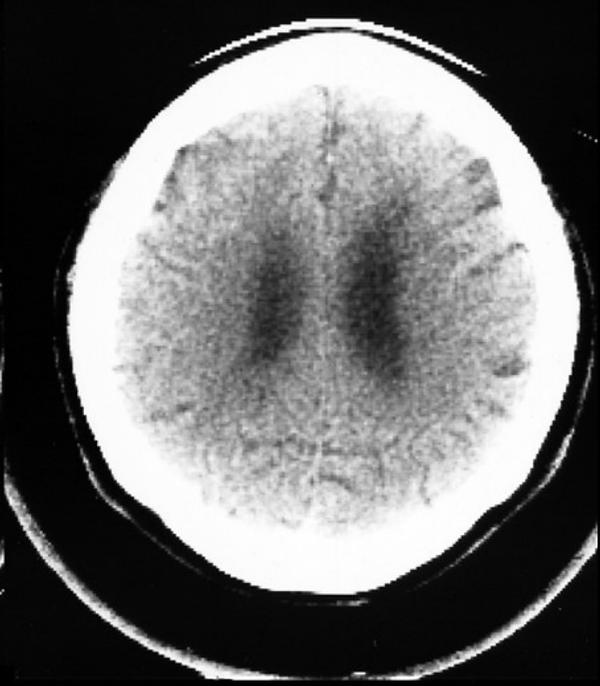
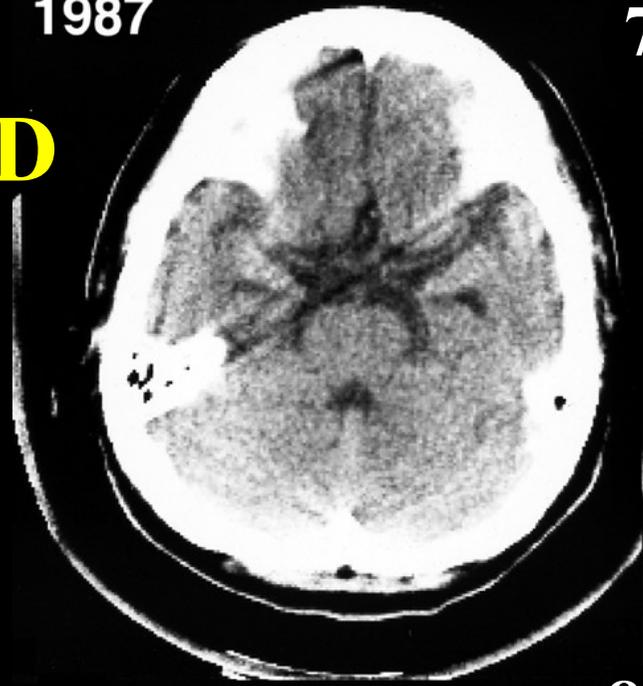
アルツハイマー病プロジェクト

1. 物忘れ外来をベース
2. 一次スクリーニング
CT、臨床症状、MMSE/ HDSR
MRI (3D Voxel Based Morphometry: VSRAD)
脳血流SPECT (ECD eZis 3.0 SVF)
MIBG心筋シンチ
3. 二次スクリーニング (1泊2日クリニカルパス)
 - 3.1. リバーミード行動記憶テスト (RBMT)
Frontal Assessment Battery (FAB)
Geriatric Depression Scale (GDS)
 - 3.2. 髄液バイオマーカー (ptau, tau, Abeta, 5HIAA, HVA)
 - 3.3. 回診
4. コンセンサスカンファランス
 - 4.1. 病院・研究所合同で診断確定
 - 4.2. FDG、アミロイドPET (PIB)、Dopamine PET適用決定
5. 推定背景病理に基づいた確かな治療介入・生前同意登録勧誘
6. 患者死亡時、極力剖検を得る努力を行う

1987

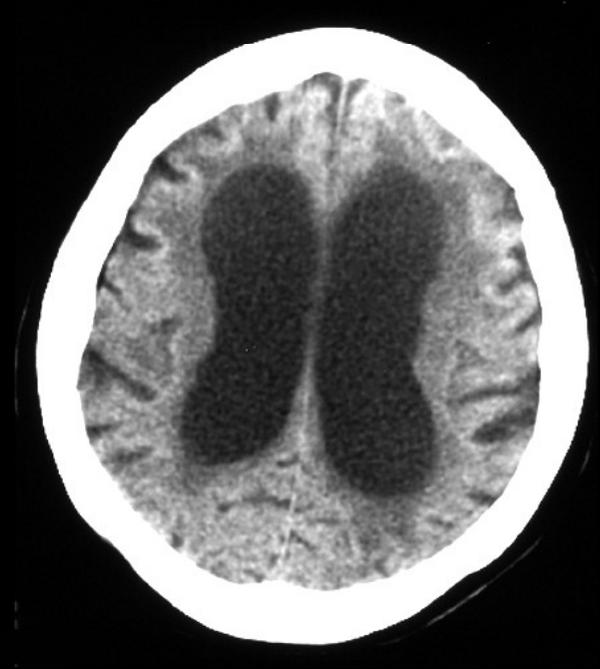
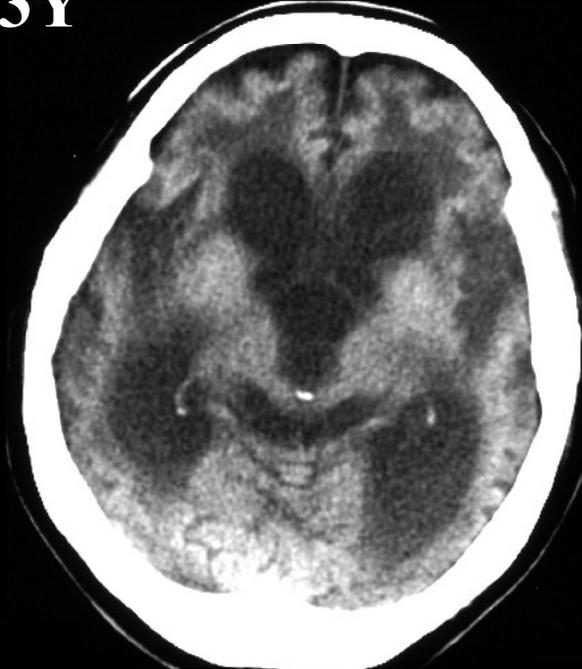
70Y

AD

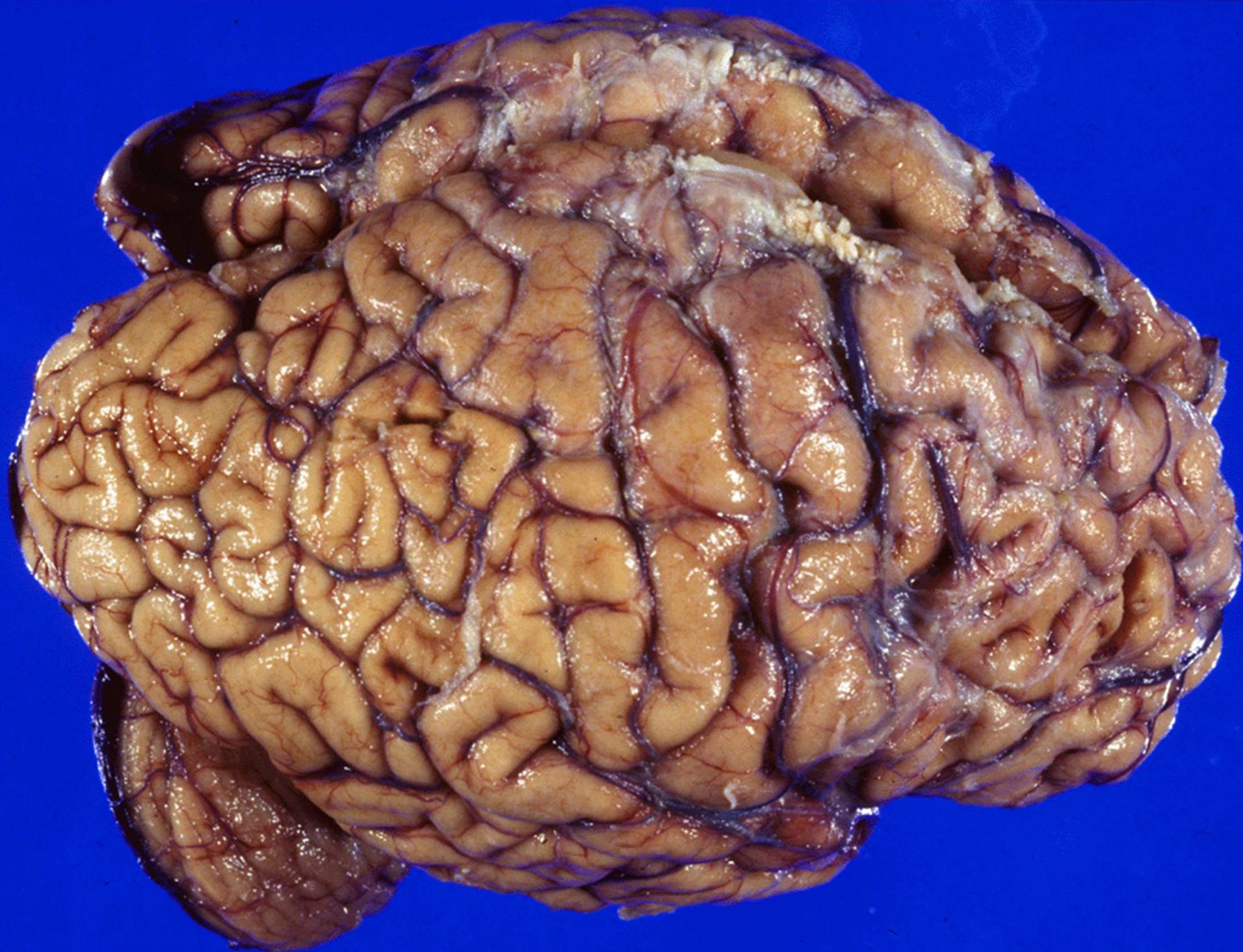


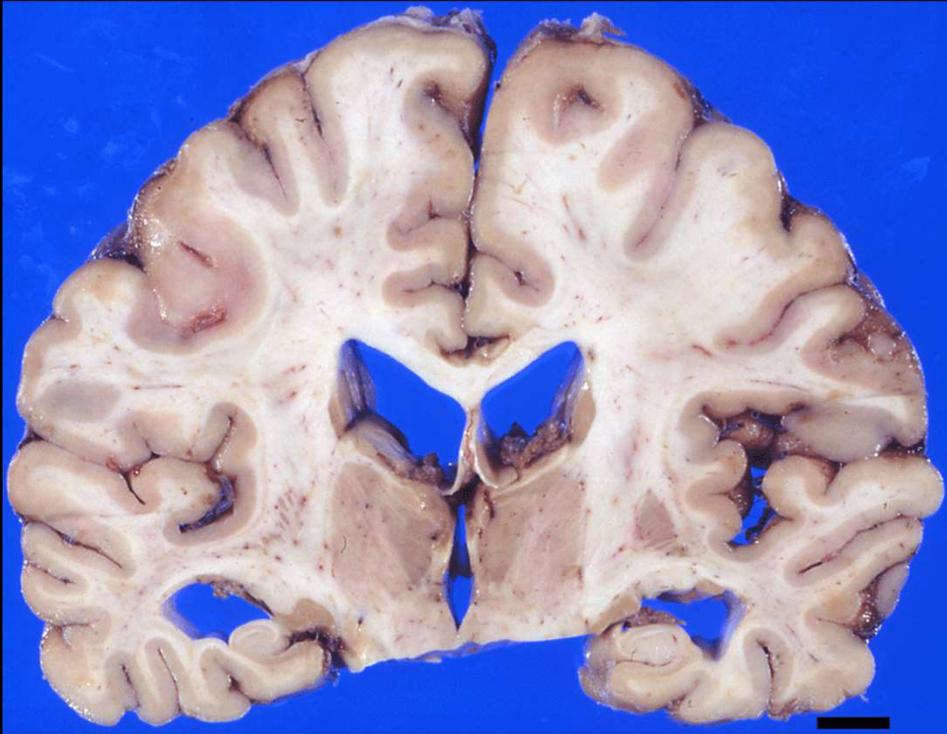
2000

83Y

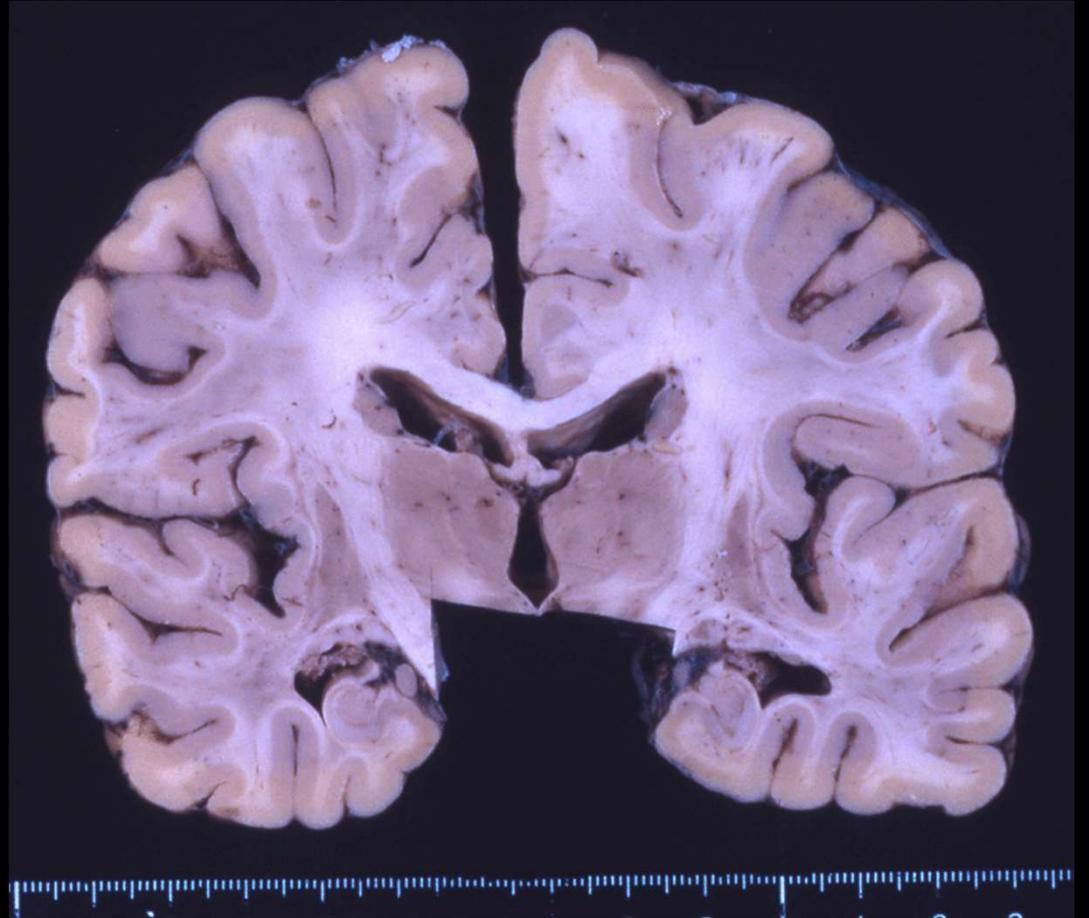


Serial CT scan at the age of 70 (upper) and 83 (lower) years, respectively. Alzheimer's disease of 17-year clinical course with the onset of 66 years of age.





Alzheimer disease



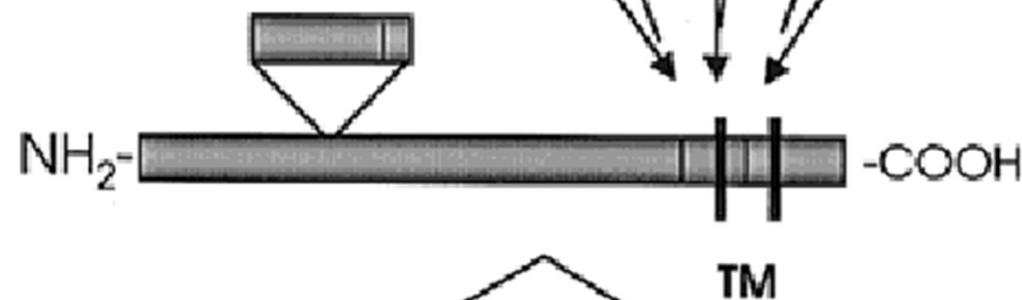
Control

670/671 692/693 716/717

Mutations

Secretases

β α γ



α -secretase

β -secretase



APPs α

α -stub



APPs β

β -stub

\downarrow γ -secretase(s)



p3

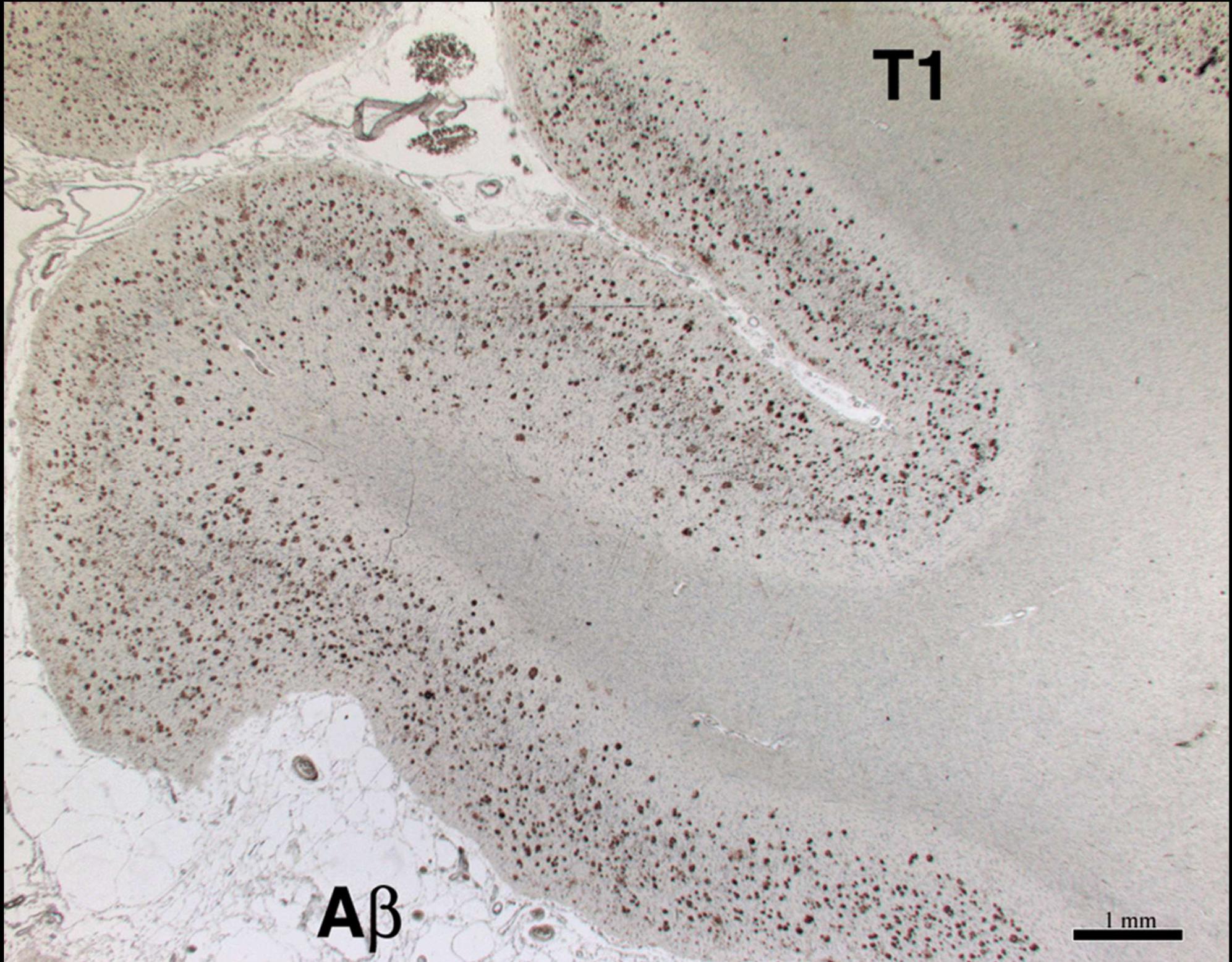
\downarrow γ -secretase(s)



A β ₄₀



A β ₄₂



T1

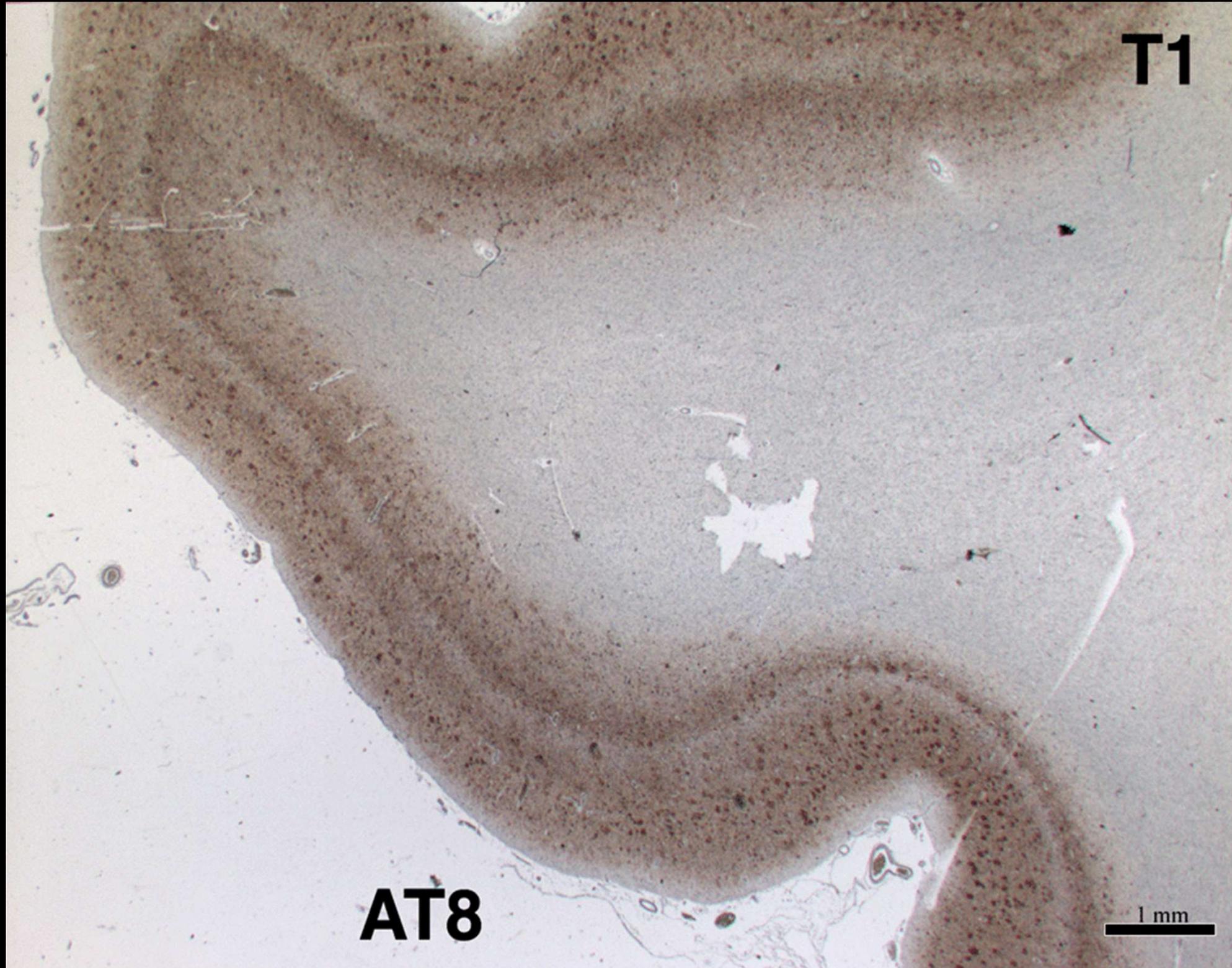
Aβ

1 mm

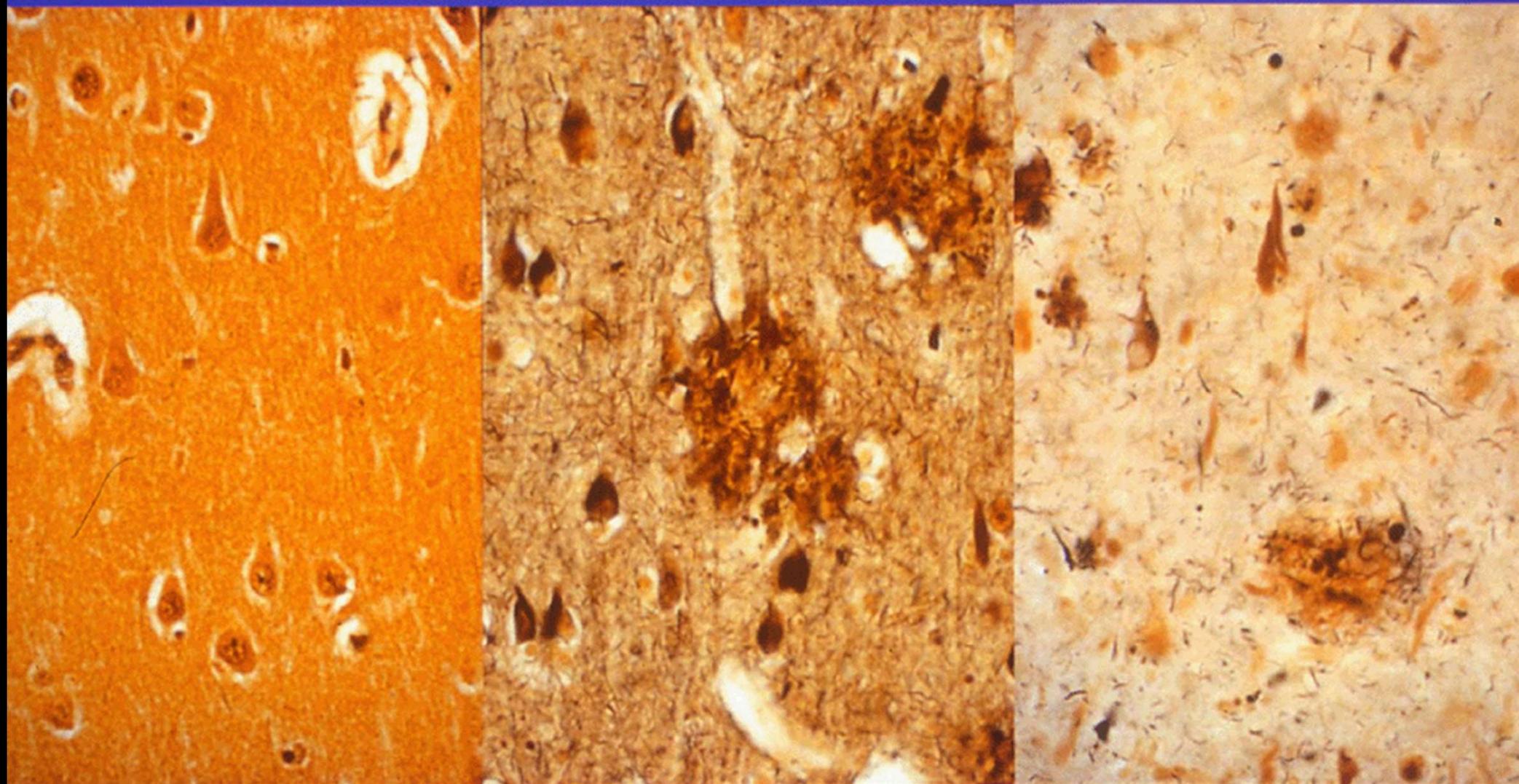
T1

AT8

1 mm



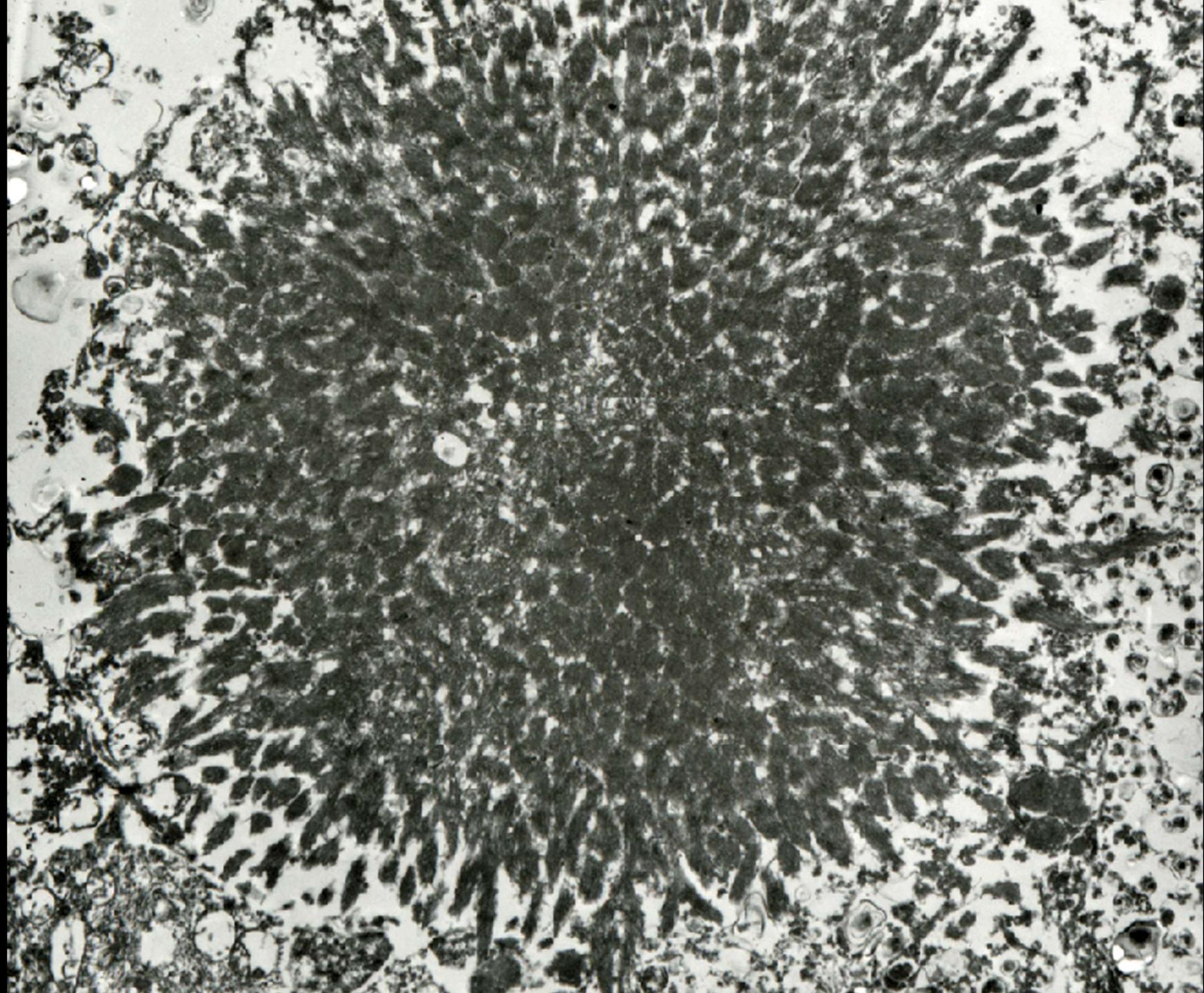
アルツハイマー病の時間経過

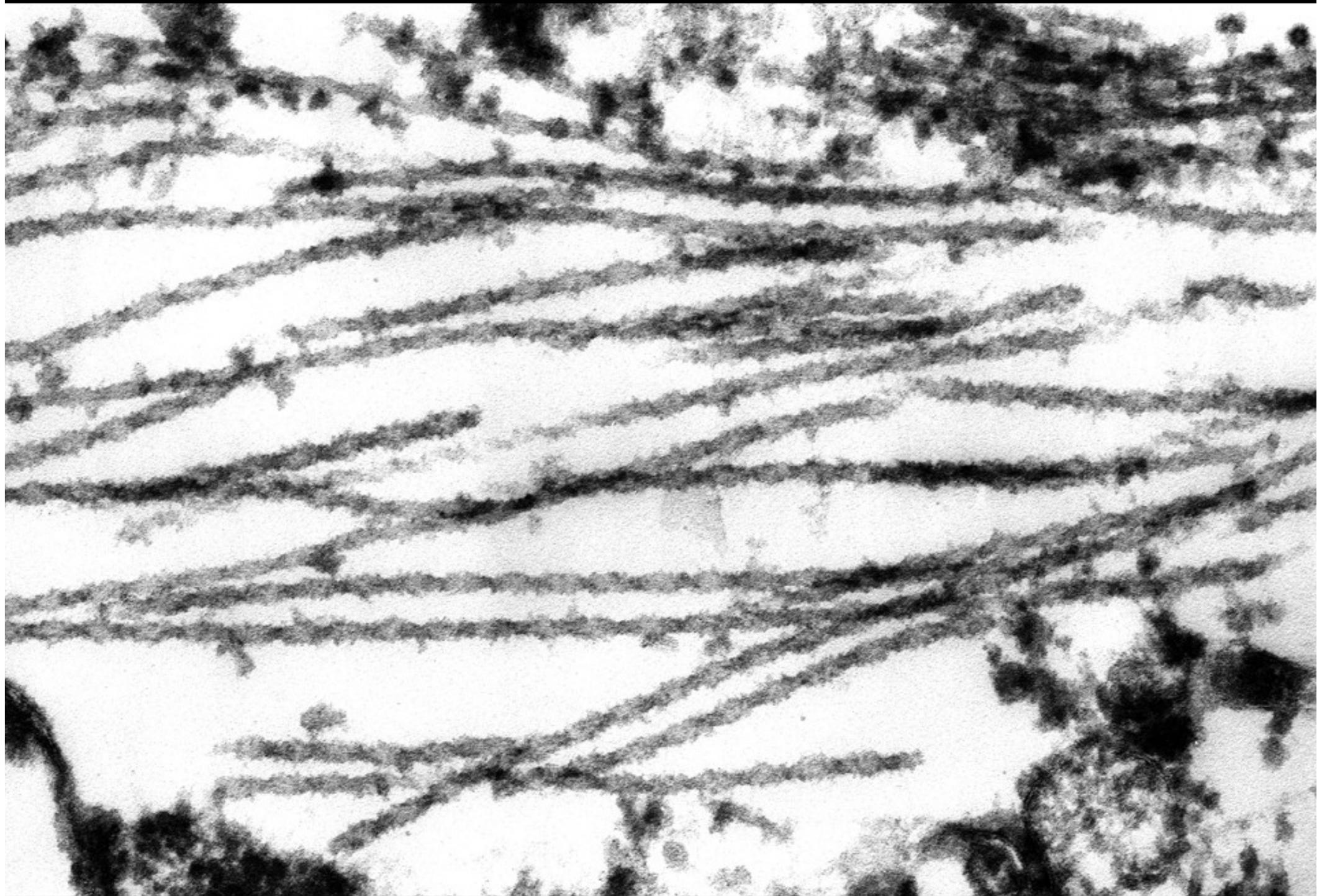


正常

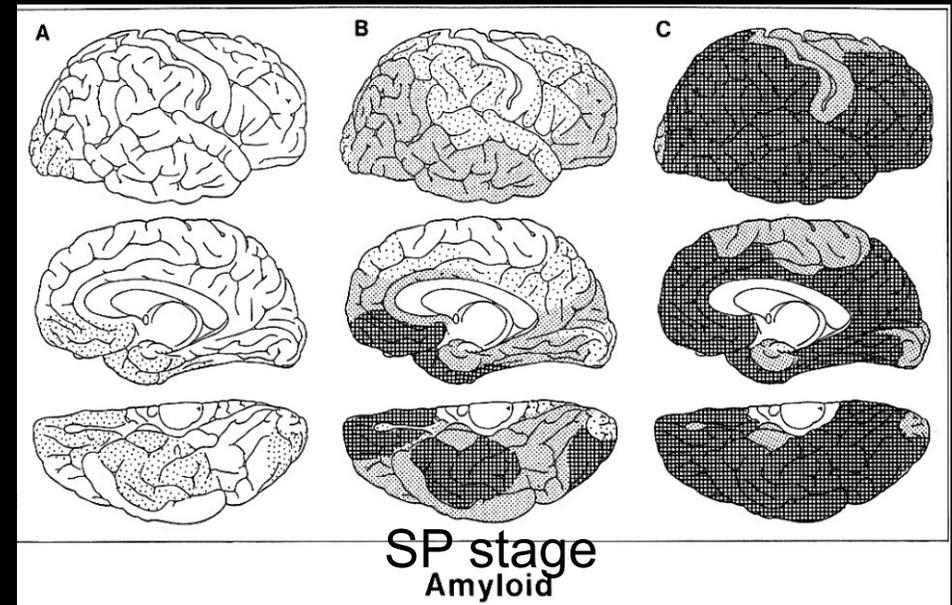
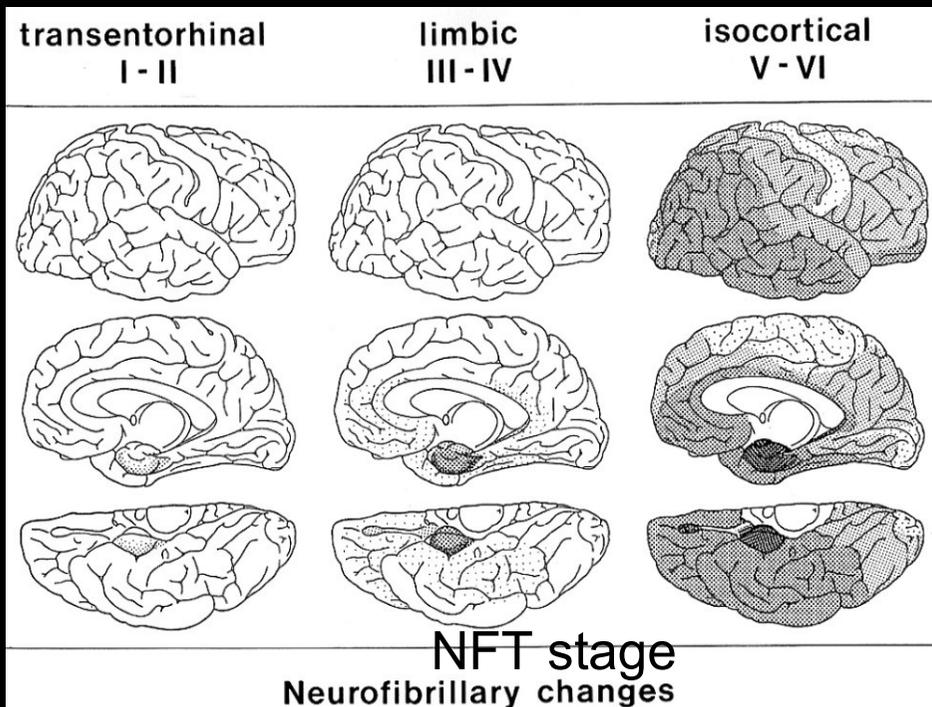
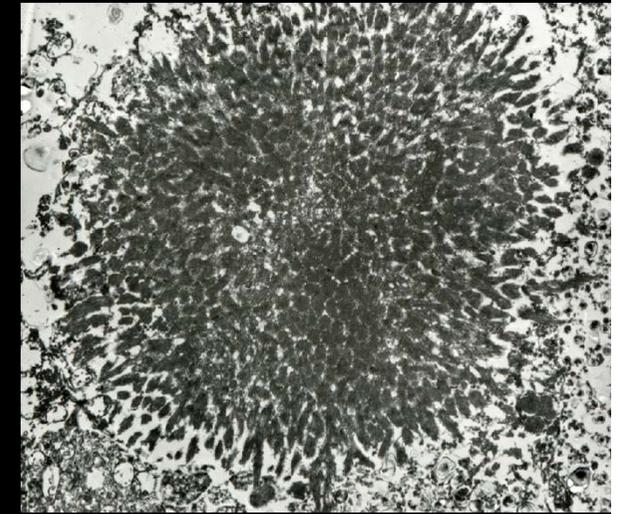
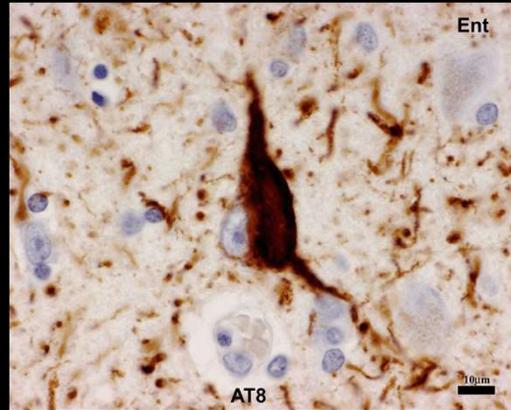
進行期

晩期



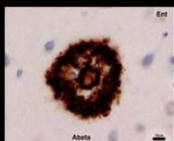
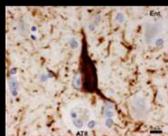


Braak's Staging of Alzheimer Pathology



Braak
NFT/ SP

DNA Resource (1,890 cases)



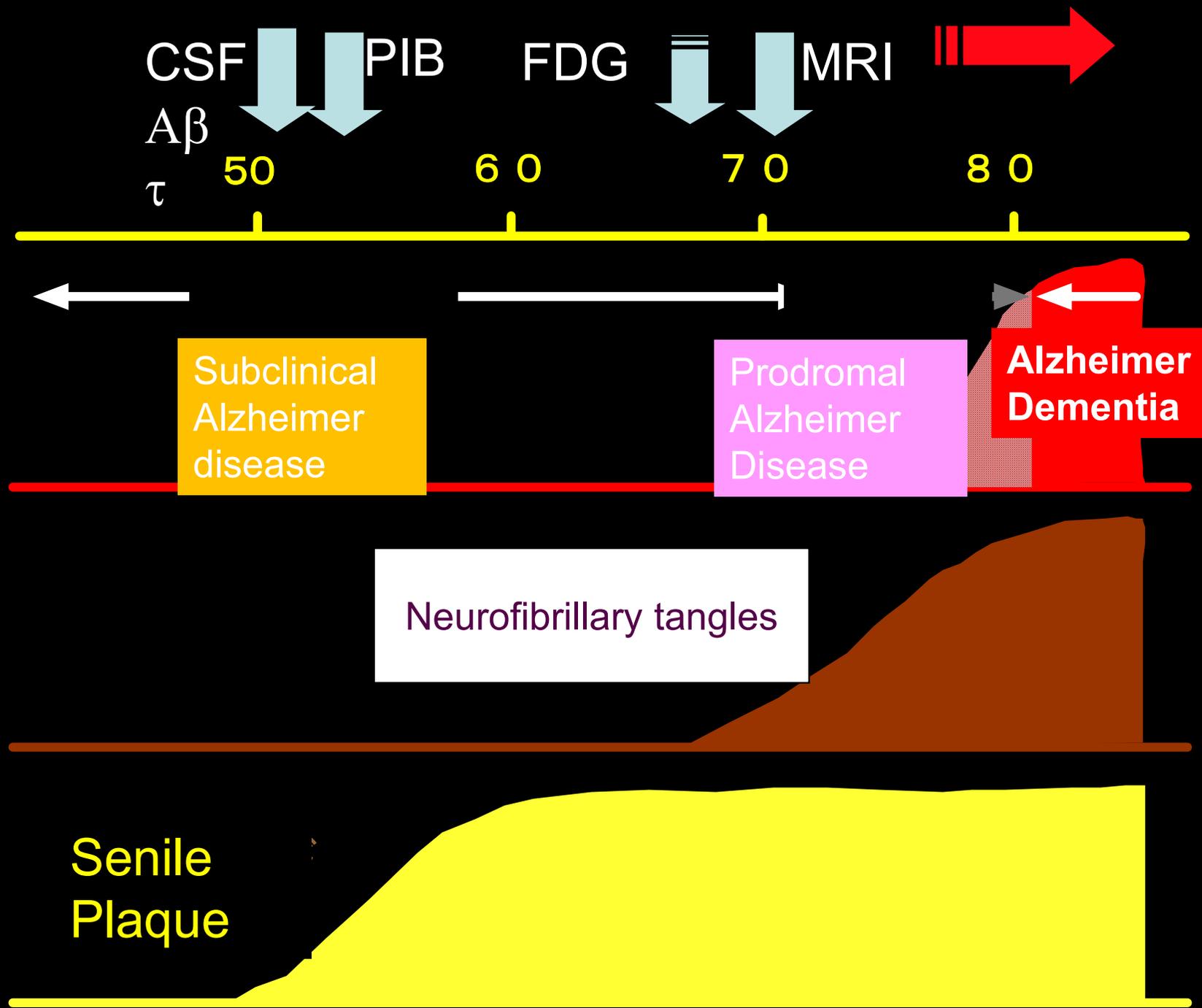
	0	I	II	III	IV	V	VI	計
0	34 66.3	314 75.8	102 81.8	46 85.6	12 85.4	1 81.0	0 -	509 77.5
A	16 75.5	350 78.0	149 83.6	74 86.2	23 88.6	1 99.0	0 -	613 80.6
B	8 76.1	169 79.9	91 82.8	70 85.6	23 91.2	2 82.0	1 94.0	364 82.4
C	3 76.0	50 79.4	51 83.0	80 84.5	80 86.6	100 86.4	40 83.9	404 84.4
計	61 70.5	883 77.7	393 82.9	270 85.4	138 87.6	104 86.4	41 84.1	1890 80.9

Case #
Average Age

Alzheimer Disease: 220/ 1890 = 11.6%

Dynamic Pathology of Alzheimer Disease

New Diagnostic Criteria (2010 Fall, NIH- IAA)



Categorization based on Braak's Staging

		NFT STAGE							
		0	I	II	III	IV	V	VI	
S P	0	MSC (49.9%)			NFTC (8.0%)				
	A								
	B	PSC (21.9%)			ADC (20.1%)				
	C								

MSC : minimal senile change; NFTC : NFT dominant change

PSC : plaque- dominant change; ADC : Alzheimer disease change

アミロイドペット国際治験

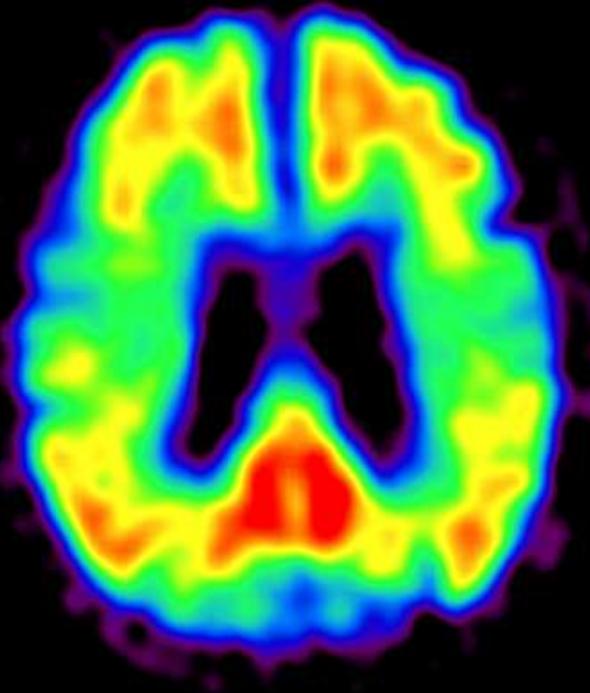
- ^{18}F アミロイドペットリガンドは、アルツハイマー病診断の今後の前提となる。
- FDAは病理所見による確認を要求。
- 主任研究者が本邦治験責任者として、flourbetaben (Bayer)治験を、生前同意登録者を勧誘することで主導。
- 欧米で承認済、本邦申請中。

Country	No. subjects deceased /country
USA	28
Germany	5
France	5
Australia	10
Japan	27
Total	71

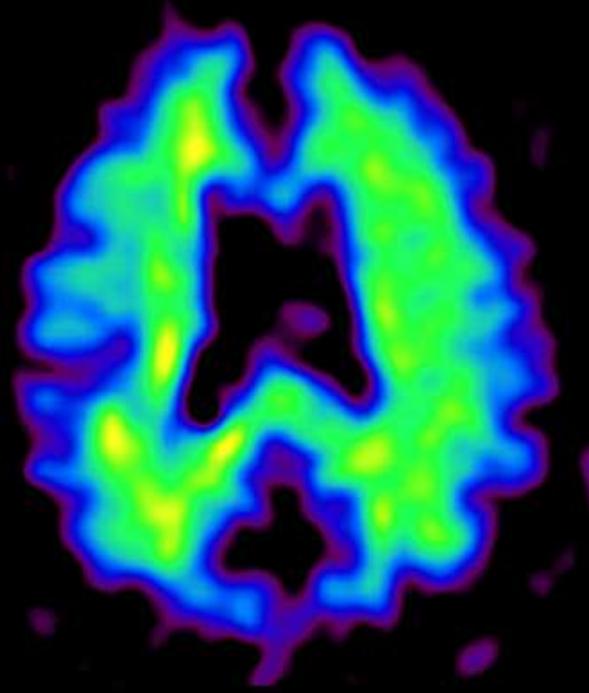
Amyloid (^{11}C - PIB) PET

Alzheimer disease

Normal Control

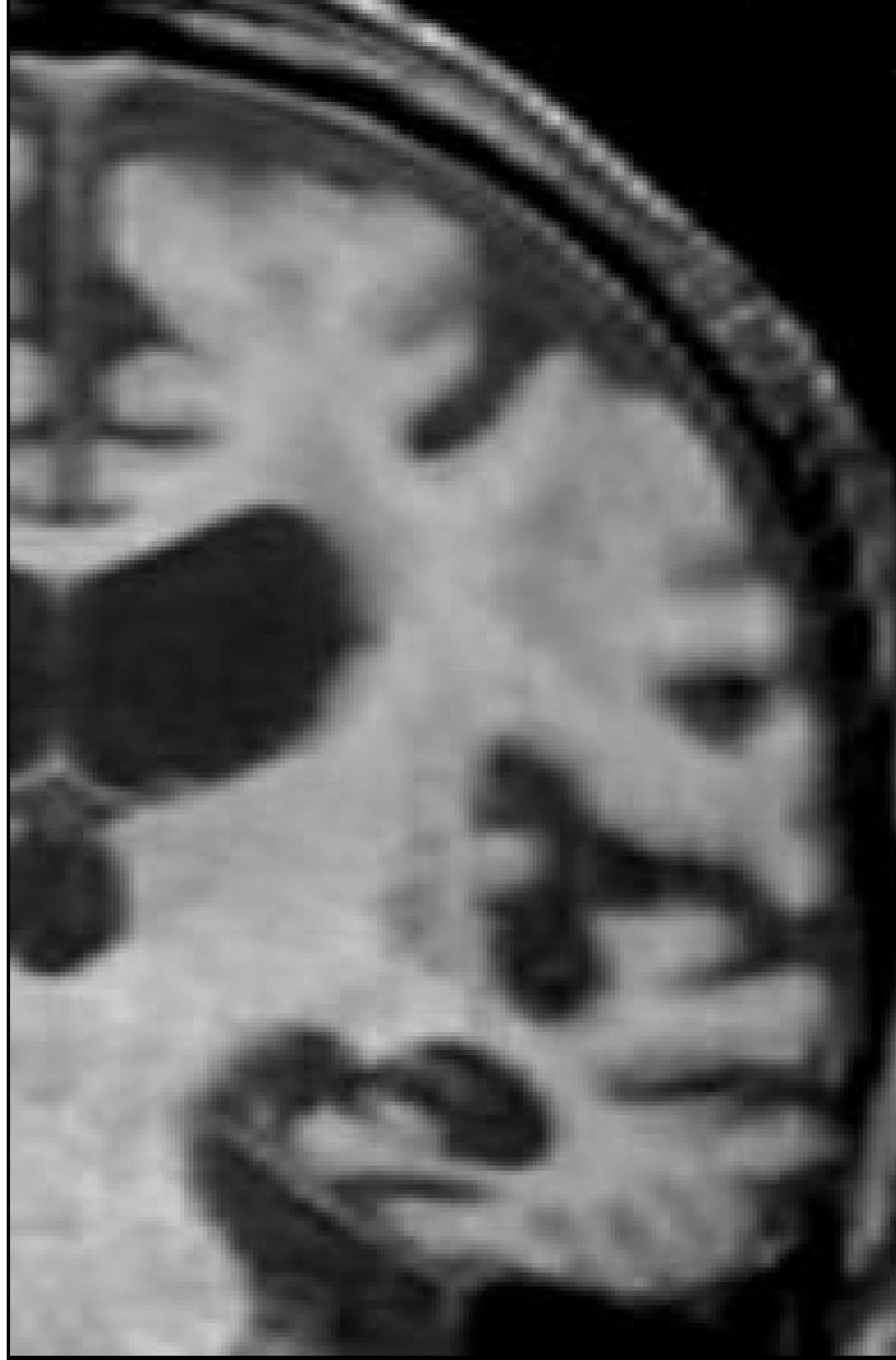


Husband



Wife

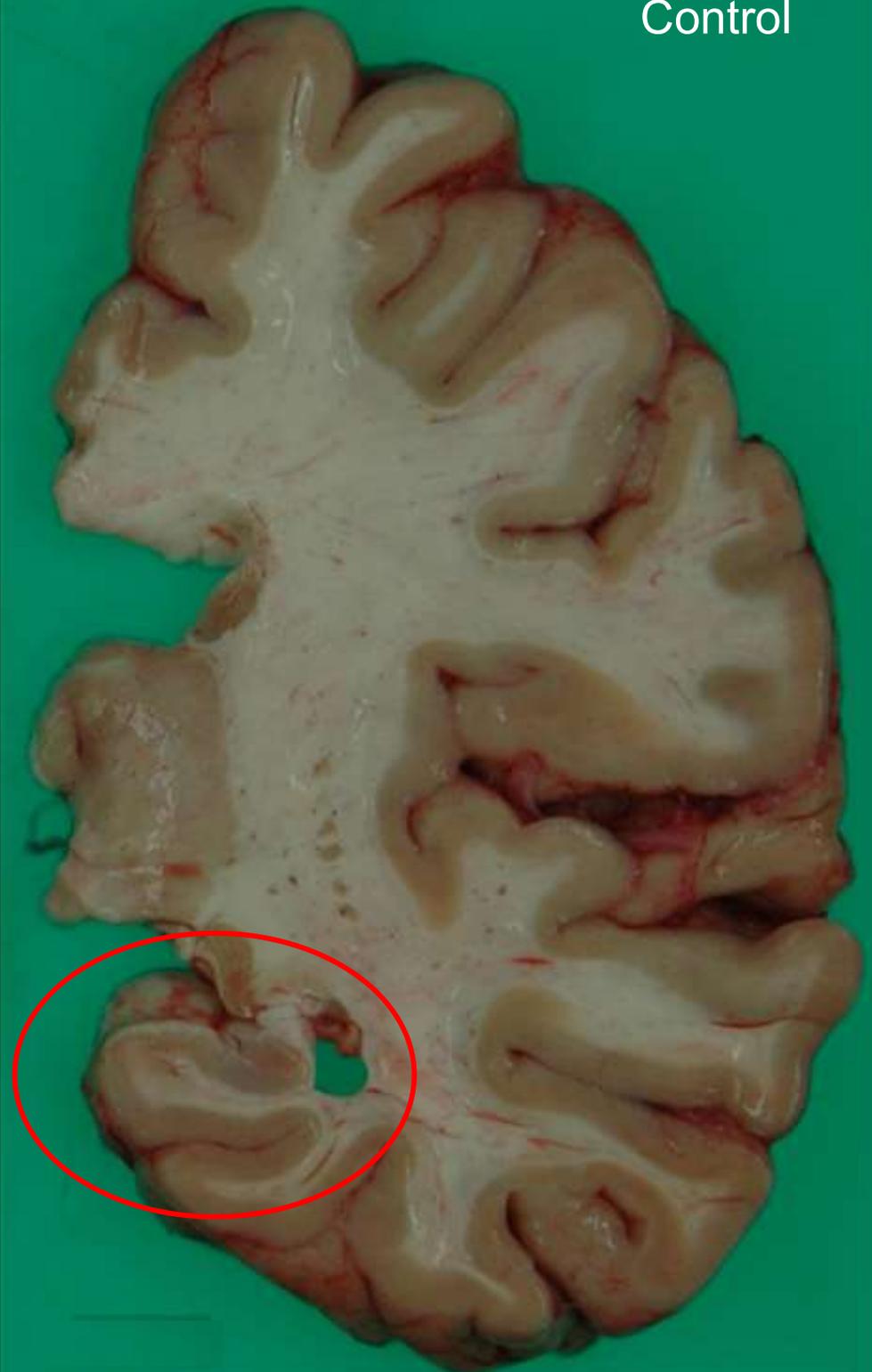




AD



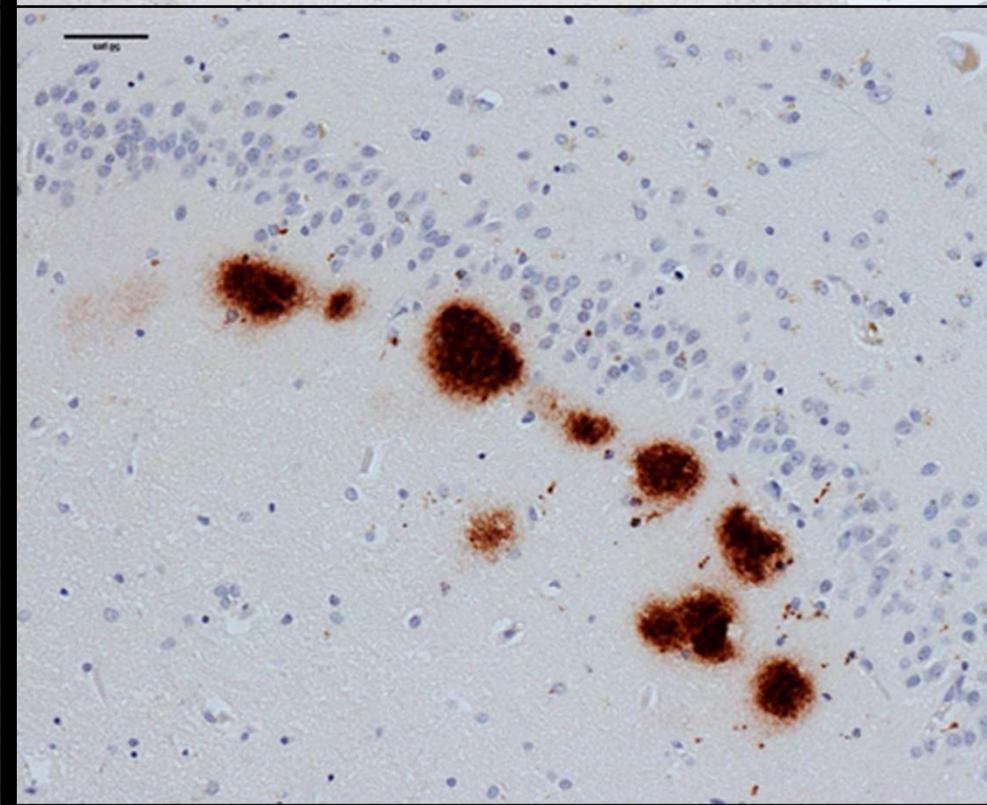
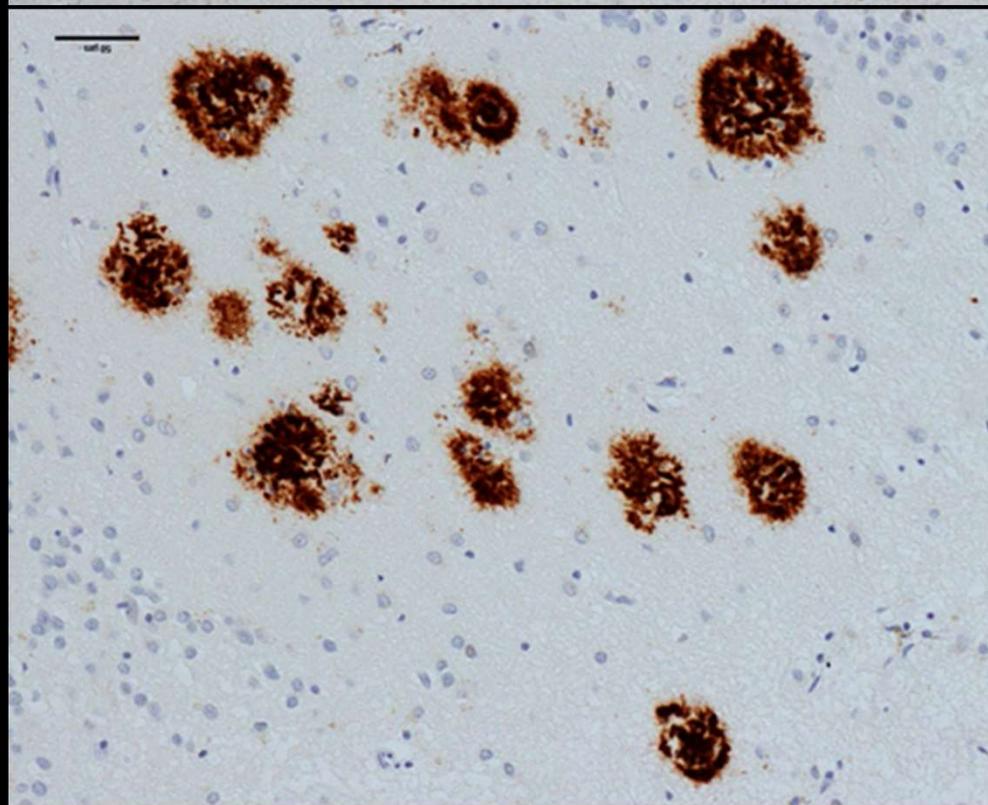
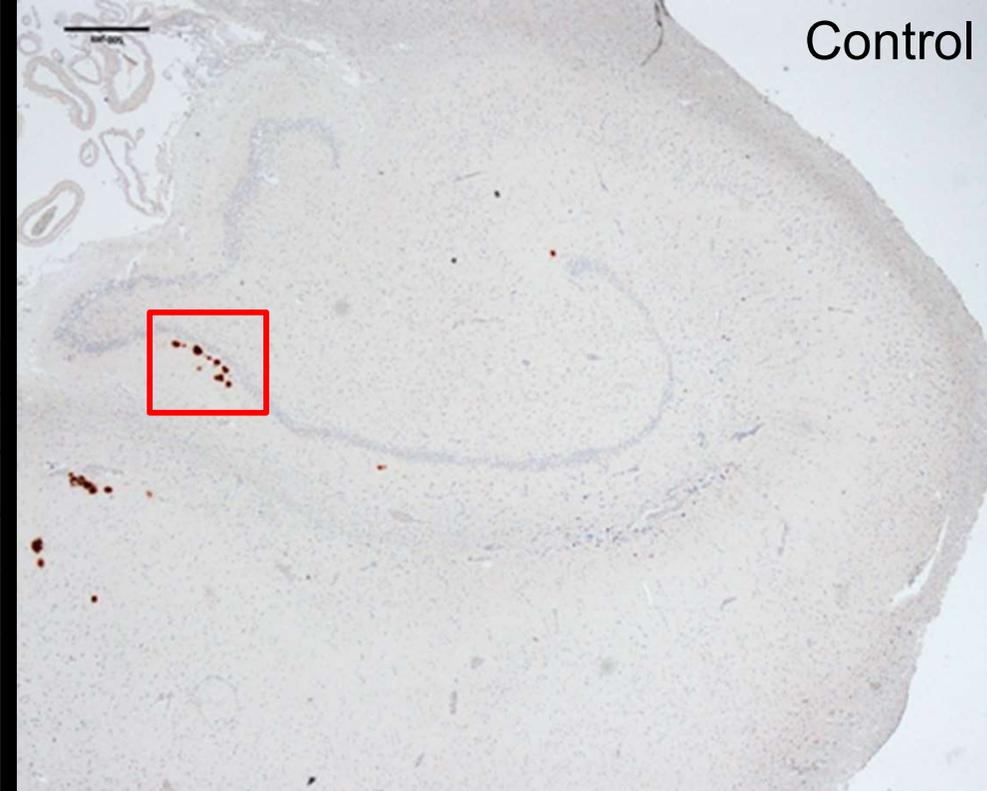
Control



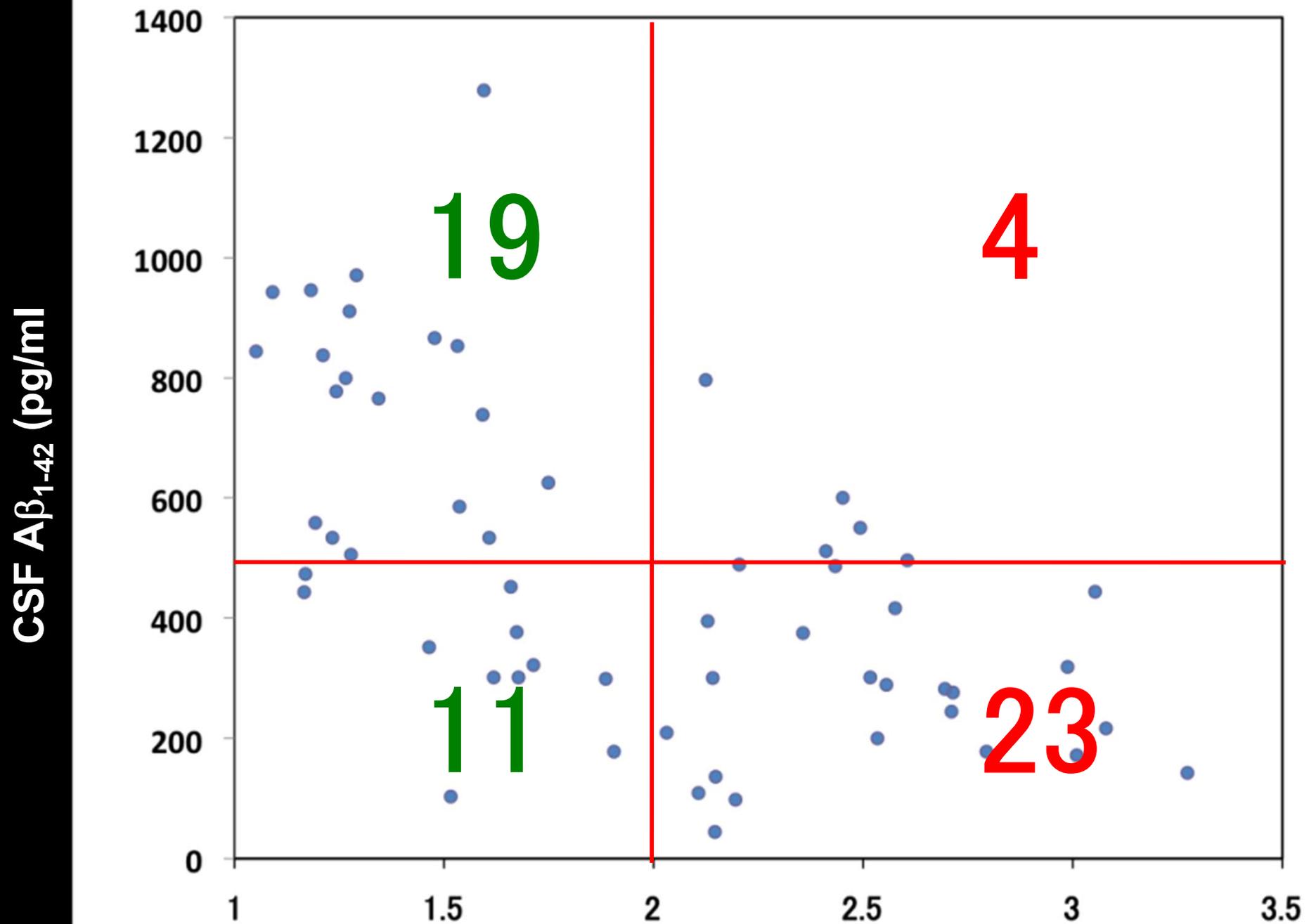
AD



Control



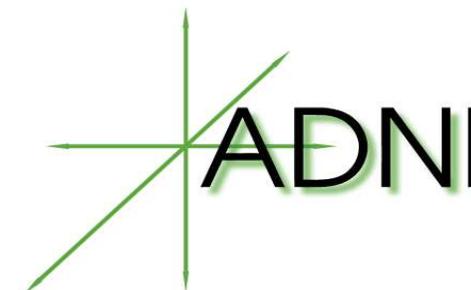
Correlation between CSF A β 1-42 and [C-11]PIB uptake



n = 57

SUVR₄₀₋₆₀

Table 3. Clinical and Neuropathologic Diagnoses at Expiration



Clinical diagnosis	Neuropathologic diagnosis [N (%)]						TOTAL (%)
	AD	AD + DLB	AD + DLB + AGD	AD + AGD	AD + HS + AGD + TDP-43	Pending	
DAT	5 (26.3)	6 (31.6)	1 (5.3)	1(5.3)	1 (5.3)	3 (15.7)	14 (89.5)
MCI	2 (10.5)	0 (0)	0 (0)	0(0)	0 (0)	0 (0)	2 (10.5)
Normal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
TOTAL (%)	7 (36.8)	6 (31.6)	1 (5.3)	1(5.3)	1 (5.3)	3 (15.7)	19 (100)

Note: N, number of ADNI cases. AD, Alzheimer's disease; AGD, argyrophilic grain disease; DAT, dementia of the Alzheimer type; DLB, dementia with Lewy bodies; MCI, mild cognitive impairment; TDP-43, TDP-43 proteinopathy in the medial temporal lobe.

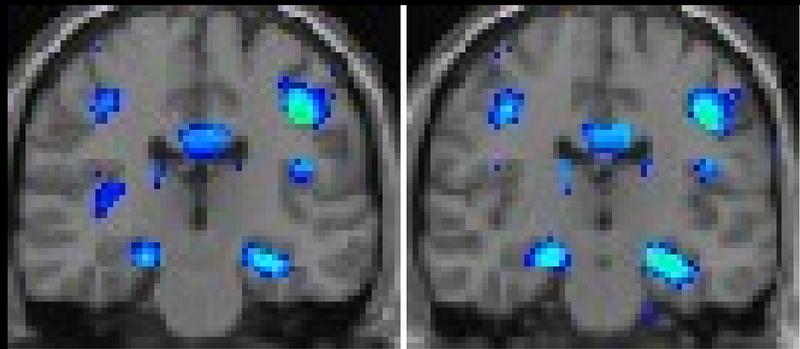
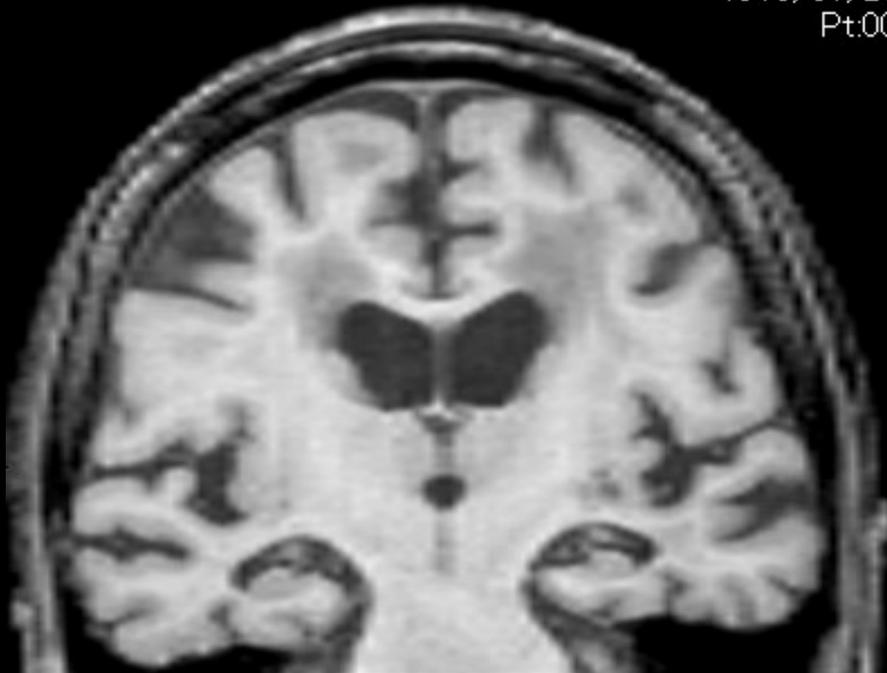
Small vessel disease (arteriolosclerosis and cerebral amyloid angiopathy) was a feature of all cases but none had infarcts.

アルツハイマー病診断支援解析ソフトの 剖検による確認

診断放射線部長 徳丸阿耶 担当

VSRAD 初剖検例 80歳女性、認知症 MMSE=18/30

1010/01/20
Pt:00



Z score 2.2 アルツハイマー病

2005.12- 2015.9

56開頭剖検例/ 13642撮像例

正診率: 30/ 56 = 53.6%

VSRAD 14 autopsy/ 2183 clinical cases

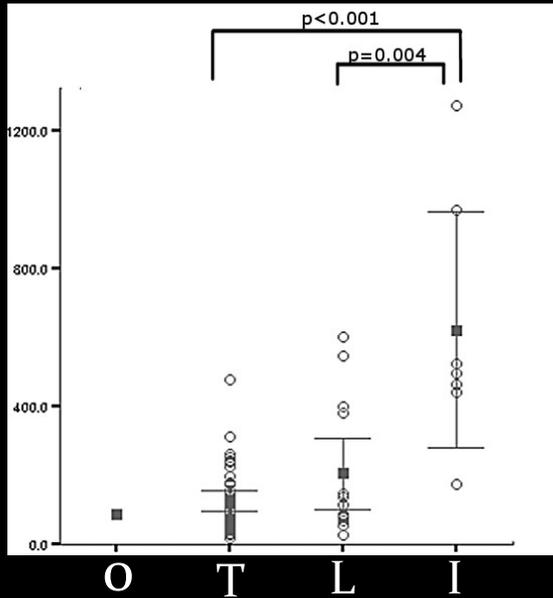
No.	Age	Gen	Clinical Dx	Z	Patho. Dx	Course
1	87	F	AD, MultInf	2.21	AD/ AA/ fresh infarct	2
2	77	M	AD	3.59	IC occlusion	6
3	86	M	aMCI/AD	4,21	DG	7
4	88	F	AD	3.18	DG/early AD/SDH	5
5	75	F	ALS-D	0.53	AD/ LMND	7
6	72	M	PD	2.77	PDDT	7
7	90	M	Dementia NOS	2.64	Simple atrophy	?
8	72	M	AD/ DLB	3.44	AD/DLB	7
9	84	M	MSA/DLB	0.69	DLB/ small inf in CA1	8
10	79	F	DLB	4.44	DLB (PDDN)	8
11	80	F	PDD	0.43	PDD/ Mult. Inf.	2
12	91	F	AD	3.48	DG/ NFTD	5
13	101	F	AD	5.43	DG/ NFTD	14
14	81	F	aMCI/AD	2.41	AD	5

髄液バイオマーカー (pg/ml) 42 autopsy/ 2006 clinical

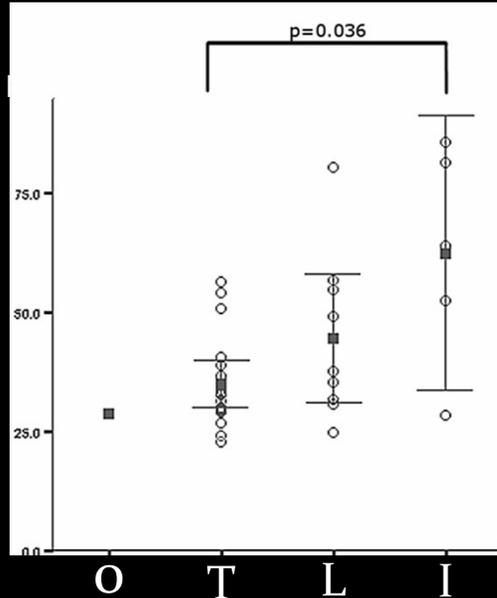
	n	tau	ptau	A β 42
AD	6	648.2 \pm 397.1	62.4 \pm 23.2	236.5 \pm 115.3
PD	1	127.4	29.5	652.7
DLB	10	102.5 \pm 60.0	39.8 \pm 11.4	407.1 \pm 128.1
PSP	9	119.1 \pm 107.3	39.3 \pm 15.2	579.0 \pm 147.6
CBD	3	156.3 \pm 76.3	36.6 \pm 4.0	483.1 \pm 439.3
DG	2	338.0 \pm 357.4	50.8 \pm 27.5	858.8 \pm 197.8
MND	5	179.6 \pm 167.7	36.0 \pm 10.0	587.3 \pm 244.1
SCD	2	205.1 \pm 39.1		817.6 \pm 152.5
Pick	1	122.6	38.8	630.5
CJD	3	1990.4 \pm 2762.6	54.8 \pm 42.5	513.3 \pm 484.2

Braak NFT stage

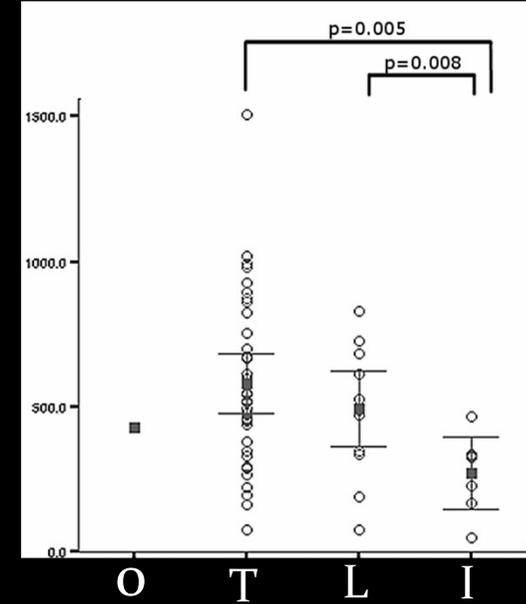
<tau>



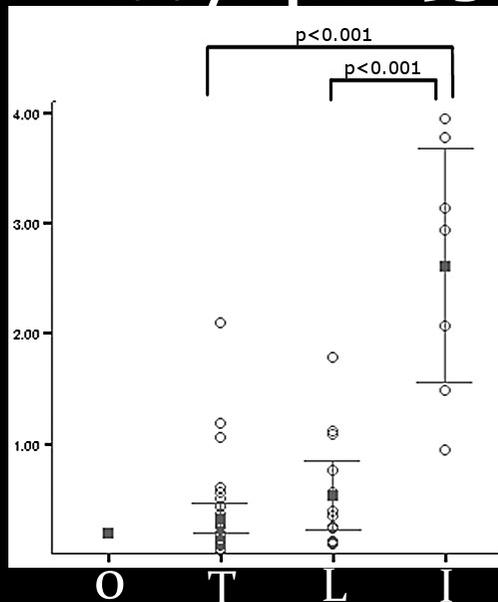
<ptau>



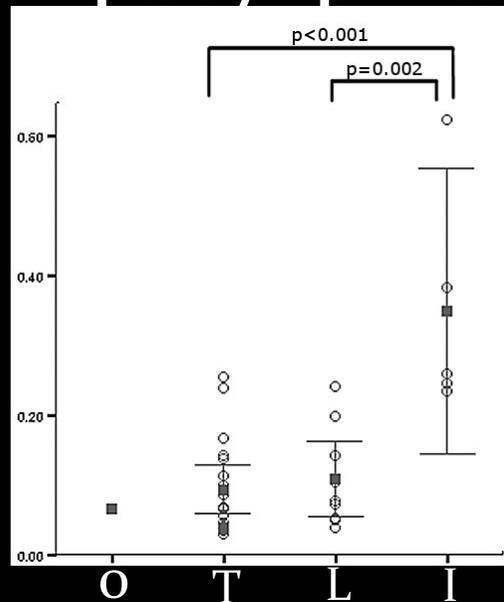
<Aβ42



<tau/Aβ42 比



<ptau/Aβ42 比



o: no NFTs

T: transentorhinal stage

L: limbic stage

I: isocortical stage

AD病理診断基準の“ABC”

A: Thal phase for A β plaques
0: phase 0 なし
1: phase 1-2 新皮質～辺縁系
2: phase 3 基底核～中脳
3: phase 4-5 小脳皮質～橋

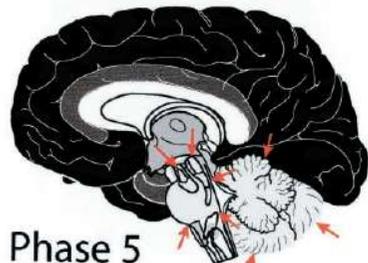
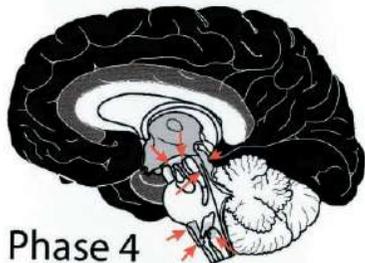
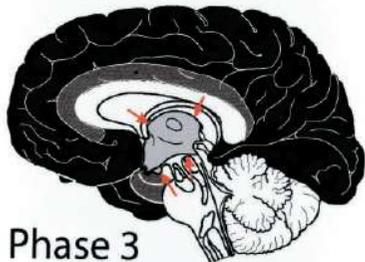
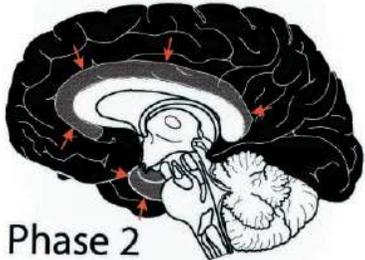
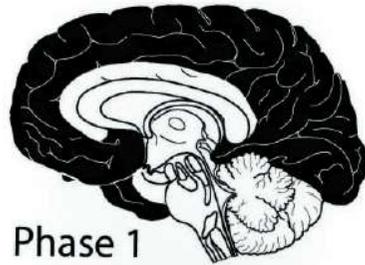
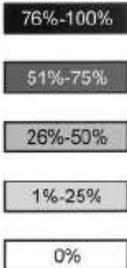


Table Percentage of cases exhibiting A β -deposition in a given phase in a given region

	A β Phase 1	A β Phase 2	A β Phase 3	A β Phase 4	A β Phase 5
Neocortex	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
CA1	0,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
Entorhinal Region	0,00%	83,30%	100,00%	100,00%	100,00%
Gyrus cinguli	0,00%	50,00%	88,90%	100,00%	100,00%
Amygdala	0,00%	33,30%	88,90%	100,00%	100,00%
Fascia Dentata	0,00%	33,30%	77,80%	100,00%	100,00%
Presubiculum	0,00%	33,30%	100,00%	100,00%	100,00%
Thalamus	0,00%	0,00%	88,90%	100,00%	100,00%
Striatum	0,00%	0,00%	77,80%	100,00%	100,00%
Hypothalamus	0,00%	0,00%	77,80%	100,00%	100,00%
Basal Forebrain Nuclei (Meynert)	0,00%	0,00%	55,60%	100,00%	100,00%
CA4	0,00%	16,70%	22,20%	100,00%	100,00%
Central Gray	0,00%	0,00%	44,40%	80,00%	100,00%
Superior Collicle	0,00%	0,00%	44,40%	80,00%	88,90%
Red Nucleus	0,00%	0,00%	11,10%	80,00%	88,90%
Inferior Olivary Nucleus	0,00%	0,00%	0,00%	75,00%	100,00%
Substantia Nigra	0,00%	0,00%	0,00%	60,00%	66,70%
Reticular Formation of the Medulla Oblongata	0,00%	0,00%	0,00%	50,00%	75,00%
Cerebellar Molecular Layer	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%
Reticular Formation of the Pons	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	75,00%
Anterior and Central Raphe nuclei	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	62,50%
Locus coeruleus	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	62,50%
Parabrachial Nuclei	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	62,50%
Reticulo Tegmental Nucleus (Bechterew)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	62,50%
Dorsal Tegmental Nucleus (Gudden)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	62,50%
Nuclei Pontis	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	11,11%
Cerebellar Granule Cell Layer	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	11,11%
Dentate Nucleus	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

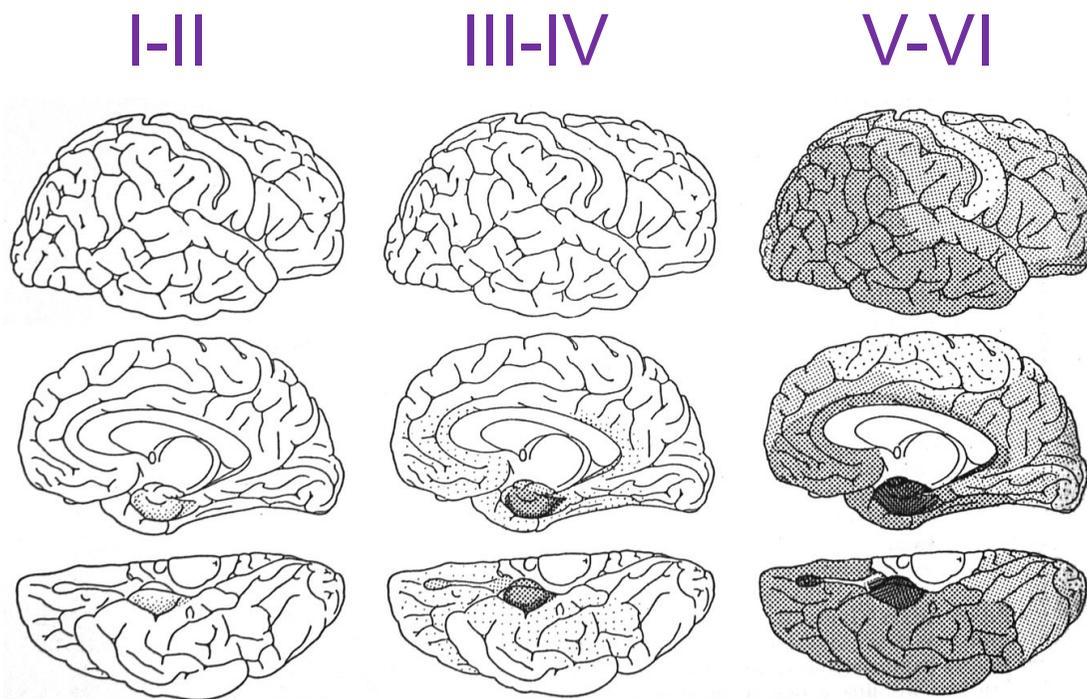


Regions exhibiting A β deposits in phase 1 are marked in black, those in phase 2 in 80% gray, those in phase 3 in 60% gray, those in phase 4 in 40% gray, and those in phase 5 in 20% gray. Regions in white do not show any A β deposits.

AD病理診断基準の“ABC”

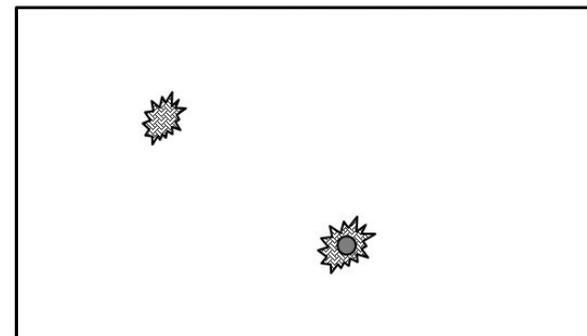
B

Braak & Braakの神経原線維変化stage

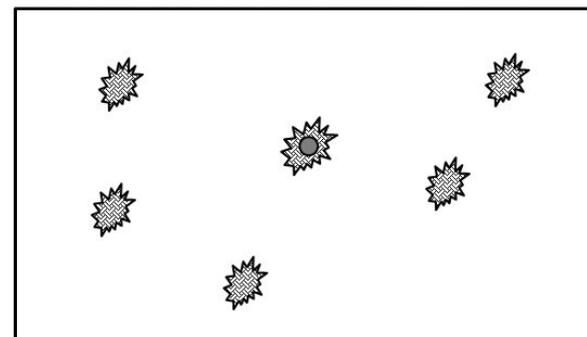


C

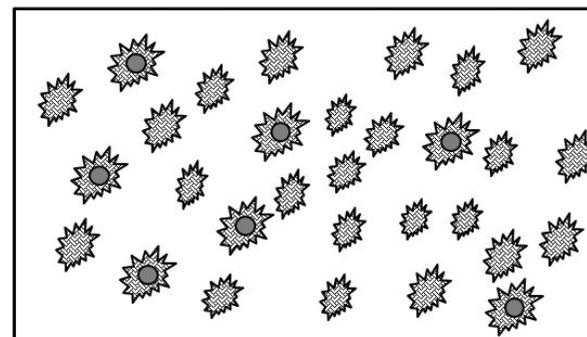
CERADの老人斑密度



Sparse plaques.



Moderate plaques.



Frequent plaques.

AD病理診断基準の“ABC”

Alzheimer病の診断は“ABC”のスコアによるmatrixを用い
‘ADらしさ(likelihood)’の高～低で示す
dimensionalな診断基準にならざるを得ない

Table 3 “ABC” score for level of AD neuropathologic change

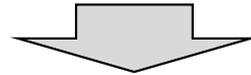
AD neuropathologic change		B ^a		
A ^b	C ^c	0 or 1	2	3
0	0	Not ^d	Not ^d	Not ^d
1	0 or 1	Low	Low	Low ^e
	2 or 3 ^f	Low	Intermediate	Intermediate ^e
2	Any C	Low ^g	Intermediate	Intermediate ^e
3	0 or 1	Low ^g	Intermediate	Intermediate ^e
	2 or 3	Low ^g	Intermediate	High

NIA-AAのAD病理診断protocol(2012)

AD病理診断基準の“ABC”



AD likelihood: not / low / intermediate / high



次に合併病理の評価・記載をする

- Lewy body disease (LBD) → DLB likelihoodへ
- cerebral amyloid angiopathy (CAA)
- vascular brain injury (infarcts, hemorrhage)
- microvascular lesions (lacunae, white matter lesion)
- hippocampal sclerosis (HS)
- TDP-43 lesions
- Diagnosis of FTLD and prion disease (if applicable)

Non-AD tauopathies:

- argyrophilic grain disease (AGD)
- Pick, PSP, CBD, other FTLD-tau
- other glial tauopathy

日本神経科学ブレインバンクネットワーク

日本神経病理学会ブレインバンク委員会

推進

高齢者ブレインバンクネットワーク
東京大学；徳島大学；広島大学；東京医科大学；北里大学；帝京大学；香川大学；国立国際医療研究センター；国立東京・下志津・相模原・琉球病院；静岡てんかん神経医療センター；広島西医療センター；虎ノ門・横浜労災；亀田・JR東日本関東・東京通信・近森病院

生前・剖検時同意
診断・症例情報の登録

高齢者ブレインバンク
(東京都健康長寿医療センター)

国立長寿医療研究センター

国立精神・神経医療研究センター

発達障害・精神・神経疾患
ブレインバンク (大阪大学)

NHO刀根山医療センター

リソース内容の登録

美原記念病院

NHO東埼玉病院

認定

症例データ管理システム

教育資源・研究資源の公開

福祉村病院

研究者

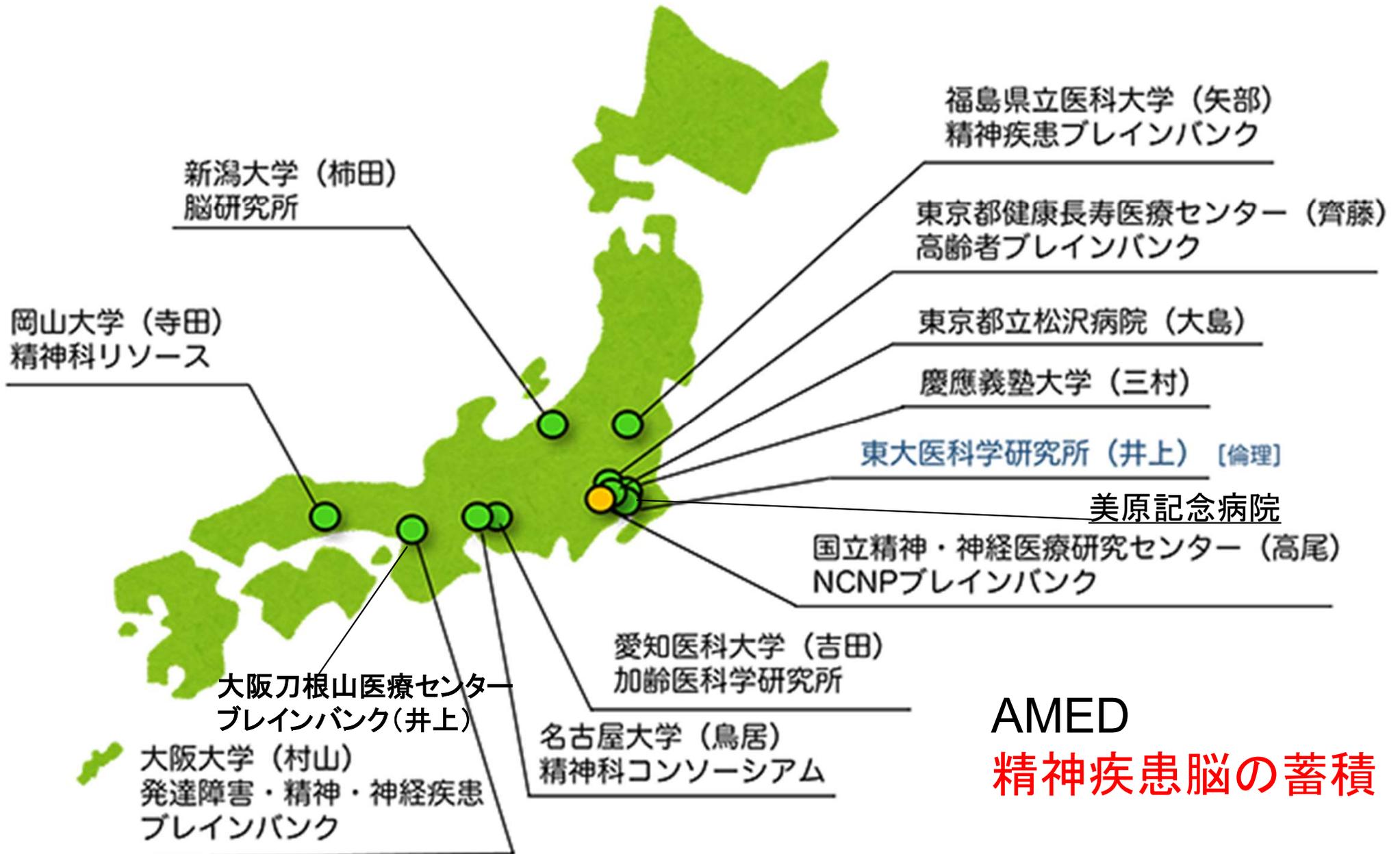
研究リソースのチョイス
テーラーメイド方式



井原康夫東大名誉教授
高齢者ブレインバンク
生前献脳同意事前登録者

文科省新学術 コホート・生体試料支援プラットフォーム

日本ブレインバンクネット Japan Brain Bank Net



AMED
精神疾患脳の蓄積

日本ブレインバンクネットワーク関西拠点

発達障害・精神・神経疾患ブレインバンク

大阪大学大学院 連合小児発達学研究所ブレインバンク・バイオリソース部門

大阪大学 連合小児
神経内科・脳卒中科
精神科・病理学

国立病院機構
大阪刀根山医療
センター・
宇多野病院

大阪大学法医学教室
大阪府監察医事務所

大阪大学司法解剖
死後脳レジストリ
自殺、小児、突然死

発達障害ゲノム・
不死化細胞、
iPsリソース

生前献脳同意

前頭・側頭型認知症
パーキンソン病
筋萎縮性側索硬化症
多発性硬化症
多系統萎縮症

筋ジストロフィー
レビー小体型認知症
アルツハイマー病
進行性核上性麻痺
皮質基底核変性症

日本版
Suicide Bank
Autism Brain Net

特定非営利活動法人 臨床
研究・教育支援センター

パーキンソン病
多発性硬化症
患者協会

生前献脳同意
2021超低温槽
2022バーチャルスライド
自動免疫染色装置等

CDC次世代いのちを
守る研究会