



筋萎縮性側索硬化症患者の筋肉内神経束にTDP43が蓄積している

丸山 博文 大学院医系科学研究科 医学分野 脳神経内科学 教授

筋萎縮性側索硬化症（ALS: amyotrophic lateral sclerosis）は運動神経細胞が変性して筋萎縮と筋力低下をきたし、個人差はあるものの人工呼吸器を使用しなければ発症後2～5年で死に至ります。そのため初発症状を見逃さず、いかに早く治療・ケアを開始し療養環境を整えるかが重要になります。一方で、ALS診断のバイオマーカーと言えるようなものは確立していないため、経過・症状の分布および針筋電図で診断しますが、類似の症状を示す頸椎症やミオパチーとの鑑別に難渋する症例もあります。

TDP-43（TAR DNA-binding protein 43kDa）は正常ではタンパク質の合成に必要なメッセンジャー RNA を輸送しています。ALSにおいては運動ニューロンの細胞体にこのTDP-43が蓄積することが細胞死をもたらす要因と考えられています。私たちは筋肉内の神経末端にもTDP-43が蓄積しているのではないかと考え、研究を進めました。

今回の研究では、まず病理解剖症例の骨格筋組織で評価したところ、リン酸化されたTDP-43が末梢神経の軸索中にも異常沈着していました。次に筋生検の検体で検索したところ、リン酸化TDP-43の蓄積を筋肉内の神経束で見出しました（図1）。このTDP-43の蓄積は図2に示すとおり、まだ臨床診断基準を満たしていない早期のALS患者さんでも認めました。これまでALSを早期診断する確実な方法はありませんでしたが、今回の研究により患者さんにとって極めて重要な早期診断のための新規バイオマーカーとなりうる現象を発見した点が重要です。この発見は、末梢神経でのTDP-43凝集による障害を食い止めるようなALSの新しい治療法開発につながる可能性もあります。

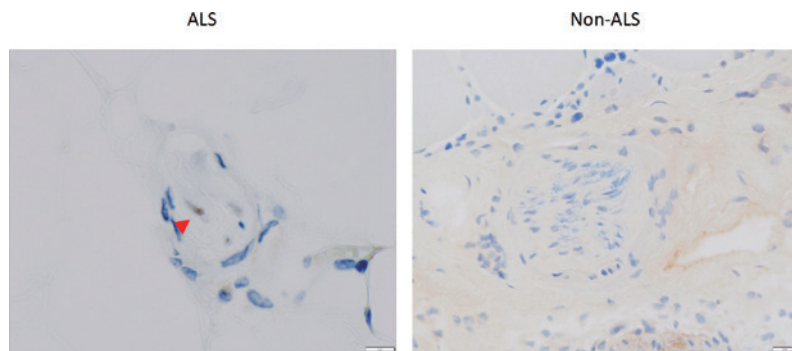


図 1

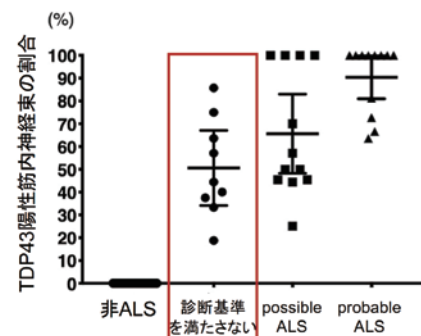


図 2

[論文情報]

雑誌名：JAMA Neurology

論文タイトル：TDP-43 accumulations within intramuscular nerve bundles of patients with amyotrophic lateral sclerosis

著者名：倉重毅志*、森野豊之、村尾智美、和泉唯信、杉浦智仁、倉岡和矢、川上秀史、鳥居剛、丸山博文（*：責任著者）

DOI番号：10.1001/jamaneurol.2022.1113