

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1048 号	氏 名	小 野 里 知 哉
論文審査担当者	主 査 池 田 修 一 副 査 鈴 木 龍 雄・ 田 淵 克 彦		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>孤発性筋萎縮性側索硬化症 (sALS) では、リン酸化 (p-) TDP-43 の神経細胞の細胞質への沈着がみられ、TDP-43 が核内から消失することによる蛋白質合成の障害による神経細胞変性が指摘されている。異常蛋白沈着に基づく神経変性疾患では、病変が進展する際に病的蛋白質が「正常蛋白を異常化し、プリオン様に伝播するのではないか」と提唱されている。p-TDP-43 が sALS 患者の神経系で異常プリオンと同じ様式で伝播するのであれば、軸索或いは樹状突起に存在し、且つシナプスや細胞膜を越えていると考えられる。しかし、これらについての ALS における報告では「軸索に陽性像がみられた」2 編があるのみで、その局在と形態、臨床症状との対比、経シナプス伝播についての記述はみられない。sALS 患者 19 名と対照 3 名の脳脊髄のホルマリン固定パラフィン包埋標本について免疫組織化学的、電顕的に検索し、p-TDP-43 の細胞質内封入体、軸索、シナプスに注目し、軸索の p-TDP-43 の分布と微細構造の特徴及び病理学的意義、sALS の臨床経過との相関関係を検討し、次の結果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. p-TDP-43 の軸索凝集体は粒状網状 (GRA) 及び塊状 (MA) の 2 形態を示した。</li><li>2. p-TDP-43 の軸索凝集体は神経細胞体に近い部位にみられ、特に MA 構造物で顕著であった。</li><li>3. p-TDP-43 の軸索凝集体は主として顔面神経、舌下神経及び脊髄前角細胞の軸索に分布していた。</li><li>4. MA は軸索内に位置し、GRA は軸索の細胞膜に近接して存在していた。</li><li>5. p-TDP-43 の軸索凝集体を有する症例は発症から死亡までの経過期間が短く、このことは特に MA を有する例で顕著であった。</li><li>6. 細胞周囲に TDP-43 の凝集がみられる神経細胞では、核内 TDP-43 が消失していた。</li><li>7. 神経細胞周囲の p-TDP-43 陽性像はシナプス前要素に存在し、シナプス後膜にはみられなかった。</li></ol> <p>神経細胞周囲の p-TDP-43 陽性像については、微細構造の更なる検索が必要と考えられた。軸索内 p-TDP-43 凝集体はその存在部位から軸索の機能障害に関与し、最終的に骨格筋機能を障害する可能性が示唆され、またこれにより、臨床経過を短縮化させている可能性が示唆された。以上の結果から主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			