

＜シンポジウム 28—4＞電気生理からみた ALS の病態 update

## TDP-43 強制発現動物モデルにおける病理・電気生理

横田 隆徳

(臨床神経 2011;51:1120)

**Key words** : TDP-43, 筋萎縮, 運動麻痺, 筋線維束攣縮, 筋萎縮性側索硬化症

近年, 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の運動神経細胞内の陽性封入体を構成する主要な不溶性蛋白として TDP-43 が同定され, 孤発性 ALS の病態生理の中核の役割を担う可能性が考えられている。われわれはカニクイザルの頸髄前角にアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) をもちいて野生型 TDP-43 を過剰発現させ, 霊長類における野生型 TDP-43 過剰発現の効果を検討した。カニクイザル 7 頭に対して椎弓切除術をおこない, 第 6 頸髄の利き手側の前角細胞付近に, ヒト野生型 TDP-43 発現 AAV1 ベクターを注入した。AAV 注入後約 2 週から注入側の前肢の手内筋に進行性の麻痺, fasciculation が生じ始め上行して, 4 週後には注入側の手指は完全麻痺, 上腕筋は中等度の運動麻痺を示した。電気生理学的には正中神経刺激による複合筋活動電位 (CMAP) は約 2 週後から進行性に低下し, 4~7 週後には全例で誘発不能となり, 針筋電図

で脱神経電位を示した。病理所見では, 病初期において脊髓前角のほぼすべての外側核群に神経細胞で TDP-43 の核から細胞質への局在の変化を示し, 経過進行とともに細胞脱落, 萎縮した。一方, 脊髓前角の内側核群の大型神経細胞では TDP-43 の過剰発現は核に限局して末期でも細胞脱落は明瞭でなかった。外側核の  $\alpha$  運動ニューロンは上肢遠位の手内筋を支配する一方, 内側核  $\alpha$  運動ニューロンは躯幹筋を支配することから, TDP-43 過剰発現の病態は運動ニューロンに特異的で,  $\alpha$  運動ニューロンの中でも上肢遠位筋支配の神経細胞優位な TDP-43 病態と機能異常を示した。

変異 SOD1 のトランスジェニックマウスの知見と合わせて, TDP-43 過剰発現の病態生理と ALS の脆弱性が共通する点を示し, さらに ALS の病態進行の機序との相関を論じた。

### Abstract

#### Electrophysiological findings in TDP-43 over-expressed animal models

Takanori Yokota, M.D.

Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University

(Clin Neurol 2011;51:1120)

**Key words**: TDP-43, muscle atrophy, motor paresis, Fasciculation, amyotrophic lateral sclerosis