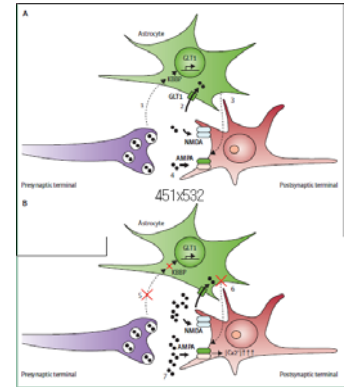


平成23年2月25日 福田卓先生 今年最初のテーマ抄読会！
「ALS の病態・最近の話題」

本日使用した論文は、1) Kiernan et al. Lancet (2011) 2) Philips et al. Lancet Neurology (2011) vol. 10 (3) pp. 253-263, 3) Bento-Abreu et al. Eur J Neurosci (2010) vol. 31 (12) pp. 2247-65. 4) Neumann et al. Science (2006) vol. 314 (5796) pp. 130-3 5) Sreedharan et al. Science (2008) vol. 319 (5870) pp. 1668-72 6) Maruyama et al. Nature (2010) vol. 465 (7295) pp. 223-6

今回のテーマ抄読会は、福田卓先生に ALS の最近の話題について解説いただきました。

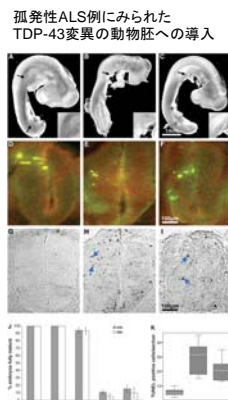
神経難病の代表である筋萎縮性側索硬化症では一次・二次運動ニューロンが選択的に進行性に変性していきますが、とくに一次ニューロンと二次ニューロンがシナプスで連絡する部位での グルタミン酸の過剰・神経毒性が神経死を引き起こす (同部位での分泌過剰や処理能力の低下により、神経毒性をもつグルタミン酸が過剰となり、特に二次ニューロンが障害される) という仮説が現在の病態解釈の主流となっています。



一方病理学的な視点から、2006年に孤発性 ALS の神経細胞封入体の構成成分が TDP-43 という蛋白であるという発見があり、さらに TDP-43 の変異が遺伝性 ALS を引き起こすこと、ALS と同様に前頭側頭葉変性症 (FTLD) にも TDP-43 の封入体があり、ALS と FTLD が同スペクトラムの疾患である可能性 (TDP proteinopathy という概念) が示され、TDP-43 には大きな注目が集まっています。

ALS の病態における TDP-43 の意義

- TDP-43 は多くの孤発性 ALS に沈着。
- FTLD (前頭側頭葉変性症) でも沈着。
- “TDP-43 proteinopathy” という共通の病態？
- TDP-43 変異による遺伝性 ALS の存在。



Sreedharan et al. Science (2008) vol. 319 (5870) pp. 1668-72

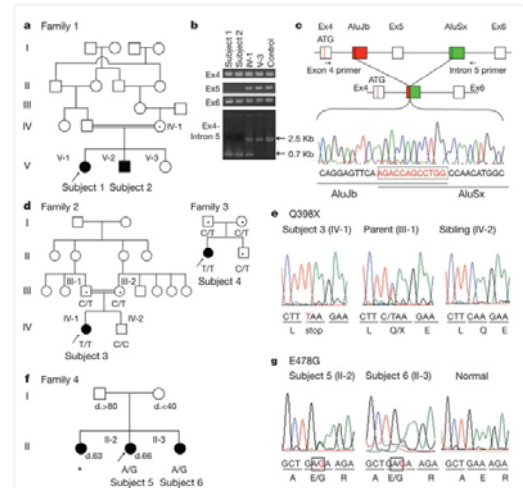
さらに昨年、広島大学のグループが optineurin という NF- κ B 抑制因子の変異が遺伝性 ALS を起こすことを報告しました。optineurin の蓄積は TDP-43 封入体のある孤発性 ALS、それがない SOD1 変異型遺伝性 ALS など広範な ALS 病態においても共通に認められました。そこからは NF- κ B 抑制剤の投与という全く新しい ALS 治療法の可能性も示唆されています。

既存の学説と最近の神経細胞内封入体の知見との関連など、ALS の病態にはまだ不明なことが数多く残っていますが、診療に関わる立場からは少しでも早く治療法の確立が望まれるところです。

(文責 福田卓)

本日のテーマ抄読会のスライドを福田先生に提供いただきました。興味のある方は、阿比留までメールを。

Figure 1: Exon 5 deletion, nonsense and missense mutations of the OPTN gene.



抄読会係り 阿比留教生