真の強さを学ぶ。
新潟大學
NIIGATA UNIVERSITY

2026 年 11 月 11 日

報道機関　各位

【配信先】新潟県政記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会

新　潟　大　学

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis：ALS）の病理サブタイプによって TDP-43 関連 RNA 異常の程度が異なることを発見

－ALS の病理学的多様性を分子レベルから捉える新たな手がかり－

【本研究成果のポイント】

- 筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis：ALS）患者の剖検脳 35 例を解析し、ALS の病理サブタイプにより、TDP-43（注 1）に関連する RNA 異常（クリプティック・スプライシング（注 2））の程度が異なることを明らかにしました。
- TDP-43 病理が広い脳領域に認められ、特徴的な神経突起病変を伴う病理サブタイプでは、2 つの神経機能に関わる遺伝子で、RNA 異常の増加を確認しました。
- 本研究は、ALS の病理学的な多様性に、TDP-43 関連 RNA 異常の違いが伴うことを示すものであり、ALS の分子病態の多様性を理解する新たな手がかりとなります。

概要

新潟大学大学院医歯学総合研究科（脳研究所脳神経内科学分野所属）の池上いちこさん（大学院生）、脳資源科学分野の他田真理教授、病理学分野の柿田明美教授、脳神経内科学分野の小野寺理教授、三橋佑佳准教授らの研究グループは、筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者さんの剖検脳を解析し、ALS の病理サブタイプによって、TDP-43 に関連する RNA 異常（クリプティック・スプライシング）の程度が異なることを明らかにしました。特に、TDP-43 病理が広い脳領域に認められ、特徴的な神経突起病変を伴う病理サブタイプでは、他のサブタイプに比べて 2 つの神経機能に関わる遺伝子で RNA 異常が増加していました。本研究は、ALS の病理学的な多様性に、TDP-43 関連 RNA 異常の違いが伴うことを示した成果であり、ALS の分子病態の多様性を理解する新たな手がかりとなります。

Ⅰ．研究の背景

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis：ALS）は、運動をつかさどる神経細胞が徐々に障害され、全身の筋力低下や筋萎縮をきたす神経変性疾患です。ALS 患者の大部分では、TDP-43 という核タンパク質が神経細胞などの細胞質に異常に蓄積し、リン酸化 TDP-43（注 3）の凝集体を形成することが知られています。ALS における TDP-43 病理の現れ方は一様ではなく、新潟大学脳研究所におけるこれまでの剖検脳研究から、その脳内分布や形態的特徴に基づいて、ALS を Type 1、Type 2a、Type 2b の 3 つの病理サブタイプに分類できることが明らかになっていました。Type 1 では TDP-43 病理が比較的運動に関わる領域に限局するの

に対し、Type 2 では海馬など、より広い脳領域にも TDP-43 病理が認められます。さらに Type 2b では Type 2a と比較して、側頭葉を中心に特徴的なリン酸化 TDP-43 陽性変性神経突起が豊富に認められます。

一方、TDP-43 は正常では細胞の核内に存在し、RNA の適切な処理に関わっています。TDP-43 の核内機能が失われると、本来は RNA に取り込まれない配列が誤って取り込まれる「クリプティック・スプライシング」と呼ばれる RNA 異常が生じることが知られており、その代表例として、神経細胞の機能に重要な *UNC13A* や *STMN2* の RNA 異常があります。しかし、ALS の病理学的な多様性と、TDP-43 に関連するクリプティック・スプライシングとの関係は十分に明らかになっていませんでした。そこで本研究では、ALS 患者の剖検脳を用いて、3 つの病理サブタイプにおける *UNC13A* および *STMN2* の RNA 異常を解析しました。

Ⅱ．研究の概要・成果

本研究では、新潟大学脳研究所で病理学的に診断された孤発性 ALS 患者の剖検例の中から、各病理サブタイプの年齢分布が同程度となるように症例を選択し、35 例（Type 1：12 例、Type 2a：12 例、Type 2b：11 例）を解析しました。各病理サブタイプについて運動野のリン酸化 TDP-43 病理を確認したところ、Type 2b では、神経細胞やグリア細胞内の封入体に加えて、特徴的なリン酸化 TDP-43 陽性変性神経突起が豊富に認められました（図 1）。

さらに、同じ運動野の凍結組織から RNA を抽出し、TDP-43 に関連するクリプティック・スプライシングの代表例である *UNC13A* と *STMN2* の RNA 異常をリアルタイム定量 PCR（qRT-PCR）法で解析しました。その結果、両遺伝子の RNA 異常は病理サブタイプによって異なり、Type 2b で特に高い値を示しました（図 2）。一方、Type 1 と Type 2a の間には明らかな差は認められませんでした。また、*UNC13A* と *STMN2* の RNA 異常は互いに相関していました。一部の症例では、ドロプレット・デジタル PCR（ddPCR）法を用いて結果を検証し、同様の全体的な傾向を確認するとともに、qRT-PCR による測定値との間に強い相関を認めました。これらの結果から、ALS の病理学的な多様性には、TDP-43 関連 RNA 異常の違いが伴うことが示されました。

図1: 各病理サブタイプの運動野における リン酸化TDP-43病理の代表像

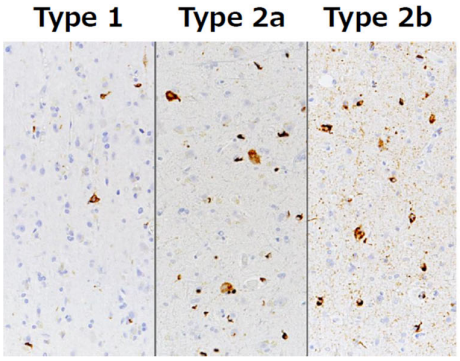
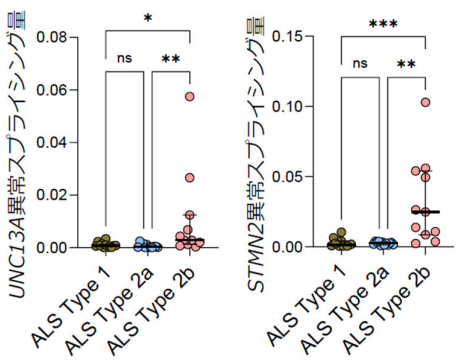


図2: ALSの病理サブタイプによる TDP-43関連RNA異常の違い



図の説明:各病理サブタイプの運動野における代表的なリン酸化TDP-43染色像を示します。Type 2bでは、特徴的なリン酸化TDP-43陽性変性神経突起が豊富に認められます（図1）。35例の運動野で*UNC13A*と*STMN2*の異常RNAを解析したところ、Type 2bではType 1およびType 2aと比較して、いずれも有意に増加していました（図2）。

Ⅲ．今後の展開

本研究は、ALS の病理学的な多様性を、TDP-43 関連 RNA 異常とあわせて理解する新たな手がかりとなります。近年、クリプティック・スプライシングによって生じる異常 RNA の一部から作られるタンパク質断片（クリプティック・ペプチド）が、脳脊髄液や血液から検出できることも報告されています。今後、複数の TDP-43 関連 RNA やタンパク質の変化を組み合わせて解析することで、将来的には ALS の病態の多様性を生前に捉えるバイオマーカーや、病態に基づく患者さんの層別化につながることが期待されます。

Ⅳ．研究成果の公表

本研究成果は、2026 年 11 月 5 日、科学誌「Acta Neuropathologica Communications」に掲載されました。

【論文タイトル】TDP-43-Related Cryptic Splicing Reflects Pathological Heterogeneity in Amyotrophic Lateral Sclerosis

【著者】Ichiko Ikegami, Shoko Hongo, Akihide Koyama, Yoshika Hayakawa-Yano, Masato Yano, Akihiro Sugai, Tomohiko Ishihara, Mari Tada, Akiyoshi Kakita, Osamu Onodera, Yuka Mitsuhashi Koike

【doi】10.1186/s40478-026-02400-0

Ⅴ．謝辞

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）（難治性疾患実用化事業: 23ek0109641h0001、ムーンショット型研究開発事業：JP24zf0127012、SICORP：JP24jm0210097）、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（24K10635、24K10506）、J-PEAKS プログラム（JPJS00420240016）、科学技術振興機構（JST）さきがけ「加齢による生体変容の基盤的な理解」（JPMJPR248A）、上原記念生命科学財団の支援を受けて行われました。

【用語解説】

（注 1）**TDP-43**：RNA に結合するタンパク質で、正常では主に細胞の核内に存在し、RNA の適切な処理などに関わっています。ALS 患者さんの大部分では、TDP-43 が本来存在する核から失われ、細胞質に異常に蓄積することが知られています。

（注 2）**クリプティック・スプライシング**：成熟 RNA が作られる過程で、本来は RNA に含まれない配列が誤って取り込まれる現象です。TDP-43 にはこのような異常を抑える働きがあり、その機能が失われると、さまざまな遺伝子に RNA 異常が生じることが知られています。

（注 3）**リン酸化 TDP-43**：TDP-43 にリン酸基という小さな分子が付加された状態で、ALS において、病理学的な診断や TDP-43 病理の分布を調べる際の指標として用いられます。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学脳研究所脳神経内科学分野

准教授　三橋佑佳（みつはし ゆうか）

TEL：025-227-0682

E-mail：yukkoike@bri.niigata-u.ac.jp