

前頭側頭葉変性症の分子病理

Molecular pathology of frontotemporal lobar degeneration

筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学／准教授

財団法人東京都医学総合研究所認知症・高次脳機能研究分野認知症プロジェクト／非常勤研究員

新井哲明*

はじめに

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTL D) は、臨床的、遺伝的、病理学的に多様な疾患群であるが、初老期に発症する認知症性疾患の約 20% を占め、アルツハイマー病に次いで頻度が高い。臨床的には、前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia: FTD) (あるいは behavioral variant frontotemporal dementia: bvFTD)、意味性認知症 (semantic dementia: SD)、進行性非流暢性失語 (progressive nonfluent aphasia: PA) の 3 型に分類される。FTL D の一部には、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) と同様の運動ニューロン障害を合併する (FTL D-MND)。

病理学的には、ほとんどの FTL D 例では、神経細胞あるいはグリア細胞内に特定の蛋白質が凝集し、封入体を形成する。その主要構成蛋白として、これまでタウ、TAR DNA-binding protein of 43 kD^{1,2)} (遺伝子: TARDBP, 蛋白: TDP-43)、fused in sarcoma (FUS) が同定され、FTL D-tau、FTL D-TDP、FTL D-FUS という 3 つの主要な病理グループを形成している (図 1)。蓄積したタウと TDP-43 は、リン酸化、断片化、ユビキチン化を受けている点が共通であるが、FUS の生化学的特徴については不明な点が多い。

家族性 FTL D の原因遺伝子として、これまでタウ (MAPT)、granulin (GRN)、valosin-containing protein (VCP)、charged multivesicular body protein 2B などが同定された。TARDBP と FUS の遺伝子変異例の表現型はほとんどが ALS であるが、FTL D との関係を示唆する報告も少数ある。さらに、最近 9p 染色体に

連鎖する常染色体優勢遺伝性 ALS-FTD 家系において、Chromosome 9 open reading frame 72 (C9ORF72) のイントロン 1 における GGGGCC リピートの伸長が同定され^{3,4)}、FTL D と ALS との関連性の深さが改めて示された。本稿では、特に FTL D-TDP の分子病理を中心に、最近の知見を交えて紹介する。

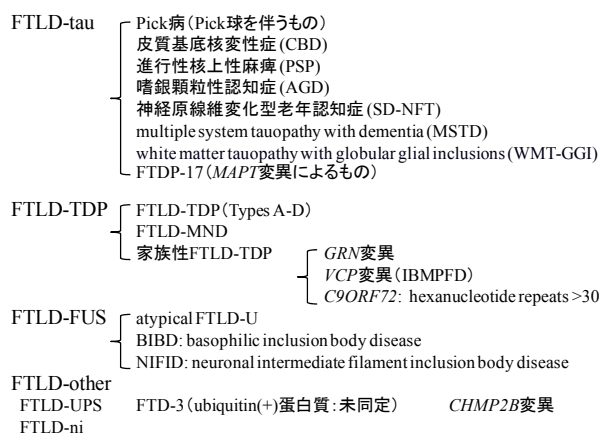


図 1 FTL D の神経病理分類⁸⁾

1. FTL D-TDP の病理・生化学

FTL D-TDP 例に出現する TDP-43 陽性構造には、神経細胞質内封入体 (neuronal cytoplasmic inclusions: NCIs)、神経細胞核内封入体 (neuronal intranuclear inclusions: NIIs)、変性神経突起 (dystrophic neurites: DNIs) などがあり、大脳皮質におけるこれらの出現パターンに多様性がある (図 2)。

リン酸化 TDP-43 特異抗体を用いた不溶性画分のイムノプロットでは、45kDa のバンド、~25kDa の

* Tetsuaki Arai: Department of Psychiatry, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba
Department of Dementia and Higher Brain Function Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science.

バンド、スミアのみが検出される⁵⁾。~25kDaのC末端側断片のバンドパターンは、FTLD-TDPの病理サブタイプごとに異なったパターンを示し、それは脳の部位やpTDP-43陽性構造の形態の違いによらず一定である⁶⁾。以上から、蓄積した蛋白質のconformationの違いが、疾患特異的な臨床病理像形成に関与している可能性が示唆される。

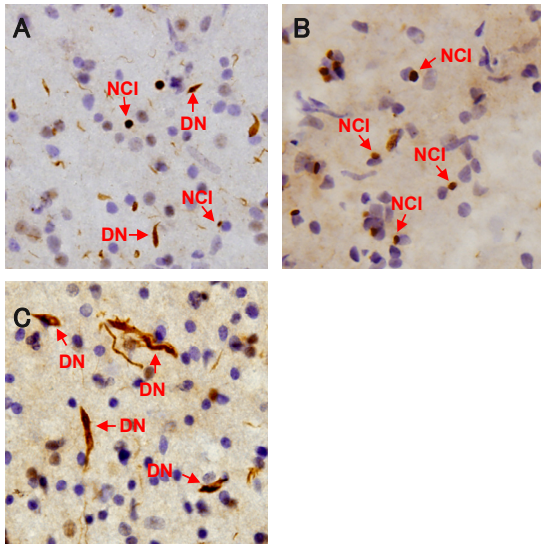


図2 FTLD-TDPの病理サブタイプ

- A. FTLD type A, 側頭葉皮質の短い変性神経突起 (dystrophic neuritis: DN) および神経細胞質内封入体 (neuronal cytoplasmic inclusions: NCIs),
 B. FTLD type B, 側頭葉皮質の NCIs,
 C. FTLD type C, 側頭葉皮質の長い DN.

2. 遺伝子変異と TDP-43

A. granulin (GRN) 遺伝子変異による frontotemporal dementia with ubiquitinated inclusions linked to chromosome 17 (FTDU-17)

FTDU-17 における GRN 遺伝子変異は、最初の exon を除くすべての exon とほとんどの intron に、病原性が不明なものも含めて 147 か所に一塩基置換、挿入、欠失などが同定されている。ほとんどの変異では、premature termination codon が発生して翻訳が途中で終了し、nonsense-mediated decay によって変異型 mRNA が分解されるため、PGRN 蛋白質の発現量が半減することが発症の原因と考えられている。

B. TARDBP 遺伝子変異と ALS, FTLD

TARDBP 遺伝子変異はこれまでに、79 ケ所の変異が報告されており、翻訳領域に 46 ケ所、非翻訳領域に 33 ケ所の報告がある。翻訳領域内の 46 ケ所の変異のうち 35 ケ所は exon 6 に集中している。TARDBP 遺伝子変異例の報告のほとんどは ALS であるが、FTLD との関係を示唆する報告も少数ある。TARDBP 遺伝子変異の効果について、Nonaka らは、変異を導入した TDP-43 の C 末端側断片を培養細胞に発現させると野生型の C 末端側断片に比して凝集体形成が増加することを報告した⁷⁾。以上から、少なくとも C 末端側断片においては、変異は凝集を促進する効果があると考えられる。

C. C9ORF72 遺伝子変異と ALS, FTLD

北米およびヨーロッパにおける CPORF72 変異の頻度の平均は、家族性 ALS の 37%、孤発性 ALS の 6%、家族性 FTD の 21%、孤発性 FTD の 6% とされる。すなわち、家族性 ALS の原因として最も頻度が高く、かつ家族性 FTD においても少なくとも GRN と同等の頻度であり、両疾患にとって極めて重要な遺伝子ということになる。臨床像は、FTD、ALS、あるいは両者の合併である。その他、記憶障害、精神病状態、錐体外路症状、小脳症状なども報告されており、その臨床像は、同一家系内においても多彩である。病理像は、TDP-43 の広汎な蓄積であるが、小脳顆粒細胞や海馬錐体細胞にユビキチン陽性 TDP-43 陰性の封入体を有する点が特徴であり、未知の蛋白質の関与も想定されている。変異による変性の機序としては、変異例では CPORF72 の転写が 50% 低下していることから loss of function や、伸長した GGGGCC リピートを含む転写産物が前頭葉や脊髄の神経細胞核内に集積していることから toxic gain of function の可能性を指摘する報告などがある。

おわりに

FTLD の臨床病理サブタイプの対応関係について図3にまとめた。今後、基礎研究および臨床研究の進歩により、蓄積蛋白に基づくバイオマーカー等が同定され、これらの対応関係がより明らかになるとともに診断法・治療法の開発が進むことが期待される。

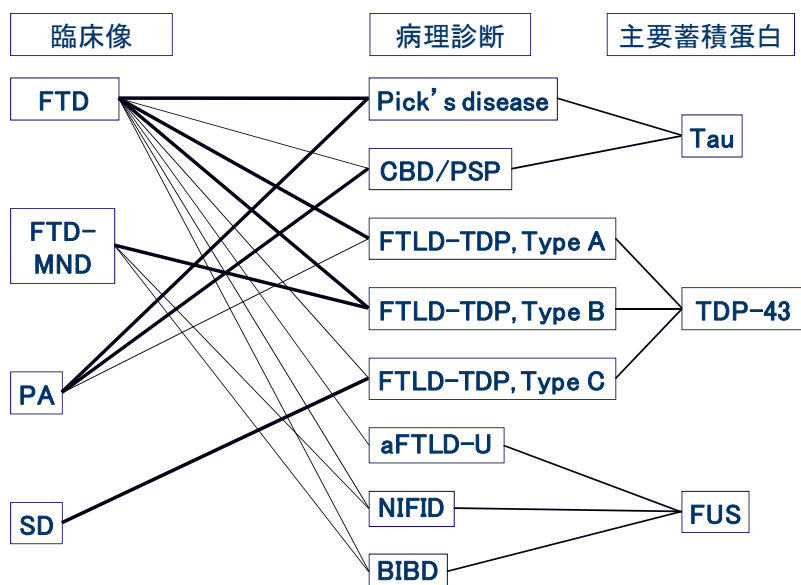


図3 FTLDの臨床像、病理診断、蓄積蛋白の対応

FTD frontotemporal dementia, MND motor neuron disease, PA progressive non-fluent aphasia, SD semantic dementia, CBD corticobasal degeneration, PSP progressive supranuclear palsy, FTLD frontotemporal lobar degeneration, aFTLD-U atypical FTLD with ubiquitinated inclusions, NIFID neuronal intermediate filament inclusion disease, BIBD basophilic inclusion body disease
 * 臨床像と病理診断との対応においては、線の太さが関連性の強さを表している。

文献

- 1) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK et al.: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science 2006, 314:130-133
- 2) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H et al.: TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Biochem Biophys Res Commun 2006, 351:602-611
- 3) DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF et al.: Expanded GGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. Neuron 2011, 72:245-256
- 4) Renton AE, Majounie E, Waite A et al.: A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. Neuron 2011, 72:257-268

- 5) Hasegawa M, Arai T, Nonaka T et al.: Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 2008, 64:60-70
- 6) Hasegawa M, Nonaka T, Tsuji H et al.: Molecular Dissection of TDP-43 Proteinopathies. J Mol Neurosci 2011, 45:480-485
- 7) Nonaka T, Kametani F, Arai T et al.: Truncation and pathogenic mutations facilitate the formation of intracellular aggregates of TDP-43. Hum Mol Genet 2009, 18:3353-3364
- 8) Mackenzie IR, Neumann M, Baborie A et al.: A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology. Acta Neuropathol 2011, 122:111-113

この論文は、平成24年6月9日(土)第19回九州老年期認知症研究会で発表された内容です。