

<教育講演 5>

前頭側頭葉変性症 (FTLD) の概念と分類 update

中野 今治

(臨床神経 2011;51:844-847)

Key words : 前頭側頭葉変性症, 認知症をとまなう ALS, 蓄積蛋白, DNA/RNA結合蛋白, TDP-43

はじめに

FTLD は変性部位 (topography) に基づく疾患群である。認知症をきたす三大変性疾患である Alzheimer 病, Lewy 小体型認知症, FTL D を例にとると, Alzheimer 病は tau タンパクと β タンパクの蓄積により, Lewy 小体型認知症は α -synuclein の蓄積により定義され, その診断・分類はこれらの蛋白が蓄積する部位は問わない。一方, FTL D の診断には前頭葉と側頭葉の変性が必要十分条件とされ, 蓄積物質の種類は問わない。したがって, Alzheimer 病や Lewy 小体型認知症であっても病変主座が前頭側頭葉に存在する症例は FTL D にも分類されることになる。

FTLD の概念の確立

百年以上前, Arnold Pick は前頭葉と側頭葉に限局した萎縮 (葉性萎縮) を背景として失語や行動異常など限局性進行性の高次脳機能障害を呈した一連の症例を報告した¹⁾。これらは FTL D の prototype というべきであるが, Pick は剖検脳の肉眼所見を記載したのみで, その組織所見には一切触れなかった。後に Alois Alzheimer が葉性萎縮例で Pick 嗜銀球と Pick 細胞を報告したが, これらは葉性萎縮を呈した症例の一部で観られたのみであった。後の研究者が Pick 嗜銀球と Pick 細胞の有無によらずに葉性萎縮例を Pick 病と呼んだために, その中には不均質な疾患がふくまれることになり, 後に疾病分類学 (nosology) 上の混乱をもたらした。

1987 年, Lund (Sweden) の Brun²⁾ は, 前頭葉型ないしは前頭側頭葉型認知症を呈した 26 剖検例の中から前頭葉皮質変性ないしは前頭側頭葉皮質変性を示した 20 例を抽出した。このうちの 16 例では, 前頭葉の萎縮は無いが有ってもごく軽度であり, さらに組織学的には前頭側頭葉皮質 1~3 層の神経細胞脱落, 軽いグリオシス, 小空胞をとまなう海綿状変化が観られるのみで, Pick 嗜銀球と Pick 細胞のいずれもみとめられず³⁾, また Alzheimer 病病変も無いことから, 彼はこのグループを非 Alzheimer 型前頭葉変性症 (frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type : FLD) と呼んだ。この病名には側頭葉はふくまれていないが, 実際は側頭葉病変も記載さ

れていることに注意されたい。

Brun²⁾ は Pick 病の病理学的定義を明確に記してはいないが, 彼の意識にあった定義は「肉眼的には限局性葉性萎縮と knife edge atrophy を呈し, 組織学的には Pick 嗜銀球と Pick 細胞が存在する疾患」であったことが推測される。

1994 年, Lund-Manchester group³⁾ が, 前頭・側頭葉萎縮による行動異常や性格変化を呈する臨床病像を前頭側頭葉型認知症 (frontotemporal dementia) の名称で報告した。その大脳病理は, ①前頭葉変性 (FLD) 型, ② Pick 型, ③運動ニューロン病 (MND) 型の 3 種の病変を示すとされた。FLD 型では脳病変は Brun の記載と同じだが, ubiquitin 封入体はみられないと記載されている。Pick 型は, 前頭葉と側頭葉両者の前方部の強い萎縮を有することが必要十分条件で, Pick 嗜銀球と Pick 細胞の有無は問わないとの考えであり, 後述するようにこれは過ちであった。また, MND 型では, FLD 型と同質の大脳皮質病変に加えて, 大脳皮質ニューロンの ubiquitin 陽性封入体, 下位運動ニューロン変性, 黒質変性がみられた。これは ALS with dementia (ALSD) の病理そのものである。運動ニューロン傷害が臨床的にも病理学的にも捉えられず, MND 型でみられる封入体が皮質ニューロンに見られる症例が, 運動ニューロン病型封入体認知症 (motor neuron disease-inclusion dementia : MNDID) なる名称で報告されたのは Lund-Manchester group の病理分類に基づいているのである。現在ではこれは ALS D の不全型と考えられている。

1996 年, Snowden らは, 臨床病名である前頭葉型認知症 (FTD) に替えて, 解剖診断名である前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTL D) を提唱した¹⁾。大脳皮質の組織病理所見は Lund-Manchester group の提唱した① FLD 型, ② Pick 型, ③ MND 型である。FTL D の主な症候群は, a) 性格・行動異常がめだつ前頭側頭葉型認知症 (behavioral variant frontotemporal dementia : bvFTD), b) 進行性非流暢性失語症 (progressive non-fluent aphasia : PNFA), c) 言葉と物品の語義 (意味) がわからなくなる語義 (意味) 性認知症 (semantic dementia : SD) である。①, ②, ③のうちいずれの病理型であっても, 病変の topography に応じた臨床像が出現する (Fig. 1)。また, 発病初期には a), b), c) のいずれかが症候がみられたとしても, 病期が進行して病変が他の領域におよべば他の症候が重畳してくることは当然予想さ

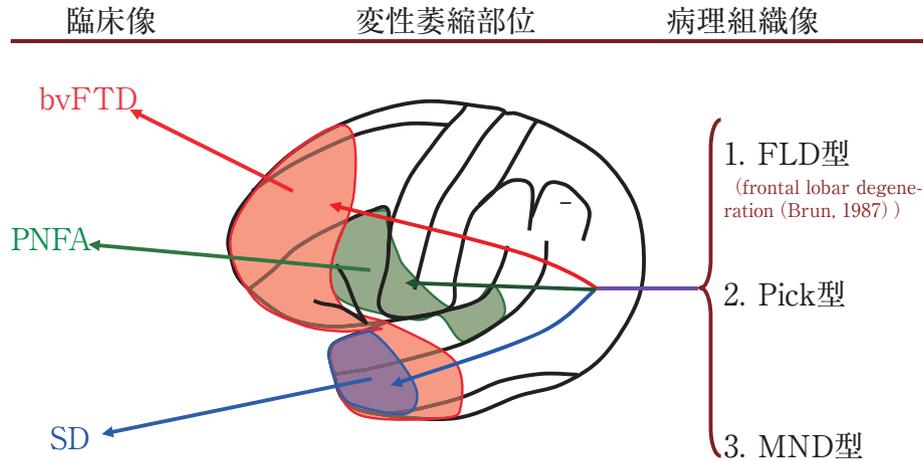


Fig. 1 前頭側頭葉変性症における病変の topography と症状の関連 (文献 1 に基づく). 症状は萎縮部位に依存し, 組織像には拠らない.

FTD : frontotemporal dementia, PNFA : progressive non-fluent aphasia, SD : semantic dementia

れる.

ALS with dementia

ALS の一部では前頭側頭葉型認知症を呈することが知られていた (ALSD). その神経病理は, ALS の病理と前頭側頭葉の変性であるが, 前頭側頭葉の明瞭な萎縮を呈する例からほとんど萎縮のみられない例まで幅広い肉眼像を示す. また, その非運動性大脳皮質の組織病理は明確な特徴を欠き, せいぜい前頭葉・側頭葉皮質表層部位の海綿状態と神経細胞脱落が報告される程度であり, しかも後者は明確でないばあいが多い. われわれは, 側頭葉極内側皮質の初期からの明らかな変性と海馬 CA1-支脚移行部の限局性変性を ALS の topographical な特徴として報告した⁴⁾.

ALS の下位運動ニューロンに ubiquitin 化された封入体が存在することが示されたのは 1988 年である. 細胞内で不要になった様々のタンパク質を分解する際, 不要タンパク質は ubiquitin が結合して標識され, proteasome 系で可溶性のペプチドにまで分解される. したがって, ubiquitin 抗体で同定される封入体が出現することはこの分解系が頓挫したことを示している. 1991~1992 年に Okamoto et al⁵⁾ が ALS の側頭葉と前頭葉の皮質ニューロンに ubiquitin 化された封入体を報告し, この知見が Lund-Manchester group の報告において FTLD の MND 型が設けられる基となった³⁾.

その当時, FLD 型にはまだ ubiquitin 封入体は同定されていなかった³⁾が, 1995 年以降, 運動ニューロンの症候や病変をともなわない FTLD でも大脳皮質ニューロンに ubiquitin 化のみを呈する封入体が相次いで報告されるようになった (FTLD-U). しかも, 最初の神経病理検索では ubiquitin 封入体陰性と報告された FTLD (たとえば dementia lacking distinctive histologic features : DLDH⁶⁾) でも再検索でこの封入体が見つかることがわかった.

ちなみに, Knopman⁶⁾ が報告した DLDH 例の多くが球症状を合併し, 舌下神経核の変性を呈している. 特筆すべきは, この DLDH の全例で海馬の支脚と CA1 に変性がみられていることである. しかし, 詳しい記載がないので, われわれが報告した CA1-支脚移行部の病変と同一か否かは判定できない.

その後の FTLD

FTLD は anatomy or topography に基づく疾患概念であることから, 多種の疾患がこの概念の中に包摂されることになる. Brun²⁾ は前頭側頭葉に強調される変性が生じれば, Alzheimer 病であれ, 進行性核上性麻痺であれ, 前頭側頭葉型認知症を呈することをすでに予測しており, これは後に証明された.

神経変性疾患における蛋白化学研究の進歩により, 多くの変性疾患ではそれぞれに特徴的な蛋白から成る封入体が形成されることが判明した. パーキンソン病と多系統萎縮症では α -synuclein, 進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症では タウ蛋白, ハンチントン病とポリグルタミン病ではポリグルタミンが蓄積し, それぞれ synucleinopathy, tauopathy, polyglutamine disease と呼ばれる.

前述したように, FTLD-U では大脳皮質ニューロンに, ALS では運動ニューロンと大脳皮質ニューロンに ubiquitin 化した封入体が出現する. FTLD-U の大多数例の封入体の構成蛋白は DNA/RNA 結合蛋白である TDP-43 であることが 2006 年に判明⁷⁾し, TDP-43 proteinopathy と呼ばれるようになった. 2008 年にはその遺伝子変異が家族性 ALS と少数の孤発性 ALS でみだされた. 2009 年には家族性 ALS (ALS6) でやはり DNA/RNA 結合蛋白である FUS (/TLS) の遺伝子変異が同定され, TDP-43 と合わせて DNA/RNA 代謝が一躍注目されるようになった. ALS6 の下位運動ニューロンには FUS 抗体陽性の封入体が見つめられ, さら

に, FTLD-Uの一部(atypical FTLD-U : aFTLD-U, neuronal intermediate filament inclusion disease : NIFID, basophilic inclusion body disease : BIBD) では ubiquitin 化封入体の構成蛋白が FUS であることが判明して FTLD-FUS と呼ばれるようになった。

一方, PSP と CBD はその発見当初は臨床像と病理像がほぼ対応すると考えられた。言いかえれば臨床像から病理像が推定できると考えられていたが, 非定型的臨床像を示す症例が少なくないことがわかり, 臨床的には PSP 症候群, 大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome : CBS) と呼ばれるようになった⁸⁾。そして, この両者をふくめて多くの tauopathy が FTLD を呈することが判明した。

これまで FTLD の分類は混沌としていたが, 蓄積している

Table 1 蓄積蛋白に基づく FTLD 分類. (文献9 改変)

Major molecular class	Subtypes	Genes
FTLD-tau	PiD, CBD, PSP, AGD et al.	<i>MAPT</i>
FTLD-TDP	Types A-D Unclassifiable	<i>PGRN</i> <i>VCP</i> <i>C9ORF72</i> (<i>TARDBP</i>)
FTLD-UPS	FTD-3	<i>CHMP2B</i>
FTLD-FUS	aFTLD-U NIFID BIBD	(<i>FUS</i>)
FTLD-ni		

aFTLD-U : atypical, FTLD-U, AGD : argyrophilic grain disease, BIBD : basophilic inclusion body disease, FTD-3 : FTD linked to chr 3, IF : intermediate filament, ni : no inclusions, NIFID : neuronal intermediate filament inclusion disease, UPS : ubiquitin proteasome system

Modified from Mackenzie IRA, et al. Acta Neuroph 2010

タンパク質にしたがって FTLD を分類しようとの機運が高まり, そのような分類が提唱された⁹⁾(Table 1). FTLD のうちで主要なグループは FTLD-tau と FTLD-TDP であり, その次に多いのが FTLD-FUS である。それぞれの病理像を呈する遺伝子異常も複数みつかった。MAPT 遺伝子変異では tauopathy が生じる。TDP-43 遺伝子異常で ALS と ALSD で TDP-43 proteinopathy が生じるが PGRN, VCP 遺伝子異常でも TDP-43 proteinopathy がみとめられる。しかし, FUS 遺伝子変異で FTLD-FUS が生じるとの報告はまだなされていない。

一方, FTLD-TDP は組織学的に4つのタイプに分類される。これまで Mackenzie と Sampathu の分類の2通りがあり, 混乱のもととなっていたが, 今年に入って両者が統一された^{10)~12)}(Table 2)。この表では, 前頭側頭型認知症 (FTD) をともなう運動ニューロン疾患 (ALSD と思われる) は type B として記載されている。一方, FTLD-MND という術語が明確な定義なしに使用されており, これは組織学的には type C に属していて ALSD とはことなる疾患との考えが有る。これについては今後の検証が必要と思われる。なお, 表中の MND with FTD の FTD が bvFTD を指しているのか, あるいはより広い概念としてもちいられているのかの説明はない。

終わりに

Pick 病の nosology は長年混乱していたが, 近年の蛋白化学に基づく分子病理により明確にされた。Pick 嗜銀球と Pick 細胞を有する症例 (Pick 病) は tauopathy であり, それ以外の症例は非 tauopathy (おそらく大多数は TDP-43 proteinopathy) として截然と区別される。振り返れば Lund-Manchester group²⁾はまったく背景のことなる疾患を一括り

Table 2 FTLD-TDP タイプの統一分類 (文献 10, 11, 12 に基づく)。

統一分類	Mackenzie 分類	Sampathu 分類	皮質病理	表現型	遺伝子異常
Type A	Type 1	Type 3	NCI 多数 short DN 多数 第2層優位	bvFTD PNFA	GRN mutations
Type B	Type 3	Type 2	NCI 中等数 DN 少数 全層	bvFTD MND with FTD	C9ORF72
Type C	Type 2	Type 1	long DN 多数 NCI 少数 第2層優位	SD bvFTD	
Type D	Type 4	Type 4	short DN 多数 レンズ型 NII 多数 NCI 少数 全層	Familial IBMPFD	VCP mutation

bvFTD : behavioral variant frontotemporal dementia, DN : dystrophic neurites, IBMPFD : inclusion body myopathy associated with Paget's disease of bone and/or frontotemporal dementia, MND : motor neuron disease, NCI : neuronal cytoplasmic inclusion, NII : neuronal intranuclear inclusion, PLS : primary lateral sclerosis, PNFA : progressive non-fluent aphasia, SD : semantic dementia

にして Pick 型と称したことになる。

FTLD の大多数は蓄積蛋白に基づいて FTLT-tau, FTLT-TDP, FTLT-FUS と大分類されるようになった。さらに封入体の本体が未解明の FTLT-U に於てその蛋白 X が解明されれば FTLT-X として追加されるであろう。この分類が流布するか否かは、これらの蓄積蛋白と疾患病態との関わり程度に拠ると思われる。

文 献

- 1) Snowden JS, Neary D, Mann DMA. Fronto-temporal lobar degeneration: fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. NY: Churchill Livingstone; 1996.
- 2) Brun A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. Arch Gerontol Geriatr 1987;6: 193-208.
- 3) The Lund and Manchester groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:416-418.
- 4) Nakano I, Iwatsubo T, Hashizume Y, et al. Amyotrophic lateral sclerosis with dementia. Lesions in the apical cortex and some deeper structures of the temporal lobe. Neuropathology 1992;12:69-77.
- 5) Okamoto K, Murakami N, Kusaka H, et al. Ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extramotor cortices of presenile dementia patients with motor neuron disease. J Neurol 1992;239:426-430.
- 6) Knopman DS, Mastri AR, Frey WH II, et al. Dementia lacking distinctive histologic features: A common non-Alzheimer degenerative dementia. Neurology 1990;40: 251-256.
- 7) 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.
- 8) Boeve BF. Links between frontotemporal lobar degeneration, corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy, and amyotrophic lateral sclerosis. Alzheimer Dis Assoc Disord 2007;21:S31-38.
- 9) Mackenzie IRA, Neumann M, Baborie A, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. Acta Neuropathol 2010;119:1-4.
- 10) Mackenzie IRA, Neumann M, Baborie A, et al. A harmonized classification system for FTLT-TDP pathology. Acta Neuropathol 2011;122:111-113.
- 11) DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in non-coding region of C9ORF72 causes chromosome 9P-linked FTD and ALS. 2011;72:245-256.
- 12) 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.

Abstract

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) concept and classification update

Imaharu Nakano, M.D.

Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University

FTLD is a neuroanatomical disease concept defined only by the presence of degeneration of the frontal and temporal lobes regardless of the underlying histopathological features, and therefore inevitably includes heterogeneous diseases that affect those cerebral regions. The ambiguous idea of Pick disease, the prototype of FTLT, constantly caused great nosological confusion as to FTLT. Progress in molecular neuropathology aimed at clarification of the protein constituents of the inclusion bodies seen in conditions causing FTLT, however, has resolved this problem by providing FTLT with a new concise nomenclature and classification based on the inclusion body proteins. The substances in inclusions in FTLT with ubiquitin-only inclusions (FTLT-U) have been discovered one after another; TDP-43 was the first, being found in inclusions in ALS and ALS with dementia (ALSD) too, and soon FUS/TLS was identified in some TDP-43-negative FTLT-U groups. Thus, FTLT has been divided into three main subgroups; 1) FTLT-tau, which includes Pick disease, PSP, CBD, etc., 2) FTLT-TDP, which is further divided to types A-D, ALSD belonging to type B, and 3) FTLT-FUS, which includes aFTLT-U, NIFID, and BIBD. Further deciphering of yet-unidentified proteins of some FTLT-U subsets will add more subclasses.

(Clin Neurol 2011;51:844-847)

Key words: frontotemporal lobar degeneration, ALS with dementia, aggregated protein, DNA/RNA binding protein, TDP-43