

＜シンポジウム 19—5＞認知症研究の新しい視点

TDP-43 プロテノパチーとしての FTL D/ALS

石原 智彦¹⁾²⁾ 有泉 優子¹⁾²⁾ 志賀 篤²⁾ 横関 明男¹⁾ 佐藤 達哉¹⁾
豊島 靖子³⁾ 柿田 明美³⁾ 高橋 均³⁾ 西澤 正豊¹⁾ 小野寺 理²⁾

(臨床神経 2010;50:1022-1024)

Key words : TDP-43, 前頭側頭葉変性症, 筋萎縮性側索硬化症, 運動ニューロン病をともなう前頭側頭葉変性症, TDP-43プロテノパチー

はじめに

前頭側頭葉変性症 (Frontotemporal lobar degeneration : FTL D) と筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis : ALS) の合併はしばしば経験される。5~10% の ALS 症例で FTL D 症状をきたし、また FTL D 症例の 10~30% は ALS 類似の運動神経症状を呈する。この臨床的重複は以前より注目され、FTL D/Motor neuron disease (FTL D/MND)、ALS-D (ALS with dementia)、湯浅・三山型 ALS といった呼称がされてきた。しかし FTL D/MND が独立した疾患なのか、それとも FTL D ないし ALS の進行期の状態であるのかは明確でない。

2006 年に、新井ら、Neumann らは、ユビキチン陽性封入体をともなう FTL D (FTL D-U) と ALS の共通の神経細胞内封入体構成蛋白として TAR domain binding Protein 43kDa (TDP-43) 蛋白を同定した¹⁾²⁾。神経変性疾患における封入体構成蛋白の同定は、その病態機序の解明に重要な意味を持つ。FTL D, ALS, FTL D/MND は TDP-43 プロテノパチーという概念で包括され、臨床的、病理学的にも連続性を有する疾患群として認識されつつある。

一方で TDP-43 陽性封入体は FTL D, ALS, FTL D/MND に特異的ではなく、ことなる臨床症状や原因遺伝子を有する疾患でもみとめられる。Alzheimer 病や Lewy 小体型認知症、Huntington 病のほか、*progranulin* (*PGRN*) 変異を有する FTL D, *DCTN1* 変異により発症する Perry 症候群など多くの疾患で TDP-43 陽性封入体が報告されている。これらの事実は、TDP-43 蓄積は神経変性により 2 次的にひきおこされることを示す³⁾。

TDP-43 プロテノパチーとしての ALS

ALS の多くは孤発性であるが (Sporadic ALS : SALS), 5~10% の症例は家族歴を持つ (Familial ALS : FALS)。SALS

は残存運動神経内の Bunina 小体と TDP-43 陽性封入体を病理学的特徴とする。また 19p13, 9p21 が疾患感受性遺伝子座として報告されている⁴⁾。FALS の中では *SOD1* の変異によっておこる ALS1 がもっとも高頻度である。しかし、ALS1 は、病理学的に Bunina 小体や TDP-43 陽性封入体を呈さず、SALS とはことなる病態生理を持つと考えられる⁵⁾。当施設では Bunina 小体と TDP-43 陽性封入体を有する、つまり SALS と同様の病理所見を持つ FALS 家系の検討をおこない、同家系において *TDP-43* ミスセンス変異 (Q343R 変異) を同定、報告した⁶⁾。現在までに 30 種類以上の *TDP-43* 変異をともなう家族性・孤発性 ALS が報告されている。このことから、われわれは、TDP-43 は SALS や SALS と同様の病理所見を示す FALS の病態機序に対して一義的に関与していると考えている³⁾。

TDP-43 プロテノパチーとしての FTL D

FTL D は封入体構成成分から FTL D-Tau, FTL D-TDP, FTL D-FUS (Fused in Sarcoma) に分類される。FTL D-TDP は FTL D の 40% を占め、TDP-43 陽性封入体の形態と分布よりさらに 4 タイプに分類される⁷⁾。FTL D が病理学的にヘテロな疾患群である点に注意が必要である。FTL D-TDP の原因遺伝子としては *PGRN*, *VCP* 遺伝子変異が知られており、欧米では *PGRN* 変異は家族性 FTL D の 30% でみられる。また 7p21 が FTL D-TDP 関連遺伝子座として近年報告されている⁸⁾。一方、*TDP-43* 変異をともなう FTL D の報告は数例にとどまり、剖検例はない³⁾。他の遺伝子異常で TDP-43 の蓄積をみとめること、*TDP-43* 遺伝子異常でひきおこされる明らかな FTL D の報告が少ないこと、これらの事実は、FTL D では TDP-43 の果たす役割は 2 次的であることを示唆する。*PGRN* 変異、*VCP* 変異は、それぞれ特有の形態、分布を有する TDP-43 封入体を形成する。*PGRN*, *VCP* 変異が TDP-43 の蓄積に直接的に影響を与えるのか、あるいは神経細胞機能障害、変性の結果として TDP-43 蓄積を生じているのかは、現時点では

¹⁾新潟大学脳研究所神経内科 (〒951-8585 新潟市中央区旭町通 1 番町 757)

²⁾同 生命科学リソース研究センター

³⁾同 病態神経科学部門

(受付日 : 2010 年 5 月 22 日)

明確でない。

TDP-43 プロテインパチーとしての FTLD/MND

FTLD/MND も TDP-43 プロテインパチーであり、ALS 同様に細胞質内の TDP-43 の蓄積をとまなう。西平らは、認知症合併例をふくむ ALS 病理所見のクラスター解析をおこなう、TDP-43 陽性封入体が運動神経に局限する Type1 と、前頭側頭葉をふくむより広範な領域に分布する Type2 とにわかれることを報告した。認知症合併例は全例が Type2 であった。人工呼吸器を使用した長期経過 ALS もこの 2 群に分離された⁹⁾。この事実は、SALS の中に、運動神経に局限する形と、FTLD/MND があり、これらは初期より分離される疾患であり、進行例で移行するものではない可能性を示す。

FTLD/MND の疾患感受性遺伝子座として 9p13-21 が報告されている。病理所見では前頭側頭葉、運動神経に広範な TDP-43 陽性封入体を見とめる。複数の文献報告をまとめると、臨床病型として 76 例中の 34 例が ALS、20 例は FTLD/MND、22 例が FTLD 症状を呈した¹⁰⁾。同変異は広範な TDP-43 陽性病変を有するにもかかわらず、複数の臨床病型をとりうる事に注意する必要がある。FTLD/MND をきたした TDP-43 変異の報告は G295S 変異一例のみであり、その病理所見は不明である。

以上のことからわれわれは FTLD/MND は ALS、FTLD とは独立した疾患であると考え、TDP-43 が FTLD/MND に一義的な役割を果たすかは明らかでない。

まとめ

FTLD、ALS と FTLD/MND は TDP-43 プロテインパチーとしての病理学的共通性を有する、FTLD および ALS が FTLD/MND に進行する事はないが、FTLD/MND はいずれの病型もとりうることを考える。9p13-21 に存在する FTLD/MND 原因遺伝子の同定がこのメカニズムの解明に寄与すると期待される。

文 献

1) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al. TDP-43 is a com-

ponent of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;351:602-611.

- 2) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006;314:130-133.
- 3) Ishihara T, Yokoseki A, Nishizawa M, et al. [The implications of TDP-43 mutations in pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis]. *Brain Nerve* 2009;61:1301-1307.
- 4) van Es MA, Veldink JH, Saris CG, et al. Genome-wide association study identifies 19p13.3 (UNC13A) and 9p21.2 as susceptibility loci for sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2009;41:1083-1087.
- 5) Tan CF, Eguchi H, Tagawa A, et al. TDP-43 immunoreactivity in neuronal inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis with or without SOD1 gene mutation. *Acta Neuropathol* 2007;113:535-542.
- 6) Yokoseki A, Shiga A, Tan CF, et al. TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2008;63:538-542.
- 7) Sampathu DM, Neumann M, Kwong LK, et al. Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 2006;169:1343-1352.
- 8) Van Deerlin VM, Sleiman PM, Martinez-Lage M, et al. Common variants at 7p21 are associated with frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions. *Nat Genet* 2010;42:234-239.
- 9) Nishihira Y, Tan CF, Onodera O, et al. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis: two pathological patterns shown by analysis of distribution of TDP-43-immunoreactive neuronal and glial cytoplasmic inclusions. *Acta Neuropathol* 2008;116:169-182.
- 10) Le Ber I, Camuzat A, Berger E, et al. Chromosome 9p-linked families with frontotemporal dementia associated with motor neuron disease. *Neurology* 2009;72:1669-1676.

Abstract**FTLD/ALS as TDP-43 proteinopathies**

Tomohiko Ishihara, M.D.^{1,2)}, Yuko Ariizumi, M.D.^{1,2)}, Atsushi Shiga, M.D.²⁾, Akio Yokoseki, M.D.¹⁾,
Tatsuya Sato, M.D.¹⁾, Yasuko Toyoshima, M.D.³⁾, Akiyoshi Kakita, M.D.³⁾, Hitoshi Takahashi, M.D.³⁾,
Masatoyo Nishizawa, M.D.¹⁾ and Osamu Onodera, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

²⁾Department of Molecular Neuroscience, Center for Bioresource-based Researches,
Brain Research Institute, Niigata University

³⁾Department of Pathology, Center for Bioresource-based Researches, Brain Research Institute, Niigata University

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) often coexist in the same patients: FTLD/MND. However, it is unclear whether FTLD/MND can be distinguished from ALS or FTLD. TAR DNA binding protein 43 kDa (TDP-43) has been identified as the major component of the ubiquitin-positive inclusion bodies in ALS, FTLD, and FTLD/MND. On the basis of this finding, a new concept of neurodegenerative disorders, namely TDP-43 proteinopathy, has been proposed for these disorders. In ALS, more than 30 mutations of the *TDP-43* gene have been identified. The clinical features and neuropathological findings of ALS with TDP-43 mutation are identical to those of sporadic ALS. Therefore, TDP-43 plays a primary role in the pathogenesis of ALS. In contrast, only few patients with FTLD phenotype have *TDP-43* mutations. Therefore, we have speculated that TDP-43 does not play a primary role in the pathogenesis of FTLD. The analysis of distribution of TDP-43 inclusion bodies in ALS patients revealed that ALS has two subtypes: (1) limited in the motor neuron system and (2) extended into the frontotemporal lobe. Additionally, causative genes of familial FTLD/MND have not been mapped to *TDP-43*. These results suggest that FTLD/MND is a disease distinct from FTLD and ALS.

(Clin Neurol 2010;50:1022-1024)

Key words: TDP-43, FTLD, ALS, FTLD/MND, TDP-43 proteinopathy
