

＜シンポジウム (3)―2―1＞FTLDの基礎と臨床

FTLD—概念の変遷および蓄積蛋白に基づく分類について—

中野 今治

(臨床神経 2012;52:1218-1220)

Key words : 前頭側頭葉変性症, 前頭側頭型認知症, 葉性萎縮, 蓄積蛋白, 認知症をともなうALS

はじめに

ある病的状態を疾患としてまとめる要素は単一ではない。Alzheimer 病や Lewy 小体型認知症が蓄積物質による疾患概念であるのに対して、前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTL) は変性部位 (topography) に基づく疾患群であり、蓄積物質の種類は問わない。したがって、種々のことなる疾患単位を包含することになる。

FTLD 概念の確立

一世紀以上前、Arnold Pick は主に前頭葉と側頭葉に限局した萎縮 (葉性萎縮) を背景として高次脳機能障害を呈する一連の剖検症例を報告した<sup>1)</sup>。これらは FTL の prototype であるが、Pick はその組織所見には触れなかった。後に Alois Alzheimer が Pick 嗜銀球と Pick 細胞を報告したが、Onari & Spatz<sup>2)</sup> 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 (PiD) と呼んだために、後に疾病分類学 (nomenclature) 上の混乱が生じた。FTLD の歴史は PiD を定義する歴史、あるいは PiD を分離する歴史といえる。

1987 年、Lund (Sweden) の Brun<sup>3)</sup> は、前頭側頭葉型認知症を呈した剖検症例の中から前頭葉変性ないしは前頭側頭葉変性を示した 20 例を抽出し、16 例で前頭葉の軽い萎縮、前頭側頭葉皮質浅 1~3 層の神経細胞脱落、軽いグリオシス、海綿状変化をみいだした。Pick 嗜銀球と Pick 細胞のいずれもみとめられなかった<sup>3)</sup>。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。Brun<sup>3)</sup> の意識にあった PiD 意識の定義は「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 group<sup>4)</sup> 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 : FTD) 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 に分類された。① FLD 型では ubiquitin 封入体はみられないと記載されている。② Pick 型

では、Pick 嗜銀球と Pick 細胞の有無は問うていない。また、③ MND 型では、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。

1996 年、Snowden らは、臨床病名である FTD に替えて、解剖診断名である FTL を提唱した<sup>1)</sup>。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。FTLD の症候群の主なものとして、a) behavioral variant frontotemporal dementia : bvFTD、b) progressive non-fluent aphasia : PNFA、c) 語義 (意味) 性認知症 (semantic dementia : SD) が挙げられる。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)。

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)。1988 年、ALS の下位運動ニューロンに ubiquitin 化された封入体がみいだされ、1991~1992 年に Okamoto et al<sup>5)</sup> が ALS の側頭葉と前頭葉の皮質ニューロンで同様の封入体を報告した。Okamoto et al の報告に基づいて

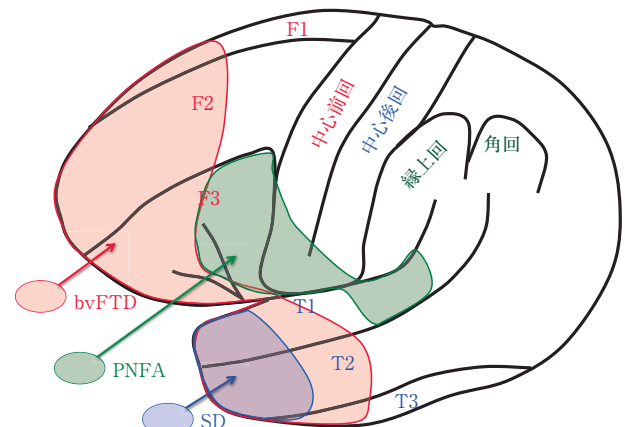


Fig. 1 FTL の変性部位と FTD の臨床亜型。

bvFTD : behavioral variant frontotemporal dementia, PNFA : progressive non-fluent aphasia, SD : semantic dementia

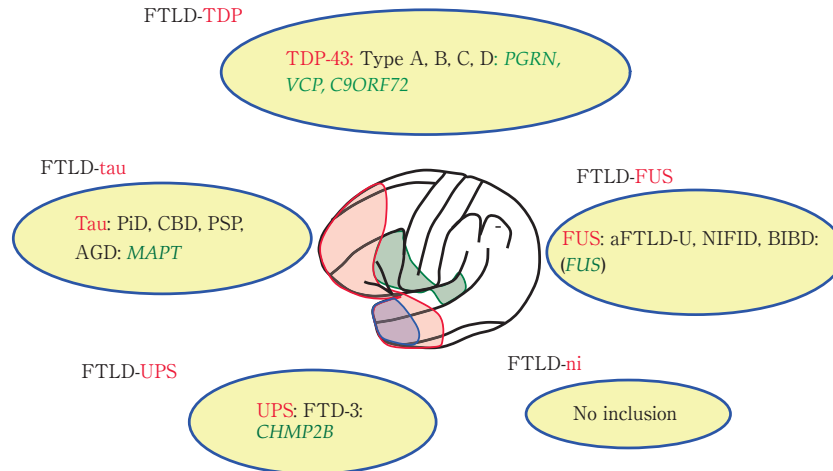


Fig. 2 蓄積タンパクによる FTLD 分類と：遺伝子変異 (Modified from Mackenzie IRA, et al. Acta Neuropath 2011).

ALS with dementia の脳病変は FTLD-TDP の type B を呈すると言われる。

aFTLD : atypical FTLD, BIBD : basophilic inclusion body disease, FTD-3 : Frontotemporal dementia linked to chromosome 3, NIFID : neuronal intermediate filament inclusion disease, PiD : Pick's disease, *Italic* : 遺伝子。

FTLD の MND 型が設けられたのである<sup>4)</sup>。その当時に FLD 型には ubiquitin 封入体は未同定であった<sup>4)</sup>が、1995 年以降、運動ニューロン病像をともなわない FTLD でも大脳皮質ニューロンに ubiquitin 化した封入体が相次いで報告された (FTLD-U)。

### FTLD の新分類

FTLD は topography に基づく疾患概念であるから、種々の疾患が包摂されることになる。Brun<sup>3)</sup>は Alzheimer 病でも進行性核上性麻痺でも、前頭側頭葉に強調される変性が生じれば、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。

分子病理学の進歩により、大多数の変性疾患は固有の蛋白から成る封入体をふくむことが判明した。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。これらの封入体の構成蛋白が DNA/RNA 結合蛋白である TDP-43 であることが 2006 年に判明<sup>9)</sup>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 でみいだされた。2009 年には家族性 ALS (ALS6) でやはり TDP-43 と同じく DNA/RNA 結合蛋白である FUS 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<sup>7)</sup>。ALS6 の下位運動ニューロンには FUS 抗体陽性の封入体がみとめられ、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、Pick 嗜銀球は  $\tau$ タンパクをふくむことが早くに示された。同じくタウオパチーである PSP と CBD も FTLD を呈することがわかり、多くの tauopathy が FTLD を呈することが判明した。

このような状況を踏まえて、蓄積しているタンパク質にしたがった FTLD の分類が提唱された<sup>8)</sup>。主要グループは FTLD-tau と FTLD-TDP であり、ついで多いのが FTLD-FUS である。MAPT 遺伝子変異では FTLD-tau が生じる。PGRN, VCP, TARDBP (TDP-43 遺伝子) および C9ORF72 の変異で FTLD-TDP が生じる<sup>9)</sup>。しかし、FUS 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 通りがあったが、2011 年に両者が統一された<sup>10)</sup>。これでは、前頭側頭型認知症 (FTD) をともなう運動ニューロン疾患 (おそらく ALSD とと思われる) は type B である。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が、今後の検証が必要である。

### 終わりに

PiD の nosology は長年混乱していたが、近年の蛋白科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 (PiD) 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。Lund-Manchester group<sup>4)</sup>はまったく背景のことなる疾患を Pick 型として一括してしまったこと

になる。

FTLDの大多数は蓄積蛋白に基づいてFTLD-tau, FTLD-TDP, FTLD-FUSと大分類されるようになった。さらに未解明の封入体の本体Xが同定されれば, FTLD-Xとして追加されるであろう。この分類法の真価は, これらの蓄積蛋白が病態とどの程度かかわっているかに掛かっていると思われる。

※本論文に関連し, 開示すべきCOI状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Snowden JS, Neary D, Mann DM. Fronto-temporal lobar degeneration: fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. NY: Churchill Livingstone; 1996.
- 2) Onari K, Spatz H. Anatomische Beitrage zur Lehre von der Pickschen umschriebenen Grosshirnrinden-Atrophie ("Picksche Krankheit"). Z Ges Neurol Psychiatr 1926;101: 470-511.
- 3) Brun A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. Arch Gerontol Geriatr 1987;6: 193-208.
- 4) The Lund and Manchester groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:416-418.
- 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) 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.
- 7) Vance C, Rogelj B, Hortobany T, et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. Science 2009;323:1208-1211.
- 8) Mackenzie IR, Neumann M, Baborie A, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. Acta Neuropathol 2010;119:1-4.
- 9) 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.
- 10) Mackenzie IR, Neumann M, Baborie A, et al. A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology. Acta Neuropathol 2011;122:111-113.

## Abstract

### Frontotemporal lobar degeneration (FTLD)—changes of its concept and classification based on aggregated proteins

Imaharu Nakano, M.D.

Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University School of Medicine

FTLD is a purely anatomically defined concept, being unrelated to the underlying cellular pathology; the sine qua non is only the presence of main lesions in the frontal and temporal lobes. FTLD, therefore, is destined to include various maladies that involve the two areas. Cases reported by Arnold Pick, "Pick's disease", are a prototype of FTLD. Because of lack of histopathological description of the brains in his reports, however, the nomenclature brought about a great confusion in its nosology; the history of establishing the concept of FTLD was that of how to separate genuine Pick's disease. After a long chaos, the present molecular neuropathology has ultimately resolved this problem by clarifying protein constituents of neuronal and glial aggregates in FTLD. TDP-43 was first found in ALS and ALS with dementia (ALSD), and soon FUS/TLS was detected in some TDP-43-negative FTLD-U groups. At the present time, FTLD consists of three main subgroups; 1) FTLD-tau, which includes Pick disease, PSP, CBD, etc., 2) FTLD-TDP, which is subdivided into types A-D, with ALSD belonging to type B, and 3) FTLD-FUS, the members of which are aFTLD-U, NIFID, and BIBD. Further discovery of yet-undetected proteins of some FTLD-U subsets will add more subclasses.

(Clin Neurol 2012;52:1218-1220)

**Key words:** frontotemporal lobar degeneration, frontotemporal dementia, lobar atrophy, aggregated protein, ALS with dementia