

<シンポジウム 9—1>前頭側頭型認知症 (FTD) をめぐる基礎と臨床の最前線

## 遺伝子変異と FTD : Progranulin 遺伝子をふくめて

新井 哲明<sup>1)</sup> 長谷川成人<sup>2)</sup> 西原 真杉<sup>3)</sup> 野中 隆<sup>2)</sup> 亀谷富由樹<sup>2)</sup>  
 吉田 眞理<sup>4)</sup> 橋詰 良夫<sup>4)</sup> Thomas Beach<sup>5)</sup> 森田 光哉<sup>6)</sup> 中野 今治<sup>6)</sup>  
 織田 辰郎<sup>7)</sup> 土谷 邦秋<sup>8)</sup> 秋山 治彦<sup>1)</sup>

(臨床神経, 48 : 990—993, 2008)

Key words : 封入体, リン酸化, 断片, 神経変性, 認知症

家族性前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD) の原因遺伝子として, これまでタウ (MAPT), valosin-containing protein (VCP), charged multivesicular body protein 2B (CHMP2B), progranulin (PGRN) などが同定されている。これらの中では, MAPT と PGRN の変異例の頻度が高いとされる。MAPT 遺伝子の変異による FTD (FTDP-17) では, 神経細胞およびグリア細胞内にタウが蓄積する。一方, PGRN および VCP 遺伝子変異による FTD では, タウ陰性ユビキチン陽性の神経細胞内封入体 (neuronal cytoplasmic inclusions : NCI) が出現することが知られており, frontotemporal lobar degeneration with ubiquitinated inclusions (FTLD-U) と呼ばれていたが, 2006 年不均一核内リボ核酸蛋白 (hnRNP) の一種である TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) が封入体の主要構成成分であることが同定された<sup>1)2)</sup>。TDP-43 の細胞内蓄積は孤発性 FTLD-U や筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) にもみだされ, これらの疾患を TDP-43 proteinopathy と総称することが提唱された。そして 2008 年, 家族性および孤発性 ALS において TDP-43 遺伝子の変異が相次いで発見され<sup>3)~5)</sup>, TDP-43 の異常と神経変性の直接的な関係が証明された。

PGRN は成長因子の一種であり, 細胞増殖, 腫瘍形成, 創傷治癒, 発達, 炎症など多くのプロセスに関与する。脳では, 皮質表層の神経細胞, 海馬の錐体細胞および顆粒細胞, 小脳のプルキンエ細胞における発現が報告されている。神経系における機能はまだ不明の点が多いが, 性行動や神経新生への関与が最近明らかにされた<sup>6)</sup>。PGRN 遺伝子の変異は, すべてのエクソンといくつかのイントロンの計 63 カ所に同定されている。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。PGRN 蛋白は 593 アミ

ノ酸で構成される糖蛋白であり, 12 個のシステイン残基からなるモチーフの 7 回半のくりかえし構造と 17 アミノ酸からなるシグナルペプチドをもつ (Fig. 1-A, Gass ら<sup>7)</sup> の図より改変)。

VCP は, AAA 蛋白質ファミリーに属し, 小体関連分解, 転写因子の活性化, アポトーシスなどの多彩な細胞機能に関与している。常染色体優性遺伝性疾患である骨パジェット病と前頭側頭型認知症をとまう遺伝性封入体筋炎 (inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia : IBMPFD) において, VCP 遺伝子の変異が同定されている。変異は, 20 家系以上から 9 カ所が同定されており, その多くは VCP のアミノ末端側 (N ドメイン) に集中している (Fig. 1-B, Guinto ら<sup>8)</sup> の図より改変)。VCP は, この N ドメインを介してユビキチンや種々のアダプター蛋白と結合することから, 変異によるこれらの結合の障害が病態に関与すると推測されており, とくにユビキチン化蛋白の結合障害によるユビキチン-プロテアソーム系蛋白分解の障害が想定されている。

TDP-43 遺伝子変異のほとんどは, Exon 6 の glycine-rich ドメインをふくむ C 末側領域に集中している (Fig. 1-C, Kabashi ら<sup>5)</sup> の図より改変)。変異の効果については, スプライシング調節機能の喪失や TDP-43 のリン酸化および断片化の促進などが推察されているが, 未だ不明な点が多い。PGRN, VCP, TDP-43 遺伝子の変異から TDP-43 の蓄積にいたる経路を明らかにすることが, TDP-43 proteinopathy の病態解明につながると考えられ, 今後の重要な課題である。

ところで, 家族性および孤発性 FTLD-U の病理像は一様ではなく, 大脳皮質における TDP-43 陽性構造の出現パターンによって 4 型に分類されている。すなわち, 変性神経突起主体の 1 型, NCI 主体の 2 型, 両者が混在する 3 型, 神経細胞核

<sup>1)</sup> 東京都精神医学総合研究所老年期精神疾患研究チーム [〒156-8585 東京都世田谷区上北沢 2 丁目 1—8]

<sup>2)</sup> 同 分子神経生物学研究チーム

<sup>3)</sup> 東京大学大学院農学生命科学研究科・獣医生理学教室

<sup>4)</sup> 愛知医科大学加齢医学研究所

<sup>5)</sup> Sun Health Research Institute

<sup>6)</sup> 自治医科大学神経内科

<sup>7)</sup> 下総精神医療センター

<sup>8)</sup> 都立松沢病院検査科

(受付日 : 2008 年 5 月 17 日)

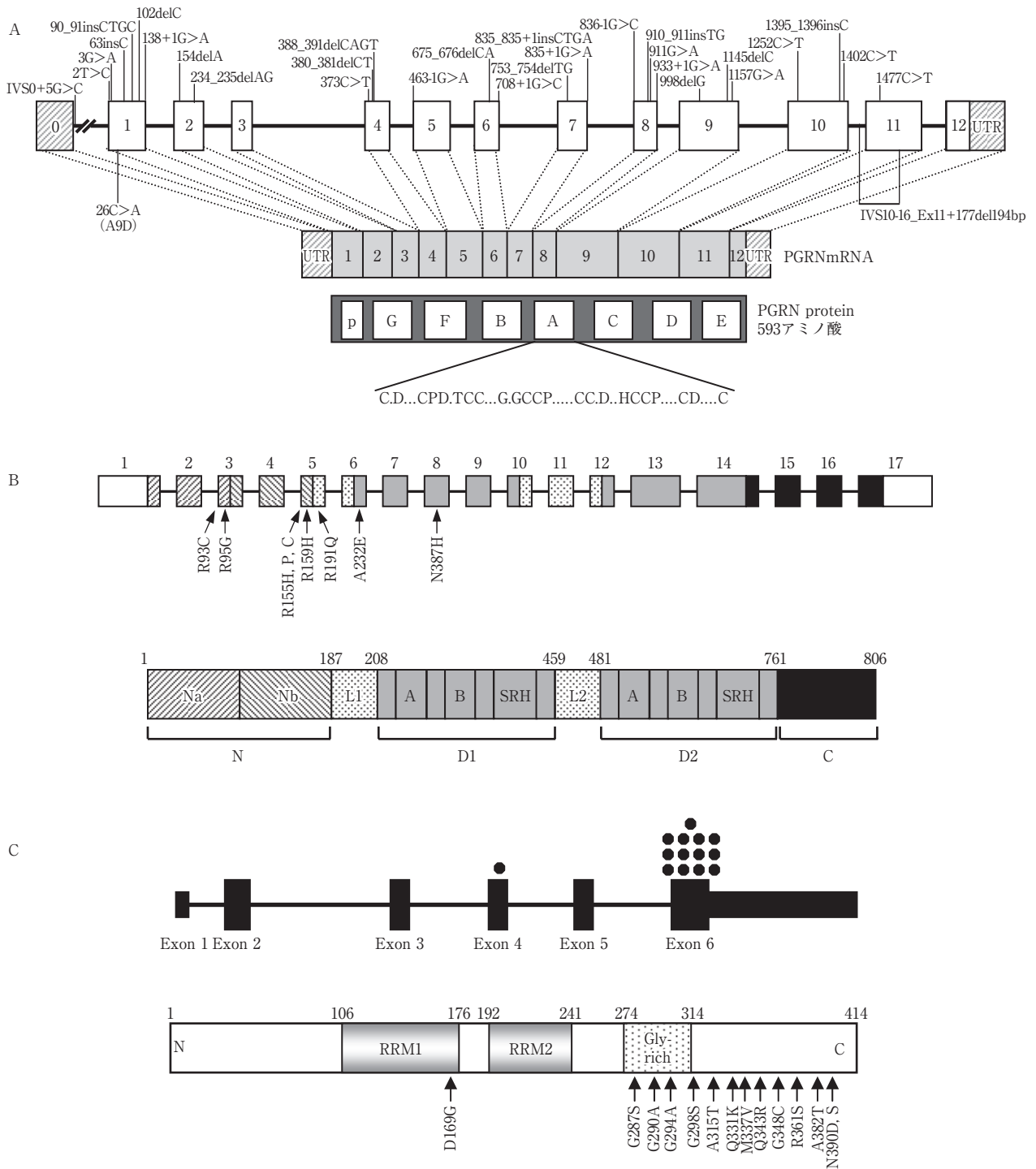


Fig. 1

内封入体と変性神経突起が混在する4型, である。これらの病理サブタイプとFTLDの臨床病型とは関連性があり, 意味性認知症は1型, 運動ニューロン障害をともなうFTDは2型, 進行性非流暢性失語を示す例が多く, また9番染色体に連鎖するFTDは2型, PGRN変異例は3型, VCP変異によるIBMPFDは4型を必ず示す。

このような病理サブタイプの生化学的背景を明らかにする

ため, われわれは独自に作製した抗リン酸化TDP-43特異抗体(pS409/410)をもちい, 1型から3型の各病理サブタイプ(Fig. 2-A)を示す患者脳から調整した不溶性画分のWestern blotをおこなって比較検討した<sup>9)</sup>。その結果, pS409/410によって認識されるTDP-43のC末側断片のパターンが病理サブタイプによってことなることをみいだした(Fig. 2-B, C)。断片の基本的な構成は, いずれのサブタイプにおいても,

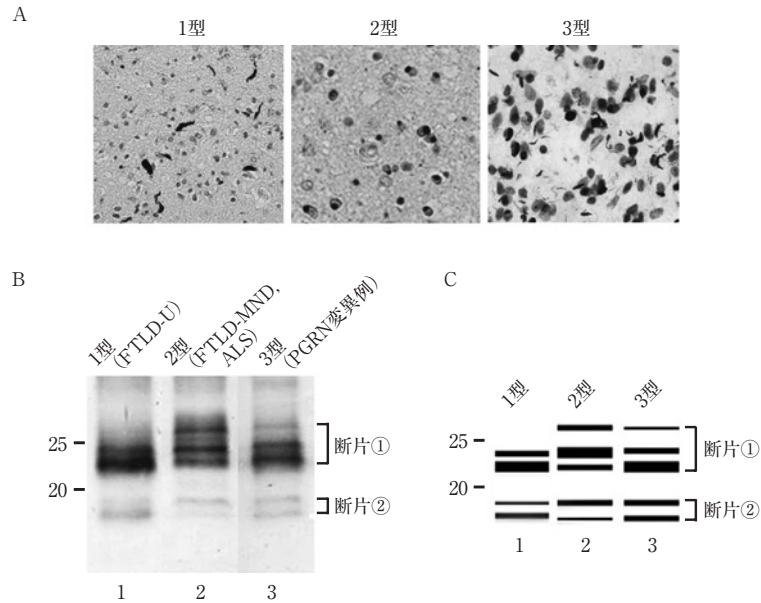


Fig. 2

20kDa以上の2~3本の比較的強いバンド(断片①)と18, 19kDaの弱いダブルット(断片②)から成っている。1型では、断片①は23, 24kDaのダブルットを示し、23kDaの方が24kDaより強く、断片②では18kDaの方が19kDaより強い。2型では、断片①は23, 24, 26kDaのトリプレットを示し、その中では24kDaがもっとも強く、断片②では1型とは逆に19kDaの方が18kDaより強い。3型では、断片①は23, 24, 26kDaのトリプレットを示し、その中では23kDaがもっとも強く、断片②では18kDaと19kDaの強さがほぼ等しく、1型と2型の中間型のようなパターンを示す。このような蓄積タンパクの断片と病理像の対応関係について、以前われわれは同じ4リピートタウが蓄積する疾患である皮質基底核変性症と進行性核上性麻痺において蓄積したタウのC末側断片の切断部位がことなることを報告した<sup>10)</sup>。これらの結果は、タンパクの異常切断が神経変性疾患全般の病態に深くかかわっていることを示しており、その病理メカニズムの解明と診断法および治療法開発において重要な示唆を与えている。

#### 文 献

- 1) 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
- 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) Yokoseki A, Shiga A, Tan CF, et al: TDP-43 Mutation in Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 63: 538—542
- 4) Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, et al: TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2008; 319: 1668—1672
- 5) Kabashi E, Valdmanis PN, Dion P, et al: TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2008; 40: 572—574
- 6) Chiba S, Suzuki M, Yamanouchi K, et al: Involvement of granulin in estrogen-induced neurogenesis in the adult rat hippocampus. *J Reprod Dev* 2007; 53: 297—307
- 7) Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, et al: Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2988—3001
- 8) Guinto JB, Ritson GP, Taylor JP, et al: Valosin-containing protein and the pathogenesis of frontotemporal dementia associated with inclusion body myopathy. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007; 114: 55—61
- 9) Hasegawa M, Arai T, Nonaka T, et al: Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 10.1002/ana.21425
- 10) Arai T, Ikeda K, Akiyama H, et al: Identification of aminotermi-nally cleaved tau fragments that distinguish progressive supranuclear palsy from corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 2004; 55: 72—79

**Abstract****Frontotemporal dementia (FTD) and genetic mutations including progranulin gene**

Tetsuaki Arai, M.D.<sup>1)</sup>, Masato Hasegawa, Ph.D.<sup>2)</sup>, Masugi Nishihara, Ph.D.<sup>3)</sup>, Takashi Nonaka, Ph.D.<sup>2)</sup>, Fuyuki Kametani, Ph.D.<sup>2)</sup>, Mari Yoshida, M.D.<sup>4)</sup>, Yoshio Hashizume, M.D.<sup>4)</sup>, Thomas G Beach, M.D.<sup>5)</sup>, Mitsuya Morita, M.D.<sup>6)</sup>, Imaharu Nakano, M.D.<sup>6)</sup>, Tatsuro Oda, M.D.<sup>7)</sup>, Kuniaki Tsuchiya, M.D.<sup>8)</sup> and Haruhiko Akiyama, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Psychogeriatrics, Tokyo Institute of Psychiatry,  
Tokyo Metropolitan Organization for Medical Research

<sup>2)</sup>Department of Molecular Neurobiology, Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Organization  
for Medical Research

<sup>3)</sup>Department of Veterinary Physiology, Veterinary Medical Science, The University of Tokyo

<sup>4)</sup>Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

<sup>5)</sup>Sun Health Research Institute

<sup>6)</sup>Department of Neurology, Jichi Medical University

<sup>7)</sup>Department of Neuropsychiatry, National Shimofusa Mental Hospital

<sup>8)</sup>Department of Laboratory Medicine and Pathology, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital

Research on familial frontotemporal lobar degeneration (FTLD) has led to the discovery of disease-causing genes: microtubule-associated protein tau (MAPT), progranulin (PGRN) and valosin-containing protein (VCP). TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) has been identified as a major component of tau-negative ubiquitin-positive inclusions in familial and sporadic FTLD and amyotrophic lateral sclerosis (ALS), which are now referred to as TDP-43 proteinopathy. Recent findings of mutations in TDP-43 gene in familial and sporadic ALS cases confirm the pathogenetic role for TDP-43 in neurodegeneration.

TDP-43 proteinopathies have been classified into 4 pathological subtypes. Type 1 is characterized by numerous dystrophic neurites (DNs), Type 2 has numerous neuronal cytoplasmic inclusions (NCIs), Type 3 has NCIs and DNs and Type 4 has neuronal intranuclear inclusions (NIIs) and DNs. There is a close relationship between such pathological subtypes of TDP-43 proteinopathy and the immunoblot pattern of C-terminal fragments of accumulated TDP-43. These results parallel our earlier findings of differing C-terminal tau fragments in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration, despite identical composition of tau isoforms. Taken together, these results suggest that elucidating the mechanism of C-terminal fragment origination may shed light on the pathogenesis of several neurodegenerative disorders involving TDP-43 proteinopathy and tauopathy.

(Clin Neurol, 48: 990—993, 2008)

**Key words:** inclusions, phosphorylation, fragment, neurodegeneration, dementia

---