

TDP-43/ALS の臨床と病理

小野寺 理¹⁾ 横関 明男²⁾ 譚 春鳳³⁾ 石原 智彦¹⁾²⁾ 西平 靖³⁾
 豊島 靖子³⁾ 柿田 明美³⁾ 西澤 正豊²⁾ 高橋 均³⁾

(臨床神経 2010;50:940-942)

Key words : TDP-43, 家族性ALS10型, 病理, 孤発性ALS, 運動ニューロン病をともなう前頭側頭葉変性症

2006年, 前頭側頭型認知症 (frontotemporal lobar degeneration : FTLD) および孤発性 ALS (sporadic ALS : SALS) におけるユビキチン陽性タウ陰性封入体の構成蛋白が TAR DNA-binding protein of 43KDa (TDP-43) であることが報告された。さらに2008年, TDP-43変異をともなう家族性 ALS (FALS) および SALS 例が相次いで報告され, ALS-10 として分類された (OMIM : #612069)。ALS-10 の頻度は FALS の 3.3~6.6%, SALS の 1% 以下と推察され, ALS-10 における TDP-43 変異の種類は 30 種類に上っている。これらの報告により, TDP-43 が ALS の病態機序に対し一次的な役割を果たしていると考えられている。

既報の TDP-43 変異は, 1 例を除き, すべてがミスセンス変異である¹⁾。1 例のナンセンス変異も, そのナンセンス変異部の場所から, ナンセンス依存性 mRNA 分解機構による mRNA の分解を受けないと推察される。また, 今まで TDP-43 遺伝子の欠失はみだされていない。これらのことから, TDP-43 のハプロ不全による発症機序は否定的である¹⁾。変異の部位は D169G を除き, すべてが最終エクソンであるエクソン 6 に存在する。この部位はスプライシング抑制因子である hnRNP A2 との結合に重要とされ, ALS-10 の発症機序を考える上で興味深い。これらの変異が, エクソン 6 という特定の部位に集中していることも, TDP-43 の変異が, 本症の病態機序にかかわっていることを示唆している。

ALS-10 の報告例で, 発症年齢が明らかとなっているものをまとめると, 発症年齢は 55±12 歳であり, SALS とほぼ同様である。発症年齢分布は 20~83 歳までと大きな幅がある。遺伝子変異と発症年齢との間に, 明確な関係はなく, 同一家系内でも, 発症年齢は大きくことなる²⁾。臨床症状にも, ALS-10 には SALS とことなった特徴はない。ALS-10 の初発症状は, 球麻痺型も四肢麻痺型も存在する。同じ変異, 同じ家系でも, 初発症状, 経過にばらつきがある。経過も 1 年から 10 年以上まで様々である。ALS-10 においては, 認知症をふくめ, 精神症状を合併した報告は少ない。apathy をともなった G348C 変異例²⁾, agitation をみとめた N390S 変異例²⁾, Alzheimer 病をともなった G294V 変異例³⁾, FTD をともなった G295S

変異例が報告されているのみである⁴⁾。現時点では TDP-43 変異は主として純粋な ALS を示すと考えられる。

TDP-43 からみた SALS の病理学的特徴としては, 残存神経細胞内に TDP-43 陽性封入体をもとめる。この TDP-43 陽性封入体はユビキチン陽性封入体より広範囲にみとめられる⁵⁾。加えてグリア細胞の細胞質内においても TDP-43 陽性封入体をもとめる⁶⁾。また TDP-43 は正常では核に局在するが, TDP-43 陽性封入体をともなう細胞の多くでは, 核での染色性が消失する⁶⁾。

ALS-10 での剖検例は, Q343R 変異, G290A 変異, G294A 変異の各 1 例および G298S 変異の 3 例で報告されている^{7)~9)}。Q343R 変異例では, 舌下神経核に強い神経脱落とグリオースをみとめ, 残存神経細胞に Bunina 小体をもとめた。下位運動神経核を中心に TDP-43 陽性の細胞内封入体をもとめ, それらの細胞では TDP-43 の核の染色性が消失していた⁹⁾。このことは Q343R 変異型 TDP-43 が細胞質内に蓄積することにより, 対立アレルの野生型 TDP-43 も, 核から細胞質に移動することを示している。さらに TDP-43 陽性封入体は, 大脳皮質, 線条体, 淡蒼球, 扁桃体などの神経細胞およびグリア細胞体に広範囲にみとめた⁹⁾。G294A 変異例では脊髄前角細胞, 舌下神経核を中心に下位運動ニューロン優位の変性を呈した。TDP-43 陽性封入体と核の TDP-43 染色性の消失は脊髄前角細胞, 舌下神経核と下オリブ核にみとめられ比較的限局していた⁷⁾。G298S 変異例でも, 舌下神経核, 脊髄前角細胞, 大脳皮質, 中脳黒質, 扁桃体など, 広範に TDP-43 陽性封入体をもとめ, 海馬にも TDP-43 封入体をもとめたが, 認知症の合併はみとめていない⁸⁾。このように ALS-10 の病理は SALS と同一であり, これは, SALS の病態機序における TDP-43 の重要性を強く示唆する。

しかし ALS-10 では, 家族例とされる家系でも, 家系内の発症者, 未発症者の遺伝子検査が未施行の例が多くふくまれる。家系内で, 遺伝子変異との co-segregation が証明された大家系はきわめて希である¹⁰⁾。また SALS での変異も多く報告されている。これらのことは, ALS-10 で報告されている TDP-43 変異の浸透率が低いことを意味している。そのため TDP-

¹⁾ 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター [〒951-8585 新潟市中央区旭町通 1 番町 757]

²⁾ 同 神経内科

³⁾ 同 病態神経科学部門

(受付日 : 2010 年 5 月 22 日)

43 遺伝子変異は、現段階ではあくまでも補助的な情報と考える。発症者の変異は、疾患への関与を示唆するが、その家系の遺伝子変異を持つ他の未発症者の発症を予測できないことに留意すべきである。現在報告されている遺伝子変異についても、真に病態に関与するのか、今後、十分に留意していく必要がある。各々の変異の意義は、症例の蓄積により明らかにされていくと考える。ALS10の浸透率が低い理由の解明は、本症の病態機序、治療方法を考えるヒントになる可能性がある。

TDP-43陽性封入体をともなう疾患を総称してTDP-43 proteinopathyと称する。その代表的な疾患として前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTL D)、FTLDとALSを合併する疾患群 (FTLD-MND)が存在する。これらにTDP-43という共通の分子が関与しているという事実は、ALSとFTLDは一連のスペクトラム上に存在する同一機序の疾患なのかという問題を提起する。家族性FTLD/MNDの臨床型は、同一家系で、ALS単独からFTLD単独まで、幅広い病型を呈する。さらに、家族性FTLD/MNDは9p13.2-21.3もしくは9q21-22に連鎖するが、孤発性ALSで関連が示されている領域のひとつに9p21.2があげられており、両領域の間に重なりがある。このことは遺伝子面から両者の共通性がある可能性を示す。一方、TDP-43病理からの解析では、ALS長期例においても、FTLD/MND例と運動神経領域に限局するALS例とは区別され、両者が異なる疾患群であることが示唆されている⁵⁾。今後、家族性FTLD/MNDの原因遺伝子が単離されれば、この関係にも一定の示唆が与えられ、FTLDと、ALSを継ぐ一つの経路が明らかとなると推察される。

文 献

1) Daoud H, Valdmanis PN, Kabashi E, et al. Contribution of TARDBP mutations to sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Med Genet* 2009;46:112-114.

2) 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.

3) Corrado L, Ratti A, Gellera C, et al. High frequency of TARDBP gene mutations in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mutat* 2009;30:688-694.

4) Benajiba L, Le Ber I, Camuzat A, et al. TARDBP mutations in motoneuron disease with frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol* 2009;65:470-473.

5) 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.

6) 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.

7) Pamphlett R, Luquin N, McLean C, et al. TDP-43 neuropathology is similar in sporadic amyotrophic lateral sclerosis with or without TDP-43 mutations. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009;35:222-225.

8) Van Deerlin VM, Leverenz JB, Bekris LM, et al. TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *Lancet Neurol* 2008;7:409-416.

9) Yokoseki A, Shiga A, Tan CF, et al. TDP-43 mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2008;63:538-542.

10) Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2008;319:1668-1672.

Abstract**The clinical and pathological spectrum of TDP-43 associated ALS**

Osamu Onodera, M.D.¹⁾, Akio Yokoseki, M.D.²⁾, Chun-Feng Tan, M.D.³⁾,
Tomohiko Ishihara, M.D.¹⁾²⁾, Yasushi Nishiira, M.D.³⁾, Yasuko Toyoshima, M.D.³⁾,
Akiyoshi Kakita, M.D.³⁾, Masatoyo Nishizawa, M.D.²⁾ and Hitoshi Takahashi, M.D.³⁾

¹⁾Department of Molecular Neuroscience, Center for Bioresource-based Researches, Brain Research Institute,
Niigata University

²⁾Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

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

The molecular pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is unclear. TAR DNA-binding proteins of 43 kDa (TDP-43) immunopositive cytoplasmic inclusions have been found in glia and neurons of ALS patients. The discovery of *TDP-43* mutations in ALS patients indicates a direct role of TDP-43 in ALS. More than 30 mutations in the *TDP-43* gene have been identified in patients with familial and sporadic ALS. ALS with a TDP-43 mutation is classified as ALS-10. The clinical features of ALS-10 are quite similar to those of sporadic ALS. Furthermore, the neuropathological findings for ALS-10, including TDP-43 immunopositive inclusions and Bunina bodies, are identical to those in sporadic ALS. Most of the mutations are located in the C-terminus of TDP-43, which may function as a binding domain of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein. Frontotemporal lobar degeneration: FTLN and FTLN/MND (motor neuron disease) also have TDP-43 immunopositive inclusions. These disorders have been named as TDP-43 proteinopathy. However, patients with TDP-43 mutations rarely develop FTLN. Causative genes for familial FTLN and FTLN/MND are not linked to the *TDP-43* gene. Thus, other factors may contribute to the TDP-43 pathology in these diseases. Further analysis is required to elucidate the molecular mechanism of ALS-10 and TDP-43 proteinopathy.

(Clin Neurol 2010;50:940-942)

Key words: TDP-43, ALS-10, pathology, SALS, FTLN/MND
