

特集 前頭葉機能異常の基盤**1. 前頭側頭葉変性症の分子基盤**

森 康治*

抄録：現在であれば前頭側頭葉変性症または前頭側頭型認知症と診断されるであろう症例において、神経細胞内に特徴的な形態の構造物が存在するとの報告は20世紀の初頭まで遡ることができる。しかしその構造物と臨床表現型との間に直接的な関連性が見いだせず、病理所見の意義づけが困難な時代が長く続いた。近年、前頭側頭葉変性症の疾患概念の整理が進むのに並行して分子遺伝学および生化学的手法が著しく進歩してきた。その結果、前頭側頭葉変性症の原因遺伝子や脳内蓄積タンパクが相次いで明らかとなり、臨床表現型と神経変性病態との関係性が徐々に整理されてきた。本稿では前頭側頭葉変性症の分子基盤を原因遺伝子や蓄積タンパクの観点から概説し、*C9orf72* リピート異常延長に関連したFTLDの病態における筆者らの研究成果についても触れる。

日本生物学的精神医学会誌 31 (4) : 165-169, 2020

Key words : MAPT, TDP-43, DPR, FTLD, FTD

はじめに

前頭側頭葉変性症 (FTLD : frontotemporal lobar degeneration) は、前頭葉、側頭葉を中心とした神経変性により、行動、人格、言語に進行性の荒廃を来す疾患である。1892年から1906年にかけてプラハの精神科医であるArnold Pickが一連の症例を記載し、その中で側頭葉および前頭葉に局限した肉眼的萎縮と失語、行動変化の関連性について指摘したのが、その嚆矢であるとされている。Pickは各症例の言語機能や行動異常について詳細な記載を残しており、さらには肉眼的解剖所見から、脳の萎縮部位との関連を記載している。組織学的検索については1911年になってミュンヘンの精神科医Alois Alzheimerが"Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters."と題した論文の中で細胞の核に近接した封入体 (argentoophile Kugel : 嗜銀球) を記載したのが、FTLDに特徴的な神経病理所見の初めての記載であると考えられる。これは現在のFTLDの病理分類のうち、FTLD-Tauに相当しており、Alzheimerが記載した嗜銀球は3リピートタウの蓄積であるピック小体に相当する。1926年に大成とSpatzがPickの功績を取り上げ、ピック病と命名し

た³⁰⁾が、その後も疾患概念の混乱の時代が続いた。**1. FTLDの臨床表現型と前頭葉機能障害**

現在広く用いられているFTLDという概念は、もともと前頭側頭型認知症、原発性進行性失語、意味性認知症という3つの表現型を包括する臨床概念として提唱された²⁷⁾が、後になって神経病理学的な病理診断名としても援用されるようになった^{19, 20)}。現在、国際的には神経病理学的診断名としてFTLDの呼称が頻用される一方で、臨床症候群の総称としては、前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD) が頻用されている。FTDの下位分類として、行動異常型前頭側頭型認知症 (behavioral variant frontotemporal dementia : bvFTD)、semantic variant primary progressive aphasia (svPPA)、nonfluent variant primary progressive aphasia (nfvPPA) という呼称が使用される。この中でsvPPAは意味性認知症 (semantic dementia : SD) に、nfvPPAは進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia : PNFA) に概ね相当する。

これら3つの病型は、例えばbvFTDでは行動障

Molecular basis of frontotemporal lobar degeneration

*大阪大学大学院医学系研究科 精神医学 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 D3) Kohji Mori : Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 D3, Yamadaoka, Suitashi, Osaka 565-0871, Japan)

【森 康治 E-mail : kmori@psy.med.osaka-u.ac.jp】

害が前景に立つ一方で、svPPA では、意味記憶の障害が目立つなど臨床表現型は異なる。しかし病型ごとにまったく独立した経過を示すというわけではなく、svPPA の経過中に bvFTD 様の行動障害が目立ってくるなど、症状のオーバーラップが出現してくる場合が多い。前頭葉の機能障害が中心となる FTD では、アルツハイマー型認知症に比べて、ある程度進行するまで ADL 自体には支障が表れにくい。特徴的な症候に対応する脳内基盤として、早期からの社会的に不適当な行動、礼節の低下、衝動的または不注意な振る舞い、口唇傾向や食行動の変化は、前頭葉機能障害による辺縁系への抑制障害として捉えることができる。早期からの保続的、常同的、強迫的、儀式的な行動は、前頭葉機能障害による基底核への抑制障害と解釈することができる。また早期からの無関心、無気力は前頭葉そのものの機能障害と考えることができる。また早期から思いやり、共感の低下がみられる。遂行機能障害が目立つのに対して、脳の後方の機能は保たれるため、エピソード記憶の障害や視空間機能の障害は病初期には目立たない¹⁶⁾。

2. FTLD の最初の原因遺伝子 MAPT の同定

免疫組織化学的手法の発展により、今から 30 年前の 1990 年にはピック病にみられるピック小体が抗リン酸化タウ抗体で染色されることが報告された²⁶⁾。さらに分子遺伝学の進歩をみた 1996 年には、17 番染色体と関連する家族性 FTD 研究の国際コンソーシアムが開催され frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17) としてまとめられた¹²⁾、翌 1998 年になって 17q21 の MAPT 遺伝子上に病原性変異が同定された^{10, 15, 31, 35)}。すなわち MAPT 遺伝子の変異によりその翻訳産物であるタウタンパクが脳に蓄積していることが明らかとなった。現在の神経病理分類では FTLD のうち、タウタンパクの沈着をみるものを FTLD-tau と呼ぶ。FTLD-tau は FTLD のうちの約 3～4 割を占める⁴⁾。ピック病に加えて、皮質基底核変性症 (CBD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、嗜銀性顆粒病 (AGD) などが、ともに FTLD-tau という大分類のもとに分類されている。なお FTLD-tau の症例ではタウタンパクが脳に蓄積しているが、多くが孤発性であり、そのほとんどに MAPT 遺伝子の変異はみられない。FTDP-17 は現在では独立した疾患としてではなく遺伝型の FTLD-tau と捉えられており FTLD-tau with MAPT Mutation として再

分類されている¹¹⁾。

3. FTLD-TDP 病理

興味深いことに FTDP-17 とされながら MAPT 遺伝子に変異が見つからない家系があり、剖検ではユビキチン陽性ながらタウ陰性の神経細胞内封入体が見られた。こうした家系の解析から 2006 年になって、MAPT のごく近傍 (同じ 17q21) に存在する GRN (*granulin*) 遺伝子上に病原性変異が同定され、Nature 誌に報告された^{5, 8)}。これらの GRN 変異はいずれも Nonsense-mediated decay 経路等による GRN mRNA 分解を誘導し、タンパク産物であるプログラニューリンのハプロ不全を引き起こす。最近の研究では GRN はライソソームの成熟に関与することが明らかにされてきている。GRN のホモ欠失例も少数報告されており、臨床的にはライソソーム病を呈する^{2, 34)}。

さらに GRN 遺伝子変異が見いだされたのと同じ 2006 年にタウ陰性、ユビキチン陽性の細胞質内封入体の主要構成成分が TDP-43 (TAR DNA-binding Protein of 43kDa) であることが封入体タンパクの質量分析により同定された^{3, 28)}。TDP-43 を封入体の主要構成成分とする FTLD は FTLD-TDP と称される。FTLD-TDP はすべての FTLD の約 5 割を占めるとされ、臨床的に bvFTD を呈す FTLD-TDP 症例は、概ね旧来「ピック小体を認めない非定型ピック病」と呼ばれていた一群に相当する。

蓄積タンパクである TDP-43 は heterogenous ribonucleoprotein (hnRNP) とよばれるタンパクファミリーに属する。RNA に結合する RNA 結合ドメイン、タンパク間相互作用に関与するとされる glycine-rich 領域のほかに、核移行シグナル配列と核外移行シグナル配列を持ち、生理的には細胞核と細胞質を行き来している。その大部分は通常、核内に存在しているが、一部は核外へでる。機能的には RNA の輸送、スプライシングの調整などに関与する。多くの場合、病的な封入体は細胞質に形成され、同時に核内の TDP-43 は消失している。

FTLD-TDP を引き起こす変異を生じうる遺伝子としては、先に触れた GRN 以外に、*C9orf72*, *VCP*, *CHMP2B*, *SQSTM1*, *UBQLN2*, *OPTN*, *TBK1*, *hnRNPA1*, *hnRNPA2B* などがある。リスク遺伝子としては *TMEM106B* が挙げられる。これらの遺伝子がコードするタンパクを現在想定されている機能ごとに分類すると、大きく細胞内タンパクの分解に関わるものと、RNA の輸送や代謝に関わる

ものの2つに大別することができる。タンパク分解に関わることが推定される遺伝子の変異では臨床表現型としてFTDを、RNAの輸送や代謝に関わることが推定される遺伝子の変異は臨床表現型としてALSを呈する傾向がある。これらの遺伝子の変異がどのようにしてTDP-43の異常に繋がっていくのかについて、現在さまざまなアプローチからの研究が進められている。そのうちのひとつとして筆者が主に研究に携わっている*C9orf72*のリピート延長変異について以下に述べる。

4. *C9orf72* リピート延長とジペプチドリピートタンパク病理

2011年になって、3つのグループによりC9遺伝子のイントロン領域にGGGGCC塩基の数百以上にも及ぶ繰り返し配列が同定された^{9, 14, 32}。この変異では、同一家系内でもFTDや運動ニューロン疾患をそれぞれ単独で発症するものと両者を合併するものが共存する。C9変異を有する患者やその血縁者に、高度な妄想を構築する統合失調症などの典型的な精神病と診断されるような症例が高頻度にみられることも興味深い。病態メカニズムとしては、リピートの存在によって1) C9遺伝子の翻訳産物(C9orf72タンパク)の機能喪失、2) C9リピート転写産物(リピートRNA)がRNA結合タンパクを選択的に吸着隔離(sequester)し、その生理的機能を失わしめるというRNA毒性の2つの病態機序が想定された。後者に対応する病理所見としてリピートRNAとRNA結合タンパクの共凝集物(RNA foci)がみられる。

筆者らは、上記2つに加えて、リピートRNAが翻訳されて生じる異常タンパクに起因する病態を第3の病態メカニズムとして提唱した。C9変異例にはTDP-43病理に加えて、タンパク分解のマーカであるユビキチンやp62/SQSTM1陽性かつ既知の神経細胞内蓄積タンパク(TDP-43, FUS, タウ, α シヌクレイン)陰性の特徴的な形態を呈する神経細胞内封入体が大量に存在する¹。筆者らはこの封入体の本態が、C9のリピートが開始コドン非依存性の翻訳を受けて産生されたジペプチドリピートタンパク(DPR)であることを明らかにした^{23, 25}。DPRタンパクは翻訳フレームおよび方向により、グリシン-アラニン(GA)リピート、グリシン-プロリン(GP)リピート、グリシン-アルギニン(GR)リピート、プロリン-アラニン(PA)リピート、プロリン-アルギニン(PR)リピートの5種類が存在する。

凝集性や毒性が低いと考えられるGPリピートはバイオマーカーとしての開発が進んでいる。またGARリピートおよびGR, PRリピートに関しては神経毒性を有することが実験的に示されている^{21, 22}。特にGR, PRリピートというアルギニン残基を多く含むDPRは、細胞内で相分離現象に強い影響を与えて毒性を発揮するとされる¹⁸。またC9リピートを過剰発現したマウスではTDP-43病理が引き起こされることも確認された⁷。リピートRNAもしくはジペプチドリピートタンパクにより細胞質-核の間の輸送が傷害されることが報告されており、TDP-43の細胞内分布異常に繋がる新たな病態メカニズムとして注目される^{13, 17, 36}。

筆者らは、C9リピートRNA結合タンパクとして同定したhnRNPA3が、通常ではリピートRNAの代謝を促進することでリピートRNAの発現レベルを抑制していること。この抑制が外れるとリピートRNAが著しく蓄積し、DPRの発現レベルも増加するという仕組みを明らかにした^{24, 29}。

上記した3つのメカニズム1) C9タンパクのハプロ不全、2) C9リピートRNAによるRNA毒性、3) DPRタンパク毒性のいずれが、主たる病因であるかについては議論があるが、これら一つ一つの要素の病態モデル系では、TDP-43病理を呈する神経変性を十分に再現できてはおらず、3つのメカニズムが協同してC9FTLD/ALSが引き起こされるとの考えが提唱されている^{6, 33}。

おわりに

長く培われてきた症候学的分類と神経病理学的な知見に加え、近年の分子遺伝学、生化学的手法の進歩はFTLDの病態理解を飛躍的に発展させつつある。しかし数多く同定される病原性遺伝子変異により、どのようにしてTDP-43が蓄積し、その結果どのように神経細胞死が引き起こされるのかといった点については、いまだ未解明な点が多い。また我が国に多い孤発性FTLDの原因や病態についてはほぼ手つかずの状態である。Tau PET等により、病理解剖を待たずともFTLDの背景病理を一部解析できる時代が到来しつつあるが、より精緻な診断マーカーや病態修飾薬の開発のためにも今後さらなる研究が必要である。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

また開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Al-Sarraj S, King A, Troakes C, et al (2011) p62 positive, TDP-43 negative, neuronal cytoplasmic and intranuclear inclusions in the cerebellum and hippocampus define the pathology of C9orf72-linked FTLD and MND/ALS. *Acta neuropathol*, 122 : 691-702.
- 2) Almeida MR, Macario MC, Ramos L, et al (2016) Portuguese family with the co-occurrence of frontotemporal lobar degeneration and neuronal ceroid lipofuscinosis phenotypes due to progranulin gene mutation. *Neurobiol Aging*, 41 : 200 e201-200 e205.
- 3) Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, et al (2006) TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 351 : 602-611.
- 4) Baborie A, Griffiths TD, Jaros E, et al (2011) Pathological correlates of frontotemporal lobar degeneration in the elderly. *Acta Neuropathol*, 121 : 365-371.
- 5) Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al (2006) Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*, 442 : 916-919.
- 6) Boivin M, Pfister V, Gaucherot A, et al (2020) Reduced autophagy upon C9ORF72 loss synergizes with dipeptide repeat protein toxicity in G4C2 repeat expansion disorders. *EMBO J*, 39 : e100574.
- 7) Chew J, Gendron TF, Prudencio M, et al (2015) Neurodegeneration. C9ORF72 repeat expansions in mice cause TDP-43 pathology, neuronal loss, and behavioral deficits. *Science*, 348 : 1151-1154.
- 8) Cruts M, Gijselinck I, van der Zee J, et al (2006) Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature*, 442 : 920-924.
- 9) DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al (2011) Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*, 72 : 245-256.
- 10) Dumanchin C, Camuzat A, Campion D, et al (1998) Segregation of a missense mutation in the microtubule-associated protein tau gene with familial frontotemporal dementia and parkinsonism. *Hum Mol Genet*, 11 (7) : 1825-1829.
- 11) Forrest SL, Kril JJ, Stevens CH, et al (2018) Retiring the term FTDP-17 as MAPT mutations are genetic forms of sporadic frontotemporal tauopathies. *Brain*, 141 : 521-534.
- 12) Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AA, et al (1997) Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 : a consensus conference. Conference Participants. *Ann Neurol*, 41 : 706-715.
- 13) Freibaum BD, Lu Y, Lopez-Gonzalez R, et al (2015) GGGGCC repeat expansion in C9orf72 compromises nucleocytoplasmic transport. *Nature*, 525 : 129-133.
- 14) Gijselinck I, Van Langenhove T, van der Zee J, et al (2012) A C9orf72 promoter repeat expansion in a Flanders-Belgian cohort with disorders of the frontotemporal lobar degeneration-amyotrophic lateral sclerosis spectrum : a gene identification study. *Lancet neurol*, 11 : 54-65.
- 15) Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al (1998) Association of missense and 5' splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*, 393 (6686) : 702-705.
- 16) Ikeda M (2017) Symptomatology of frontotemporal dementia. *Proceeding of the Annual Meeting of the Japanese Research Group on Senile Dementia*, 21 : 73-79.
- 17) Jovicic A, Mertens J, Boeynaems S, et al (2015) Modifiers of C9orf72 dipeptide repeat toxicity connect nucleocytoplasmic transport defects to FTD/ALS. *Nat Neurosci*, 18 : 1226-1229.
- 18) Kwon I, Xiang S, Kato M, et al (2014) Poly-dipeptides encoded by the C9orf72 repeats bind nucleoli, impede RNA biogenesis, and kill cells. *Science*, 345 : 1139-1145.
- 19) Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al (2009) Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration : consensus recommendations. *Acta Neuropathol*, 117 : 15-18.
- 20) Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al (2010) Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration : an update. *Acta Neuropathol*, 119 : 1-4.
- 21) May S, Hornburg D, Schludi MH, et al (2014) C9orf72 FTLD/ALS-associated Gly-Ala dipeptide repeat proteins cause neuronal toxicity and Unc119 sequestration. *Acta Neuropathol*, 128 : 485-503.
- 22) Mizielińska S, Gronke S, Niccoli T, et al (2014) C9orf72 repeat expansions cause neurodegeneration in *Drosophila* through arginine-rich proteins. *Sci*

- ence, 345 : 1192–1194.
- 24) Mori K, Arzberger T, Grasser FA, et al (2013a). Bidirectional transcripts of the expanded C9orf72 hexanucleotide repeat are translated into aggregating dipeptide repeat proteins. *Acta Neuropathol*, 126 : 881–893.
- 24) Mori K, Nihei Y, Arzberger T, et al (2016). Reduced hnRNPA3 increases C9orf72 repeat RNA levels and dipeptide-repeat protein deposition. *EMBO Rep*, 17 : 1314–1325.
- 25) Mori K, Weng SM, Arzberger T, et al (2013b) The C9orf72 GGGGCC repeat is translated into aggregating dipeptide-repeat proteins in FTLN/ALS. *Science*, 339 : 1335–1338.
- 26) Murayama S, Mori H, Ihara Y, et al (1990) Immunocytochemical and ultrastructural studies of Pick's disease. *Ann Neurol*, 27 : 394–405.
- 27) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al (1998) Frontotemporal lobar degeneration : a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51 : 1546–1554.
- 28) Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al (2006) Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 314 : 130–133.
- 29) Nihei Y, Mori K, Werner G, et al (2020) Poly-glycine-alanine exacerbates C9orf72 repeat expansion-mediated DNA damage via sequestration of phosphorylated ATM and loss of nuclear hnRNPA3. *Acta Neuropathol*, 139 : 99–118.
- 30) Onari K and Spatz H (1926) Anatomische Beiträge zur Lehre von der Picketschen umschriebenen Großhirnrinden-Atrophie („Picksche Krankheit“). *Z Ges Neurol Psychiatr*, 101 : 470–511.
- 31) Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, et al (1998) Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol*, 43 (6) : 815–825.
- 32) Renton A E, Majounie E, Waite A, et al (2011) A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*, 72 : 257–268.
- 33) Shi Y, Lin S, Staats KA, et al (2018) Haploinsufficiency leads to neurodegeneration in C9ORF72 ALS/FTD human induced motor neurons. *Nat Med*, 24 : 313–325.
- 34) Smith KR, Damiano J, Franceschetti S, et al (2012) Strikingly different clinicopathological phenotypes determined by progranulin-mutation dosage. *Am J Hum Genet*, 90 : 1102–1107.
- 35) Spillantini MG, Murrell JR, Goedert M, et al (1998) Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95 (13) : 7737–7741.
- 36) Zhang K, Donnelly CJ, Haeusler AR, et al (2015) The C9orf72 repeat expansion disrupts nucleocytoplasmic transport. *Nature*, 525 : 56–61.

■ ABSTRACT

Molecular basis of frontotemporal lobar degeneration

Kohji Mori

Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine

In cases with assumed diagnosis of frontotemporal lobar degeneration (FTLD), literatures around early 20th century had already described the presence of intra neuronal structures with characteristic morphology. However, it has long been difficult to making sense of the neuropathological findings and corresponding clinical phenotypes. Recent refinement of the disease concept and remarkable progresses in molecular genetics and biochemistry revealed multiple genetic causes and the identity of several accumulating proteins. These advances allowed further classification and understandings of clinico-neuropathological relationship in FTLN. This review describes molecular basis of FTLN and briefly introduce our study regarding FTLN due to C9orf72 repeat expansion.

No potential conflicts of interest were disclosed.