精神神経学雑誌　第112巻第4号（2010）　313-324頁

総　説

前頭側頭葉変性症の分子病理

藤城　弘樹[1,3]，長谷川　成人[2]，新井　哲明[3]

Hiroshige Fujishiro, Masato Hasegawa, Tetsuaki Arai :

The Molecular Pathology of Frontotemporal Lobar Degeneration

前頭側頭葉変性症（FTLD）は，前頭・側頭葉に限局して進行性の変性を呈し，行動障害や言語障害を主徴とする非アルツハイマー型変性性認知症の一群を指す臨床概念である．家族性FTLDの原因遺伝子として，タウ（MAPT），プログラニュリン（PGRN），バロシン含有蛋白（VCP），charged multivesicular body protein 2 B（CHMP 2 B）などが同定されている．ほとんどのFTLD例では，神経細胞あるいはグリア細胞内に，特定の蛋白質が凝集し，封入体を形成する．その主要構成蛋白として，これまでタウ，TAR DNA-binding protein of 43 kD（TDP-43），fused in sarcoma（FUS）が同定され，FTLD-tau，FTLD-TDP，FTLD-FUSという3つの主要な病理グループを形成している．TDP-43とFUSは，遺伝子発現や転写の調節という類似の生理機能を有する核蛋白であり，その遺伝子変異によってALSあるいはFTLDを発症するという共通性から，両疾患の病態解明の鍵として現在注目を浴びている．蓄積したタウとTDP-43には過剰リン酸化と断片化が生じており，病理過程に重要な役割を果たす変化と考えられているが，FUSについては未だ不明な点が多い．これらの蛋白の蓄積メカニズムの解明とその抑制による治療法の開発が今後の重要な課題である．

＜**索引用語**：認知症，封入体，リン酸化，断片化＞

はじめに

前頭側頭葉変性症（frontotemporal lobar degeneration：FTLD）は，前頭・側頭葉に限局して進行性の変性を呈し，臨床的に行動異常や言語障害を主徴とする非アルツハイマー型変性性認知症の一群を指す臨床概念である．初老期の変性疾患による認知症ではアルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）に次いで頻度が高い．FTLDは，臨床的，病理学的，遺伝学的に多様であり，種々の疾患を含む臨床症候群である．家族性FTLDの原因遺伝子としては，タウ（microtubule-associated protein tau：MAPT）[22]，プログラニュリン（progranulin：PGRN）[7]，バロシン含有蛋白（valosin-containing protein：VCP）[63]，charged multivesicular body protein 2 B（CHMP 2 B）[21]などが報告されている．ほとんどのFTLD例では，神経細胞内封入体が形成され，FTLDの病理分類はその封入体の主要構成

著者所属：1）順天堂東京江東高齢者医療センター・PET/CT認知症研究センター，PET/CT Dementia Research Center, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center, Juntendo University School of Medicine
2）東京都精神医学総合研究所・分子神経生物学研究チーム，Department of Molecular Neurobiology, Tokyo Institute of Psychiatry
3）東京都精神医学総合研究所・老年期精神疾患研究チーム，Department of Psychogeriatrics, Tokyo Institute of Psychiatry

編　　注：編集委員会からの依頼による総説論文である．

成分に基づいて行われるようになっている（表1）[34]．このように，異常蓄積蛋白を基盤とした疾患スペクトラムが明らかになってきているが，FTLDの臨床症候とその背景病理が必ずしも一対一対応となっていない点が，FTLDの理解を困難にしている要因の一つである．また，用語についてもしばしば混乱がみられ，特に日本ではFTLDと前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia：FTD）という用語が同義に用いられる場合があり，注意が必要である．本稿では，FTLDの概念および分類の変遷について紹介するとともに，FTLDの主要な病理サブタイプについて解説する．

FTLDの歴史的背景と臨床病理学的概念の変遷

19世紀末，Arnold Pickは前頭葉と側頭葉の著明な萎縮による言語障害や精神症状を呈する一連の症例を報告した．1911年にAlois Alzheimerによって嗜銀性神経細胞内封入体（Pick小体）が記載され，1926年にOnariとSpatzがPick病と命名した[49]．彼らがピック病としてまとめた症例にはピック球を有する例と有しない例の両方が含まれており，その後，ピック球の取り扱いを中心にピック病の病理診断基準について種々の議論が生じることとなった．なお，ピック病の疾患概念の成立過程とそれにかかわる諸問題については，松下の総説に詳しい[36,37]．

1980年代後半になり，従来ピック病と呼ばれていた疾患群に対し，LundとManchesterのグループがほぼ同時期にそれぞれ独立して「非アルツハイマー型前頭葉変性症（frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type：FLD）」，「前頭葉型認知症（dementia of frontal lobe type：DFT）」という類似の疾患概念を発表した．さらに，1994年，両グループは協同で前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia：FTD）という概念を提唱し，臨床的・病理学的な診断基準を示した．このFTDという概念の提出により，ピック病にまつわる病理学的議論にとらわれることなく，臨床情報と画像所見から脳の前方部に原発性の変性を有する非アルツハイマー型の変性性認知症疾患を包括的に捉えられるようになった[23]．このFTDには，側頭葉優位の変性を呈し，失語症状を示す一群が含まれていなかったため，1996年にManchesterのグループが前頭側頭葉変性症（frontotemporal lobar degeneration：FTLD）という上位概念を提唱した[54]．FTLDには，従来のFTDに並列して，意味性認知症（semantic dementia：SD）と進行性非流暢性失語（progressive non-fluent aphasia：PA）が加えられた．FTDは，さらに臨床症状から，脱抑制型（disinhibited type），無欲型（apathetic type），常同型（stereotypic type）の3亜型に分類された．そして1998年，FTLDの3亜型の臨床的診断基準が作成された[43]．

同年，第17番染色体に連鎖する家族性FTLDにおいてMAPTの変異が同定された[22]．この発見により，神経変性疾患における病理学的特徴である細胞内封入体形成に，原因遺伝子がコードする蛋白が直接関与することが確実となった．その後，2001年にMcKhannらは，FTLDを病理学的に5つのカテゴリーに分類した[38]．その内訳は，封入体を構成するタウのアイソフォーム組成が異なる3群，タウ陰性ユビキチン陽性封入体がみられる群（FTLD with ubiquitinated inclusions：FTLD-U），封入体形成がなく非特異的な変性のみの群からなる．なお，FTLD-Uの5〜10％には，筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis：ALS）と同様の運動ニューロン障害（motor neuron disease：MND）を伴い，FTLD-MNDあるいはFTD-MNDと記載されることが多い．

2006年，第17番染色体に連鎖し，タウ陰性ユビキチン陽性神経細胞内封入体を有するFTLD-U家系において，PGRNの変異が同定された[7]．同年，FTLD-UおよびALSに出現するユビキチン陽性封入体の主要構成成分としてTAR DNA-binding protein of 43 kD（TARDBPあるいはTDP-43）が同定され，両疾患が共通の病理基盤を有することが明らかとなった[6,45]．さらに

2008年，家族性および孤発性ALS例においてTARDBP遺伝子の変異が相次いで発見され[17,26,28,56,60,65]，TDP-43の異常が病気の結果によって起こる終末副産物ではなく，原因であることを示す遺伝学的証拠が得られた．以上の知見を踏まえ，タウ蓄積が認められるFTLDをFTLD-tau，TDP-43蓄積を呈するFTLDをFTLD-TDPと呼ぶことが新たに提唱された．なお，TARDBP遺伝子変異例の臨床表現型は通常ALSであるが，FTDでALS症状を欠く変異例が最近報告され，FTLDの病因としてのTDP-43の重要性が改めて確認された[9,27]．TDP-43の同定後，すべてのFTLD-U例はTDP-43陽性であるかと思われたが，少数ながらTDP-43にもタウにも陰性である症例が存在することが明らかとなり，暫定的に非定型的FTLD-U（atypical FTLD-U：aFTLD-U）と命名された．

昨年，家族性ALSの一型であるALS6の原因遺伝子解析において，TDP-43と類似のドメインを持つ分子の優先的探索が行われた結果，核蛋白であるfused in sarcoma（FUS）の遺伝子変異が同定された[31,59]．その後，封入体の主要構成成分が不明のまま残されていたFTLD群についての免疫組織化学的解析が即座に行われたところ，aFTLD-U，好塩基性封入体病（basophilic inclusion body disease：BIBD），神経細胞性中間径フィラメント封入体病（neuronal intermediate filament inclusion disease：NIFID）に出現する細胞内封入体がFUS陽性であることが判明した[46,47]．これらの結果を受け，2010年に発表されたFTLDの最新の病理分類では，これらを合わせてFTLD-FUSと呼ぶことが提唱された（表1）[34]．FUS遺伝子変異例の臨床表現型はTDP-43と同様にALSであるが，最近孤発性FTD例に健常対照群には認められない変異が同定されたとの報告があり[61]，TDP-43と類似の傾向として注目される．

このように，FTLDのここ数年間における病理学・分子遺伝学的研究の進展は著しい．以下，FTLDの主要な病理サブタイプの分子病理について解説する．ただし，FTLD-tauに属する疾患群についてはこれまでに優れた総説が多数あるので簡潔な記載にとどめ，FTLD-TDPおよびFTLD-FUSを中心とした解説としたい．

FTLD-tau

共通の病理基盤として，過剰にリン酸化したタウ蛋白の細胞内蓄積と，その結果としての神経細胞脱落を示すことによってFTLDの臨床症状を呈する疾患群であり，ピック病（Pick's disease：PiD），進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy：PSP），大脳皮質基底核変性症（corticobasal degeneration：CBD），嗜銀顆粒性認知症（argyrophilic grain disease：AGD），神経原線維変化型認知症（NFT-dementia），MAPT変異によるパーキンソニズムを伴うFTD（frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17：FTDP-17）などが含まれる（表1）[34]．なお，これらのうちAGDとNFT-dementiaは，臨床的に必ずしも上記のFTLD症状を示さず，臨床的FTLDの枠組みで論じられることは少ないことを附記しておく．FTLD-tauにおいて蓄積したタウは過剰なリン酸化を受けている点が共通した特徴であるが，そのアイソフォーム組成には疾患特異性がある．すなわち，NFT-dementiaでは3リピートタウと4リピートタウが同じ割合で蓄積するのに対し，PiDでは3リピートタウが，CBD，PSP，AGDでは4リピートタウが優位に蓄積する[4]．また，NFT-dementiaでは主に神経細胞にタウが蓄積するが，PSP，CBD，AGD，PiDでは神経細胞に加えてグリア細胞にも蓄積がみられる[3]．さらに，PiDで蓄積するタウは，262番目のセリンがリン酸化されていないという点で他のタウオパチーと異なっている．

FTDP-17におけるMAPT変異は，①タウの構造を変えて微小管重合能を変化させる，②mRNAのスプライシングに影響を与えてアイソフォームの発現比率を変化させる，のどちらかの効果が確認されている．①の大部分は，リピート

表 1　FTLD の新病理分類（Mackenizie ら, 2010 より改変引用）

2009 年の分類		新分類(2010 年)		関連遺伝子
主な構成蛋白による分類	病理分類	主な構成蛋白による分類	病理分類	
FTLD-tau	・PiD ・CBD ・PSP ・AGD ・MSTD ・NFT-dementia ・WMT-GGI ・unclassifiable	FTLD-tau	・PiD ・CBD ・PSP ・AGD ・MSTD ・NFT-dementia ・WMT-GGI ・unclassifiable	*MAPT*
FTLD-TDP	・types 1-4 ・unclassifiable	FTLD-TDP	・types 1-4 ・unclassifiable	*GRN* *VCP* 9 p (*TARDBP*)[b]
FTLD-UPS	・FTD-3 ・aFTLD-U	FTLD-UPS	・FTD-3	*CHMP2B*
FTLD-IF BIBD	・NIFID	FTLD-FUS	・aFTLD-U ・NIFID ・BIBD	(*FUS*)[c]
FTLD-ni		FTLD-ni		

aFTLD-U, atypical frontotemporal lobar degeneration ; AGD, argyrophilic grain disease ; BIBD, basophilic inclusion body disease ; CBD, corticobasal degeneration ; CHMP 2 B, charged multivescicular body protein 2 B ; FTD-3, frontotemporal dementia linked to chromosome 3 ; FTLD, frontotemporal lobar degeneration ; FUS, fused in sarcoma ; GRN, progranulin gene ; IF, intermediate filaments ; MAPT, microtubule associated protein tau ; MSTD, multiple system tauopathy with dementia ; NFT-dementia, neurofibrillary tangle dominant dementia ; ni, no inclusions ; NIFID, neuronal intermediate filament inclusion disease ; PiD, Pick's disease ; PSP, progressive supranuclear palsy ; TARDBP, transactive response DNA binding protein ; TDP, TDP-43 ; UPS, ubiquitin proteasome system ; VCP, valosin containing protein ; WMT-GGI, white matter tauopathy with globular glial inclusions ; 9 p, genetic locus on chromosome 9 p linked to familial amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia

[b]Rare case reports of patients with clinical FTD and TDP-43 pathology associated with TARDBP genetic variants

[c]One patient reported with a FUS mutation and FTD/ALS clinical phenotype but no description of pathology

部とその近傍にあるミスセンス変異であり，NFT を形成するタイプ，ピック球を形成するタイプ，4 リピートタウのみが神経細胞およびグリア細胞に蓄積するタイプ，などがある．②のほとんどは，エクソン 10 とそれに続くイントロン 10 内にあり，これらの多くでは 4 リピートタウの発現が増加し，神経細胞とグリア細胞に 4 リピートタウが蓄積する．FTDP-17 の臨床症状は多彩であり，変異部位によって，また同一変異内でも多様性を示すが，大まかに 2 つの臨床病型に分けられ，変異部位とのある程度の対応関係が認められることが指摘されている[51,57]．すなわち，①の変異では行動異常，脱抑制などが目立ち，FTD の診断基準に合致する場合が多く，②の変異ではパーキンソニズム，核上性眼球運動障害，ジストニア，ミオクローヌス，錐体路障害などの運動症状が主要症状となり，PSP や CBD に類似する例が多い．

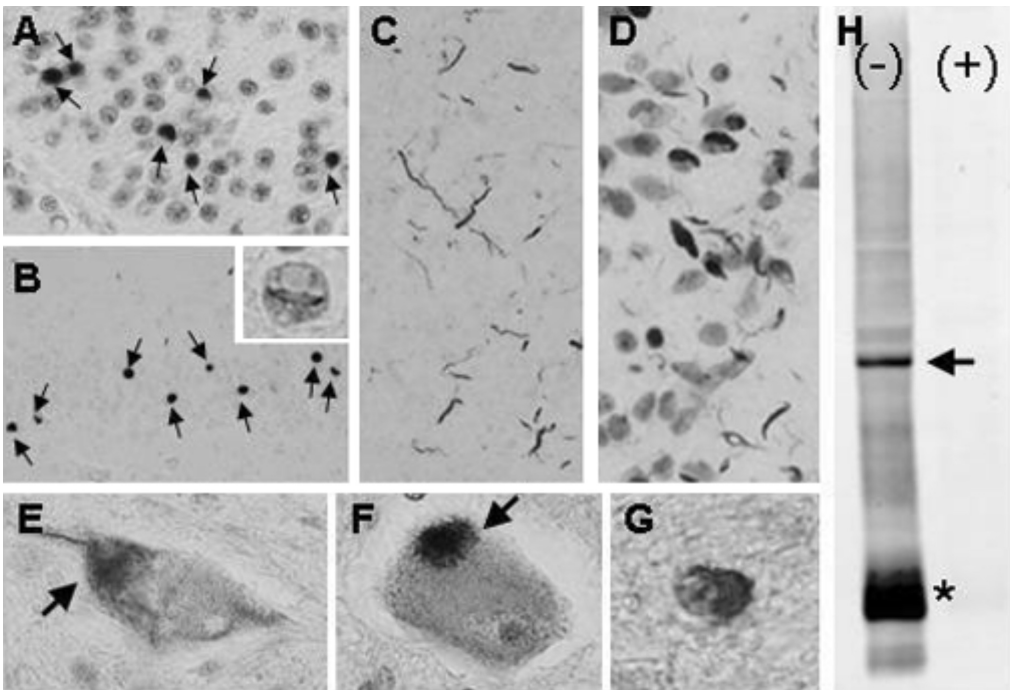

図1　FTLD-TDP および ALS における TDP-43 の蓄積

A：市販の抗 TDP-43 抗体による免疫組織化学染色．海馬歯状回顆粒細胞に形成された神経細胞質内封入体（NCIs，矢印）が陽性に染色される．封入体のない正常の神経細胞の核も薄く染色されている．

B～G：リン酸化 TDP-43 特異抗体（pS 409/410）による染色．海馬歯状回の NCIs（B, 矢印）と神経細胞核内封入体（B, inset），側頭葉皮質の変性神経突起（DNs）（C），大脳皮質における NCIs と DNs の混在（D），ALS の脊髄に形成された skein-like inclusion（E），round inclusion（F），グリア細胞質内封入体（GCIs）（G）．

H：FTLD-TDP 患者脳のサルコシル不溶性画分のイムノブロット（pS 409/410）．脱リン酸化しない状態（－）では，全長 TDP-43 を示す 45 kDa のバンド（矢印），25 k Da 付近の C 末端側断片（asterisk），高分子量域のスメアなどが染色され，脱リン酸化処理（＋）によりこれらの免疫反応は消失することからリン酸化していることがわかる．

FTLD-TDP

TDP-43 は，ヒト・エイズウイルス（HIV-1）遺伝子の末端反復配列（long terminal repeat）内にある RNA 調節配列要素である TAR（trans activation responsive region）に結合し，プロモーター活性を阻害することによって転写を抑制する因子として最初に同定された[50]．さらに，嚢胞性線維症の原因遺伝子である嚢胞性線維性膜貫通調節因子（cystic fibrosis transmembrane conductase regulator：CFTR）のエクソン 9 のスプライシングを抑制することが判明した[10]

市販の抗 TDP-43 抗体による免疫組織化学染色を行うと，FTLD-TDP に出現する神経細胞質内封入体（neuronal cytoplasmic inclusions：NCIs）（図 1 A），神経細胞核内封入体（neuronal intranuclear inclusions：NIIs），変性神経突起（dystrophic neuritis：DNs），ALS に出現する前角運動ニューロン内のスケイン様封入体（skein-like inclusions），円形封入体（round inclusions），グリア細胞質内封入体（glial cytoplasmic inclusions：GCIs）などが陽性に染色される．TDP-43 は核蛋白質であるため正常細胞の

核が染まるが，これらの封入体が形成された細胞では核の染色性が喪失する点が特徴である（図1A）．患者剖検脳から調整した不溶性画分のウエスタンブロット解析を行うと，対照群ではみられない45 kDのバンド，高分子量域のスメア，低分子量域断片などが検出される．45 kDのバンドは，脱リン酸化により移動度が変化することからリン酸化したTDP-43であることがわかる．筆者らは，種々のリン酸化ペプチドを動物に免疫し，リン酸化TDP-43を特異的に認識する抗体を作製して検討したところ，それらの抗体は異常構造物のみを認識し，核を染色しなかった（図1B～G）[19]．以上から，TDP-43のリン酸化は疾患特異的な現象であると考えられる．また，これらの抗体を用いたイムノブロット解析から，患者脳では過剰にリン酸化した全長TDP-43およびC末端側断片が蓄積していること，およびその蓄積量はC末端側断片の方が圧倒的に多いことが判明した（図1H）[19]．

ところで，FTLD-TDP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[12,55]．すなわち，DNs主体のType 1（図1C），NCIs主体のType 2，両者が混在しかつNIIsが種々の程度に出現するType 3（図1B, D），NIIs主体のType 4である．これらの病理サブタイプとFTLDの臨床サブタイプとの間には関連性があり，SDはType 1，FTLD－MNDはType 2との関連性が高く，また第9番染色体に連鎖するFTLD-MNDはType 2，PGRN遺伝子変異例はType 3，VCP遺伝子変異例はType 4を必ず示す[12,55]．PAとFTDでは，Type 1～3の報告があるが，PAはType 3が多く，FTDはType 2とType 3が多いとされる．ちなみに当施設（都精神研）で所蔵するFTLD-TDP 29例の内訳は，Type 1が11例（38%），Type 2が13例（45%），Type 3が5例（17%）であり，Type 1はSDを示す例が多く，Type 2は全例FTLD-MNDであり，既報告と同様の傾向を確認した．なお，Type 4の病理像を示したFTLD例の報告は本邦ではまだない．

患者剖検脳に蓄積したリン酸化TDP-43のC末端側断片について，イムノブロット解析により詳細に検討すると，断片のバンドパターンはTDP-43の病理サブタイプによって異なる[19]．このような蓄積蛋白の断片と病理像の対応関係は，4リピートタウオパチーであるPSPとCBDにおいてタウのC末端側断片の切断部位が異なることと類似している[5]．これらの事実は蛋白質の異常切断が神経変性疾患全般の病態に深く関わっていることを示唆している．

FTLD-FUS

FUSは，ヒト粘液性脂肪肉腫（myxoid liposarcoma）において，転写因子のCCAAT enhancer binding homologous protein（CHOP）と融合遺伝子を形成し，癌化を誘導する因子として最初に同定された[13,15]．その後，転座によりEwing肉腫や急性骨髄性白血病が発症することも報告された[32]．FUSの遺伝子は，染色体16 p 11.2上に存在し，15個のエクソンから成り，526のアミノ酸をコードする．FUS蛋白は，全身に広く発現している．RNA認識モチーフとグリシンリッチドメインを1個ずつ有し，N末側でポリメラーゼと結合することにより転写促進，C末側でmRNA/DNAと結合あるいは他のhnRNPと複合体を形成することによりpre-mRNAのスプライシングや輸送の調節に関与する．例えば，FUSはアクチン関連蛋白をコードするmRNAを樹状突起棘に輸送し，シナプス可塑性の維持に関与することが知られている[16]．FUSの細胞内局在については，ほとんどの細胞種で核と細胞質の両方に存在することが報告されている．一方，神経細胞では，細胞質よりも核により局在する傾向があり，グリア細胞では核にのみ存在する[2]．神経変性疾患におけるFUSの関与については，Doiらが，ハンチントン病患者脳において，FUSが神経細胞核内封入体の構成成分の一つであることを見出したのが最初である[14]．上述のように，ALS 6における遺伝子変異の同

定を足がかりに，FUS陽性封入体の存在が明らかになった3つのFTLDについて以下に解説する．

1）aFTLD-U

2008年，Mackenzieらは自験83例のFTLD-U例について検討し，77例（93%）がFTLD-TDP，6例（7%）がaFTLD-Uであったと報告した[33]．aFTLD-U例の発症はすべて中年期（平均35.3±4.1歳）であり，臨床表現型はFTDであった．病理学的には，側頭葉に比べ前頭葉の変性が強く，ユビキチン免疫染色では，NCIsとNIIsが多発するがDNsに乏しいという特徴を有する．2009年，Neumannらは15例のaFTLD-Uについて抗FUS抗体を用いた検討を行い，全例にFUS陽性のNCIs，NIIs，DNs，GCIsを認めた[46]．FUS陽性構造は海馬歯状回に最も目立ち，前頭・側頭葉皮質および線条体に中等度認められた．また，重要なことは，全例が生前ALSの臨床症状を示さなかったにもかかわらず，延髄および脊髄の下位運動ニューロンにFUS陽性のNCIが認められたことであり，ALSとの連続性が示唆されたことである．FTLD-TDPと比較すると，封入体を形成した細胞においてTDP-43は常に核から失われるのに対し，FUSは核の染色性が低下するものから保たれるものまでさまざまである点が異なっていた．さらに，患者剖検脳から調整した不溶性画分の生化学的解析においても，FUSのリン酸化や断片化を示唆する所見が得られない点もTDP-43とは異なった．Neumannらは，可溶性FUSと不溶性FUSのバンドの比を算出して比較すると，aFTLD-U群の方がFTLD-TDP群および対照群より有意に不溶性FUSの比率が高く，これがFUSの異常蓄積を反映した所見であるとしている．なお，凍結脳が入手可能であったaFTLD-U 6例について遺伝子解析が行われたが，FUSの変異は同定されなかった[46]．

2）BIBD

好塩基性封入体はもともと10歳代で発症するALSで発見され[8,44,48,58,62]，その後成人発症のALS[1,20,29,30,39,53]，認知症を伴うALS[18,35,66]，FTLD[24,42,66]などで報告された．FTLDの症例は最近までgeneralized variant of Pick's diseaseと呼ばれており，2008年の時点で報告例は10例程である[66]．BIBDはFTLDの病理分類に入っているが[34]，Munozら，Mackenzieらは好塩基性封入体を伴うALSおよび両者を合併したタイプもBIBDに含めている[33,40,41]．

Munozらは，7例のBIBD例についてFUSの免疫組織化学的検討を行った．これらの臨床診断名の内訳は，FTDが4例，ALSが2例，PSPが1例である[41]．BIBDでは，ALSで発症した後に認知症を合併する例[18,35,66]やFTDで始まりALSを合併する例[24,42]が存在する点がFTLD-TDP Type 2に類似する．ただし，これらのBIBD例ではBunina小体は認められない[29,30]．Munozらの検討症例では，線条体と黒質に萎縮を認めたが，大脳萎縮の分布は変化に富んでいた．好塩基性封入体は大脳皮質，線条体，海馬，扁桃核，黒質，小脳歯状核，下位運動ニューロンなどに出現する[66]．FUSの免疫染色では，HE染色で認められる好塩基性封入体より多くのNCIsが同定され，さらにGCIsも認められた．NIIsは7例中2例で認められた．FUSの生化学的検討は行われていない．

3）NIFID

2003年，Josephsらがニューロフィラメント陽性の封入体を有するFTLDを独立した疾患単位として報告した[25]．その後同じく中間径フィラメントであるα-インターネキシンの免疫染色が最も感度が高いことが示された[11]．2009年の時点で報告例は20例である[47]．Josephsらがまとめた4例中1例では家族歴があり，2例でL-dopa不応性のパーキンソニズム，失行，他人の手徴候，ジストニアなどのCBD様の症状を呈した[25]．Cairnsらの検討では[11]，発症年齢は

23～56歳（平均40.8歳），罹病期間は2.7～13年（平均4.5年）で，10例中7例がFTDを呈し，また8例に錐体外路徴候が認められた．その他，一部の症例で記憶障害，言語障害，腱反射亢進，麻痺，口顔面失行，核上性眼球運動障害，ジストニアなどが認められた．BIBDと比較し，臨床的にALS症状がみられることは稀で[52,66]，全経過中ALS症状のみに終始した例の報告はない．神経病理学的に，変性は一般に前頭側頭葉皮質と尾状核に強いが[47]，前頭葉後部から頭頂葉の変性が強い例の報告があり，それらはCBD様の症状と対応する可能性がある[66]．Neumannらは，5剖検例について，HE染色およびユビキチン，α-インターネキシン，FUSの免疫染色を行い，封入体の形態，分布，染色性などについて比較検討したところ，NCIsはHE，ユビキチン，FUSで同程度によく染まるが，α-インターネキシンではやや染色性が低かった．また，海馬歯状回顆粒細胞や皮質錐体細胞に好発するNIIsは，ユビキチンとFUSで同程度に染色され，さらにGCIはFUSにのみ陽性を示して多数観察された．このように，おおまかな傾向としてα-インターネキシン，ユビキチン，FUSの順に染色性が上がり，陽性構造物がより多く認められるようになることから，NIFIDにおいてはα-インターネキシンよりもFUSがより本質的な病因蛋白であるとした[47]．

ここで，FUSとTDP-43との比較について簡単にまとめると，類似点としては，1）生理機能（転写調節），2）遺伝子変異によりALSあるいはFTLDを発症し，遺伝子産物が神経細胞およびグリア細胞に蓄積する，3）蓄積する疾患の表現型として，ALS，FTLD，両者の合併という3型が存在する，などが挙げられる．一方相違点としては，1）正常の神経細胞ではTDP-43は核にのみ存在するが，FUSは核と細胞質に存在する，2）封入体を形成した細胞においてTDP-43は核から失われるが，FUSの核の染色性はさまざまである，3）不溶性画分に回収されるTDP-43にはリン酸化および断片化が認められるが，FUSには現時点ではそのような異常修飾を示唆する所見が認められない，などが考えられる．

おわりに

OnariとSpatzによりピック病としてまとめられた前頭側頭葉に限局性変性を呈する認知症性症候群は，現在原因分子により病理学的にFTLD-tauとFTLD-TDPに分離することが明確となった．さらにFUSは，生化学的解析による裏付けがさらに必要ではあるものの，タウ，αシヌクレイン，TDP-43に続く第4のproteinopathyを形成する可能性が高く，今後注目すべき分子である．FTLDの原因分子の解明とともに，細胞・動物モデルの開発が進み，それらを利用した診断・治療法の探索も始まっている．例えば，筆者らは，TDP-43陽性封入体を形成する細胞モデルを作成し，種々の化合物の封入体形成抑制効果を調べたところ，メチレンブルーとディメボンが効果を示すことを見出した[64]．今後このような試みが増え，動物モデルでの検討などを経て臨床応用につながる薬剤が一つでも多く登場してくることを期待したい．

文　献

1）Aizawa, H., Kimura, T., Hashimoto, K., et al.: Basophilic cytoplasmic inclusions in a case of sporadic juvenile amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci, 176; 109-113, 2000

2）Andersson, M.K., Ståhlberg, A., Arvidsson, Y., et al.: The multifunctional FUS, EWS and TAF15 proto-oncoproteins show cell type-specific expression patterns and involvement in cell spreading and stress response. BMC Cell Biol, 9; 37, 2008

3）Arai ,T., Ikeda, K., Akiyama, H., et al.: Distinct isoforms of tau aggregated in neurons and glial cells in brains of patients with Pick's disease, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. Acta Neuropathol, 101: 167-173, 2001

4）Arai, T., Akiyama, H., Tsuchiya, K., et al.: Tau pathology of sporadic tauopathies. Molecular Neurobiology of Alzheimer's Disease and Related Disor-

ders (ed. by Takeda, M., Tanaka, T., Cacabelos, R.). Karger, Basel, p. 52-61, 2004

5) Arai, T., Ikeda, K., Akiyama, H., et al.: Identification of amino-terminally cleaved tau fragments that distinguish progressive supranuclear palsy from corticobasal degeneration. Ann Neurol, 55; 72-79, 2004

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, 351; 602-611, 2006

7) Baker, M., Mackenzie, I.R., Pickering-Brown, S.M., et al.: Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. Nature, 442; 916-919, 2006

8) Berry, R.G., Chambers, R.A., Duckett, S., et al.: Clinicopathological study of juvenile amyotrophic lateral sclerosis. Neurology, 19; 312, 1969

9) Borroni, B., Bonvicini, C., Alberici, A., et al.: Mutation within TARDBP leads to frontotemporal dementia without motor neuron disease. Hum Mutat, 30; E974-983, 2009

10) Buratti E, Baralle FE: Characterization and functional implications of the RNA binding properties of nuclear factor TDP-43, a novel splicing regulator of CFTR exon 9. J Biol Chem, 276; 36337-36343, 2001

11) Cairns, N.J., Grossman, M., Arnold, S.E., et al.: Clinical and neuropathologic variation in neuronal intermediate filament inclusion disease. Neurology, 63; 1376-1384, 2004

12) Cairns, N.J., Bigio, E.H., Mackenzie, I.R., et al.: Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Acta Neuropathol, 114; 5-22, 2007

13) Crozat, A., Åman, P., Mandahl, N., et al.: Fusion of CHOP to a novel RNA-binding protein in human myxoid liposarcoma. Nature, 363; 640-644, 1993

14) Doi, H., Okamura, K., Bauer, P.O., et al.: RNA-binding protein TLS is a major nuclear aggregate-interacting protein in huntingtin exon 1 with expanded polyglutamine-expressing cells. J Biol Chem, 283; 6489-6500, 2008

15) Dunah, A.W., Jeong, H., Griffin, A., et al.: Sp1 and TAFII130 transcriptional activity disrupted in early Huntington's disease. Science, 296; 2238-2243, 2002

16) Fujii, R., Okabe, S., Urushido, T., et al.: The RNA binding protein TLS is translocated to dendritic spines by mGluR5 activation and regulates spine morphology. Curr Biol, 15; 587-593, 2005

17) Gitcho, M.A., Baloh, R.H., Chakraverty, S., et al.: TDP-43 A315T mutation in familial motor neurondisease. Ann Neurol, 63; 535-538, 2008

18) Hamada, K., Fukazawa, T., Yanagihara, T., et al.: Dementia with ALS features and diffuse Pick body-like inclusions (atypical Pick's disease?). Clin Neuropathol, 14; 1-6, 1995

19) Hasegawa, M., Arai, T., Nonaka, T., et al.: Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol, 64; 60-70, 2008

20) Hilton, D.A., McLean, B.: Rapidly progressive motor weakness, starting in pregnancy. Brain Pathol, 12; 267-268, 2002

21) Holm, I.E., Englund, E., Mackenzie, I.R., et al.: A reassessment of the neuropathology of frontotemporal dementia linked to chromosome 3. J Neuropathol Exp Neurol, 66; 884-891, 2007

22) Hutton, M., Lendon, C.L., Rizzu, P., et al: Association of missence and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. Nature, 393; 702-705, 1998

23) 池田 学, 田辺敬貴：前頭側頭型痴呆. 老年精神医学雑誌, 14; 905-915, 2003

24) Ishihara, K., Araki, S., Ihori, N., et al: An autopsy case of frontotemporal dementia with severe dysarthria and motor neuron disease showing numerous basophilic inclusions. Neuropathology, 26: 447-454, 2006

25) Josephs, K.A., Holton, J.L., Rossor, M.N., et al.: Neurofilament inclusion body disease: a new proteinopathy? Brain, 126; 2291-2303, 2003

26) Kabashi, E., Valdmanis, P.N., Dion, P., et al.: TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. Nat Genet, 40; 572-574, 2008

27) Kovacs, G.G., Murrell, J. R., Horvath, S., et al.:

TARDBP variation associated with frontotemporal dementia, supranuclear gaze palsy, and chorea. Mov Disord, 24 ; 1842-1847, 2009

28）Kuhnlein, P., Sperfeld, A.D., Vanmassenhove, B., et al. : Two German kindreds with familial amyotrophic lateral sclerosis due to TARDBP mutations. Arch Neurol, 65 ; 1185-1189, 2008

29）Kusaka, H., Matsumoto, S., Imai, T. : An adult-onset case of sporadic motor neuron disease with basophilic inclusions. Acta Neuropathol, 80 ; 660-665, 1990

30）Kusaka, H., Matsumoto, S., Imai, T. : Adult-onset motor neuron disease with basophilic intraneuronal inclusion bodies. Clin Neuropathol, 12 ; 215-218, 1993

31）Kwiatkowski, T.J. Jr., Bosco, D.A., Leclerc, A. L., et al. : Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. Science, 323 ; 1205-1208, 2009

32）Law, W.J., Cann, K.L., Hicks, G.G. : TLS, EWS and TAF15 : a model for transcriptional integration of gene expression. Brief Funct Genomic Proteomic, 5 ; 8-14, 2006

33）Mackenzie, I.R., Foti, D., Woulfe, J., et al. : Atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, TDP-43-negative neuronal inclusions. Brain, 131 ; 1282-1293, 2008

34）Mackenzie, I.R., Neumann, M., Bigio, E.H., et al. : Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration : an update. Acta Neuropathol, 119 ; 1-4, 2010

35）Matsumoto, S., Kusaka, H., Murakami, N., et al. : Basophilic inclusions in sporadic juvenile amyotrophic lateral sclerosis : an immunocytochemical and ultrastructural study. Acta Neuropathol, 83 ; 579-583, 1992

36）松下正明，田邊敬貴：ピック病―二人のアウグスト〈神経心理学コレクション〉．医学書院，東京，2008

37）松下正明：ピック病再考．前頭側頭型認知症の臨床，専門医のための精神科臨床リュミエール 12．中山書店，東京，p. 82-90, 2010

38）McKhann, G.M., Albert, M.S., Grossman, M., et al. : Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia : Report of the work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. Arch Neurol, 58 ; 1803-9, 2001

39）Mizutani, T., Sakamaki, S., Tsuchiya, N., et al. : Amyotrophic lateral sclerosis with ophthalmoplegia and multisystem degeneration in patients on long-term use of respirators. Acta Neuropathol, 84 ; 372-377, 1992

40）Munoz, D.G. : The pathology of Pick complex. Pick's disease and Pick complex (ed. by Kertesz, A., Munoz, D.G.). Wiley, New York, p. 211-241, 1998

41）Munoz, D.G., Neumann, M., Kusaka, H., et al. : FUS pathology in basophilic inclusion body disease. Acta Neuropathol, 118 ; 617-627, 2009

42）Munoz-Garcia, D., Ludwin, S.K. : Classic and generalized variants of Pick's disease : a clinicopathological, ultrastructural, and immunocytochemical comparative study. Ann Neurol, 16 ; 467-480, 1984

43）Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L., et al. : Frontotemporal lobar degeneration : a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology, 51 ; 1546-1554, 1998

44）Nelson, J.S., Prensky, A.L. : Sporadic juvenile amyotrophic lateral sclerosis. A clinicopathological study of a case with neuronal cytoplasmic inclusions containing RNA. Arch Neurol, 27 ; 300-306, 1972

45）Neumann, M., Sampathu, D.M., Kwong, L.K., et al. : Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science, 314 ; 130-133, 2006

46）Neumann, M., Rademakers, R., Roeber, S., et al. : A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. Brain, 132 ; 2922-2931, 2009

47）Neumann, M., Roeber, S., Kretzschmar, H.A., et al. : Abundant FUS-immunoreactive pathology in neuronal intermediate filament inclusion disease. Acta Neuropathol, 118 ; 605-616, 2009

48）Oda, M., Akagawa, N., Tabuchi, Y., et al. : A sporadic juvenile case of the amyotrophic lateral sclerosis with neuronal intracytoplasmic inclusions. Acta Neuropathol, 44 ; 211-216, 1978

49）Onari, K., Spatz, H. : Anatomische Beiträge zur Lehre von der Pickschen umschriebenen Grosshirnrinden atrophie (Picksche Krankheit). Z Ges Neurol Psychiatr, 101 ; 470-511, 1926

50）Ou, S.H., Wu, F., Harrich, D., et al. : Cloning

and characterization of a novel cellular protein, TDP-43, that binds to human immunodeficiency virus type 1 TAR DNA sequence motifs. J Virol, 69 ; 3584-3596, 1995

51) Reed, L.A., Wszolek, Z.K., Hutton, M. : Phenotypic correlations in FTDP-17. Neurobiol Aging, 22 ; 89-107. 2001

52) Roeber, S., Bäzner, H., Hennerici, M., et al. : Neurodegeneration with features of NIFID and ALS—extended clinical and neuropathological spectrum. Brain Pathol, 16 ; 228-234, 2006

53) Sam, M., Gutmann, L., Schochet, S.S., et al. : Pick's disease : a case clinically resembling amyotrophic lateral sclerosis. Neurology, 41 ; 1831-1833, 1991

54) Snowden, J.S., Neary, D., Mann, D.M.A. : Fronto-Temporal Lober Degeneration : Fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. Clinical Neurology and Neurosurgery Monographs. Churchill Livingstone, New York, 1996

55) Snowden, J., Neary, D., Mann, D. : Frontotemporal lobar degeneration : clinical and pathological relationships. Acta Neuropathol, 114 ; 31-38, 2007

56) Sreedharan, J., Blair, I.P., Tripathi, V.B., et al : TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Science, 319 ; 1668-1672, 2008

57) Tsuboi, Y. : Clinical, pathological, and genetic characteristics of frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 with mutations in the MAPT and PGRN. Brain Nerve, 61 ; 1285-1291, 2009

58) 辻畑光宏，田口久雄，奥百合子ほか：孤発性若年性筋萎縮性側索硬化症の1剖検例．臨床神経，18 ; 82-88, 1978

59) Vance, C., Rogelj, B., Hortobágyi, T., et al. : Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. Science, 323 ; 1208-1211, 2009

60) Van Deerlin, V.M., Leverenz, J.B., Bekris, L.M., et al. : TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology : a genetic and histopathological analysis. Lancet Neurol, 7 ; 409-416, 2008

61) Van Langenhove, T., van der Zee, J., Sleegers, K., et al. : Genetic contribution of FUS to frontotemporal lobar degeneration. Neurology, 74 ; 366-371, 2010

62) Wohlfart, G., Swank, R.L. : Pathology of amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol Psychiatry, 46 ; 783-799, 1941

63) Watts, G.D.J., Wymer, J., Kovach, M.J., et al. : Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. Nat Genet, 36 ; 377-381, 2004

64) Yamashita, M., Nonaka, T., Arai, T., et al. : Methylene blue and dimebon inhibit aggregation of TDP-43 in cellular models. FEBS Lett, 583 ; 2419-2424, 2009

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

66) Yokota, O., Tsuchiya, K., Terada, S., et al. : Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease : a comparative clinicopathological study. Acta Neuropathol, 115 ; 561-575, 2008

The Molecular Pathology of Frontotemporal Lobar Degeneration

Hiroshige FUJISHIRO[1,3], Masato HASEGAWA[2], Tetsuaki ARAI[3]

1) *PET/CT Dementia Research Center, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center, Juntendo University School of Medicine*
2) *Department of Molecular Neurobiology, Tokyo Institute of Psychiatry*
3) *Department of Psychogeriatrics, Tokyo Institute of Psychiatry*

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) is a clinical syndrome characterized by behavioral and language difficulties, which refers to a clinically, genetically, and neuropathologically heterogeneous group of neurodegenerative disorders. Familial FTLD has been linked to mutations in several genes: the microtubule-associated protein tau (MAPT), progranulin (GRN), valosin-containing protein (VCP) and charged multivescicular body protein 2B (CHMP2B), and genetic locus on chromosome 9p linked to familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia. The associated neuropathology is characterized by selective degeneration of the frontal and temporal lobes with the neuronal and/or glial inclusions. The current classification of FTLD neuropathology is based on the major constituent protein of them: tau, TAR DNA-binding protein of 43 kD (TDP-43), and fused in sarcoma (FUS). Abnormal phosphorylation, ubiquitination, and proteolytic cleavage are the common pathologic signature of tau and TDP-43 accumulated in diseased brains. Recent findings of TDP-43 and FUS reveal that FTLD and ALS share a common mechanism of pathogenesis. This review focuses on the current understanding of the molecular neuropathology of FTLD, and their relevance to the development of the therapeutics

＜Authors' abstract＞

＜**Key words**: Dementia, Inclusion, phosphorylation, Fragmentation＞