

特集 認知症研究の最近の進歩 3 学会それぞれの立場から認知症を極める

## TDP-43 分子による新たな認知症群

新井 哲明<sup>1,2)</sup>, 細川 雅人<sup>2)</sup>, 長谷川 成人<sup>3)</sup>, 秋山 治彦<sup>2)</sup>, 朝田 隆<sup>1)</sup>

前頭側頭葉変性症および筋萎縮性側索硬化症 (ALS) をはじめ, アルツハイマー病, レビー小体型認知症, ハンチントン病などの多くの神経変性疾患において, リン酸化, 断片化, ユビキチン化した TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) の細胞内蓄積が生じている。家族性および孤発性 ALS における TDP-43 遺伝子変異の存在は, TDP-43 の異常と神経変性の直接的な関係を証明しており, TDP-43 の蓄積メカニズムを明らかにすることが種々の神経変性疾患の病態解明に重要であると考えられる。

<索引用語: 封入体, リン酸化, 神経変性疾患, 前頭側頭葉変性症, 筋萎縮性側索硬化症>

### はじめに

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTL) は, 前頭・側頭葉に局限して進行性の変性を呈し, 初老期ではアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) に次いで頻度が高い変性性認知症である。FTL は, 臨床的, 病理学的, 遺伝学的に多様であり, 欧米では, 25~40% に家族歴があるとされる。家族性 FTL の原因遺伝子として, タウ (microtubule-associated protein tau: MAPT), プログラニューリン (progranulin: PGRN), バロシン含有蛋白 (valosin-containing protein: VCP), charged multivesicular body protein 2B (CHMP2B) などがこれまで報告されている。筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) は, 運動ニューロンの変性により筋肉の萎縮と筋力低下をきたし, 半数が発症後 3~5 年で呼吸筋麻痺により死亡する難病である。2006 年, タウ陰性ユビキチン陽性封入体を伴う FTL 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 kDa (遺伝子名: TARDBP, 蛋白名: TDP-43) が同定されたことにより, 両疾患が共通の病理基盤を有することが明らかになった<sup>1,30)</sup>。そして 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<sup>16,26,41,42,48)</sup>, TDP-43 の異常と神経変性の直接的な関係が証明され, TDP-43 proteinopathy という概念も定着した<sup>2)</sup>。その後の検討により, TDP-43 の蓄積は予想外に多くの神経変性疾患に生じていることが明らかとなってきている。本稿では, TDP-43 分子の異常によって特徴づけられる疾患群について, 遺伝子学的および病理生化学的側面から解説する。

### 1. タウ陰性ユビキチン陽性封入体の主要構成成分としての TDP-43

TDP-43 蛋白は全身の臓器に広汎に発現しており, 2 つのコンセンサス配列 (RNP-1, RNP-2) からなる RNA 認識モチーフ (RNA-recognition motif: RRM) を 2 個と 1 個の glycine-rich

著者所属: 1) 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻精神病態医学分野

2) 財団法人東京都医学研究機構東京都精神医学総合研究所老年期精神疾患研究チーム

3) 財団法人東京都医学研究機構東京都精神医学総合研究所分子神経生物学研究チーム

ドメインを有する<sup>9,33</sup>。この構造は、不均一核内リボ核酸蛋白 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein: hnRNP) を主とした RNA 結合蛋白に共通のものである<sup>5,33</sup>。TDP-43 は、N 末側の RRM-1 を介して mRNA の UG リピートに結合する。また、glycine-rich ドメインを含む C 末側領域を介して hnRNP A2/B1 や hnRNP A1 などの他の RNA 結合蛋白と結合し、蛋白質複合体を形成することによってスプライシング抑制に働く。嚢胞性線維症の原因遺伝子である cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) のエクソン 9 のスプライシングを抑制する因子であることはよく知られている<sup>9,11</sup>。

市販の抗 TDP-43 抗体を用いて患者剖検脳の免疫組織化学染色を行うと、神経細胞質内封入体 (neuronal cytoplasmic inclusions: NCIs)、神経細胞核内封入体 (neuronal intranuclear inclusions: NIIs)、変性神経突起 (dystrophic neurites: DNIs)、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が染まらなくなる点が特徴である。患者剖検脳から調製した不溶性画分のイムノプロット解析では、対照群ではみられない 45kDa のバンド、高分子量域のスミア、低分子量域断片が検出される。45kDa 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 (pTDP-43) である<sup>1,30</sup>。

## 2. 遺伝子変異と TDP-43 蓄積

- 1) progranulin (PGRN) 遺伝子変異による FTLDU-17 (frontotemporal dementia with ubiquitinated inclusions linked to chromosome 17)

2006 年 7 月の最初の報告以降多くの報告があり、現在までのところ、最初のエクソンを除くすべてのエクソンとほとんどのイントロンに、病原

性がないものや、病原性が不明なものも含めて 147 ヶ所に一塩基置換、挿入、欠失変異が同定されている<sup>23</sup>。ほとんどの変異では、中途終止コドン (premature termination codon) が発生して翻訳が途中で終了し、ナンセンス変異依存分解機構 (nonsense-mediated decay) によって変異型 mRNA が分解されるため、PGRN 蛋白の発現量が半減することが発症の原因と考えられており、このような機序をハプロ不全 (haploinsufficiency) と呼ぶ<sup>6,13</sup>。

PGRN は 593 アミノ酸から構成される成長因子の一種であり、12 個のシステイン残基からなるモチーフの 7 回半の繰り返し構造と 17 アミノ酸からなるシグナルペプチドを持つ。細胞増殖、腫瘍形成、創傷治癒、発達、炎症など多くの過程に関わることが知られている<sup>20,21,32</sup>。

PGRN の変異がなぜ TDP-43 の蓄積を生じるのかは不明である。培養細胞において PGRN の発現をノックダウンすると、カスパーゼの活性化による TDP-43 の切断と TDP-43 断片の核から細胞質への移行が生じるとの報告があるが<sup>49</sup>、否定的な論文もあり<sup>39</sup>、一致した見解は得られていない。

最近 PGRN は、FTLD の危険因子としても注目されている。Rademakers らは、FTLD 患者における PGRN 遺伝子多型について調べ、rs5848 が T アレル (TT) である場合、C アレル (CC) よりも 3 倍 FTLD-TDP を発症しやすく、また PGRN 蛋白レベルが 30 % 低いと報告した<sup>36</sup>。その機序を明らかにするため、PGRN 遺伝子に結合する 70 個の microRNA について調べたところ、T アレルの方が miR-659 の結合能が高いことを見出した。培養細胞で検討すると、miR-659 は用量依存性に T アレルの PGRN 蛋白量を低下させたが、C アレルの PGRN 蛋白では変化はなかった。以上から、rs5848 の T アレルは、PGRN 蛋白量低下により FTLD 発症のリスクを高めると考えられた。ちなみに、FTLD-TDP を TDP-43 病理サブタイプ別に見ると、Type 1 で T アレルの頻度が高かった。

## 2) TARDBP 遺伝子変異と FTL D

TARDBP の遺伝子は 1p36.22 に位置し、6 個のエクソンから構成されているが、実際に蛋白として翻訳されるのはエクソン 2 の途中にあるスタートコドンからである。TARDBP 遺伝子変異はこれまでに FTL D, ALS を合わせ、79 ケ所の変異が報告されており、翻訳領域に 46 ケ所、非翻訳領域に 33 ケ所の報告がある<sup>23)</sup>。その内訳は 34 ケ所のミスセンス変異、1 ケ所のナンセンス変異: Y374X (c.1121-1122 insA)、2 ケ所の benign 変異 (D65E, A90V)、9 ケ所の synonymous 変異 (N12N, S29S, G40G, A66A, Y214Y, P225P, A315A, N352N, A366A) である<sup>22)</sup>。非翻訳領域では 5'-untranslated region (UTR) 内に 7 ケ所、イントロン内に 21 ケ所、3'UTR 内に 5 ケ所の変異が報告されているが、いずれも benign 変異であり、病的意義は明らかではない<sup>34)</sup>。翻訳領域内の 46 ケ所の変異のうち 35 ケ所は glycine-rich domain のあるエクソン 6 に集中している。これまでの報告では、TARDBP 遺伝子変異例の表現型のほとんどは ALS であるが、FTL D との関係を示唆する報告も少数あるので以下に紹介する。

### ① A90V 変異

2008 年 Winton らにより、病歴上家族性が疑われる緩徐進行性 FTL D/ALS 例に同定された<sup>47)</sup>。ただし、この変異はコントロール脳でも見つかっており、病原性については不明である。

### ② G295S 変異

2009 年、Benajiba らが 2 例の FTL D-MND 患者の中から同定した<sup>7)</sup>。発端者 F242 は、明らかな家族歴はなく、52 歳時に行動障害で発症し、診断は behavioral variant of FTD (bvFTD) であったが、その後運動ニューロン症状が出現し、58 歳で死亡した。もう 1 人の発端者 F389 は、59 歳時に言語理解や顔貌認識の障害が現れ、意味性認知症 (semantic dementia: SD) と診断され、61 歳時に運動ニューロン症状を認めた。F389 は、姉妹および父に運動ニューロン症状が認められ、家族性と考えられる。

### ③ K263E 変異<sup>27)</sup>

変異が同定された症例は 35 歳発症で、家族歴は明らかではない。臨床的には FTD, 核上性眼球運動障害、舞踏病様不随意運動などの症状を呈し、運動ニューロン症状は認められず、言語障害もなかった。TDP-43 病理としては、大脳皮質に変性神経突起、線条体に NII, 下オリブ核に NCI および skein 様封入体が認められ、海馬歯状回に NCI はなかった。この症例は、ALS 症状を呈さない TARDBP 遺伝子変異例として初の報告である。

### ④ N267S 変異<sup>8)</sup>

変異が同定された症例は 74 歳発症の孤発例で、臨床的には bvFTD であり、運動ニューロン症状は示さなかった。

TARDBP 遺伝子変異の効果についてはいまだ不明な点が多い。Sreedharan らは変異型 TARDBP 遺伝子をニワトリ胚の脊髄に導入し、脚および尾芽の形成阻害と、脊髄組織に多数の TUNEL 陽性アポトーシス細胞を認めたことから、toxic gain-of-function あるいはドミナントネガティブ効果を提唱した<sup>41)</sup>。Nonaka らは、変異を導入した TDP-43 の C 末側断片を培養細胞に発現させると野生型の C 末側断片に比して凝集体形成が増加することを見出した<sup>31)</sup>。このことから、少なくとも C 末側断片においては、変異は凝集を促進する効果があると言える。

## 3) VCP 遺伝子変異による IBMPFD と TDP-43

IBMPFD では、大脳皮質にユビキチン陽性の NIIs と DNs が多発することが知られていたが<sup>18)</sup>、免疫組織化学染色によってこれらの構成成分も TDP-43 であることが判明した<sup>29)</sup>。

VCP は、小胞体関連分解 (ER-associated degradation: ERAD), 転写因子の活性化, アポトーシス, 細胞小器官形成時の膜融合, 細胞周期調節, 核膜再構築などの細胞機能に関与している。これらの機能の多くは、直接的あるいは間接的にユビキチン-プロテアソーム系によって調節

されており、また VCP はポリユビキチン化蛋白や 26S プロテアソームに結合することから、VCP はユビキチン-プロテアソーム系のシャペロンとして働くことによって、多彩な細胞機能の調節に関与すると考えられている<sup>44)</sup>。

IBMPFD における VCP 遺伝子変異の多くは VCP のアミノ末端側 (N ドメイン) に集中している。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阻害が病態に関与するとの仮説がある<sup>18,45)</sup>。Gitcho らは、変異 VCP を培養細胞に発現させたところ、TDP-43 の核から細胞質への移行が認められるとともに、プロテアソーム活性低下、ER ストレスの誘導、カスパーゼ活性化などが起こり、細胞死に至ることを報告した<sup>17)</sup>。Ritson らも、ショウジョウバエに変異 VCP を導入すると、TDP-43 の核から細胞質への移行と神経細胞死が生じることを確認している<sup>37)</sup>。最近家族性 ALS 例において、VCP 遺伝子のミスセンス変異がいくつか同定され、ALS と FTLD との関連性の深さが改めて証明された<sup>24)</sup>。

#### 4) DCTN1 遺伝子変異による Perry 症候群と TDP-43

Perry 症候群は、常染色体優性遺伝形式を示し、パーキンソニズム、中枢性の低換気、抑うつ、高度の体重減少を特徴とするまれな家族性神経変性疾患である。Wider らは、TDP-43 陽性の NCIs や DNs が、皮質下諸核から脳幹部に広汎に分布することを報告した<sup>46)</sup>。次いで Farrer らは、計 8 家系について全ゲノム連鎖解析を行い、dynactin 複合体を構成する主要なサブユニットである p150<sup>glued</sup> をコードする dynactin 1 遺伝子 (DCTN1) のエクソン 2 内に 5 種類のミスセンス変異を同定した<sup>14)</sup>。興味深いのは、ALS 類似の遺伝性運動ニューロン疾患を呈する家系において、p150<sup>glued</sup> の G59S 変異がすでに同定されていることである<sup>35)</sup>。

dynactin は dynein と複合体を形成し、微小管を介した逆行性軸索輸送に関与する。変異はいず

れも、p150<sup>glued</sup> の cytoskeleton-associated protein-glycine-rich (CAP-Gly) と呼ばれるドメイン内に生じている。p150<sup>glued</sup> はこのドメインを介して  $\alpha$ -チューブリンなどと結合することから、変異によるこれらの結合の阻害と病態との関連が推測されている<sup>14)</sup>。患者剖検脳の免疫組織化学検索では、TDP-43 陽性の封入体が最も多く、これらの一部が dynactin 複合体の p62 あるいは p50 サブユニットに対する抗体でも陽性を示す。

#### 5) TMEM106B の SNP と FTLD-TDP

2010 年、515 人の FTLD-TDP 患者と 2509 人のコントロールサンプルを用いたゲノムワイド相関解析により、疾患感受性遺伝子として染色体 7p21.3 上に存在する transmembrane protein 106B (TMEM106B) 遺伝子中に 3 ヶ所の SNP (rs1990622, rs1020004, rs6966915) が同定された<sup>43)</sup>。TMEM106B は 274 アミノ酸から構成される膜貫通型蛋白であるが、現時点ではその機能は不明である。FTLD-TDP 例では rs1990622 の T アレルの頻度が高く、死後脳の前頭皮質から精製した mRNA を用いた定量 PCR 解析により、この T アレルを有する FTLD-TDP 患者脳では TMEM106B の発現量が有意に多いことが判明した。また、PGRN 変異の患者脳でも TMEM106B の発現量が多かった。rs1020004 のアレルは、罹病期間と相関が認められた。以上から、TMEM106B のリスクアレルや PGRN 変異の下流に TMEM106B の発現量増加があり、それにより FTLD-TDP 発症に至る可能性が示唆された。

### 3. TDP-43 の病理生化学

#### 1) 蓄積 TDP-43 のリン酸化と断片化

筆者らは、患者脳に蓄積した TDP-43 のリン酸化部位を明らかにするため、ヒト TDP-43 上に 56 ヶ所存在する Serine (Ser)/Threonine (Thr) 部位から 36 ヶ所を選び、各々のリン酸化ペプチドを合成してウサギに免疫したところ、異常構造を認識する抗体がいくつか得られた。これ



らのうち、403番目と404番目のSer (pS403/404)、および409番目と410番目のSer (pS409/410)をリン酸化したペプチドに対する抗体の反応性が最も強かった<sup>19)</sup>。市販の抗TDP-43抗体が、異常構造以外に正常の核も染色するのに対し、pTDP-43特異抗体は異常構造のみを染色することから、リン酸化は疾患特異的な変化であることが示唆された。また、患者剖検脳から調整した不溶性画分について、pTDP-43特異抗体を用いてイムノプロットを行うと、45kDaのバンド、~25kDaのバンド、スミアのみが検出された。特に、~25kDaのバンドの反応性は45kDaのバンドより強いことから、リン酸化して蓄積しているTDP-43は、全長よりもそのC末側断片の方が多いことが判明した<sup>19)</sup>。

## 2) FTLD-TDPの病理サブタイプの生化学的背景

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<sup>12,40)</sup>。すなわち、DNs主体のType 1、NCIs主体のType 2、両者が混在しかつNIIが出現するType 3、NIIs主体のType 4である。これらの病理パターンとFTLD-TDPの臨床病型との対応を調べると、SDはType 1、FTLD-MNDはType 2、PAはType 3を示す例が多く、また9番染色体に連鎖するFTLD-MNDはType 2、PGRN変異例はType 3、VCP変異によるIBMPFDはType 4を必ず示す<sup>12,40)</sup>。不溶性画分のイムノプロットにおいて、pTDP-43陽性C末側断片について詳しく調べると、断片のバンドパターンとFTLD-TDPの病理サブタイプとの間に関連性が認められる<sup>19)</sup>。似たような所見として、以前筆者らは同じ4リピートタウが蓄積す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異なることを報告した<sup>3)</sup>。このような蓄積蛋白の断片と病理像の対応関係が生じる原因は不明だが、蛋白質あるいは線維の立体構造の違いを反映している可能性なども考えられ、

さらに今後の解析が必要である。

3) 他の神経変性疾患におけるTDP-43病理  
筆者らはpTDP-43特異抗体を用いた検討の中で、いくつかの疾患におけるpTDP-43の蓄積を明らかにしたので紹介する。

### 3-1. アルツハイマー病 (AD) およびレビー小体型認知症 (DLB)

Vancouver General Hospital (VGH) と共同研究を行い、東京都精神医学総合研究所所蔵のAD 53例およびDLB 15例と、VGH所蔵のAD 25例およびDLB 10例について、免疫組織化学検索を行った<sup>4)</sup>。その結果、ADの36~56%、DLBの53~60%にpTDP-43の蓄積を認めた。これらの症例の70~80%では、pTDP-43陽性構造は扁桃核~海馬領域の辺縁系に局限していたが、残りの20~30%では大脳新皮質にまで広がっており、その病理像は、NCIsとDNsが混在しかつNIIが散見されるFTLD-TDP, Type 3に類似のパターンを示した。さらに、これらの大脳新皮質から調整した不溶性画分のイムノプロットにおいても、pTDP-43のC末側断片のパターンは、FTLD-TDP, Type 3のそれと一致した。蛍光免疫二重染色により各蓄積蛋白の局在について調べると、ADでタウ陽性neuropil threadsとpTDP-43陽性DNsはほとんど独立して存在するが、神経細胞質内封入体の一部においてタウとpTDP-43の共局在が観察された。DLBにおいても、神経細胞質内封入体の一部において $\alpha$ -シヌクレインとpTDP-43の共局在が観察された。これらの所見の意義については不明であるが、少なくとも蓄積メカニズムにおけるタウとTDP-43あるいは $\alpha$ -シヌクレインとTDP-43の直接的相互作用の関与は考えにくいと思われた。

広汎なpTDP-43蓄積がADあるいはDLBの臨床像にどのような影響を与えるかは重要な問題であるが、いまだ詳細な解析はなされていない。筆者らは、ADにおいてpTDP-43陽性例は陰性例よりも死亡時年齢および神経原線維変化のBraak stageが高い傾向があることを見出したが、

表 TDP-43 proteinopathy の分類 (文献 2 より改変引用)

1. pure TDP-43 proteinopathy	
疾患名	遺伝子
A. 家族性	
FTDU-17 (FTLD-TDP, Type 3)	PGRN
IBMPFD (FTLD-TDP, Type 4)	VCP
Perry syndrome	DCTN 1
ALS	TARDBP (TDP-43)
FTLD-MND (FTLD-TDP, Type 2)	Chromosome 9
B. 孤発性	
FTLD-TDP (Types 1-3)	
ALS	
2. combined TDP-43 proteinopathy	
疾患名	蓄積蛋白
A. 家族性	
Guam ALS/PDC	tau, alpha-syn, TDP-43
Kii ALS/PDC	tau, alpha-syn, TDP-43
FBD	ABri, tau, TDP-43
HD	huntingtin, TDP-43
MJD (SCA 3)	ataxin-3, TDP-43
B. 孤発性	
AD	Ab, tau, TDP-43
DLB	Ab, tau, alpha-syn, TDP-43
CBD	tau, TDP-43
AGD	tau, TDP-43
DNTC	tau, alpha-syn, TDP-43
PSP	tau, TDP-43
dementia pugilistica	Ab, tau, TDP-43

これらの結果はJosephsら<sup>25)</sup>およびNakashima-Yasudaら<sup>28)</sup>の報告と一致している。

### 3-2. 嗜銀顆粒病 (argyrophilic grain disease : AGD)

東京都精神医学総合研究所および横浜市立大学医学部精神科所蔵の AGD 15 例について、免疫組織化学的検討を行ったところ、9 例 (60%) に陽性構造が認められた<sup>15)</sup>。陽性構造の形態は、NCIs, DNs, GCIs とこれまで報告されたものの他に、ドット状あるいは grain 様の小構造が neuropil に多数認められる点特徴的であった。これらの出現分布は、タウ陽性 grain とほぼ一致していた。pTDP-43 陽性例と陰性例間で発症年齢、経過年数、Braak stage などに違いはなかったが、陽性例の方が AGD stage が高く、また

grain 病理と pTDP-43 病理の程度に相関が認められた。タウと pTDP-43 の蛍光免疫二重染色では、NCIs と grain 様構造の一部に両蛋白質の共存が認められた。

### 3-3. ハンチントン病 (Huntington disease : HD)

British Columbia 大学と共同研究を行い、HD 10 例について免疫組織化学的検討を行ったところ、全例の大脳皮質深層の neuropil あるいは大脳白質に、円形、楕円形、卵形、coiled body 様の陽性構造や DN 様構造が認められた<sup>38)</sup>。抗ハンチンチン抗体と pTDP-43 抗体との蛍光二重染色では、pTDP-43 陽性構造のほとんどはハンチンチンとの共存が認められた。一方、HD の特徴的病理構造物であるハンチンチン陽性の神経

細胞核内封入体は pTDP-43 陰性であった。異常構造におけるハンチンチンと pTDP-43 の高い共存率や転写調節という両蛋白の類似の機能を考え合わせると、両者の相互作用と病態との関連性についてさらに詳細な検討が必要と考えられる。

現時点で TDP-43 の蓄積が報告されている疾患を表にまとめた。原則として TDP-43 のみが蓄積する疾患を pure TDP-43 proteinopathy, 他の蛋白質の蓄積もみられる疾患を combined TDP-43 proteinopathy として分けて記載した<sup>2)</sup>。

### おわりに

TDP-43 の蓄積が生じる疾患について、遺伝子学的および病理生化学的側面からの解説を試みた。TDP-43 の異常は、当初予想されていたよりも広く神経変性に関わっている可能性が高く、そのメカニズムの解明は FTLD および ALS を含めた多くの神経変性疾患の診断法および治療法の開発に寄与すると考えられる。PGRN, VCP, TARDBP, DCTN1 の遺伝子変異から TDP-43 蓄積を経て神経細胞死に至る経路を明らかにすることは、疾患の病態解明のために重要な課題であり、細胞モデルや動物モデルを用いた解析によりこれらの変異の効果に関する解析がさらに進み、疾患の病態がより明らかになることが期待される。臨床病理学的にも、FTLD の臨床サブタイプと病理生化学的サブタイプのより正確な対応関係や、AD や DLB などの combined TDP-43 proteinopathy に属する疾患群において TDP-43 蓄積が症状に与える影響など、今後取り組むべき課題は多いと思われる。

### 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*, 351; 602-611, 2006
- 2) Arai, T., Hasegawa, M., Nonaka, T., et al.: Phosphorylated and cleaved TDP-43 in ALS, FTLD and other neurodegenerative disorders and in cellular models of TDP-43 proteinopathy. *Neuropathology*, 30; 170-181, 2010
- 3) 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
- 4) Arai, T., Mackenzie, I.R., Hasegawa, M., et al.: Phosphorylated TDP-43 in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol*, 117; 125-136, 2009
- 5) Ayala, Y., Pantano, S., D'Ambrogio, A., et al.: Human, drosophila, and C. elegans TDP43: nucleic acid binding properties and splicing regulatory function. *J Mol Biol*, 348; 575-588, 2005
- 6) 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
- 7) Benajiba, L., Le Ber, I., Camuzat, A., et al.: TARDBP mutations in motoneuron disease with frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol*, 65; 470-473, 2009
- 8) 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
- 9) Buratti, E., Baralle, F.E.: 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
- 10) Buratti, E., Brindisi, A., Giombi, M., et al.: TDP-43 binds heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B through its C-terminal tail. *J Biol Chem*, 280; 37572-37584, 2005
- 11) Buratti, E., Dork, T., Zuccato, E., et al.: Nuclear factor TDP-43 and SR proteins promote in vitro and in vivo CFTR exon 9 skipping. *EMBO J*, 20; 1774-1784, 2001
- 12) Cairns, N.J., Neumann, M., Bigio, E.H., et al.: TDP-43 in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions. *Am J Pathol*, 171; 227-240, 2007

- 13) Cruts, M., Gijselinck, I., van der Zee, J., et al.: Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature*, 442: 920-924, 2006
- 14) Farrer, M.J., Hulihan, M.M., Kachergus, J.M., et al.: DCTN1 mutations in Perry syndrome. *Nat Genet*, 41: 163-165, 2009
- 15) Fujishiro, H., Uchikado, H., Arai, T., et al.: Accumulation of phosphorylated TDP-43 in brains of patients with argyrophilic grain disease. *Acta Neuropathol*, 117: 151-158, 2009
- 16) Gitcho, M.A., Baloh, R.H., Chakraverty, S., et al.: TDP-43 A315T mutation in familial motor neuron disease. *Ann Neurol*, 63: 535-638, 2008
- 17) Gitcho, M.A., Strider, J., Carter, D., et al.: VCP mutations causing frontotemporal lobar degeneration disrupt localization of TDP-43 and induce cell death. *J Biol Chem*, 284: 12384-12398, 2009
- 18) Guinto, J.B., Ritson, G.P., Taylor, J.P., et al.: Valosin-containing protein and the pathogenesis of frontotemporal dementia associated with inclusion body myopathy. *Acta Neuropathol (Berl)*, 114: 55-61, 2007
- 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) He, Z., Bateman, A.: Progranulin (granulin-epithelin precursor, PC-cell-derived growth factor, acrogranin) mediates tissue repair and tumorigenesis. *J Mol Med*, 81: 600-612, 2003
- 21) He, Z., Ong, C.H., Halper, J., et al.: Progranulin is a mediator of the wound response. *Nat Med*, 9: 225-259, 2003
- 22) 細川雅人, 新井哲明, 秋山治彦: 認知症の発症に関わる遺伝子 TDP-43. *老年精神医学雑誌*, 21: 561-571, 2010
- 23) 細川雅人, 新井哲明, 秋山治彦ほか: 前頭側頭葉変性症と遺伝要因. *老年精神医学雑誌*, 21: 1387-1398, 2010
- 24) Johnson, J.O., Mandrioli, J., Benatar, M., et al.: Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron*, 68: 857-864, 2010
- 25) Josephs, K.A., Whitwell, J.L., Knopman, D.S., et al.: Abnormal TDP-43 immunoreactivity in AD modifies clinicopathologic and radiologic phenotype. *Neurology*, 70: 1850-1857, 2008
- 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: 1843-1847, 2009
- 28) Nakashima-Yasuda, H., Uryu, K., Robinson, J., et al.: Co-morbidity of TDP-43 proteinopathy in Lewy body related diseases. *Acta Neuropathol (Berl)*, 114: 221-229, 2007
- 29) Neumann, M., Mackenzie, I.R., Cairns, N.J., et al.: TDP-43 in the ubiquitin pathology of frontotemporal dementia with VCP gene mutations. *J Neuropathol Exp Neurol*, 66: 152-157, 2007
- 30) 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
- 31) Nonaka, T., Kametani, F., Arai, T., et al.: Truncation and pathogenic mutations facilitate the formation of intracellular aggregates of TDP-43. *Hum Mol Genet*, 18: 3353-3364, 2009
- 32) Ong, C.H., Bateman, A.: Progranulin (granulin-epithelin precursor, PC-cell derived growth factor, acrogranin) in proliferation and tumorigenesis. *Histol Histopathol*, 18: 1275-1288, 2003
- 33) 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
- 34) Pesiridis, G.S., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q.: Mutations in TDP-43 link glycine-rich domain functions to amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet*, 18: R156-162, 2009
- 35) Puls, I., Jonnakuty, C., LaMonte, B.H., et al.: Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nat Genet*, 33: 455-456, 2003
- 36) Rademakers, R., Eriksen, J.L., Baker, M., et al.: Common variation in the miR-659 binding-site of



GRN is a major risk factor for TDP43-positive frontotemporal dementia. *Hum Mol Genet*, 17 ; 3631-3642, 2008

37) Ritson, G.P., Custer, S.K., Freibaum, B.D., et al. : TDP-43 mediates degeneration in a novel *Drosophila* model of disease caused by mutations in VCP/p97. *J Neurosci*, 30 ; 7729-7739, 2010

38) Schwab, C., Arai, T., Hasegawa, M., et al. : Colocalization of transactivation-responsive DNA-binding protein 43 and huntingtin in inclusions of Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 67 ; 1159-1165, 2008

39) Shankaran, S.S., Capell, A., Hruscha, A.T., et al. : Missense mutations in the progranulin gene linked to frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-immunoreactive inclusions reduce progranulin production and secretion. *J Biol Chem*, 283 ; 1744-1753, 2008

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

41) 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

42) 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

43) Van Deerlin, V.M., Sleiman, P.M., Martinez-Lage, M., et al. : Common variants at 7p21 are associated with frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions. *Nat Genet*, 42 ; 234-239, 2010

44) Wang, Q., Song, C., Li, C.C.H. : Molecular perspectives on p97—VCP : progress in understanding its structure and diverse biological functions. *J Struct Biol*, 146 ; 44-57, 2004

45) 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

46) Wider, C., Dickson, D.W., Stoessl, A.J., et al. : Pallidonigral TDP-43 pathology in Perry syndrome. *Parkinsonism Relat Disord*, 15 ; 281-286, 2009

47) Winton, M.J., Van Deerlin, V.M., Kwong, L.K., et al. : A90V TDP-43 variant results in the aberrant localization of TDP-43 in vitro. *FEBS Lett*, 582 ; 2252-2256, 2008

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

49) Zhang, Y.J., Xu, Y.F., Dickey, C.A., et al. : Progranulin mediates caspase-dependent cleavage of TAR DNA binding protein-43. *J Neurosci*, 27 ; 10530-10534, 2007

## A New Dementia Group Caused by TDP-43 Abnormality

Tetsuaki ARAI<sup>1,2)</sup>, Masato HOSOKAWA<sup>2)</sup>, Masato HASEGAWA<sup>3)</sup>,  
Haruhiko AKIYAMA<sup>2)</sup>, Takashi ASADA<sup>1)</sup>

- 1) *Department of Psychiatry, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba*
- 2) *Department of Neuropathology and Cell Biology, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba*
- 3) *Dementia Research Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science*

The TAR DNA-binding protein Mr 43 kDa (TDP-43) is a major component of the tau-negative and ubiquitin-positive inclusions that characterize amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration, which is now referred to as FTL-D-TDP. Concurrent TDP-43 pathology has been reported in a variety of other neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease, forming a group of TDP-43 proteinopathies. Accumulated TDP-43 is characterized by phosphorylation and fragmentation. There is a close relationship between the pathological subtypes of FTL-D-TDP and the immunoblot pattern of the C-terminal fragments of phosphorylated TDP-43. These results suggest that proteolytic processing of accumulated TDP-43 may play an important role in the pathological process. Understanding the mechanism of phosphorylation and truncation of TDP-43, and aggregate formation, may be crucial to clarifying the pathogenesis of TDP-43 proteinopathy and for developing useful therapies.

<Authors' abstract>

---