
FTDP-17 の神経病理

Neuropathology of FTDP-17

慶應義塾大学医学部 法医学 講師

高尾昌樹*

謝辞

はじめに、本日は、このような機会を与えていただきました会長の慶應義塾大学名誉教授 後藤文男先生、座長の慶應義塾大学医学部神経内科教授 鈴木則宏先生に深謝いたします。

法医学教室から「FTDP-17の神経病理」というのは違和感がありかと思いますが、私がインディアナ大学アルツハイマーセンター留学後行ってきた仕事の一部を、新しい知見も含めてお話ししたいと思います。

本発表の内容、症例はインディアナ大学アルツハイマーセンターにおけるものであり、Bernardino Ghetti教授をはじめスタッフの方々に深謝いたします。

はじめに

最初にFTDP-17の背景についてまとめたい。元来、常染色体優性遺伝のFrontotemporal dementia with Parkinsonismのなかで、染色体の17番21に連鎖している一群が存在するということが1994年に発見された。その後、多数の遺伝性家系が確認され、Frontotemporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17)という用語が導入された。さらに、1998年に3つの異なる施設から、microtubule associated protein tauの遺伝子変異、いわゆる現在「タウ遺伝子」と言われているものの変異がFTDP-17に関与しているということが発見され、その後この疾患に関する知見が集められてきた。したがってまだ歴史としては、タウ遺伝子変異が見つかったから10年程度しか経過してい

ないものの、多くの知見が得られている¹⁾。

現在までに、30以上のタウ遺伝子の変異が発見され（私が数えた範囲では35あるが、もう少し増えている可能性はある）、神経病理学的にはリン酸化されたタウ蛋白の過剰な蓄積が神経細胞あるいはグリア細胞に確認できることが特徴である。

一方、すべての遺伝性の前頭、側頭型認知症FTDがタウ遺伝子の変異を有するわけではない。実際、近年progranulinという遺伝子の異常が前頭側頭型認知症FTDの一群に発見され²⁾、これからも他の原因遺伝子が次々と発見される可能性（近年FUS遺伝子変異とFTDの関連も発見された）であろう。

タウ総論

ところで、タウ蛋白の機能に関しては、まだ解明されていない点も多いものの、名前の由来のごとく微小管に関連し正常ニューロンの軸索に発現していることがわかっている。リン酸化というのが、この蛋白の機能調節には重要だと言われているが、過剰にリン酸化されると、異常なフィブリルとして蓄積してくるものとされている。

タウを規定している遺伝子はどのような構造になっているのであろうか。現在の段階では16のエクソンから構成され（当初は15と言われていた）、全身の細胞にタウ蛋白は発現しているが、ヒトの中枢神経系では、エクソン1から13だけが発現し、0、4 A、6、8というのは中枢神経に発現しないことがわかっている。さらにエクソン2、3、10に生じる、オルタナティブスプライティングに

* 現) 東京都健康長寿医療センター 老年病理学研究チーム 神経病理学研究 (高齢者ブレインバンク) 専門研究部長 Masaki Takao: Vice Chairman, Department of Neuropathology (The Brain Bank for Aging Research), Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology

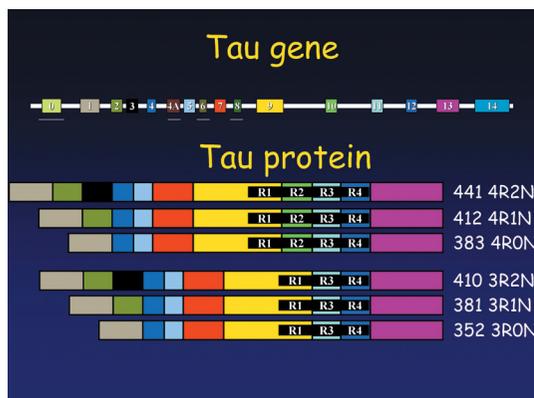


図1 タウ遺伝子とタウ蛋白の対応。エクソン10が組み込まれるか組み込まれないかで、4リピート、3リピートタウが決定される。

よって6個のアイソフォームが生成されることが判明している。特にエクソン9, 10, 11, 12という部位は、タウ蛋白にとって重要な部分で、マイクロチューブの結合繰り返し部位が存在するところである(図1)。一般にエクソン10が組み込まれるか、組み込まれるかによって、前者を3リピートタウ、後者を4リピートタウと呼ぶことになっており、疾患によっては弧発性疾患でもそれぞれのタウが優位に発現する疾患が知られている(例えば進行性核上性麻痺は4リピートタウが出現する代表的疾患)。

ところで30カ所以上に発見されたタウ遺伝子変異部位により、様々な臨床神経病理学的表現形が報告されてきた。さらに、タウ遺伝子変異の場合には、他の多くの遺伝子変異を伴う疾患と異なり、エクソンの変異だけではなく、エクソンに非常に近い部位にあるイントロンの変異が、スプライシングに影響を与えることにより、FTDP-17が発症するということもしばしば認められる。また遺伝子変異はエクソン9, 10, 11, 12, 13。それから、イントロンでの変異が多いことも特徴である。特に、エクソンに遺伝子変異が存在する場合には、マイクロチューブとの結合能力は低下して、凝集するタウ蛋白は6つのアイソフォームからなる線維性凝集を、神経細胞に生じることが多いとされている。一方、イントロンにおける遺伝子変異の際にはエクソン10が組み込まれる率が増える結果4リピートタウが増加する。そして、この不溶性

表1 Characteristic tau pathology of FTDP-17

G389R	Pick body
P301L	Perinuclear inclusion, tufted shaped astrocyte, astrocytic plaque
N279K	Oligodendroglial inclusion, pretangle
+3, +16	Neuronal inclusion (NFT), oligodendroglial inclusion

の4リピートタウからなる線維性凝集が疾患を生じると考えられ、神経細胞やグリア細胞に過剰にリン酸化されたタウ蛋白が結果として沈着する。

タウオパチーとは

ここで最近しばしば聞かれる、タウオパチーという用語に関して簡単にまとめる。類似の用語で、例えばシヌクレオパチーや、そういった○○パチーという用語が多くなってきた。私自身も、ニューロセルピノパチーとかニューロフェリチノパチーという言葉を導入してきている^{3,4)}。しかしタウオパチーという用語が一体何を意味するのかというのは少しはつきりさせてもいいかと考えられる。もともとタウオパチーというのは、過剰なリン酸化されたタウ蛋白が、病的に神経細胞やグリア細胞に蓄積された状態で、特に遺伝性疾患に限って用いられていたため、FTDP-17を示す病名であった。しかし、その後タウが蓄積する、ピック病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症など弧発性疾患にもタウオパチーという用語が使用されるようになってきた。さらに、現在では高齢者タウオパチーという概念も重要であり、タウオパチーという用語が、広く使用されるようになってきたものである。

FTDP-17の代表的な症例

ここからは、少し代表的な症例を呈示して、神経病理所見を紹介したい。表1に代表的なタウ遺伝子変異と病理所見をまとめ、G389Rというのはピック小体、P301Lというのは、一見すると皮質基底核変性症と間違えられそうな病理所見を呈する。N279Kというのは、病理学的には進行性核上性麻痺と区別がつかない形態とも言えよう。イン

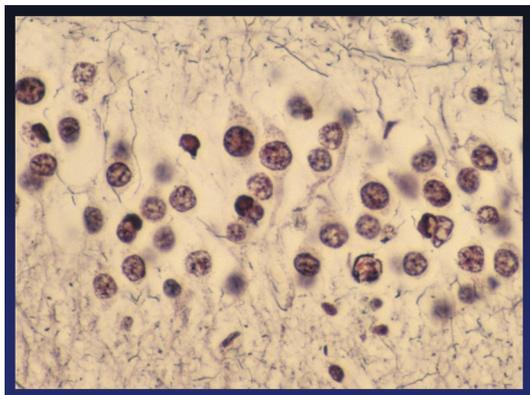


図2 タウ遺伝子G389R変異症例。海馬歯状回顆粒細胞にみられたPick球と区別できない封入体。(Bodian染色)

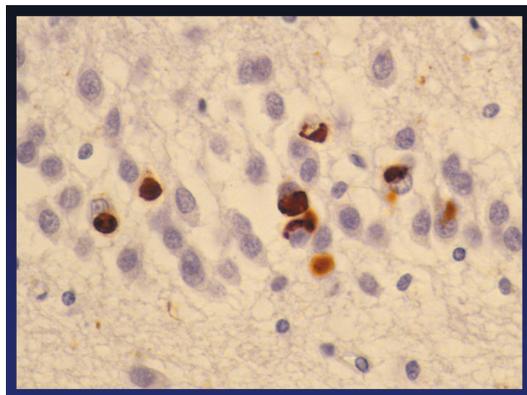


図3 図2でみられた封入体はリン酸化タウに対する抗体を用いた免疫染色で明瞭に認識される。

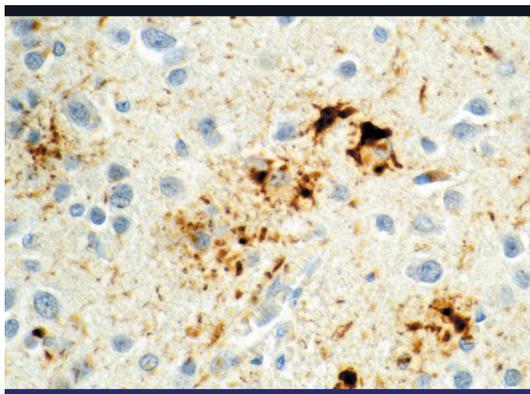


図4 タウ遺伝子P301L変異症例。アストロサイトの突起に、リン酸化タウに対する抗体を用いた免疫染色で沈着物が認識される。

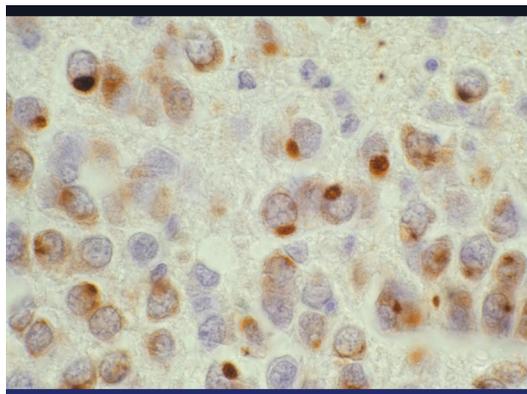


図5 図4と同一例。海馬歯状回顆粒細胞の核膜周囲に、リン酸化タウに対する抗体を用いた免疫染色でリング状の沈着物が認識される。

トロン変異+3, +16というのはグリアにも病変が非常に強く出る特殊なタイプである。

図2, 3にG389Rの変異症例の所見を示す。ボディアン染色で、海馬の歯状回に一見ピック球と思われる所見を多数認め(図2), リン酸化タウに対する免疫染色でもこの封入体は強陽性を示した(図3)。当初はピック病と診断されていますが、遺伝子検索により上記が確定したものである⁵⁾。

P301Lというのは、タウの中では一番多数の家系に発見されている変異であり、発症年齢も若い方から非常に高齢の方(70歳以上)まで幅広く分布している。病理学的には、アストロサイトの特記にリン酸化タウの沈着を認め(図4)、海馬歯状回顆粒細胞の核周囲にリング状のタウの陽性

の沈着物を認める所見も特徴的と考えられている(図5)。実際、このリング状のタウの陽性沈着はP301L変異に特異的な抗体を使ってもきれいに染色され、恐らく変異したタウは核周囲に、凝集を起こしているのではないかと我々は考えている⁶⁾。

次に呈示するのはN279Kの変異で、これはスプライシングによりエクソン10の比率が増加し、4リピートタウが主に発現するもので、臨床的には家族性の進行性核上性麻痺ではないかと診断されていた。神経病理学的には、この症例の場合は、ニューロンにも図のようにリン酸化タウが非常に多く沈着しているが、特に注意を喚起したい点は、神経細胞に沈着しているリン酸化されたタウが、線維性の凝集を起こしているというよりも、むしろ

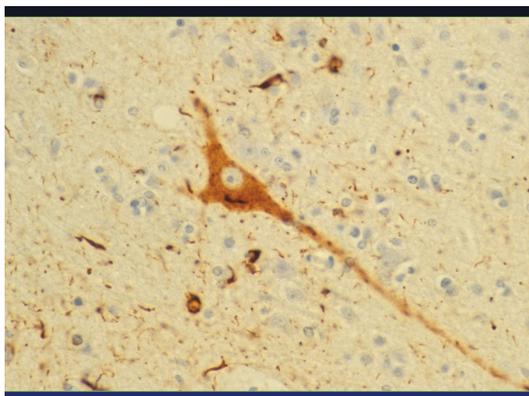


図6 タウ遺伝子N279K変異症例。リン酸化タウに対する抗体を用いた免疫染色で、いわゆるpretangleとグリア細胞内沈着を認める。

ろ、我々がpretangleと呼ぶ過剰にリン酸化されたタウであって、まだ線維性凝集にはなっていない状態が主体ではないかと考えられることであろう(図6)⁷⁾。

最後に、+16イントロン変異でもやはりFTDP-17の臨床症状が出現する。+16変異は様々な臨床表現があり、もともとは進行性皮質下グリオシス (progressive subcortical gliosis) という診断がなされていた症例の遺伝性家系から上記変異が発見され、タウの免疫染色を施行したところリン酸化タウが沈着していることが確認されたものである⁸⁾。提示症例はむしろ認知症、前頭側頭型認知症が主徴となった家系で、海馬を中心に非常に多数のタウの沈着が確認された(図7)。

FTDP-17の動物モデルに関して、P301Sという変異を導入されたマウスの神経病理学的に検索を継続中である。この変異が選択された理由はヒトの場合は発症年齢が早いということで、マウスにこの遺伝子変異を導入することがよいのではないかと考えて作成された。神経病理学的には、ヒトのピック球と極めて類似した神経病理所見が得られるなど極めて興味深い所見を得たが、詳細は文献を参照していただきたい⁹⁾。

おわりに

本研究会での発表時より、現在FTDの研究はTDP-43に関する研究へ大きくシフトしていったが、最近ではFUSとFTDも注目されるようになって

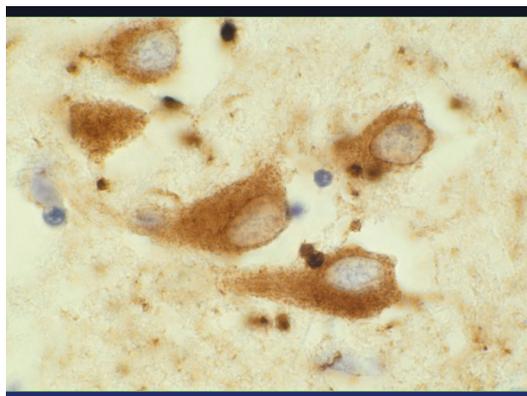


図7 タウ遺伝子+16変異症例。リン酸化タウに対する抗体を用いた免疫染色で、いわゆるpretangleとドット状の陽性構造物を認める。

ている。また筋萎縮性側索硬化症からFTLDを一つのスペクトラムとして捉える考え方もあり、研究が益々発展する分野であることは間違いない。今後の最も重要な研究課題は、的確な生前診断と早期介入を目指した研究であろう。

文献

- 1) Goedert M, Ghetti B, Spillantini MG. Tau gene mutations in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). Their relevance for understanding the neurodegenerative process. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;920:74-83.
- 2) Spina S, Murrell JR, Huey ED, Wassermann EM, Pietrini P, Baraibar MA, Barbeito AG, Troncoso JC, Vidal R, Ghetti B, Grafman J. Clinicopathologic features of frontotemporal dementia with progranulin sequence variation. *Neurology.* 2007 Mar 13;68(11):820-7.
- 3) Takao M, Benson MD, Murrell JR, Yazaki M, Piccardo P, Unverzagt FW, Davis RL, Holohan PD, Lawrence DA, Richardson R, Farlow MR, Ghetti B. Neuroserpin mutation S52R causes neuroserpin accumulation in neurons and is associated with progressive myoclonus epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000 Dec;59(12):1070-86.
- 4) Vidal R, Ghetti B, Takao M, Brefel-Courbon C, Uro-Coste E, Glazier BS, Siani V, Benson

- MD, Calvas P, Miravalle L, Rascol O, Delisle MB. Intracellular ferritin accumulation in neural and extraneural tissue characterizes a neurodegenerative disease associated with a mutation in the ferritin light polypeptide gene. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004 Apr;63(4):363-80.
- 5) Murrell JR, Spillantini MG, Zolo P, Guazzelli M, Smith MJ, Hasegawa M, Redi F, Crowther RA, Pietrini P, Ghetti B, Goedert M. Tau gene mutation G389R causes a tauopathy with abundant pick body-like inclusions and axonal deposits. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999 Dec;58(12):1207-26.
- 6) Adamec E, Murrell JR, Takao M, Hobbs W, Nixon RA, Ghetti B, Vonsattel JP. P301L tauopathy: confocal immunofluorescence study of perinuclear aggregation of the mutated protein. *J Neurol Sci*. 2002 Aug 15;200(1-2):85-93.
- 7) Delisle MB, Murrell JR, Richardson R, Trofatter JA, Rascol O, Soulages X, Mohr M, Calvas P, Ghetti B. A mutation at codon 279 (N279K) in exon 10 of the Tau gene causes a tauopathy with dementia and supranuclear palsy. *Acta Neuropathol*. 1999 Jul;98(1):62-77.
- 8) Goedert M, Spillantini MG, Crowther RA, Chen SG, Parchi P, Tabaton M, Lanska DJ, Markesbery WR, Wilhelmsen KC, Dickson DW, Petersen RB, Gambetti P. Tau gene mutation in familial progressive subcortical gliosis. *Nat Med*. 1999 Apr;5(4):454-7.
- 9) Allen B, Ingram E, Takao M, Smith MJ, Jakes R, Virdee K, Yoshida H, Holzer M, Craxton M, Emson PC, Atzori C, Migheli A, Crowther RA, Ghetti B, Spillantini MG, Goedert M. Abundant tau filaments and nonapoptotic neurodegeneration in transgenic mice expressing human P301S tau protein. *J Neurosci*. 2002 Nov 1;22(21):9340-51.
- この論文は、平成18年7月22日(土) 第20回老年期痴呆研究会 (中央) で発表された内容です。