
ユビキチン陽性封入体を伴う 前頭側頭葉変性症と 筋萎縮性側索硬化症の病理 —TDP-43 proteinopathy の視点から—

Neuropathology of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitinated inclusions and amyotrophic lateral sclerosis –TDP-43 proteinopathy–

愛知医科大学加齢医科学研究所

吉田眞理*

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) /運動ニューロン疾患 (motor neuron disease : MND) や前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTLD) は全く異なる疾患単位であると考えられてきた。しかしタウやシヌクレインには陰性でユビキチンにのみ陽性を示す封入体 (UI) が、認知症を伴う ALS/MND (ALS/MND-D) や FTLD に共通して出現することから、UI の本体の解明が待たれていた。2006 年に Neumann らと本邦の Arai らによって UI の構成蛋白が TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) であることが同定され突破口となっている。本稿では ALS からユビキチン陽性封入体を伴う FTLD (FTLD with ubiquitinated inclusions : FTLD-U) の病理像を TDP-43 陽性封入体の視点から概説する。

1. 運動ニューロンのユビキチン/TDP-43 陽性封入体

ALS では、下位運動ニューロンの細胞脱落とグリオシス、残存する細胞内に Bunina 小体の出現とユビキチン免疫染色に陽性を示す線維状 skein-like inclusions (SLI) あるいは球状の round inclusions (RI)

とよばれる構造物がみられ、SLI や RI は TDP-43 に陽性を示す (図 1)。上位運動ニューロンでは中心前回の Betz 巨細胞の脱落と錐体路変性を認めるが、TDP-43 免疫染色では Betz 巨細胞のみならず中型、小型の錐体細胞に陽性所見を認める。またグリア細胞にも TDP-43 陽性の封入体が形成される。

2. 大脳皮質のユビキチン/TDP-43 陽性封入体

1991 年に Okamoto らによって SALS や ALS-D の海馬歯状回顆粒細胞や側頭前頭葉の小型神経細胞にユビキチン陽性神経細胞内封入体 (cytoplasmic inclusions : NCI) が出現することが報告され、NCI は ALS/MND-D の病理学的指標となっていた。

一方精神科領域ではピック病の臨床像と大脳の葉性萎縮を示しながらピック嗜銀球を伴わない「非定型ピック病」(Atypical Pick's disease, A-PiD) とされる症例が存在し、病理学的には NCI やユビキチン陽性変性神経突起 (dystrophic neurites : DN) が出現し、錐体路変性と様々な程度の下位運動ニューロン障害を示した。ALS/MND-D や A-PiD の NCI, DN は TDP-43 に陽性を示し、同一蛋白を基盤とする封入体であることが明らかとなった (図 2)。

* Mari YOSHIDA: Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Aichi, Japan.

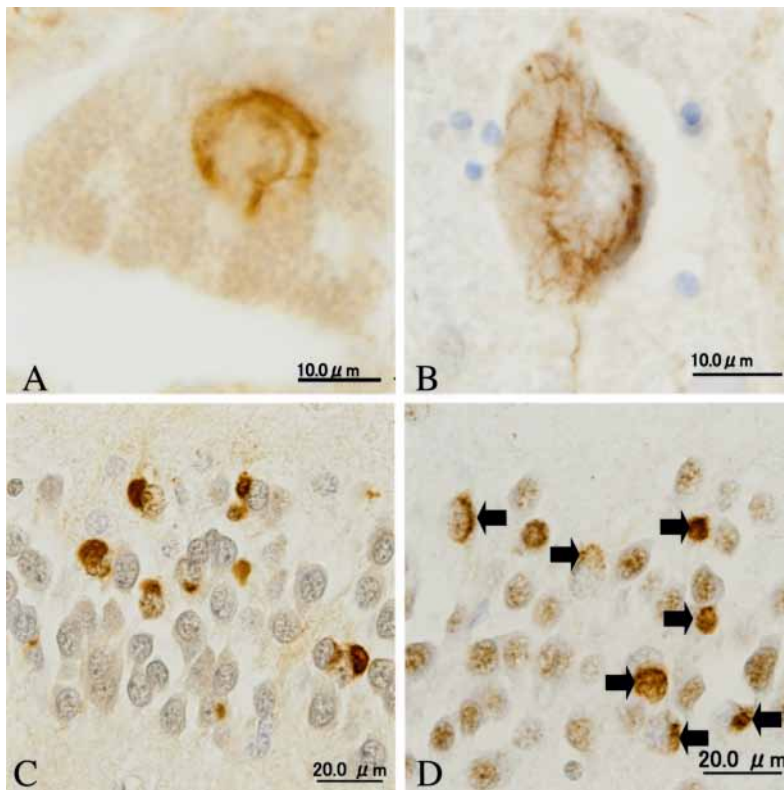


図 1

脊髄前角細胞の (A) ユビキチン陽性 skein-like inclusions、(B) TDP-43 陽性 skein-like inclusions、海馬歯状回顆粒細胞の (C) ユビキチン陽性神経細胞内封入体、(D) TDP-43 陽性神経細胞内封入体 (矢印)。正常な細胞の核は TDP-43 陽性を示し、封入体形成する細胞の核の染色性は消失している。

A, C 抗ユビキチン抗体免疫染色、B, D 抗 TDP-43 抗体免疫染色

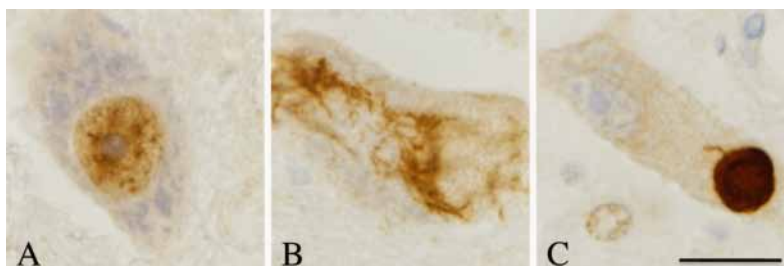


図 2 脊髄前角細胞の抗 TDP-43 抗体免疫染色

(A) 正常は細胞の核は TDP-43 を示す。(B) TDP-43 陽性 skein-like inclusions

(C) 胞体内の球状封入体、核の染色性が消失している。スケール 20μm

3. ユビキチン/TDP-43 陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症

欧米では古典的なピック病を含めた非アルツハイマー型認知症の一群に対して FTLD という概念が提唱された。FTLD は臨床症候学的概念で、前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD)、進行性非流暢性失語症 (progressive non-fluent aphasia : PA)、意味性認知症 (semantic dementia : SD) という 3 つのサブ

グループから構成され、障害される大脳皮質領域の巣症状に関連し、FTD では前頭側頭葉前部、PA は左シルビウス裂周囲、SD は側頭葉前部に強い萎縮変性がみられる。FTLD には本邦の ALS/MND-D や A-PiD と同様の臨床病理像と UI を伴う FTLD-U が存在し、一方臨床的に運動ニューロン障害がみられない FTD の症例にも同様の UI の出現が確認され、これらは同ジスペクトラムに含まれる疾患と考えられた。

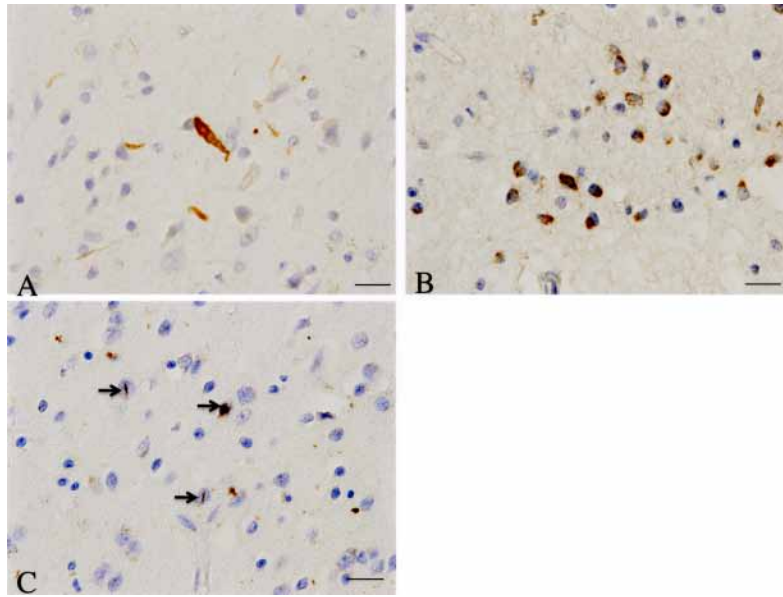


図3 抗リン酸化 TDP-43 抗体免疫染色による FTLD-TDP のサブタイプ

- (A) 皮質Ⅱ層の変性神経突起
- (B) 皮質Ⅱ層の神経細胞内封入体
- (C) 皮質Ⅱ層の神経細胞核内封入体 (矢印) スケール 20μm

4. FTLD-U のサブタイプ

われわれは 2004 年に ALS、ALS/MND-D、上位運動ニューロン障害の強い ALS、原発性側索硬化症 (PLS)、A-PiD、広汎型 ALS を含む 28 例を検討し、全例に UI を認めた。UI には大別して NCI と DN のふたつの形態があり、臨床病理像と UI の表現形の関連性とこれらの疾患が UI として認識されるある共通した蛋白をもつ疾患のスペクトラムである可能性を考察した。

TDP-43 の同定を基に 2007 年に FTLD の病理診断基準が提唱された。2010 年の再改訂版では TDP-43 陽性封入体を伴う FTLD-U は FTLD-TDP と命名され、封入体の形態から 4 つのサブタイプに分類されている (図 3)。タイプ 1 では皮質表層の DN を主体とし、タイプ 2 では NCI が主にみられ、タイプ 3 では皮質表層に多数の NCI と DN を認め神経細胞核内封入体 (neuronal intranuclear inclusions : NII) が様々な程度にみられる。PGRN 変異を伴う家族性 FTLD-U ではタイプ 3 の病理像を示し、タイプ 4 は新皮質に多数の NII が出現することが特徴で VCP 変異を伴う。TDP-43 proteinopathy は ALS から FTLD-TDP までの広いスペクトラムを含んでいる (図 4)。

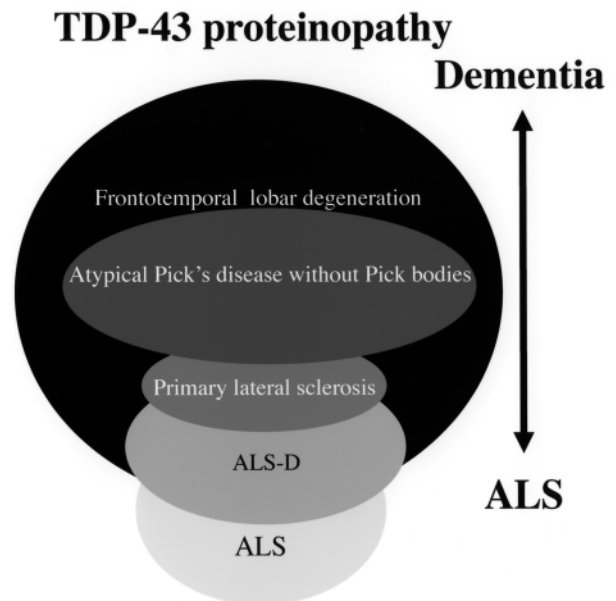


図4 TDP-43 proteinopathy のスペクトラム

ALS、ALS-D 非定型ピック病、原発性側索硬化症、前頭側頭葉変性症 (FTLD-TDP) は TDP-43 蛋白の変性と封入体形成を共通項とする広い疾患のスペクトラムとしてとらえることが可能である。ALS : 筋萎縮性側索硬化症、ALS-D : 認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 (文献 7 図 9 を改変)

結 語

FTLD-U 疾患概念の成立や UI の発見、TDP-43 蛋白の同定には本邦の研究が大きな貢献をしている。TDP-43 proteinopathy が包含する ALS から FTLD-TDP までの多様な疾患を生む機序の解明が重要であり、ALS の治療の開発にも福音をもたらすことを期待したい。

参考文献

- 1) 湯浅亮一：痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症. 臨床神経 10 : 569-77, 1970.
- 2) Mitsuyama Y, et al: Presenile dementia with motor neuron disease in Japan. A new entity? Arch Neurol 36: 592-593, 1979.
- 3) Snowden JS, et al: Fronto-temporal lobar degeneration; fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. Churchill Livingstone, New York, 1996.
- 4) Okamoto K, et al: New ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurosci Lett 129: 233-236, 1991.
- 5) Neumann M, et al: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. Science 314: 130-133, 2006.
- 6) Arai T, 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) Yoshida M: Amyotrophic lateral sclerosis with dementia: the clinicopathologic al spectrum. Neuropathology 24: 87-102, 2004.
- 8) Mackenzie IRA et al: Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. Acta Neuropathol 119: 1-4, 2010.

この論文は、平成 22 年 7 月 31 日 (土) 第 24 回老年期認知症研究会で発表された内容です。