

4 リピータウオパチー、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症における

TDP-43 病理を介した共通病態の解明

研究分担者 祖父江 元
愛知医科大学

共同研究者 陸雄一¹、吉田真理¹、岩崎靖¹

1. 愛知医科大学 加齢医科学研究所

研究要旨

【目的】4 リピータウは進行性核上性麻痺（PSP）と皮質基底核変性症（CBD）の病態関連タンパクである。一方、TDP-43 は筋萎縮性側索硬化症（ALS）と前頭側頭葉変性症（FTLD）の病態に関与する。近年、タウタンパク関連疾患の患者脳に TDP-43 凝集が観察されたり、逆に TDP-43 関連疾患の患者脳にタウタンパク凝集が起きたりすることが報告されている。我々は、4 リピータウ関連疾患と TDP-43 関連疾患との間に共通した病態があるのではないかと仮説を立てた。本研究では、様々なタウ関連疾患の脊髄運動ニューロンに、ALS/FTLD 患者でみられるような TDP-43 病理があるかどうかを検討した。

【方法】4 リピータウ関連疾患（PSP、CBD、GGT）、3 リピータウ関連疾患（ピック病）、アルツハイマー病、およびコントロールの連続剖検例 106 症例において、脊髄と大脳一次運動野を観察した。

【結果および考察】脊髄運動ニューロンの TDP-43 病理（核外移行と細胞質内凝集）は PSP の約 40%、CBD の約 60% でみられた。凝集体の形態的・電顕的特徴は ALS のそれと類似していた。脊髄における TDP-43 と 4 リピータウ凝集物の量は相関したが、TDP-43 凝集物はタウ凝集のない細胞に多く見られた。脊髄運動ニューロンの脱落は明らかでなかったが、ミクログリアの反応は TDP-43 の凝集量と相関した。脊髄運動ニューロンに TDP-43 病理のあった PSP・CBD 症例は、一次運動野にも高率に TDP-43 病理を示した。次に、近年 ALS・FTLD の疾患制御タンパクとして同定された SFPQ (Splicing Factor Proline/Glutamine Rich) の核内発現を、脊髄運動ニューロンで検討した。正常ならばみられるはずの SFPQ と FUS (fused-in-sarcoma) との会合が、PSP・CBD・ALS 患者の脊髄運動ニューロンでは障害されていた。また 4 リピータウもしくは TDP-43 凝集のあるニューロンでは SFPQ の発現が低下ないし消失していた。GGT (globular glial tauopathy)、ピック病、アルツハイマー病、およびコントロールの脊髄運動ニューロンには、TDP-43 病理や SFPQ 異常は見られなかった。

【結論】運動ニューロン TDP-43 病理は、PSP・CBD と ALS との共通した病態を示唆する。その共通病態に、SFPQ の機能不全が関与している可能性がある。

A. 研究目的

神経難病である 4 リピータウオパチー（進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症）と筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭葉変性症における T

DP-43 病理を介した共通病態を解明し、バイオマーカー、治療標的分子を探索する。

B. 研究方法

進行性核上性麻痺（PSP）、皮質基底核変性症（CBD）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、前頭側頭葉変性症（FTLD）の患者剖検組織をもちいて、これらに共通した病態関連タンパクの異常がないかを探索した。特に、筋萎縮性側索硬化症の重要病変である運動ニューロンに注力して解析を行った。

（倫理面への配慮）すべての剖検組織の採取と研究利用は文書による同意を遺族から取得している。剖検組織を用いた研究デザインについては愛知医科大学倫理委員会の承認をえている。

C.研究結果

脊髄運動ニューロンの TDP-43 病理（核外移行と細胞質内凝集）は PSP の約 40%、CBD の約 60%でみられた。凝集体の形態的・電顕的特徴は ALS のそれと類似していた。ミクログリアの反応は TDP-43 の凝集量と相関した。

さらに、近年 ALS・FTLD の疾患制御タンパクとして同定された SFPQ(Splicing Factor Proline/Glutamine Rich)の核内発現を、脊髄運動ニューロンで検討した。正常ならばみられるはずの SFPQ と FUS(fused-in-sarcoma)との会合が、PSP・CBD・ALS 患者の脊髄運動ニューロンでは障害されていた。また 4 リピートタウもしくは TDP-43 凝集のあるニューロンでは SFPQ の発現が低下ないし消失していた。

D.考察

運動ニューロン TDP-43 病理は、PSP・CBD と ALS との共通した所見であり、SFPQ/FUS の会合不全はこれに相関する。

E.結論

運動ニューロン TDP-43 病理は、PSP・CBD と ALS との共通した病態を示唆する。その共通病態に、SFPQ の機能不全が関与している可能性がある。

F.健康危険情報

特記なし。

G.研究発表

1. 論文発表

Riku Y, et al. Motor neuron TDP-43 proteinopathy in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. Brain 2022 (accepted and in press)

2. 学会発表

Riku Y, et al. Motor neuron TDP-43 proteinopathy in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. 日本神経学会学術総会 2021 年 5 月、京都市

H.知的所有権の取得状況

特記なし。