

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)  
神経変性疾患領域の基盤的調査研究 分担研究報告書

## 大脳皮質基底核変性症における TDP-43 病理像：

### 神経変性との分布の相関性についての検討

研究分担者： 柿田 明美 新潟大学脳研究所 教授

#### 研究要旨

大脳皮質基底核変性症 (CBD) の神経変性機序を知る目的から、剖検脳における pTDP-43 の異常蓄積の分布を解析した。pTDP-43 の神経細胞内凝集と神経細胞脱落には有意な相関が認められた。CBD の神経変性には TDP-43 蛋白異常が関与している。

#### A. 研究目的

大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration: CBD) は 4 リPEAT タウオパチーに属する神経変性疾患である。組織学的に、神経細胞やグリア細胞にリン酸化された 4 リPEAT タウが蓄積し、astrocytic plaque や coiled body、neuropil threads といった特徴的な構造物が豊富に認められる。それに加えて、CBD では他のタウオパチーに比べて高頻度に、リン酸化された transactive response DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) も神経細胞やグリア細胞に蓄積することが知られており、このことが臨床病型に影響している可能性が指摘されている。しかし、CBD における TDP-43 の異常蓄積と神経変性との関連は未だ示されていない。

TDP-43 は RNA 代謝に関わる多機能の核タンパク質である。正常な細胞では主に核に発現しており、病的な状態では細胞質内へ移動しリン酸化され凝集する。リン酸化 TDP-43 で形成される封入体は、筋萎縮性側索硬化症や一部の前頭側頭型認知症の疾患特異的構造物である。一方で、アルツハイマー病やハンチントン病などにおいても TDP-43

封入体が認められ、タウをはじめとする TDP-43 以外のタンパク質の異常による疾患においても、TDP-43 が病態に関与している可能性が示唆されている。

我々は CBD において TDP-43 の細胞内蓄積が神経細胞脱落に影響している可能性を検討するために、中枢神経組織におけるそれらの分布の相関を解析した。

#### B. 研究方法

新潟大学脳研究所病理学分野で解剖し病理学的に診断された CBD 10 名の中枢神経組織である。ホルマリン固定しパラフィン包埋ブロックを作製した 22 領域の中枢神経組織を薄切し、各々 HE 染色および免疫染色を行った。HE 染色切片で神経細胞脱落の程度を、リン酸化 TDP-43 およびリン酸化タウ免疫染色切片で神経細胞やアストロサイト、オリゴデンドロサイトの細胞質内封入体および変性突起の出現量をそれぞれ半定量的に 4 段階で評価した。そして、各領域において神経細胞脱落の程度とそれぞれの封入体の出現量との相関性を Goodman Kruskal の gamma で検討した。さらに二重免疫蛍光に

より、各細胞種における TDP-43 とタウの細胞内共局在について検討した。

### (倫理面への配慮)

新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承認を得て行った (承認番号 2015-2018)。

## C. 研究結果

10 例中 9 例に TDP-43 封入体が認められた。TDP-43 封入体は皮質下灰白質や脳幹で頻度が高く、被殻と淡蒼球では 10 例中 8 例と最も高頻度に認められた。大部分の領域において、TDP-43 封入体の中で神経細胞質内封入体 (neuronal cytoplasmic inclusion: NCI) が最も高頻度にかつ出現量も多く認められ、主要構造物と考えられた。灰白質 20 領域中 11 領域において TDP-43 NCI の量と神経細胞脱落の程度の間には正の相関が見られた。その 11 領域中 4 領域では神経細胞脱落とタウ NCI との間にも正の相関が認められたものの、これら 4 領域中、TDP-43 NCI とタウ NCI 間に相関が認められた領域は 1 カ所のみであった。すなわち、TDP-43 NCI はタウ NCI とは概ね相関せずに、神経細胞脱落と有意に相関していた。一方で、グリア細胞質内の TDP-43 封入体の量と神経細胞脱落の程度の間には相関が見られた領域は TDP-43 NCI の場合に比して少数 (アストロサイト: 4 領域、オリゴデンドロサイト: 9 領域) であった。また、二重免疫蛍光では、TDP-43 陽性の NCI やオリゴデンドロサイトの封入体にはタウが共局在する場合とそうではない場合が観察された一方で、アストロサイトでは両者は高頻度に共局在していた。封入体形成機序は細胞種によって異なる可能性が示唆された。

## D. 考察

本研究により、CBD において TDP-43 封入

体の出現が神経細胞脱落と有意に相関していることが示された。NCI はその中の主要な構造物であり、NCI はグリア細胞の TDP-43 封入体よりも多くの領域で神経細胞脱落と有意に相関していたことから、特に TDP-43 の神経細胞内の蓄積が神経細胞変性に影響している可能性が示唆された。

本研究対象例における TDP-43 封入体の保有率は 90% であり、欧米人の既報 (33%-45%) と比較して明らかに高く、遺伝的背景が影響している可能性が疑われた。欧米人では、MAPT 遺伝子の H1 ハプロタイプや C9orf72 のリピートの間伸長が CBD 罹患に対する危険因子であることが報告されているが、本邦では MAPT 遺伝子型はほぼ均一に H1/H1 であり、C9orf72 のリピート伸長は極めて稀である。実際、本研究で検索しえた 8 例全例で MAPT H1/H1 ハプロタイプであり、C9orf72 のリピート伸長を認めなかった。CBD における TDP-43 病理と遺伝的背景の関係を明らかにするためにはさらなる知見の蓄積が必要である。

## E. 結論

TDP-43 の神経細胞質内凝集と神経細胞脱落には有意な相関性がある。CBD の神経変性に TDP-43 蛋白異常が関与している可能性を示唆する。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tanaka H, Shimizu H, Yonemochi Y, Ozawa T, Toyoshima Y, Nakajima T, Kakita A (2022 Jun). Fibrodysplasia ossifications progressive: histopathological implications of aberrant BMP signaling for CNS dysgenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2022; 48 (4): e12805. doi: 10.1111/nan.12805.

2) Sainouchi M, Tada M, Fitrah YA, Hara N, Tanaka K, Idezuka J, Aida I, Nakajima T, Miyashita A, Akazawa K, Ikeuchi T, Onodera O, Kakita A. (2022 April). Brain TDP-43 pathology in corticobasal degeneration: topographical correlation with neuronal loss. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2022; 48 (3): e12786. doi: 10.1111/nan.127

3) Saito R, Hara N, Tada M, Wakabayashi M, Miyashita A, Onodera O, Ikeuchi T, Kakita A (2023 Feb 21). SYNE1-ataxia: clinicopathologic features of an autopsied patient with novel compound heterozygous mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2023; 82 (3): 267-271. doi: 10.1093/jnen/nlac120.

4) Saito R, Tada Y, Oikawa D, Seto M, Sato S, Sato Y, Kume K, Ueki N, Nakashima M, Hayashi S, Toyoshima Y, Tokunaga F, Kawakami H, Kakita A (2022 Dec 7). Spinocerebellar ataxia type 17-digenic TBP/STUB1 disease: neuropathologic features of an autopsied patient. *Acta Neuropathol Commun* 2022; 10: 177. doi: 10.1186/s40478-022-01486-6.

5) Zhou Y, Tada M, Cai Z, Andhey PS, Swain A, Miller KR, Gilfillan S, Artyomov MN, Takao M, Kakita A, Colonna M (2023 Mar 2). Human early-onset dementia caused by DAP12 deficiency reveals a unique signature of dysregulated microglia. *Nat Immunol* 2023; 24 (3): 545-557. doi: 10.1038/s41590-022-01403-y.

## 2. 学会発表

1) Saito R, Kato T, Uemura M, Saito Y, Murayama S, Onodera O, Kakita A. Immunostaining with a fibulin5 antibody for diagnosis of HTRA1-related small vessel disease. 第63回日本神経学会 2022年5月18-21日. 東京hybrid.

2) Hayashi H, Saito R, Uchida H, Inoue M, Onodera O, Tainaka K, Kakita A. 3D characteristics of A $\beta$  deposition in cereb

ral amyloid angiopathy. 第63回日本神経学会 2022年5月18-21日. 東京hybrid.

3) Tada M, Ishiguro N, Nakajima A, Konno T, Onodera O, Ikeuchi T, Kakita A. Clinicopathologic features of a patient with ALS of long disease duration. 第63回日本神経病理学会 2022年6月24-26日. 京都hybrid. (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし