

認知症の一群（FTLD 類縁疾患）に共通の発症メカニズムを発見

名古屋大学大学院医学系研究科の石垣 診祐 特任准教授（筆頭著者・責任著者）と祖父江 元 特任教授（愛知医科大学理事長）（責任著者）らの研究グループは、人格変化、情動異常、言語障害などを特徴とする認知症の 1 つである前頭側頭葉変性症（FTLD^{※1}）と臨床症状が連続する神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症（ALS）、進行性核上性麻痺（PSP）、大脳皮質基底核変性症（CBD）など、認知症の一群（FTLD 類縁疾患）に共通な病態として、FUS^{※2}と SFPQ^{※3}の神経細胞核内での微小局在の異常とそれに伴うタウアイソフォーム^{※4}の変化が存在することを病理学的検討から明らかにしました。

研究グループはこれまでに RNA 結合タンパク質である FUS が核内で高分子複合体を形成し、別の RNA 結合タンパク質である SFPQ と結合すること、FUS と SFPQ はどちらも選択的スプライシング^{※5}を通じてタウアイソフォームのバランス変化を制御すること、FUS および SFPQ の機能喪失マウスモデルは情動の異常を中心とする FTLD と同様の高次機能障害を呈することなどを報告してきました。今回、研究グループは剖検脳 142 例を用いて、海馬および前頭葉の神経細胞の核内における FUS と SFPQ の微小局在と結合について、様々な疾患を横断的に病理組織学的、生化学的手法を用いて解析を行いました。その結果、家族性および孤発性の ALS、FTLD、PSP、CBD といった広義 FTLD 疾患スペクトラムにおいて FUS と SFPQ の会合不全とそれに伴うタウアイソフォームのバランス異常を認めました。一方で、アルツハイマー病およびピック病では変化がありませんでした。

これまでに FTLD には ALS との疾患スペクトラム（ALS/FTLD）と 4R-タウの蓄積を特徴とするタウオパチー^{※6}（CBD や PSP）との疾患スペクトラム（FTLD-タウ）が知られていました。しかしながら、両者のスペクトラムに共通する分子メカニズムは明らかではありませんでした。今回の研究結果は、幅広い FTLD 疾患スペクトラムにおける共通の分子メカニズムとして FUS/SFPQ の会合異常とそれに伴うタウ遺伝子スプライシング変化が存在することを示唆しています。研究グループの過去の研究結果ではタウアイソフォームの変化を正常に近づける介入実験によりマウスモデルの FTLD に類似した症状が回復することから、FUS と SFPQ の質的な機能喪失とそれによるタウアイソフォームの変化を標的とした治療薬開発が根本治療につながる可能性があるかと期待されます。

本研究成果は国際科学誌「Brain」（2020 年 8 月 7 日付けの電子版）に掲載されました。

ポイント

- 広義 FTLD 疾患スペクトラム (FTLD、ALS、CBD、PSP) の神経細胞の核内において FUS と SFPQ の微小局在と結合が障害されていることを見出しました。
- 同時に FUS と SFPQ が制御するタウアイソフォームのバランスが広義 FTLD 疾患スペクトラムにおいては崩れ、4R-タウが増加することを見出しました。
- こうした変化はアルツハイマー病やピック病では存在しないため、ALS、FTLD、PSP、CBD といった広義 FTLD 疾患スペクトラム共通のメカニズムであることが示唆されました。

1. 背景

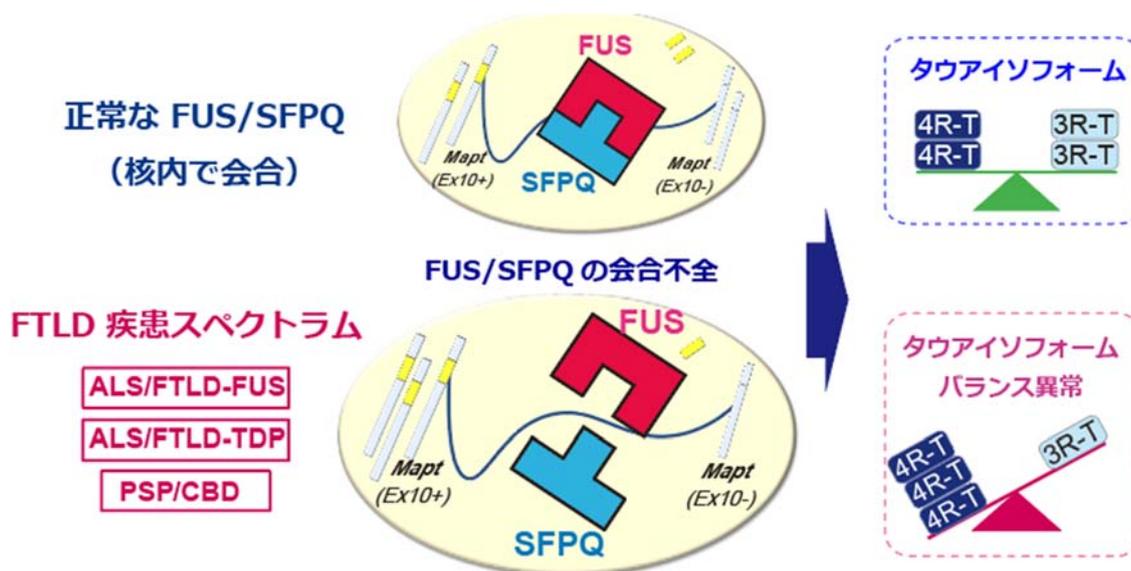
前頭側頭葉変性症(FTLD)は人格変化、情動異常、言語障害などを特徴とする認知症の 1 つであり、若年性認知症の中では 2 割近くの割合を示すとも言われています。高度の性格変化や社会性の喪失、時には軽犯罪などを認めるために、とりわけ家庭や職場などで社会的な問題を引き起こすことがしばしばあり問題になることがあります。遺伝学的、病理学的側面より FTLD は筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と疾患スペクトラムを形成することが知られている一方で、4R-タウの蓄積を特徴とするタウオパチーとして、進行性核上性麻痺 (PSP) や大脳皮質基底核変性症 (CBD) ともスペクトラムを形成すると考えられてきています。しかしながら、病態のメカニズムについてはほとんどが不明であり、根本治療法も存在しないため分子的基盤の解明は喫緊の課題となっています。研究チームはこれまでに RNA 結合タンパク質である FUS が核内で高分子複合体を形成し、別の RNA 結合タンパク質である SFPQ と結合すること、FUS と SFPQ はどちらも選択的スプライシングを通じてタウアイソフォームのバランス変化を制御すること、FUS および SFPQ の機能喪失マウスモデルは情動の異常を中心とする FTLD 様の高次機能障害を呈することなどを報告しており、この知見を発展させる形で、剖検脳を用いた病理学的解析を行いました。

2. 研究成果

今回、研究グループは剖検脳 142 例を用いて、海馬および前頭葉の神経細胞の核内における FUS と SFPQ の微小局在と両者の結合について疾患横断的に病理組織学的、生化学的手法を用いて解析を行いました。その結果、家族性および孤発性の ALS、FTLD (TDP-43 もしくは FUS 封入体陽性)、PSP、CBD といった広義 FTLD 疾患スペクトラムにおいて FUS と SFPQ の核内での局在異常を、前頭葉、海馬の神経細胞で認めました。また、FUS と SFPQ が制御する *MAPT* 遺伝子^{*7} の選択的スプライシングの産生物であるタウアイソフォームのバランス異常を認めました。一方で、アルツハイマー病およびピック病ではこうした変化を認めませんでした。また、これまで病理学的な指標とされてきた細胞質封入体 (FUS、TDP-43 およびリン酸化タウなどの蓄積) との相関については、統計学的に有意な関連性を認めませんでした。

3. 今後の展開

これまで指標とされてきた封入体を基準にした病理学的な解析では、ALS と臨床的・遺伝学的・病理学的に連続するFTLDの疾患グループとタウに関連するFTLDのグループに共通する分子メカニズムは明らかでありませんでした。今回の研究結果は、FTLDのみならずALS、PSP、CBDも含む幅広い「FTLD疾患スペクトラム」における共通の分子メカニズムとしてFUS/SFPQの会合異常とタウアイソフォーム変化が存在することを示唆しています。以前のマウス実験ではタウアイソフォームの変化（4R-タウ/3R-タウ比）を正常に近づけるレスキュー実験によりFTLDの症状が回復することから、FUSとSFPQの機能喪失とそれに伴うタウアイソフォームの変化を標的とした治療が、こうした神経変性疾患に広く応用できる可能性があり、今後の展開として核酸医薬などによる根本治療法の開発が期待されます。



FTLD 類縁疾患において推定される共通の発症メカニズム

FTLD 類縁疾患（広義 FTLD 疾患スペクトラム：FTLD、ALS、CBD、PSP）の神経細胞核内では FUS/SFPQ の会合異常が生じており、その結果 MAPT 遺伝子の選択的スプライシングがうまく機能しない。MAPT の生成物であるタウタンパク質のアイソフォームである 4R-タウ（4R-T）と 3R-タウ（3R-T）のバランスが崩れることで、病的な状態に陥るものと推定される。

4. 用語説明

- ※ 1 FTLD（前頭側頭葉変性症）：認知症の一つであり著明な人格変化や行動障害、言語障害を主な特徴とする。
- ※ 2 FUS（fused in sarcoma）：家族性・孤発性の ALS および FTLD と強く関連する RNA 結合タンパク質。
- ※ 3 SFPQ（splicing factor、proline- and glutamine-rich）：RNA 結合タンパク質の 1 つであり選択的スプライシング機能に関与する。

※4 タウアイソフォーム：選択的スプライシングの結果、主に 3R-タウと 4R-タウの2種類のタウが生成され、それぞれ異なる生理的役割を持つ。また認知症（タウオパチー）では蓄積するタウアイソフォームの割合が疾患の種類によって異なることが知られている。タウアイソフォームのバランスが崩れて 4R-タウが 3R-タウに比べて増加することがFTLD 疾患スペクトラム (FTLD、ALS、PSP、CBD) の病態に共通であることを本研究で示した。

※5 選択的スプライシング：エキソンのスキッピングなどにより複数種の成熟 mRNA が生じる生理的な現象。

※6 タウオパチー：微小管結合蛋白のひとつであるタウ蛋白が、細胞内に異常蓄積する病変を有する疾患総称するものであり、アルツハイマー病、ピック病、前頭側頭葉変性症 (FTLD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、大脳皮質基底核変性症 (CBD) など多くの認知症が含まれる。4R-タウが優位に蓄積する疾患として、大部分の FTLD、CBD、PSP があげられ、4R タウオパチーと総称される。一方で、ピック病は 3R-タウが優位に蓄積することが知られている。アルツハイマー病では 4R-タウと 3R-タウはほぼ 1:1 であるとされている。

※7 MAPT 遺伝子：タウをコードする遺伝子である microtubule associated protein tau の略。

5. 発表雑誌

掲雑誌名：Brain

論文タイトル：Aberrant interaction between FUS and SFPQ in neurons of a wide-range of FTLD spectrum diseases

著者：Shinsuke Ishigaki^{1,2,4,#}, Yuichi Riku^{1,3}, Yusuke Fujioka¹, Kuniyuki Endo¹, Nobuyuki Iwade¹, Kaori Kawai^{1,2}, Minaka Ishibashi², Satoshi Yokoi¹, Masahisa Katsuno¹, Hirohisa Watanabe^{1,4,5}, Keiko Mori⁶, Akio Akagi³, Osamu Yokota^{7,8}, Seishi Terada⁷, Ito Kawakami^{9,10}, Naoki Suzuki¹¹, Hitoshi Warita¹¹, Masashi Aoki¹¹, Mari Yoshida³, Gen Sobue^{2,4,12,#}

所属：¹¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine²Research Division of Dementia and Neurodegenerative Disease, Nagoya University Graduate School of Medicine

³Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

⁴Brain and Mind Research Center, Nagoya University

⁵Department of Neurology, Fujita Health University

⁶Department of Neurology, Oyamada Memorial Spa Hospital

⁷Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

⁸Department of Psychiatry, Kinoko Espoir Hospital

⁹Dementia Research project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Sciences

¹⁰Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital

¹¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine

¹²Aichi Medical University

DOI : 10.1093/brain/awaa196.

<https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awaa196>

6. 研究支援

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」、「脳科学研究戦略推進プログラム」の支援を受けて行いました。

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Bra_200806en.pdf