

平成 29 年 2 月 1 日

認知症の一種である前頭側頭葉変性症 (FTLD) の 発症メカニズムを解明

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）神経変性・認知症制御研究部門の祖父江元（そぶえげん）特任教授と難治性神経疾患治療学の石垣診祐（いしがきしんすけ）助教らの研究グループは、前頭側頭葉変性症 (FTLD)^{*1} の発症メカニズムとして、原因分子である RNA タンパク質 FUS^{*2} の機能不全が、アルツハイマー病など認知症に強く関連するタウタンパク質のアイソフォーム^{*3} の変化を通じて症状を引き起こす仕組みであることを明らかにしました。

FTLD は、人格の変化や情動の障害が前景に生じる認知症であり、万引きや痴漢など反社会的行為を起こしてしまうことがあることから、社会的にも問題になっている疾患です。一方で FTLD は、運動ニューロン病である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と遺伝的、臨床的、病理的な共通性を持つことから、同一の疾患スペクトラムを形成しているとも考えられています。その中で、FUS は ALS と FTLD の病態に遺伝学的・病理学的に強く関連することが知られている分子であり、加えて RNA の代謝機能を有することも知られています。しかし、この FUS が病気を引き起こすメカニズムについては、その多くが不明でした。

研究グループは、FUS が神経細胞の核内で別の RNA 結合タンパク質である SFPQ^{*4} と結合して、複合体を形成することを見出しました。また、FUS と SFPQ のどちらもが、アルツハイマー病など認知症に強く関わるタウタンパク質の種類（アイソフォーム）のバランスを制御することも明らかにしました。さらに、FUS や SFPQ の機能喪失マウスモデルでは、このタウタンパク質の種類（アイソフォーム）のバランスが崩れることで、情動の異常など FTLD に類似する高次機能の障害が起きることを明らかにしました。

以上のことから、FUS と SFPQ の質的な機能喪失が、タウタンパク質のアイソフォームバランス異常を通じて FTLD の病態に関与する可能性が示唆されました。今後、これら FTLD をターゲットとした早期診断や治療に応用されることが期待されます。

本研究成果は国際科学誌「Cell Reports」（米国東部時間 2017 年 1 月 31 日付けの電子版）に掲載されました。

認知症の一種である前頭側頭葉変性症（FTLD）の発症メカニズムを解明

ポイント

○FTLDの原因分子であるFUSとRNA結合タンパク質であるSFPQが神経細胞の核内で結合することを見いだしました。

○FUSに疾患を引き起こす変異が入ると、この結合が阻害されることが示されました。

○FUSとSFPQが、選択的スプライシングを通じてタウタンパク質のアイソフォームの割合を制御することを見出しました。

○FUSおよびSFPQの発現を抑制したマウスでは、タウタンパク質のアイソフォームの割合が崩れることでFTLDに類似した症状が起きることが示されました。

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。有効な治療法は存在せず、周囲の負担も大きいため早急な治療、予防および早期診断法の開発が望まれます。

FTLDはアルツハイマー病と同様に、「タウオパチー（異常タウタンパク質が蓄積する特徴を持つ疾患の総称）」としての特徴のほか、筋萎縮性側索硬化症（ALS）と臨床的、病理学的、分子レベルで同一の疾患スペクトラムに属するという側面も有することが知られています。特にTDP-43、FUSをはじめとするRNA結合タンパク質が家族性（遺伝性がある）ALS、FTLDの原因遺伝子として相次いで報告され、孤発例（遺伝性を有さない）においてもTDP-43、FUSの細胞内での蓄積が認められることから、選択的スプライシング^{*5}などによるRNA代謝障害がALS、FTLDの病態に関わる可能性が強く示唆されています。

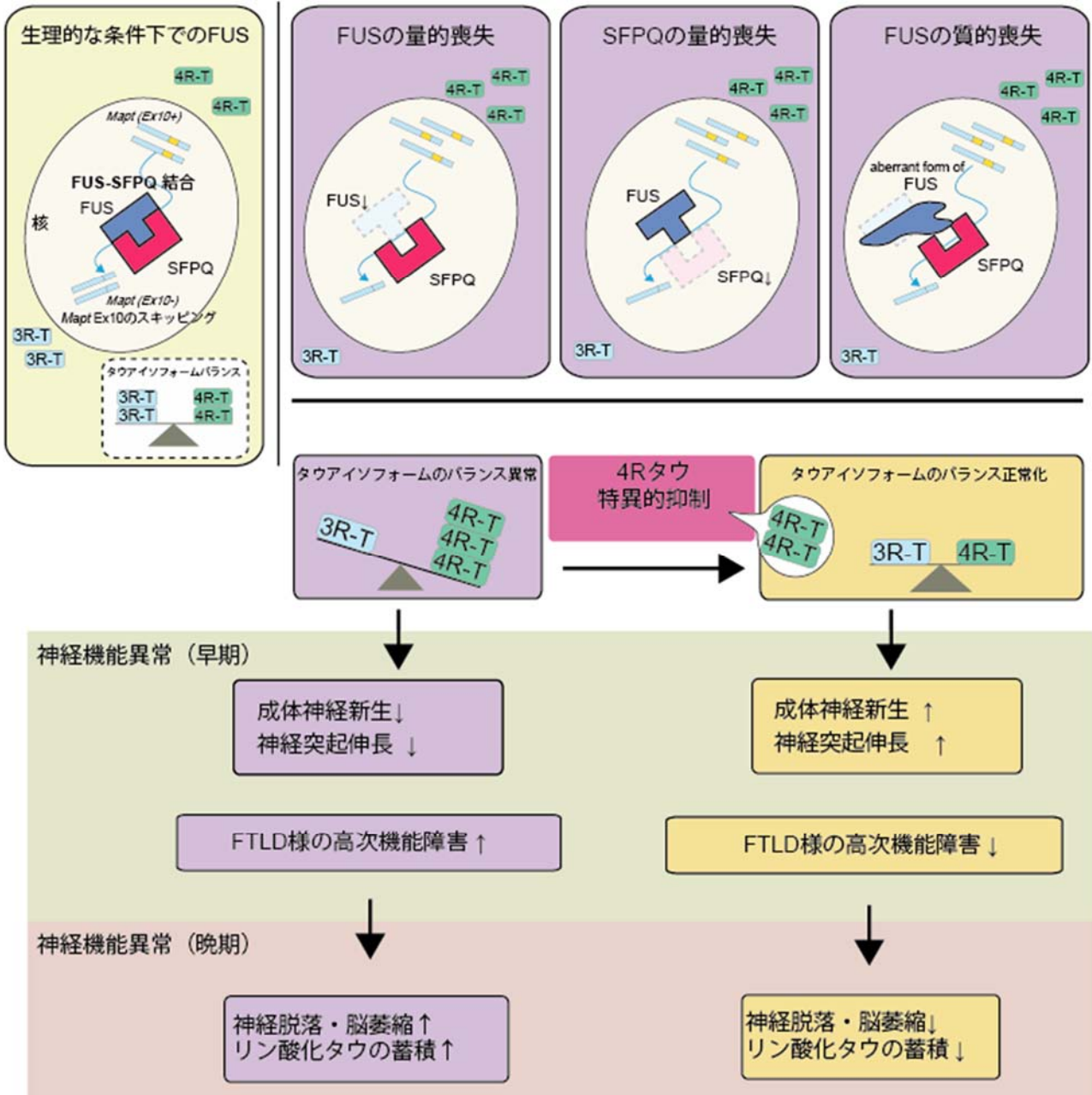
2. 研究成果

研究グループは、通常、核に強い局在を示すRNA結合タンパク質であるFUSが、神経細胞の核内で高分子複合体を形成していることを明らかにしました。その複合体を解析したところ、主要な結合分子が別のRNA結合タンパク質であるSFPQであることを見出しました。一方、FUSの疾患変異体では、SFPQとの結合性が低下し、高分子複合体も形成しづらくなることが分かりました。興味深いことに、FUSとSFPQは、どちらも選択的スプライシングを通じて、アルツハイマー病などのタウオパチーに異常蓄積するタウタンパク質のアイソフォームのバランスを制御していることがわかりました。

さらに、FUSおよびSFPQの機能喪失マウスモデルを作成したところ、このタウタンパク質のアイソフォームのバランスが崩れて4Rタウが増加しており、どちらのマウスモデルにおいても情動の異常を中心とするFTLDの症状に類似する高次機能障害を示すことを見出しました。また同時に、海馬歯状回における成体神経新生が抑制されることも分

かりました。

これらのマウスが老齢になるまで観察を続けると、ヒトのタウオパチーの病理に類似するリン酸化タウの蓄積を伴う神経変性を示すことを見出しました。4R タウを特異的に抑制することでタウアイソフォームのバランス変化を正常に近づけるレスキュー実験を行ったところ、これらの機能喪失マウスモデルが回復することが明らかになりました。



3. 今後の展開

本研究成果から、FUS と SFPQ の質的な機能喪失が、タウアイソフォームのバランス異常を通じて FTLD の病態に関与する可能性が示唆されました。今後は実際の FTLD 患者さんの脳における FUS と SFPQ の結合性、タウアイソフォームのバランス変化を確認し、さらに 4R タウ優位の病理像を特徴とする進行性核上性麻痺 (PSP)、大脳皮質変性症 (CBD) など他のタウオパチーについても同様の検討を進めることで、治療法がほと

んど存在しない FTLD をはじめとするタウオパチーの根本的治療への展開をはかっています。

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 タウタンパク質のアイソフォーム：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。
- ※4 SFPQ（splicing factor、 proline- and glutamine-rich）：RNA 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。
- ※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。

5. 発表雑誌

Ishigaki S, Fujioka Y, Okada Y, Riku Y, Udagawa T, Honda D, Yokoi S, Endo K, Ikenaka K, Takagi S, Iguchi Y, Sahara N, Takashima A, Okano H, Yoshida M, Warita H, Aoki M, Watanabe H, Okado H, Katsuno M, Sobue G. Altered tau isoform ratio caused by loss of FUS and SFPQ function leads to FTLD-like phenotypes. *Cell Reports* 2017; 18: 1-14. (2017 年 1 月 31 日付電子版に掲載)

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical_en/res/ResearchTopics/2016/ftld_20170201en.pdf