

論 文 要 旨

**Familial Semantic Dementia with P301L Mutation
in the Tau Gene**

〔 タウ遺伝子 P301L 変異を持つ家族性意味性認知症 〕

石 塚 貴 周

【序論および目的】

前頭側頭葉変性症 (FTLD) は、前頭葉や側頭葉に変性の主座を持つ神経変性疾患の総称であり、臨床的には前頭側頭型認知症、意味性認知症 (SD)、進行性非流暢性失語症に分類される。pure SD は、前頭葉症状に先行し、意味記憶障害を呈する疾患群であり、これまでに家族性の報告はない。我々は認知症性神経変性疾患の病態を解明すべく、若年性家族性認知症症例に対して詳細に臨床症状の評価を行い、更に遺伝子変異解析を行って、臨床表現型と遺伝子変異との相関を解析した。

【材料および方法】

我々は発端者及びその母親と叔母の認知機能、精神神経症状、身体症状、画像検査等の臨床症状の詳細な評価を行った。その上で文章によるインフォームドコンセントを発端者から得た後に採血を行い、白血球から常法を用いて gDNA を抽出した。認知症関連遺伝子である ApoE 遺伝子多型及び CHMP2B, GRN, TARDBP, MAPT, APP, PSEN1, PSEN2 遺伝子等の全翻訳領域及び隣接配列を増幅し、直接塩基配列決定法により配列を決定して変異を同定し、臨床表現型との相関を解析した。

尚、本症例の報告に当たっては、個人が特定されないよう十分に配慮した。また、本研究は鹿児島大学医学部医の倫理委員会 (遺伝子解析研究に関する倫理委員会) の承認を得た。

【結 果】

発端者は 50 歳男性。兄妹に会話中に言葉が出てこないことを指摘されたことがある。「あれ、それ」などの表現が増え、「洗面器」等の平易な言葉の意味が分からなくなった。初期症状として語義失語を呈し、WAIS-R では言語性 IQ63, 動作性 IQ98 と著明な discrepancy を認め、頭部 MRI では前頭葉及び左側優位の側頭葉前方部の萎縮を認め、SPECT では同部位の血流低下を認めた。臨床症状と検査所見を総合的に判断し、pure SD と診断した。また、母親と叔母も若年発症の認知症患者であり、初期症状として発端者と同様な語義失語を呈し、両症例ともに pure SD と診断した。以上のことから本症例は家族性意味性認知症と考えられた。

更に、発端者の遺伝子解析の結果、MAPT 遺伝子 exon10 上に、点突然変異 c.1907C>T (P301L) をヘテロ接合性に認めた。その他解析した APP、PSEN1、PSEN2、CHMP2B、GRN、TARDBP 遺伝子には変異を認めず、ApoE 遺伝子型は $\epsilon 3/\epsilon 3$ だった。

【結論及び考察】

今回報告した全症例が、臨床的に語義失語を初期症状とした pure SD であり、家族性 pure SD と考えられた。発端者は frontotemporal dementia with parkinsonism-17 (FTDP-17) の主な疾患変異である MAPT 変異 P301L を有していたが、その臨床症状は典型的な FTDP-17 症例とは全く異なっていた。また、現在の病理分類では、pure SD は TDP-43 プロテインopathy に分類されているが、本症例はタウopathy の病因の一つである MAPT 遺伝子変異を有するタウopathy であると考えられた。これらの結果は、今後 SD の分子的理解の再考を提案すると考えられた。

(Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2011;31:334-340 掲載)

論文審査の要旨

報告番号	総研第 186号	学位申請者	石塚 貴周
審査委員	主査	高嶋 博	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	出雲 周二	副査 熊本 一郎
	副査	橋口 照人	副査 大窪 隆一

Familial Semantic Dementia with P301L Mutation in the Tau Gene

(タウ遺伝子 P301L 変異を持つ家族性意味性認知症)

(Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2011; 31: 334-340)

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTLD) は、脳前方部の原発性神経変性により、臨床的に著明な人格変化や行動障害、言語障害を主徴とする非アルツハイマー型変性性認知症の一群を指す臨床概念であり、その下位分類として前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia: FTD)、意味性認知症 (semantic dementia: SD)、進行性非流暢性失語症の3つの亜型が提唱されている。SDは、主として左側頭葉の前方から底面が中心に侵され、それに基づく語義失語と意味記憶障害を呈する。SDの中でも特に pure SD と分類される疾患は、FTD 徴候に先行し、意味記憶障害を呈する疾患群であり、これまでに家系例や遺伝子変異の報告はなく、病理分類的に非タウオパチーの TDP-43 proteinopathy に属すると言われている。学位申請者らは、国際的にも初めての報告となる家族性 pure SD を発見し、これらの症例の認知機能、精神神経症状、身体症状、画像検査等の臨床症状の詳細な評価を行った。さらに発端者について、アルツハイマー病 (Alzheimer's Disease: AD) の原因遺伝子として報告されている *APP*、*PSEN1*、*PSEN2*、AD の疾患感受性遺伝子として報告されている *ApoE* の遺伝子型、FTLD の原因遺伝子として報告されている *MAPT*、*GRN*、*CHMP2B*、*TARDBP*、FTLD の疾患感受性遺伝子として報告されている *MAPT* ハプロタイプ、FTLD-TDP の疾患感受性遺伝子として報告されている *TMEM106B* について直接塩基配列決定法により配列を決定して変異を同定し、臨床表現型との相関を解析した。その結果、本研究において以下の知見が明らかにされた。

- 1) 本家系例は、発端者及びその母親と叔母の全員が語義失語を呈する意味記憶障害を初期症状とし、更に初期には FTD 徴候は認めず、症状が進行するにつれて、FTD 徴候が顕著となっていく pure SD であり、本家系は国際的にも初めての家族性 pure SD 家系であった。
- 2) 発端者の遺伝子解析により、常染色体優性遺伝を示す FTDP-17 (frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17) の主な疾患変異の1つである *MAPT* 遺伝子 P301L 変異をヘテロ接合性に同定した。
- 3) FTDP-17 は初期症状で FTD 徴候優位型とパーキンソンズム優位型に分類されるが、本症例は pure SD であり、初期には FTD 徴候やパーキンソンズムを認めず、また既報の同変異を有する日本人症例とも全く異なる臨床経過であった。
- 4) 遺伝的症状修飾因子の検索を行ったが、今回の研究では特定出来なかった。

今回学位申請者らが報告した全症例が、臨床的に語義失語を初期症状とした pure SD であり、家族性 pure SD であった。家族性 pure SD は世界的に報告がなく、大変興味深い。また pure SD は、現在の病理分類では TDP-43 proteinopathy に分類されているが、本症例はタウオパチーの原因遺伝子である *MAPT* 遺伝子変異を有しており、pure SD の遺伝学的及び病理学的再検討を提案している。更に、発端者は FTDP-17 の主な疾患変異である *MAPT* 変異 P301L を有していたが、既報の同変異を持つ症例とは明らかに臨床症状が異なっており、遺伝的因子及び環境因子を含めた、未知の症状修飾因子の存在を示唆している。これらの結果は、SD の分子的理解を深める上で大変重要であると考えられ、よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 186 号	学位申請者	石塚 貴周
審査委員	主査	高嶋 博	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	出雲 周二	副査 熊本 一朗
	副査	橋口 照人	副査 大窪 隆一
<p>主査および副査の5名は、平成24年3月16日、学位申請者 石塚 貴周 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) 発端者のMRIは左側優位の側頭葉の萎縮を認めているが、右側と左側の側頭葉の萎縮の違いで症候が違うという報告はあるのか。 (回答) 臨床的には左側頭葉優位型の方が多く、それに基づく語義失語と意味記憶障害を示す。右側頭葉優位型では、相貌の意味記憶障害を示すことが多い。</p> <p>質問2) 語義失語が起こるのはどのような場合か。 (回答) 語義失語とは物の名前が言えないという語想起障害と複数の物品から指示された物を指すことが出来ないという語理解障害の双方向性呼称障害を示す失語のことである。発語は流暢で、音韻性錯語や文法的な誤りは認められず、語頭音効果がみられないことが特徴であり、一般的に、左側頭葉前方部の萎縮によって出現する症状と言われている。</p> <p>質問3) 遺伝性の意味性認知症は、本症例のように左側頭葉の萎縮を来しやすいのか。 (回答) 一般的に意味性認知症は左側優位の側頭葉の萎縮を認めることが多い。遺伝性意味性認知症の報告は今回の報告が世界で初めてであり、左側頭葉の萎縮と遺伝的な関与は不明である。</p> <p>質問4) 家系図の中での斜線の意味は何か。 (回答) 発端者を解析した段階で、亡くなっていることが確認されていることを表している。</p> <p>質問5) 今回提示されている3例以外の家系内の認知症の家族歴はどうか。 (回答) 今回提示した3症例については当院受診歴があり、比較的詳細な臨床経過を追うことが出来たが、その他の家族については、若年発症の認知症であったことは聴取出来ているが、詳細な経過は残念ながら不明である。</p> <p>質問6) 遺伝子解析について、実際にどの人のサンプルを調べたのか。発端者のみ解析したのか。 (回答) 今回の解析では発端者である症例Ⅲ-1のみ遺伝子解析を行っており、その他の症例については、解析できていない。ただし、同家系の濃厚な家族歴と3症例の酷似した臨床経過から同じ遺伝子変異を保有していた可能性が極めて高いと考えている。</p> <p>質問7) 本家系例は初期には典型的なSDの所見を呈しているが、症状が進行するとFTD徴候を呈しており、診断した時点によってSDからFTDへと診断が変わる可能性があるのではないか。 (回答) マンチェスターのグループは、FTD徴候に先行して意味記憶障害を呈するSD患者をpure SDと定義し、FTD症状にSD症状が随伴する患者をFTD/SDと定義して、初期症状によってその両者を異なる疾患として区別している。その観点で本家系例を振り返ってみると、初期にはFTD徴候は認めず、症状が進行するにつれて、FTD徴候が顕著となり、pure SDと診断できると考えている。</p> <p>質問8) 語義失語を呈する患者を診断した場合、すぐに意味性認知症を疑うものなのか。 (回答) 語義失語は意味性認知症に特異的な失語であるため、第一に疑う必要がある。</p> <p>質問9) これまで報告されているpure SDと今回報告している遺伝子変異を持つpure SD症例との比較において違いはあるのか。 (回答) 今回の研究では、本症例と遺伝子変異を持たないpure SDの明らかな臨床像の違いについては特定できなかった。</p> <p>質問10) 一般論的に、FTLD全体における家族例はどのくらいを占めるのか。 (回答) 欧米ではFTLDの25~40%に家族歴があると言われているが、日本での家族例の報告はほとんどない。</p>			

最終試験の結果の要旨

質問 11) 本症例を診察するにあたり、ALS の可能性を鑑別に考えて診察したのか。

(回答) 本症例の場合、神経学的に筋トーンも正常で、筋萎縮もみられず、運動系に特に異常を認めなかったため、ALS の可能性は考えていなかった。ただし、FTLD と ALS の関係は非常に深く、今後は念頭に置いて診察にあたりたい。

質問 12) 3 症例のプロフィールの中で、同じ文章で「He (she) displayed a polite attitude and had a respectable and proper appearance.」と書いてあるが、これは pure SD に特徴的なのか。

(回答) 脱抑制や人格変化などの FTD 徴候を診察上認めなかったということであり、その点では pure SD に合致するが特徴的とは言えない。

質問 13) *MAPT* ハプロタイプの H1 と H2 の違いは何か。

(回答) *MAPT* の存在する約 900kb の領域には 2 つのハプロタイプがあり、17 番染色体上で *MAPT* がセントロメアからテロメア方向に配置する場合を H1、逆向きに配置する場合を H2 と呼んでいる。H1 は大脳皮質基底核変性症や進行性核上性麻痺などの 4R タウ優位のタウオパチー及び特発性パーキンソン病の危険因子と考えられている。H2 ハプロタイプは主に caucasian 人種の 20% にみられるとされているが、日本人のほとんどは H1/H1 であると言われている。

質問 14) 今回の P301L 変異が pathological であるとする根拠は何か。

(回答) P301L 変異は、これまでに常染色体優性遺伝形式を示す FTDP-17 の主な疾患変異として確立されており、また機能面においても、1998 年に Hasegawa らが、P301L 変異がタウの微小管凝集能を低下させることを示しており、これらの知見から P301L 変異は pathological であると考えている。

質問 15) P301L 変異があるとポリマーを形成すると論文に書いてあるが、最終的に細胞は死をきたすのか、それとも機能障害のみを起すのか。

(回答) 剖検では異常リン酸化タウの蓄積を認めるが神経脱落の所見はないため、機能障害を中心に起こしているものと考えられる。

質問 16) 今回症状修飾因子を検索するに当たってどのような実験計画を立てたのか。

(回答) 発端者は FTDP-17 の主な疾患変異である *MAPT* 変異 P301L を有していたが、既報の同変異を持つ症例とは明らかに臨床症状が異なっており、遺伝的因子及び環境因子を含めた症状修飾因子の存在を疑った。今回の研究では、遺伝的因子について、これまでに報告のある *MAPT* や *GRN* 等の認知症疾患遺伝子や *ApoE* 等の認知症関連遺伝子の関与を疑い検索を行ったが、我々が検索した範囲では同定できなかった。

質問 17) 日本での地域集積性について、P301L 変異症例はどうなっているのか。

(回答) 日本での報告数が極めて少ないため、地域集積性について評価は困難である。ただし、今後同様な症状を呈する患者について検索を行っていくことで、集積性が見つかる可能性はあると思われる。

質問 18) P301L 変異は九州の中でも鹿児島県に多い変異と言えるのか。

(回答) 当方で検索した限りでは九州内では鹿児島県の報告しかないが、同変異の報告自体が極めて少なく、鹿児島県に多いとは言えない。

質問 19) 遺伝子解析を行う場合、通常イントロンはどのくらいまで解析しているのか。

(回答) エクソンの前後 50~100bp のイントロンを解析している。

質問 20) これまでの研究で、エクソンから 100bp 以上離れているイントロンの有効な変異を発見した経験はあるのか。

(回答) これまでの当科での研究においては見つかっていない。

質問 21) 若年性の SD を診察した場合には、検索すべき遺伝子の順序をどのように考えるのか。

(回答) 当科では若年性認知症患者の遺伝子検索を行う場合、その臨床症状から大きく AD、FTLD の可能性を考え、その上でまずそれぞれの疾患遺伝子について解析を行い、変異を認めなければ他の認知症の疾患遺伝子について解析を行うようにしている。

質問 22) 優性遺伝形式を呈する疾患の発症機序として、例えば本報告例のように微小管の結合能が低下しているとする報告があったとしても、実際に本疾患は機能の欠落症状から病気が起こっているのか。

(回答) タウ蛋白は、異常なリン酸化を受けることによって微小管結合能及び微小管重合能が消失したり、またリン酸化タウ蛋白は正常な脱リン酸化型タウ蛋白を微小管から剥離させ微小管重合を阻害することが知られている。更にタウ蛋白はリン酸化されると自己重合を起こし、細胞体から軸索への輸送障害を引き起こし、機能障害をきたすことも知られている。従ってその疾患発症の機序は gain of toxic function と loss of function の両者の関与の可能性が疑われる。

質問 23) 精神科での領域では、ハプロ不全の方が、トリプレット病やプリオン病などの異常蛋白が蓄積する疾患よりも多いのか。

(回答) 精神科領域においても loss of function もしくは gain of toxic function の可能性が考えられるため、どちらの方が多いとは判断できない。

質問 24) P301L の剖検の記載がある報告はあるのか。

(回答) これまでに報告があり、その報告では P301L 変異はアストロサイトの突起にリン酸化タウの沈着を認め、また海馬歯状回顆粒細胞の核膜周囲にリング状のリン酸化タウの沈着物を認めている。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。