

〔総 説〕

前頭側頭葉変性症 (Frontotemporal Lobar Degeneration)

特にMNDと運動系外封入体を伴う前頭側頭性認知症に関して

吉 村 教 暁¹⁾

要 旨

前頭側頭葉変性症 (FTLD) はその昔Pick病と呼ばれていた疾患群である。Alzheimer病 (AD) が疾患的に均質で、その固有病変はび漫性に発現するため脳は全般的、対称的に萎縮する。これに対し、Pick病では前頭葉と側頭葉またはそのいずれか一方が限局性に萎縮する。従ってしばしば、左右差があり、症状群も多彩であった。今日この様な定義に合致する疾患は実に多数存在することが知られFTLDとして一括される結果となった。そしてFTLDに属する疾患群の一方はtauopathyを呈してAD関連疾患 (CBD, PSP) に連なり、他方はTDP-43 proteinopathyを呈してMND/ALSに連なる事が明らかになってきた。中枢神経系が原発性に侵される大きな2つの難病変性疾患群、FTLDとMND/ALSの本体がこの21世紀初頭によく暴かれようとしている。本稿ではFTLD-ALSの剖検例の提示を契機に、文献レビューと共に、臨床病理学的観点よりFTLDが包括する疾患群の新分類を提案した。この知識が将来FTLDの診断と治療の進歩の基礎を提供することになることを期待する。

キーワード：FTLD、FTLD-ALS、MND/ALS、TDP-43 プロテインパチー、神経変性疾患の発症機構

I. はじめに

21世紀にはいっても、発展国では社会の高齢化が続いていて、老人対策は各国共通の大きな社会問題である。就中、認知症高齢者の医療対策は急務である。前頭側頭葉変性症 (Frontotemporal lobar degeneration; FTLD) の人々の数は65歳未満の初老期認知症者の約20%を占め、これはAlzheimer病 (AD) に次いで多い値であることが英国の或る調査でわかってきた (Ratnavalli et al, 2002; Hodges et al, 2004)。このFTLDの中の1病型としてtau陰性ubiquitin陽性封入体が前頭葉・側頭葉皮質細胞や海馬歯状回細胞等の運動系外にも出現し、かつ運動ニューロン病 (motor neuron disease, MND) を伴うものがあり、「MNDと運動系外封入体を伴う前頭側頭性認知症」と呼ばれる。この封入体は認知症 (D) を伴う筋萎縮性側索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis (ALS-D) にも認められ、FTLDでMND/ALSを伴う本疾患では必発である。元来ALSの特徴的病理所見の1つは下位MNの細胞質内にubiquitin陽性封入体が認められることであるが、同様の封入体は認知症を伴うMND/ALSでは下位MNのみならず、大脳の上記運動系外の部にも現れることが知られて

いた (Lowe & Leigh 2002)。同部への出現は、その後、明らかな認知症を伴わない (または認知症がまだ顕性になっていない) ALSにも高率に認められることがわかってきた (Lowe & Leigh 2002)。これは、FTLDの中の一疾患群ではその中枢神経系の組織病変はMND/ALSのそれと質的近似性が非常に高いことを意味している。それ故、両端にFTLDとMNDがあり、その間にFTLDでMND病変を様々な程度に伴うものと、MNDでFTLD病変を様々な程度に伴うもの (同一病態でFTLD病変が優勢になるか、MND病変が優勢になるかの違いかもしれない) が疾患スペクトラムをなしていると考えられるようになった (Arai et al, 2006; Neumann et al, 2006; 吉村他, 2006)。

最近このubiquitin陽性封入体を構成する主要蛋白質がTDP-43とよばれる核内蛋白質で転写調節因子の一つであり、しかも過剰にリン酸化されていることが明らかにされ (Arai et al, 2006; Baker et al, 2006; Neumann et al, 2006)、MND/ALSおよびFTLD-MNDの病因解明の突破口が開かれつつある。そこで、本稿では最初にFTD/FTLDの概念、分類と現在までの発展の経過をレビューする。そしてMND/ALSと運動系外封入体を伴うFTDの位置づけを明確にする。ついで症例を呈示しその病理所

1) 弘前医療福祉大学保健学部医療技術学科 (〒036-8102 弘前市小比内3-18-1)

見を述べ、若干の考察を加えると共に最近急増したFTLDに属する疾患を網羅して、将来、FTLDの診断・治療の発展の一助となることを願いFTLDの病理学的分類を提案しようと思う。

＜内 容＞

- I. はじめに
- II. FTD/FTLDの概念、分類と現在までの経過
- III. 症例提示（病歴・病理解剖所見）
- IV. 考察（症例の考察、FTLD再分類の試み）
- V. おわりに

II. FTD/FTLDの概念、分類と現在までの経過

MNDと運動系外封入体を伴う前頭側頭性認知症 (Frontotemporal dementia, FTD) は前頭側頭葉変性症 (Frontotemporal lobar degeneration, FTLD) に属するのでまずこれらを解説する。

FTDは前頭葉と側頭葉の限局性萎縮に伴って生じる臨床症候群であり、臨床上新特徴的な行動異常（脱抑制、無欲、常同）、情緒障害、言語障害を示し、脳画像では前頭葉または側頭葉前方部に、またはその両者に、肉眼的な萎縮と機能障害を呈する認知症群を意味する。

FTLDはFTDをもたらず、病理学的に確かめられた疾患群であり、現在ではAlzheimer病(AD)のほかにCreutzfeldt-Jakob病 (C-JD)、Lewy小体を伴う認知症 (Dementia with Lewy bodies; DLB) の3疾患を除く幾つもの疾患が含まれる。

FTD/FTLDは古くはA. Pick病と呼ばれていたもので、

前頭葉と側頭葉、ときにはさらに頭頂葉前方部まで及ぶ、またはそのいずれかの葉性萎縮を伴う進行性の認知症である。今日FTLDと呼ばれているものの最初の例はPickにより記載された (Pick, 1892)。その後彼は6例を記載し、言語障害（彼はamnesic aphasiaと命名した）と、側頭葉および／または前頭葉を侵す葉性の脳萎縮を強調した (Boxer et al, 2005)。Constantinidis, Fichard & Tissot (1974) は臨床的にPick病と診断された例の組織病理像を3型に分類した：1型は古典的Pick病でPick球とPick細胞をもつ症例群、2型は今日、皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD) と呼ばれる症例群、3型は不均質で特別な組織病理像を持たない認知症と今日よばれるものを含む症例群であった。この時期に、所謂Pick病の組織学的亜型識別は困難であるという認識が生じ、その結果かえって限局性の葉性萎縮を伴う臨床症候群が関心の的となった (Boxer et al, 2005; Snowden, Neary & Mann 1996)。1980年代にLund GroupとManchester Groupにより始められた非Alzheimer変性性認知症の研究で、検索された患者の臨床症状は古典的Pick病に似ていたが多くはPick小体を欠くものであった。加えて、Brun (1987) は典型例では前頭葉皮質のI-III層の海綿症 (spongiosis) とグリオーシスが目立つ事、Alzheimer病 (AD) にみられる老人斑や原線維塊はないことに気づいた (Boxer et al, 2005; Snowden, Neary & Mann 1996)。

The Lund and Manchester Group (1994) は非Alzheimer病性FTDの臨床的・病理学的診断基準を示す中で、病理学的に1. 前頭葉変性型、2. Pick型、3. 運動ニューロン病型の3型を区別した。そして除外診断として、ADやC-JDは含まれないとした (表1)。

表1. FTDの神経病理学的診断基準 (The Lund and Manchester Group, 1994による)

1. 前頭葉変性型 Frontal Lobe Degeneration Type

肉眼的変化：前頭葉と前方部側頭葉の両側対称的な軽い萎縮があり、脳室は前方部が拡大する。線条体、扁桃体や海馬に通常肉眼的萎縮はないが、時に激しく侵される例もある。

顕微鏡変化の分布：変化は前頭葉穹窿部皮質、時に眼窩皮質にみられ、又しばしば側頭葉皮質の前3分の1、帯状回の前部、稀に後部に認められる。上側頭回は明瞭に免れる。頭頂葉皮質が侵されるのは少数の患者でしかも軽い。稀ながら進行した例ではより強く侵される。明瞭な常同型行動のある患者では、新皮質が侵されることは少なく、大抵は線条体、扁桃体、海馬に病変をもつ。これらはおそらく1つの亜型を表わす。

顕微鏡的特徴、灰白質：微小空胞形成と軽度ないし中等度のアストログリオーシスが主にI-III層にみられ、時にこれらの一方または他方の変化が優勢のこともある。II-III層に神経細胞の萎縮・脱落があり、一方V層では軽く、細胞の脱落よりも萎縮が目立つ。時に2, 3の異栄養性の神経突起がある。Pick小体、腫脹神経細胞、またはLewy小体はない。tauやubiquitinの免疫組織化学で何ら特別な特徴を検出できない。患者の中には黒質のメラニン色素細胞の軽度ないし中等度の脱落が見られる者もある。

白質：アストログリオーシスは中等度ないし軽度で皮質下のU線維に認められる。深部白質には穏和なアストログリオーシスがあり、時に髄鞘の狭小化と消失をともなっている。その分布は灰白質の変化と関係している。時に虚血による白質の菲薄化もみられる。

2. Pick型 Pick-Type

肉眼変化：前頭葉変性型と同じであるが、一般により強く、より限局性である。左右非対称と線条体萎縮がよくみられる。

顕微鏡変化の分布：肉眼的分布と符合して、前頭葉変性型と同じである。

顕微鏡的特徴、灰白質と白質：前頭葉変性型と同じであるが、皮質の全層が強く侵される。腫脹神経細胞とPick小体が出る。これらは銀陽性で、tauおよびubiquitinに免疫反応性である。

白質は前頭葉変性型より強く侵される。アストロサイトーシスが強い患者で腫脹神経細胞や封入体を持たないものはさしあたり含まれる。

3. 運動ニューロン病型 Motor Neuron Disease Type

肉眼的変化：通常は余り重篤ではないが、前頭葉変性型と同じである。

顕微鏡変化の分布と灰白質と白質の顕微鏡的特徴：前頭葉変性型と同じである。脊髄の運動神経の変性があり、腰髄と仙髄より頸髄と胸髄が強く侵される。前角では外側の細胞柱より内側の細胞柱でより細胞脱落がめだつ。運動ニューロンの他、前頭葉と側頭葉皮質のII層神経細胞、海馬歯状回細胞などの運動系外にubiquitin陽性で、銀やtauには反応しない封入体が見られる。多くの患者で黒質の細胞脱落が顕著である。中には舌下神経核の変性を呈するものもある。

除外診断の特徴：Aβ蛋白質の抗体で老人斑、び慢性アミロイド沈着、およびアミロイド血管症が、また抗tau抗体や抗ubiquitin抗体で神経原線維塊、neuropil threads それぞれが年齢相応以上に多数あること。またプリオン蛋白質の沈着が抗プリオン抗体で証明されることを挙げている。(訳者注釈：記載はないが、Lewy小体が年齢相応以上に認められるものも除外されるであろう)

この分類 (Table 1) はFTD (後にFTLD) の病理学的病型分類の基本をなすものであるが、研究が進んだ現在では、後述の如くこの中に多数の疾患が含まれることが明らかになっている。

Snowden, Neary & Mann (1996) は全体を包括する臨床病理学的疾患群を意味する概念としてFrontotemporal

Lobar Degeneration (FTLD) を用い、最初に侵される脳の領域の相違により、現れる臨床症状群の特徴に基づき3臨床型に分類し、FTDをその中の1型とし、他に非流暢性失語症と語義認知症を区別した。更にFTDを(a) 脱抑制型 (b) 無欲型 (c) 常同型の3亜型に分けた (表2)。

表2. 前頭側頭葉萎縮症 (Frontotemporal lobar degeneration) の分類 (Snowden et al, 1996)

亜型	症 状	変性・萎縮病変の主な局在
1. 前頭側頭性認知症 Frontotemporal dementia (FTD)		
(a) 脱抑制型 (Disinhibited type)	落ち着きなさ、無目的な過活動 ふざけ・おどけ、無情な無関心、 高度の社会性欠如 行動異常が認識障害より目立つ	前頭葉底面・眼窩面・内側面 (初期では背外側面は軽症、経過と共に侵され側頭葉へも及ぶ)
(b) 無欲型 (Apathetic type)	不活発、自発性の欠如、無関心 決断力の欠如、精神硬直 早期失禁	前頭葉背外側面 (初期では底面・眼窩面・内側面は軽症、経過と共に侵され側頭葉へも及ぶ)
(c) 常同型 (Stereotypic type)	常同行動(紋切り型の言動)が目立つ 強迫的で儀式的・宗教的特徴	線条体、次いで側頭葉 (初期では前頭葉は軽症、経過と共に侵される)
2. 非流暢性失語 Progressive non-fluent aphasia (PA)	言語の非流暢性と、音韻と文法 の障害を主とする運動失語	優位半球のSylvius裂周囲 (非優位半球と半球後部が比較的保たれるため視空間の認知は保たれがちである)

3. 語義認知症 Semantic dementia (SD)

流暢性の語義失語 (左側優位半球の側頭葉前方部の萎縮でおこる)

相貌の意味記憶障害 (右側劣位半球の側頭葉前方部の萎縮でおこる)

側頭葉前方 (吻側) 部、特に側頭極

更に2001年にもThe Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's DiseaseによってFTDの臨床病理学的再検討がなされ (McKhann GM et al, 2001)、FTDの分類として、特徴的脳病理の主体をなす病変や、封入体の化学的特徴に基づく分類が推奨されている (表3)。

最近、認知症研究の進歩、とくにAlzheimer病(AD)や、Lewy小体を伴う認知症(DLB)等についての研究の進歩に伴いFTLDの研究も進み、その結果患者数も従来考え

られていたよりも遙かに多いことがわかってきた。英国のある調査ではAD:FTLDの患者数は約3:1でFTLD患者の約30-50%に家族性発症が見られること、さらに65歳未満の認知症患者数はADに次いで多く、初老期認知症の約20%を占めること等が明らかになるに及び(Hodges et al, 2004; Ratnavalli et al, 2002)、社会の高齢化を背景に俄に注目されつつある。

表3. FTDを伴う原発性神経変性疾患の分類* (McKhann GM, et al., 2001)

(脳病理の特徴・封入体の化学的特徴などに基づく分類)

特徴的病理変化・封入体の化学所見など	最も予想される診断名
(1)* 3 repeat tau 優位	①Pick小体病 ②FTDP-17 ③他のまだ識別されていない家族性または弧発性FT疾患
(2)* 4 repeat tau 優位	①皮質基底核変性症(CBD) ②進行性核上麻痺(PSP) ③FTDP-17 ④他のまだ識別されていない家族性または弧発性FT疾患
(3)* 3 repeat tau & 4 repeat tau	①神経原線維塊認知症(NTD) ②FTD-17 ③他のまだ識別されていない家族性または弧発性FT疾患
(4) tau またはubiquitin陽性の封入体を持たない前頭側頭葉の細胞脱落とグリオース	①FTLD(DLDH) ②他のまだ識別されていない家族性または弧発性FT疾患
(5) ubiquitin陽性tau陰性の封入体を有し検出出来るほどの不溶性tauが無くNMDを伴うもの、または伴わないがNMD型の封入体を持つ前頭側頭葉の細胞脱落とグリオース	①MNDを伴うFTLD ②NMD型封入体を持つがMNDを伴わないFTLD. ③他のまだ識別されていない家族性または弧発性FT疾患

CBD, corticobasal degeneration; DLDH, dementia lacking distinctive histology; FT, frontotemporal; FTD, frontotemporal dementia; FTLD, frontotemporal lobar degeneration; MND, motor neuron disease; PSP, progressive supranuclear palsy; FTDP-17, frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17

* (訳者注釈): AD, C-JDおよびDLBは含まれない。(1)-(3)については、最近3repeat-tau, 4repeat-tauを特異的に認識する抗体が市販されているので封入体の免疫組織化学的反応によっても識別可能

Snowden, Neary & Mann (1996)の分類(表2)は、最初に侵される脳の領域と変性病巣の進展に伴う臨床症状群の変遷を画像所見と共に解析、診断するなどの、臨床的価値は大きい。しかし、疾患が何であれ最初に侵される脳の領域が共通であれば共通の症候を呈するので、

分類中の1-3それぞれの中に病理学的に異なる疾患が幾つも入り得るわけで、分類中のどの診断名がつけられても、個々の病気そのものは見えてこない。また、病気が何であれ、進展した状態では、多かれ少なかれ、前頭側頭葉変性症を示すので、全体をFrontotemporal lobar

degeneration (FTLD) とし、この中にどのような個々の疾患が含まれ、それらは各々どんな臨床病理学的特徴によって分類され、且つ他と鑑別できるかが示される必要が出てきた。私たちは「MNDと運動系外封入体を伴う前頭側頭性認知症の剖検例」を、学会等で報告してきた (Yoshimura N et al. 2003)。

ここに、その病歴と剖検所見を提示し、若干の考察を加えたい。その際、この症例のFTLDにおける適切な位置づけをする上からも、FTLDに包含されるヘテロな多数疾患が、相互に鑑別可能になる再分類を臨床病理学的立場より試みたいと思う。

III. 症 例 提 示

病 歴

死亡時53歳 男

H X年4月 頃から口数減少、ぼんやり。無頓着さ、判断力低下が目立った。

H X年4月 某病院受診：発話量少なく、場違いの会話をした。

長谷川式DRスケール15/30、脳波に異常はみられなかった。

MRIで前頭葉萎縮あり。

5月 同じ事を何度も確認したり、強制失笑、構音障害がみられた。

6月 自発性の低下目立ち、反応の鈍さ、投げやりな動作、電文体の言語がみられた。多幸で見当識や記憶力は比較的保たれた。

8月 TVの内容を忘れ笑ってごまかす。車を運転して近くの親戚宅に出かけていた。

9月 落ち着きなさ、常同行動、徘徊がみられた。

10月 体重減少目立ち、身辺処理を他に依存するようになった。

12月 時々尿・尿失禁がみられるようになった。一時的に大食となった。ボイラーのスイッチの入れ方を忘れ、これを壊したり、水風呂に入った。この頃から急速に認知症が目立つようになったが、道に迷うことはなかった。

H X年2月 精神神経学的にFrontal lobe dementia様所見(意志・意欲・自発性の低下、多幸、軽度の強制失笑、把握反射陽性、性格変化、保続など)を認め、署名はできず、殆どmutismの状態であった。

しかし、簡単な単語は理解し、物品を選択したり、簡単な言語指示に従うことが出来た。嚥下障害、舌・四肢(上肢>下肢)・体幹に筋萎縮と筋力低下、諸筋のfasciculations

(顔面・下肢を除く)あり、歩行可能だが易転倒性。腱反射は上肢と膝蓋腱で軽度亢進し、ASRは欠如。左Babinski徴候陽性。咽頭反射は顕著に低下。

4月 TVに無関心となり、日常生活動作にも無頓着で、尿・尿失禁。誤嚥の頻度が増し、嚥下性肺炎が悪化した。

8月15日 入院時腱反射は低下し、左上下肢で軽いrigospasticityが認められ、咽頭反射は消失。深刻な事態には無頓着。妻や古い友人、主治医等は認知していたが、会った瞬間に喜びの表情がみえるのみで不関性となった。病棟内での地誌的見当は保たれていた。高度の嚥下障害に対し胃瘻造設し経管栄養がなされた。嘔吐を契機に10月12日肺炎が悪化し、呼吸困難で永眠された。全経過約2年6カ月。

病理解剖学的所見

剖検は通常通り(死体解剖保存法に則り)施行され、約2時間で終了。主な一般臓器所見としては両側の気管支肺炎(310g, 430g)と、軽い脂肪化を伴った肝萎縮(970g)が見られた。

I] 神経系肉眼所見

1. 脳重 1,180g。前頭葉前方部の萎縮と側頭葉前方部の萎縮(上側頭回を含む)(Fig.1a-c)。
2. 運動皮質に肉眼的萎縮を指摘できない(Fig.1a)。
3. 黒質と青斑核の着色低下。側脳室前角の拡大軽度(Fig.1c)。
4. 延髄と脊髄は軽度萎縮性。

III] 神経系顕微鏡所見

Dementia 関連所見

1. 前頭葉と側頭葉の萎縮部皮質II-III層の神経細胞脱落と海綿症(spongiosis)(Fig.2a)。
2. これらの部(前頭極、眼窩回、側頭極、扁桃核、海馬傍回など)ではtau陰性、ubiquitin陽性の封入体(UPI)を持つ小型神経細胞(Fig.2a,b, Fig.3a)および中型細胞(扁桃核)が多数みられた。UPIは側頭極背内側部皮質に最も高密度出現し、同部では細胞脱落と海綿症及びグリオースが他に比べ明瞭であった。これらUPIはTDP-43陽性であった(Fig.3b, d)。UPIは新線条体とMeynert核の細胞の少数に、および歯状回顆粒細胞(Fig.3c)と外側隆起核細胞の多数にも出現していた。
3. これらの皮質下白質では線維性および原形質性グリオースがび漫性、顕著で(Fig.2c)、オリゴデンド

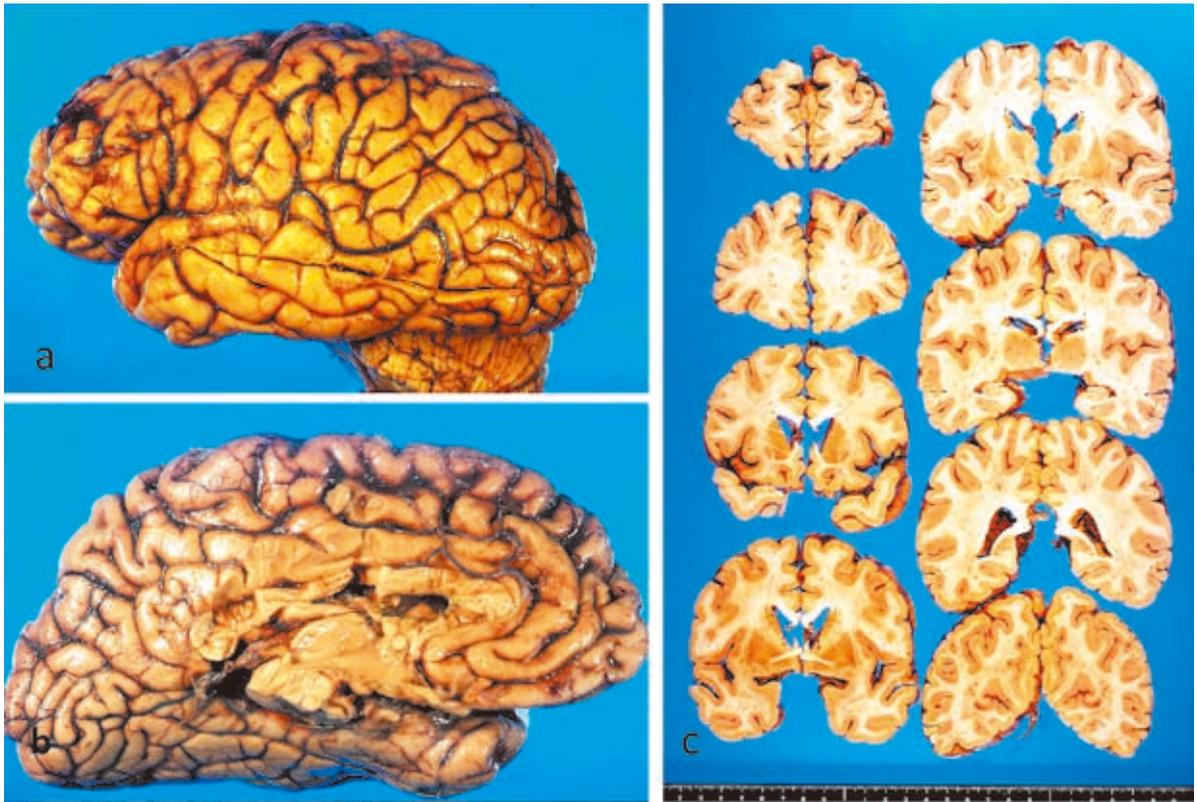


Fig. 1 a. 大腦外側面 b. 大腦矢狀斷內側面

c. 大腦冠状斷

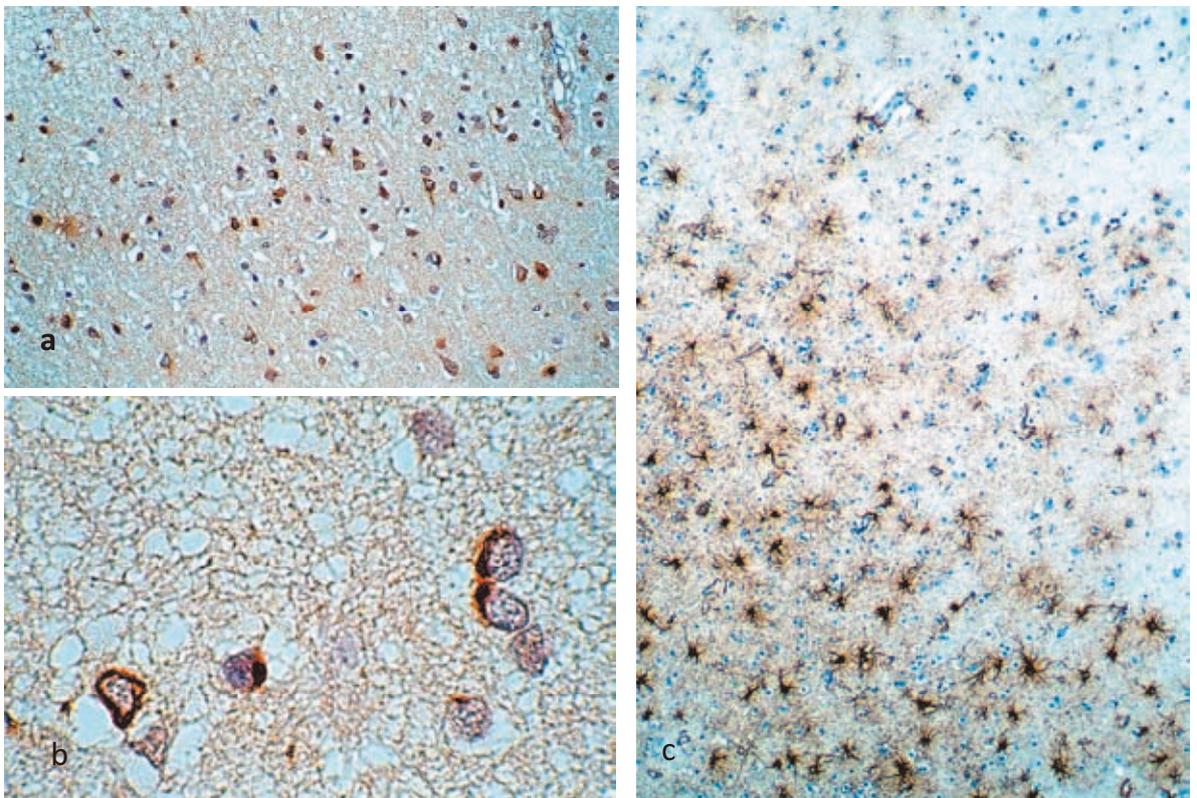


Fig. 2 a. 前頭極皮質 ubiquitin 免疫染色
b. 同放大 ubiquitin 免疫染色

c. 同皮質下白質 GFAP 免疫染色

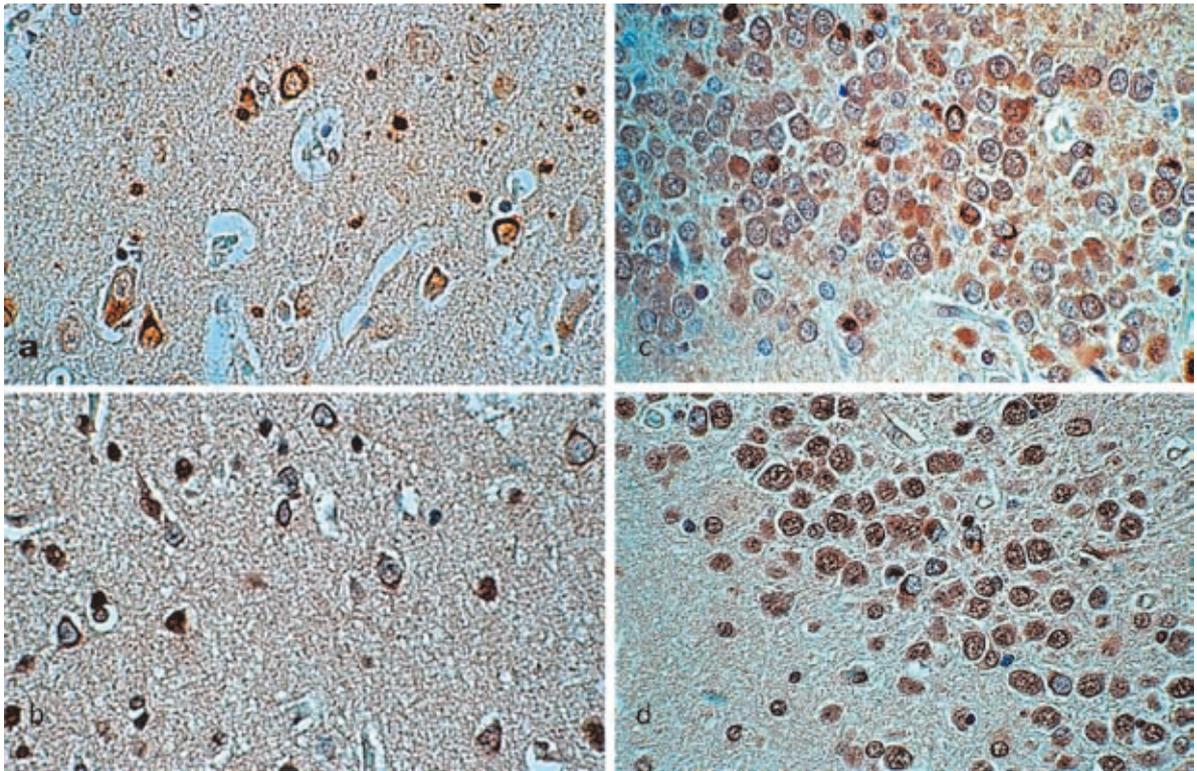


Fig. 3 a. 側頭極皮質 ubiquitin 免疫染色
 b. 側頭極皮質 TDP-43 陽性封入体を認める。
 TDP-43 免疫染色
 c. 歯状回顆粒細胞 ubiquitin 免疫染色
 d. 歯状回顆粒細胞 TDP-43 陽性の封入体が認められる。
 TDP-43 免疫染色

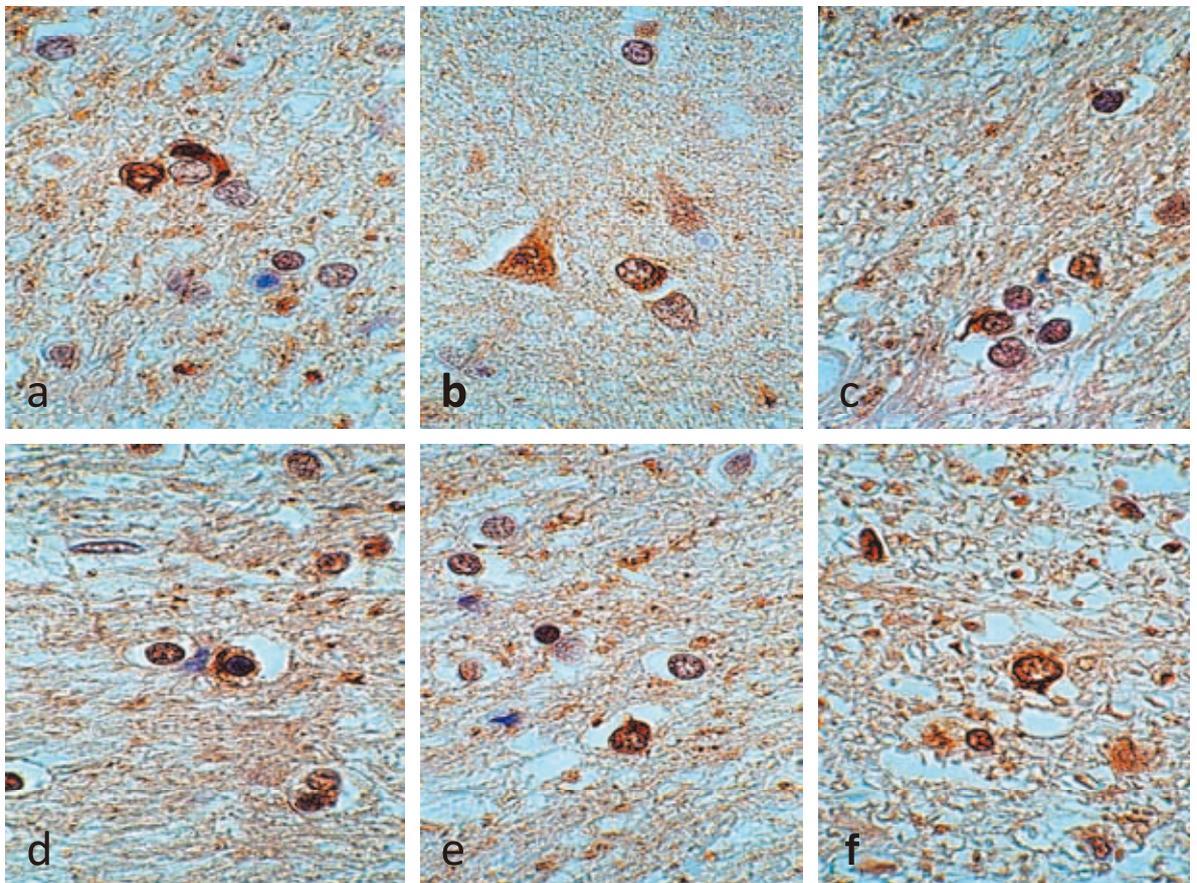


Fig. 4 a-f 前頭葉および側頭葉の皮質下白質及び内包に認められたオリゴ様細胞内封入体。
 全て ubiquitin 免疫染色

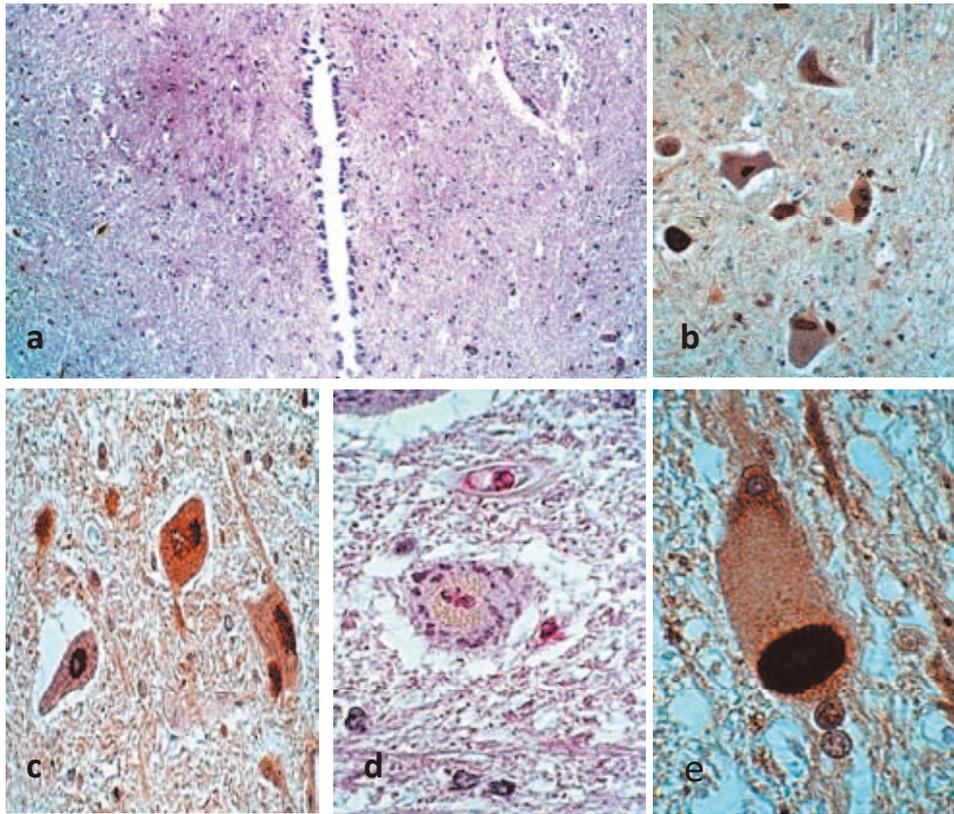


Fig. 5 a. 舌下神経核の顕著な細胞脱落とグリオシス。
 b. 腰髄前角細胞内のubiquitin陽性封入体。
 c. 頸髄前角細胞の核内、細胞質内封入体。
 d. 頸髄前角細胞内のBunina化したと思われる小体。
 e. 脊髄前角細胞内に認められた巨大なubiquitin陽性封入体。

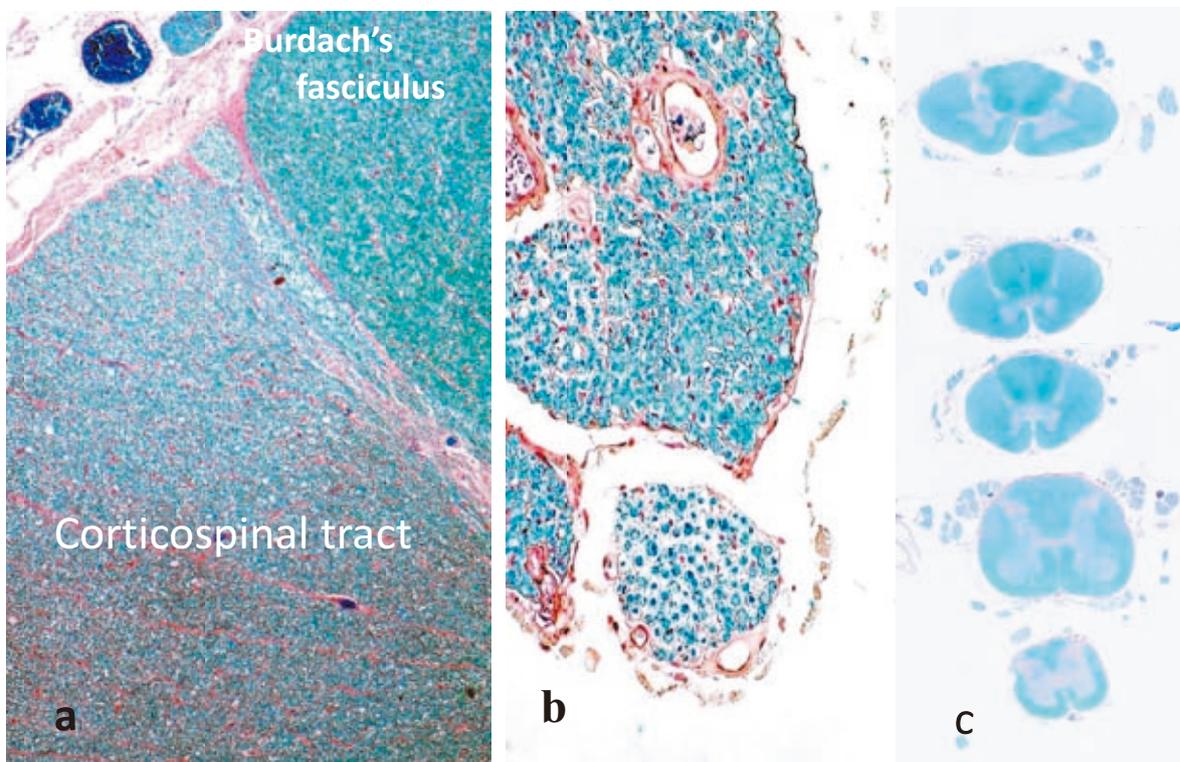


Fig. 6 a. Kluever-Barrera 染色標本のルーペ像。 b. Kluever-Barrera 染色標本 頸髄前根。
 c. Kluever-Barrera 染色 脊髄標本のルーペ像。
 皮質脊髓路と Goll 束に軽いが明瞭な tract 変性がみられる。

ロサイト（以下オリゴ）様細胞にもUPIが認められた（Fig.4a-f）。UPIを持つオリゴ様細胞の出現は運動皮質下から内包に至る白質にとくに多い傾向がみられた。

4. 黒質ではメラニン含有細胞の脱落がみられた。しかしNFTやLewy小体は認められなかった。青斑核、中脳被蓋、尾状核、小脳皮質等の中ないし軽度の細胞脱落とグリオーシスがみられた。

ALS 関連所見

5. 運動皮質 Betz 細胞の chromatolysis、その皮質下白質の目立つグリオーシス。
6. 延髄舌下神経核（Fig.5a）および迷走神経背側核の顕著な細胞脱落とグリオーシス。
7. 脊髄前角細胞の脱落、萎縮、残存細胞の多数の細胞質や核内にUPIに出現（Fig.5b, c, e）。

2, 3の Bunina 化しつつあると思われる小体あり（Fig.5d）。

脊髄病変は頸髄と胸髄にやや強く、腰髄と仙髄では軽症。

両側皮質脊髄路と Goll 束の軽い変性（Fig.6a,c）、前根神経（Fig.6b）と末梢神経の変性、四肢筋の神経原性筋萎縮。

尚、臨床的及び病理学的に本疾患以外に、AD、C-JD または DLB などを疑わせる所見はなく、本症以外の疾患を示す所見は認められなかった。

病理診断：

Frontotemporal lobar degeneration with MND/ALS and tau-negative and TDP-43-positive inclusions

IV. 症例の考察と FTLD の新しい分類の試み

本症例は50歳半ばで自発性低下（不活発、無関心）、判断力低下等、前頭葉背外側面の症状で発症している。発症1年後のMRIは前頭葉（背外側面）の萎縮を示し、発症1年9ヶ月後にはしばしば尿・屎失禁もみられていた。無目的な過活動、落ち着きなさ、おどけ・ふざけ等や、常同行動等の行動異常は前景にでておらず、又失語的要素も目立たなかったので、Snowden, Neary & Mann (1996) の分類（表1）によれば前頭側頭性認知症FTDの無欲型にあたると思われる。この分類は脳が最初に侵される部の違いにより現れる臨床的症状群の分類であり、この無欲型を呈するものの中に病理学的に異なる疾患が多数入り得るので、臨床的価値はあっても、病気の本体を考えるのには適していない。

他方、本症例では病理学的にtau陰性ubiquitin陽性の封入体が、脊髄前角等の運動ニューロンのみならず前頭側頭葉の萎縮皮質の細胞や海馬歯状回顆粒細胞などの運

動系外にも多発しており、同時に臨床的病理学的にALSを伴っていた。従って本例は、The Lund and Manchester Group 分類（Table 1）の運動ニューロン病型に属し、我が国では湯浅・三山型のFTLD（ALSを伴う前頭側頭性認知症）と呼ばれている疾患（表4 & 5；湯浅1964; Mitsuyama, 1984）がこれに相当すると考えられる。

表4. FTLD-ALS の神経症状 (Mitsuyama 1984) (N=41)

神経原性筋萎縮	41	(100%)
構音障害、嚥下障害	39	(95)
錐体路徴候、Babinski 反射	4	(10)
手指神振戦	4	(10)
ALS 様神経症状	25	(61)
SPMA 様神経症状	16	(39)

表5. FTLD-ALS の神経病理学的所見 (Mitsuyama 1984) (N=28)

神経原性筋萎縮	28	(100%)
脊髄前角細胞の変性・脱落	26	(93)
大脳皮質神経細胞の変性・脱落	24	(86)
舌下神経核細胞の変性・脱落	25	(89)
大脳皮質下白質のグリオーシス	25	(89)
黒質神経細胞脱落・グリオーシス	18	(64)
大脳皮質の海綿状態	8	(29)
皮質・脊髄路の変性	9	(32)
老人性変化	2	(7)

この症例で観察されたUPIの出現は、それが見られた神経細胞とオリゴ様細胞の一次性的変性を意味する。従って萎縮のみられた前頭側頭葉皮質とグリオーシスの目立つその皮質下白質（とくに運動皮質下白質から内包）そして延髄舌下神経核と脊髄前角の病巣は一次性的変性病変と考えられる。それ故UPI物質がこの病気の発症に深く関わっていると我々は考えてきた（Yoshimura et al. 2003）。現在このUPI物質はTDP-43であることがわかり、後述の如くUPI（TDP-43 陽性）が出現するFTLDと共にMND（ALS）の発症機構に関わる重要な核内蛋白質として注目されている。

この様に、FTLD/FTDの研究は最近の約10年間に大きく進み、運動病型の中にも幾つかの新たな疾患が含まれることが知られた。The Lund and Manchester Groupの病理学的病型分類（表1）に収まらない疾患も幾つか知られ、FTLDに包括される個々の疾患の臨床病理学的研究とともに、それらの合理的な分類が必要とされ、これまでも度々試みられてきた（表1-3, Mott RT et al. 2005; Kumar -Singh & Van Broeckhoven, 2007; Cairns et al, 2007;

Neumann et al, 2009)。これらをふまえ、私達は臨床的にFTD症状群を呈し、病理学的に多かれ少なかれ前頭葉と前方部側頭葉の肉眼的萎縮と、同部の組織学的病変を示

す変性疾患群のうちAD、C-JDおよびDLB (Dementia with Lewy bodies) を除いたものをFTLDに該当する疾患群とみなし、その臨床病理学的分類を試みた(表6)。

表6. Classification of Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD) (Yoshimura N, 2007 revised; 2009 revised)

Subtypes of FTLD	Pathological traits and immunoreactivities of inclusions
A. MND Type	
1. FTLD with MND and (1) ubiquitinated inclusions (2) Familial ALS with PDC of Guam/Kii.	MND (+) ubiquitin(+) tau(-),TDP-43(+). NFTs(+), tauopathy(+), TDP-43(+).
2. FTLD with upper MND and ubiquitinated inclusions.	upper MND >>lower MND, Pick body(-), ubiquitin(+), tau(-),TDP-43(+).
3. FTLD with upper MND and NIFI [neuronal intermediate filament inclusion disease]	motor cortex involved, often parkinsonism, ubiquitin(+) <i>a</i> -internexin (+), NIFI(++), FUS(++) tau (-), <i>a</i> -synuclein (-), TDP-43(-). ubiquitin(+), tau(-),TDP-43(+).
4. FTLD with MND-type inclusions and no upper nor lower MND. [MND-ID]	
B. Parkinsonism Type	
1. FTLD with parkinsonism linked to chromosome 17 T	[tau gene mutation(+), PGRN gene mutation(-)], NFT(+), tau(+), ubiquitin(+),TDP-43(+).
2. FTLD with parkinsonism linked to chromosome 17U	[tau gene mutation(-), PGRN gene mutation(+)], NFT(-), tau(-), ubiquitin(+), TDP-43(+).
4. FTLD with parkinsonism and(+/-)MND not linked to chromosome 17 T or 17U [Parkinsonism dementia-complex of Guam/Kii],	tauopathy(+), NFT(+), tau(+), TDP-43(+).
4. Neurofibrillary tangle dementia	Atrophy of frontotemporal and parietal lobes and limbic system. tauopathy: NFT(++), tau(+)
5. Corticobasal degeneration (usually sporadic in occurrence)	tau(+)[pretangles, threads, 4R-tau dominance], astrocytic plaques (tuft-shaped astrocytes) (+).
6. Progressive supranuclear palsy (usually sporadic in occurrence)	tau(+) [NFT & preNFT, threads, 4R-tau predominance], many astrocytic plaques (tuft-shaped astrocytes) in cortices, many coiled bodies & threads in subcortical white matter.
C. Pick Disease Type	
1. Pick body disease	Pick bodies(+), Pick cells(+), tau(+).
2. Generalized variant of Pick disease [basophilic inclusion body disease]	tau(-), ubiquitin(-), Bodian(± /+), basophilic NCI(+), GCI(+), NCI(+), FUS in nucleus decreased. methyl green pyronin(+), acridine orange(+).
3. Argyrophilic grain disease (sporadic occurrence)	tauopathy (+), 4R-tau predominance, tau(+)-argyrophilic grains and coiled bodies.
4. Progressive subcortical gliosis	subcortical anisomorphic gliosis, NFT(-),tau(-), Pick bodies(-), ubiquitin(-), no inclusions, Dissociatio glio-myelinique(+).
D. FTLD-lacking distinctive histology (LDH) Type	
	no inclusion, no distinctive histopathology.

MND, motor neuron disease; chromosome 17T, chromosome 17 with tau mutation; chromosome 17U, chromosome 17 with no tau mutation but ubiquitinated inclusions; PDC, Parkinsonism-dementia complex; TDP-43, transactivation response-DNA binding protein of 43kDa MNDID, motor neuron disease-inclusion dementia; NIFID, neuronal intermediate filament inclusion disease

私達が現在まで経験した、FTLDに属する多くの神経変性疾患を参考にし、上述の1例についてもFTLD内の疾病分類学的位置付けを試みた。この分類では現時点でFTLDが包括する個々の疾患が体系づけられているので、それらの相互関係が明瞭となり、FTLDに属する疾患を個別的あるいは包括的に眺め、新たに研究を発想し展開する際に有益であると考えられる。ここではFTLDは**A. 運動ニューロン病型 (MND Type)**, **B. パーキンソニズム型 (Parkinsonism Type)**, **C. ピック病型 (Pick Disease Type)**, **D. 特別な組織病理像を欠く型 (FTLD-LDH Type)**に分けられている (Table 6)。提示症例は前述の所見からTable 6の**A-1**に該当すると考えられる。

The Lund and Manchester Groupの病理学的病型分類の運動ニューロン病型はその記載にあるとおりで (Table 1)、これは本例の病理所見とよく一致する。しかし最近の数年にFTLD/FTDに該当する疾患が新たに幾つか明らかにされてきた。それらの中には家族性のFTLD/FTDでパーキンソニズムを呈し染色体17q21のtau遺伝子に変異をもつ所謂FTDP-17の他に、同様にFTDP/FDPでパーキンソニズムを呈し染色体17q21に遺伝子座を有するprogranulin (PGRN) 遺伝子に変異を持つ (tau遺伝子に変異はない) 病気が新たに知られた (Baker et al, 2006; Mackenzie et al, 2006; Snowden et al, 2006)。しかもこの疾患ではubiquitin陽性封入体が側頭葉や前頭葉皮質および海馬歯状回細胞に出現し、その主成分がTDP-43という核内蛋白質であることが最近明らかになるなど、この領域は現在研究の最前線とも関係するので、**Aの運動ニューロン病型**については最後に考察することにし、次の**B. パーキンソニズム型**から解説する。

B. パーキンソニズム型は、臨床的にパーキンソニズムが主症状として観察される疾患群である。同時にFTD症状群を呈し前頭側頭葉の変性・萎縮を示す疾患としては、**FTLDP-17T**がある (**B-1**)。これは前述の如く、染色体17q21上のtau遺伝子に変異を持つも

のでtauopathyとなり、tau陽性のNFTが形成され、ubiquitin陽性、TDP-43陰性の神経細胞質内封入体として脳病巣に出現する。次に**FTLDP-17U**がある (**B-2**)。これも上記したように染色体17q21上のプログランユリン (progranulin, PGRN) の遺伝子に変異を有する (tau遺伝子には異常がない) 病態であり、tau陰性、ubiquitin陽性、TDP-43陽性の核内封入体が認められる特徴を示す。

また、家族性に発生するパーキンソニズムでしばしばMNDを伴うが染色体17には連鎖なく、NFTを多発するtauopathyで、Guam島および日本のKii半島などに多発する**Parkinsonism dementia-complex**がある (**B-3**) (Hirano et al 1961; Kuzuhara et al 2001; Shiraki and Yase 1981)。Guam、Kii共にtau陽性封入体 (NFT, threads) が認められることに加えて、TDP-43陽性封入体も認められることが最近明らかになった (小久保, 葛原2007; 葛原2008; Maekawa et al, 2009)。

Neurofibrillary tangle dementiaでは前頭葉、側頭葉そして頭頂葉が萎縮しAD型の認知症を呈す。萎縮皮質と内嗅皮質、海馬、扁桃体、海馬支脚、内側側頭葉、島回などで細胞脱落とグリオシス。扁桃体、内嗅皮質、CA1、海馬支脚で多数のNFTが出現する。他の皮質下灰白質でも軽度の細胞脱落とNFTがみとめられる (**B-4**)。

他方**Corticobasal degeneration (CBD; 皮質基底核変性症)**もFTD症状群とパーキンソニズムを呈する。これは殆どが孤発性であり、tauopathyなのでtau陽性であるが、多くがpretangle (preNFT & preGFT) である。また皮質ではastrocytic plaques (tuft-shaped astrocyte) が、白質ではcoiled bodiesとthreadsが多く認められ、4R-tau優勢である (**B-5**)。

Progressive supranuclear palsy (PSP; 進行性核上麻痺)ではCBDと似るが、多くがNFT & preNFT (およびGFT & preGFT) で、皮質ではastrocytic plaques (tuft-shaped astrocyte) が、皮質下白質ではcoiled bodies, threadsが多発する。4R-tau優勢である (**B-6**)。

B. Parkinsonism Type

-
- B-1. FTLD with parkinsonism linked to chromosome 17T: [tau 遺伝子変異有り、PGRN 遺伝子変異無し]、NFTあり、tau陽性、ubiquitin陽性、TDP-43陰性。
 - B-2. FTLD with parkinsonism linked to chromosome 17U: [tau 遺伝子変異無し、PGRN 遺伝子変異有り]、NFTなし、tau陰性、ubiquitin陽性、TDP-43陽性。
 - B-3. FTLD with parkinsonism and MND (+/-) [Parkinsonism dementia-complex of Guam/Kii]、not linked to chromosome 17 T or 17U NFT(+), tau(+), TDP-43(+).
 - B-4. Neurofibrillary tangle dementia 前頭・側頭・頭頂葉が萎縮しAD型認知症を呈す。神経細胞脱落とNFT (Bodian陽性、tau陽性) が内嗅領皮質、海馬、CA1、海馬支脚、扁桃体、側頭葉内側、島、その他の皮質下核に多発。老人斑無し。
 - B-5. Corticobasal degeneration [通常は孤発性]: [tau陽性:NFT(+/-), preNFT(++), 4R-tau優勢], 皮質にastrocytic plaquesが多発し、皮質下白質にはcoiled bodies & threadsが多発する。
 - B-6. Progressive supranuclear palsy [通常は孤発性]: [tau陽性:NFT(++), preNFT(+), threads(+), 4R-tau優勢], 皮質にastrocytic plaques多発, 皮質下白質にcoiled bodies & threads多発など多様なglial tau pathologyを示す。
-

B-1から**B-6**は次のようなsubtypeとして分類され、夫々が持つ病理学的特徴によって相互に鑑別される。

C. ピック病型にはまず嗜銀性のPick bodies, Pick cellsが多数出現し、それらの多くはtau陽性となる**Pick小体病 (C-1)**がある。他方いわゆるPick's disease without Pick bodies, MND or parkinsonismともいふべき病態でPick bodies, Pick cellsを伴わず、運動ニューロン病もparkinsonismも伴わないが、tau陰性でubiquitin陽性封入体が側頭葉や前頭葉皮質及び海馬歯状回細胞などに出現し、この封入体は同時にTDP-43も陽性という病態がある。これは本来の意味のmotor neuron disease-inclusion dementia (MND-ID) (Jackson et al, 1996)なので**A. 運動ニューロン病型**の項で述べることにする。しかしもしこのMND-IDでubiquitin陽性封入体がTDP-43陰性の症例があるとすれば、それはまた別の新疾患を考えさせる。

定型的Pick小体病では萎縮は前頭葉と側頭葉の前方に限られるのに対し**Generalized variant of Pick disease (C-2)**ではさらに中心前回や下頭頂小葉にもおよび、尾状核、被殻前部や扁桃体、Meynert核、脳幹の諸核など、皮質下の核群の萎縮も目立ち、これらの部の神経細胞の多数に封入体を認め、大脳皮質の神経細胞には少なく、海馬には見られないか、極めて僅かしかみられないという。その封入体はtau陰性、ubiquitin陰性、Bodian染色弱陽性ないし陽性でmethyl green pyronin染色陽性、acridine orange染色陽性という特徴をもつ (Munoz-Garcia and Ludwin, 1984)。

また**Argyrophilic grain disease (C-3)**は孤発性・遅発性の疾患でFTLD/FTD脳病巣があり、その皮質細胞、および海馬 (特にCA1)、内嗅野皮質、扁桃体等の辺縁系の神経細胞とその樹状突起内にNFTと、嗜銀性でtau陽

性の微細顆粒状封入体およびcoiled bodiesが多発する。tauopathyであり集積tauは4R-tau優位である。Aβの沈着はない。

最近知られたFTD症状を呈する疾患に**FTLD with inclusion myopathy and Paget disease of bone (C-4)**がある (Neumann et al. 2007)。これは稀な常染色体優性遺伝性疾患でvalocin-containing protein (VCP) 遺伝子の変異に起因する疾患である。VCPはubiquitin依存性の小胞体関連蛋白質分解、ストレス反応、プログラム細胞死、膜融合、核膜再建、分裂後ゴルジ装置再建などといった細胞活性が過剰な時の分子シャペロンとして機能することが知られている。多くは初老期に発症しFTDを呈し脳は前頭・側頭・頭頂葉が萎縮する。萎縮部の皮質にubiquitin陽性且つTDP-43陽性の神経細胞核内封入体とdystrophic neuritesが多発する。加えてinclusion body myopathyと骨のPaget diseaseを伴っているので、本症の診断は困難ではない。

また、Neumann MA & Cohn R (1967)により、Pick 2型として提唱された**Progressive subcortical gliosis (PSG) (C-4)**は皮質下に皮質病変を上回る顕著なグリオオーシスがあり、しかもそれはanisomorphic gliosis (不同形グリオオーシス)で、白質ではdissociatio glio-myelinique (グリオオーシスが強い割には髄鞘がかなりよく保たれている)がありNFTは無く、tau陰性で、封入体は出ないというものである。彼らの症例が今日調べても如何なる封入体も出ないかどうかは不明であるが、当面 (症例が蓄積し、明らかになるまで) 如何なる封入体も出ないものをPSGとしておきたい。

C-1から**C-4**は次のようなsubtypeとして分類され、夫々が持つ病理学的特徴によって相互に鑑別される。

C. Pick Disease Type

C-1. Pick body disease : Pick bodies多数出現, Pick cells出現, 嗜銀性、tau陽性。

C-2. Generalized variant of Pick disease : 神経細胞内封入体はtau陰性、ubiquitin陰性、Bodian弱陽性ないし陽性、methyl green pyronin染色陽性、acridine orange染色陽性。

C-3. Argyrophilic grain disease : NFTとtau(+)-argyrophilic grainsが多発。孤発性tauopathyにつきtau(+), 4R-tau優位, とくにlimbic systemでこのgrainsとcoiled bodiesが多発。Aβなし。

C-4. FTLD with inclusion myopathy and Paget disease of bone: VCP遺伝子の変異 (多くはR155HやR155C)による稀な常染色体優性遺伝性疾患。初老期-老年期の発症で5-10年の経過。前頭・側頭・頭頂葉の萎縮。萎縮部の皮質にはubiquitin陽性且つTDP-43陽性の神経細胞核内封入体とdystrophic neuritesが多発。加えてinclusion body myopathyと骨のPaget disease有り。

C-5. Progressive subcortical gliosis : 通常は孤発性、皮質下にanisomorphic gliosis顕著、NFT無し、tau陰性、Pick bodies無し、ubiquitin陰性、封入体無し、dissociatio glio-myelinique有り。

また、Mackenzie et al. (2006) は従来の検索でFTLD-U および DLDH (dementia lacking distinctive histology) と診断された41例(内FTLD-U 25例, DLDH 16例)について、良い一次抗体の選定、マイクロウェーブ照射などによる抗原賦活や、加温、処理時間等の条件を検討して免疫染色したところ、38例にubiquitin化封入体が認められ、真

の意味でのDLDHは僅か3例(7.3%)と大変少なかったと報告している。このように、現状ではどんな封入体も認められず、且つ何ら特別な病理組織像をも示さないタイプはそれでもやはり存在するので、それらはFTLD-lacking distinctive histology (LDH) type (D)として分類されるであろう。

D. FTLD-lacking Distinctive Histology Type

D. FTLD-lacking distinctive histopathology type

現状ではどんな封入体も認められず、且つ特別な病理組織像をも示さないFTLD。

最後に、再び **A. 運動ニューロン病型**に戻って、考えてみたい。運動ニューロン病型には臨床的及び病理学的にALS-D又はFTLDを伴い大脳にubiquitin陽性、tau陰性、TDP-43陽性の封入体を伴うもの **FTLD with MND and ubiquitinated inclusions (A-1 (1))** (Mitsuyama, 1984) と、Guam島やKii(紀伊)半島の家族性のALSでparkinsonism-dementia complex(PDC)を伴うもの **Familial ALS with PDC of Guam/ Kii (A-1 (2))**がある。この **A-1 (2)**にはtauopathyがあり、tau陽性のNFTを多発するが、さらにTDP-43陽性の封入体も出現することが最近明らかにされている(小久保、葛原2007)。TDP-43は弧発性ALSやGuamのALSのubiquitin化封入体に共存するが、家族性ALSではp 62またはubiquitin陽性の封入体は出ていても、SOD1変異の有無にかかわらず、TDP-43陽性封入体の出現は認められないという(Maekawa et al, 2009)。

次に上位MNDはあっても下位MNDが臨床的に認められないもので、脳の運動系外にtau陰性、ubiquitin陽性封入体が現れるもの **FTLD with upper MND and ubiquitinated inclusions (A-2)**がある。

また、前頭側頭葉の萎縮が殆ど必ず運動皮質を侵す、**neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID) (A-3)**では皮質性の運動障害と屢々パーキンソニズムを示し、萎縮部の大脳皮質、辺縁系、皮質下灰白質、脳幹核、の神経細胞内にneuronal intermediate filament proteinである α -internexinを主成分とする封入体が広範に出現する。従ってそれら封入体は α -internexin(+), tau(-), α -synuclein(-), TDP-43(-)である。この病気は臨床的にも神経病理学的にもvariationが大きいことを特徴とする **(A-3)**。このNIFIDは上述のごとくパーキンソニズムを呈することも屢々なので、B群のParkinsonism-typeに入れることも可能である。

さらには上下位MNDを伴わずに脳の運動系外にtau陰性ubiquitin陽性封入体が出現するもの(本来の意味の **motor neuron disease-inclusion dementia; MNDID) (A-4)**までがスペクトラムをなすものと考えられる。ここでこの様な **A-4**はPick病(Pick小体病以外の)と同等の疾患ということになる。**A-1**から**A-4**は次のようなsubtypeとして分類され、夫々が持つ病理学的・生化学的特徴によって相互に鑑別される。

A. Motor Neuron Disease Type

A-1. FTLD with MND and
(1) ubiquitinated inclusions
(2) Familial ALS with PDC
of Guam/Kii
A-2. FTLD with upper MND and ubiquitinated
inclusions
A3. FTLD with upper MND and NIFI
[neuronal intermediate filament inclusion (NIFI)
disease]
A-4. FTLD with ubiquitinated inclusions and
no upper nor lower MND. [MNDID]

MNDを伴う。
封入体はtau陰性、TDP-43陽性。
NFTs多発, tauopathyゆえtau陽性、
加えてTDP-43陽性封入体出現。
上位MND明瞭, 下位MND無または不明瞭、
Pick body(-)、封入体はtau陰性でTDP-43陽性。
FTLD病変がほぼ必ず運動皮質を侵す。
しばしば、パーキンソニズムを呈す。
 α -internexin(+), NIFI(++), tau(-),
 α -synuclein(-), TDP-43(-)。
封入体はtau陰性でTDP-43陽性。

MND (ALS) にも dementia (D) を伴うものと伴わないものがあり、その D も軽症から重症までの様々な程度の D が随伴しうる。逆に D に MND /ALS が伴ったと考えられる症例も少なくはなく、この場合も伴う MND の程度は軽症から重症までの様々な程度のものが随伴しうる事が知られている。従って両端に FTL D と MND/ALS がありその間に様々な程度の D 病巣と MND/ALS 病巣をもった FTL D-MND/ALS または MND/ALS-D が疾患スペクトラムを形成しているものと考えられる。

最近、この封入体の構成成分として TDP-43 (transactivation response DNA-binding protein of 43kDa) という転写調節因子が同定された (Baker et al, 2006, Neumann et al 2006, Arai et al, 2006)。この蛋白質は高度に保存的な核蛋白質で、正常では核内に局在する。しかし、FTL D-ALS のような病的状態時には神経細胞の核から細胞質へ出て集積し封入体を形成する。その結果、核のこの機能が失われる。しかもこの蛋白質は ALS に特徴的な封入体にも存在すること、しかも共に過剰に磷酸化を受けていることが明らかになった (Arai et al, 2006, Neumann et al, 2006)。更に、患者はしばしば progranulin (PGRN) の遺伝子変異を伴い家族性に発生し、その遺伝子座位は染色体 17q21 であるが、tau 遺伝子に変異はなく (従って tau pathology はみられず)、同じ領域の progranulin (PGRN) 遺伝子に変異をもつ新規の疾患であることが判明した (Baker et al, 2006; Cruts et al, 2006; Mackenzie et al, 2006; Snowden et al, 2006; Josephs et al, 2007)。PGRN は 68KDa の一種の成長因子 (蛋白質) で組織の発生、創傷修復、炎症など多くの過程を制御すると共に腫瘍発生にも深く関わっていると考えられている。しかし、PGRN 自体は封入体の構成成分ではない。核蛋白質 TDP-43 の細胞質内集積機序は現在不明であり (Arai et al, 2006; Neumann M et al, 2007)、遺伝子変異による PGRN の機能異常が TDP-43 の蓄積にどのように関与するのかが明らかになれば FTL D および ALS の病態解明への突破口となる可能性があり、さらなる研究の進展が期待される。

これはまた FTL D が tauopathy の一部と TDP-43 proteinopathy の一部 及びその両者を有する疾患 (ALS/Parkinsonism dementia complex of Guam /Kii など) を含む両プロテインオパチーの疾患スペクトラムから成る大疾患群であることを意味している。そして Tauopathy は狭義の FTL D に、TDP-43 proteinopathy は MND/ALS に、それぞれより深く関わっているのが見えてくる。

2009 年、FUS/TLS (fused in sarcoma / translated in liposarcoma) 遺伝子変異が ALS 6 (家族性 ALS の一型) で発見された (Kwiatkowski et al, 2009; Vance et al, 2009)。遺伝子産物 FUS に対する抗体は ALS6 の封入体を陽性に染めた。また FUS 抗体により、tau 陰性、TDP-43 陰性のい

わゆる atypical FTL D-U (aFTL D-U) の一部のものの脳の封入体が陽性に染まる事が示された。さらに BIBD (basophilic inclusion disease 好塩基性封入体病) および NIFID (neuronal intermediate filament inclusion disease 神経細胞中間径フィラメント封入体病) に現れる封入体も陽性反応を示す事が明らかにされた (Neuman et al, 2009; Munotz et al, 2009)。BIBD は若年や成人の ALS を起こす病態であることは知られており、また FTL D としては generalized variant of Pick disease (Munoz-Garcia & Ludwin, 1984) と呼ばれているものである。また NIFID は運動皮質がよく侵され、またしばしば parkinsonism を呈することと、封入体は α -internexin 陽性、TDP-43 陰性で知られていたものである。

Mackenzie ら (2010) は、FTL D-FUS 疾患群を一括し、FTL D 分類の最新版 (表 7) を発表し、今や殆どすべての FTL D は 3 つの主要分子群、即ち FTL D-tau, FTL D-TDP, FTL D-FUS のいずれかに属するのではないかと考えている。(尚、先に述べた臨床病理学的な分類表 6 は表 7 を補うかたちになっている。)

FUS は TDP-43 とは幾つかの共通点がある。共に転写調節に働き、遺伝子変異により共に ALS を発症し、遺伝子産物が neuron と glia に蓄積することなどである (小林・新井, 2010)。表 7 を含め、これらの最新の知見は FTL D-U と ALS の一部のものは TDP-43 の蓄積という共通の病理学的基盤を有し、他方、aFTL D-U の一部は ALS の一部と FUS の蓄積という共通の根本病態を有することが明らかにされつつあることを示している (Mackenzie et al, 2010; Neumann et al, 2009)。

今後研究がさらに進み、封入体が物語る凝集体あるいはその集積蛋白質と遺伝子に基づく分類がなされ (Neumann et al, 2009; Mackenzie IRA et al, 2010)、やがてはその凝集・集積機構と細胞障害との関係が明らかになるとき、診断と治療に最も役立つ FTL D の分類が可能となるのであろう。

V. おわりに

FTD/FTL D はその昔 Pick 病と呼ばれていた疾患群である。AD が疾患的に均質で、その固有病変はび漫性に発現するため脳は全般的、対称的に萎縮する。これに対し、Pick 病では前頭葉と側頭葉またはそのいずれか一方が限局性に萎縮する。従ってしばしば、左右差があり、症状群も多彩であった。今日この様な定義に合致する疾患は実に多数存在することが知られ FTL D として一括される結果となった。そして FTL D に属する疾患群の一方は Tauopathy を呈して AD 関連疾患 (CBD, PSP) に連なり、他方は TDP-43 proteinopathy を呈して MND/ALS に連なる事が明らかになってきた。

表7. FTLDの最新分類 (Mackenzie et al, 2010 より改変引用)

2010年推奨版		関連遺伝子
主な分子クラス	サブタイプ ^a	
■ FTLD-tau	PiD CBD PSP AGD MSTD NFT-dementia WMT-GGI Unclassifiable	<i>MAPT</i>
■ FTLD-TDP	type 1-4 Unclassifiable	<i>GRN</i> <i>VCP</i> 9p (<i>TARDBP</i>) ^b
■ FTLD-UPS	FTD-3	<i>CHMP2B</i>
■ FTLD-FUS	aFTLD-U NIFID BIBD	(<i>FUS</i>) ^c
■ FTLD-ni.		

aFTLD-U, atypical frontotemporal lobar degeneration ; AGD, argyrophilic grain disease ; BIBD, basophilic inclusion body disease ; CBD, corticobasal degeneration ; CHMP2B, charged multivescicular body protein 2B ; FTD-3, frontotemporal dementia linked to chromosome 3 ; FTLD, frontotemporal lobar degeneration ; FUS, fused in sarcoma ; GRN, progranulin gene ; IF, intermediate filaments ; MAPT, microtubule associated protein tau MSTd, multiple system tauopathy with dementia ; NFT-dementia, neurofibrillary tangle dominant dementia; ni, no inclusions ; NIFID, neuronal intermediate filament inclusion disease ; PiD, Pick's disease; PSP, progressive supranuclear palsy ; TARDBP, transactive response DNA binding protein ; TDP, TDP-43 ; UPS, ubiquitin proteasome system ; VCP, valosin containing protein ; WMT-GGI, White matter tauopathy with globular glial inclusions ; 9p, genetic locus on chromosome 9p linked to familial amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia

a. 臨床的病名ではなく病理学的所見による病型を示す。

FTDP-17の病理像はMAPT遺伝子の変異部位により一定しないのでこのリストには入れていない。

b. TARDBP遺伝子変異により臨床的FTDとTDP-43の病理を示す稀な報告例がある(Kovacs et al, 2009)。

c. FUS遺伝子変異とFDP/ALSの臨床像をもつ1例が報告されているが病理所見の記載はない(Ticozzi et al, 2009)。

中枢神経系が原発性に侵される大きな2つの難病変性疾患群、FTLDとMND (ALS)の本体がこの21世紀初頭によく暴かれようとしている。本稿ではFTLD-ALSの剖検例の提示を契機に、文献レビューと共に、臨床病理学的観点よりFTLDが包括する疾患群の新分類を提案した。この知識が将来FTLDの診断と治療の進歩の基礎を提供することになることを期待する。

謝辞：2006年に愛成会病院弘前神経科学研究所で行ったセミナーをまとめたものを本稿の前に著したが、パソコンエラーによると思われる誤植が多かったため別刷を人々に進呈できなかった。その後2年たちこの領域の研究もまた進んだので今般改めて執筆し、当時の関係者各位に感謝する次第である。

(受理日 平成22年1月22日)

引用・参考文献

1. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, Mann H, Tsuchiya K, Yoshida M, Hashizume Y, Oda T: TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 351:602-611, 2006.
2. 荒井哲明, 長谷川成人, 野中 隆, 亀谷富由樹, 秋山治彦: FTLD/ALSにおけるTDP-43蓄積, *神経内科*, 68:540-547, 2008.
3. Arai T, Nonaka T, Hasegawa M, Akiyama H, Yoshida M, Hashizume Y, Tsuchiya K, Oda T, Ikeda K: Neuronal and glial inclusions in frontotemporal dementia with or

- without motor neuron disease are immunoreactive for p62. *Neurosci Lett.* 342:41-44, 2003.
4. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, Lindholm C, Snowden J, Adamson J, Sadovnick AD, Rollinson S, Cannon A, Dwosh E, Neary D, Melquist S, Richardson A, Dickson D, Berger Z, Eriksen J, Robinson T, Zehr C, Dickey CA, Crook R, McGowan E, Mann D, Boeve Bradley, Feldman H, Hutton M: Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 442:916-919, 2006.
 5. Boxer AL, Trojanowski JQ, Lee VM-Y, Miller BI: Frontotemporal lobar degeneration. In (ed by Beal MF, Lang AE, Ludolph A) *Neurodegenerative diseases: neurobiology, pathogenesis and therapeutics*. Cambridge Univ Press, New York, 2005, pp.481-493.
 6. Bigio EH: Update on recent molecular and genetic advances in frontotemporal lobar degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 67:635-648, 2008.
 7. Brun A: frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. *Arch gerontol Geriat* 6: 193-208, 1987.
 8. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, Neumann M, Lee V M-Y, Hatampaa KJ, White III CL, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Munoz DG, Dickson DW Ince PG, Trojanowski JQ, Mann DMA: Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for. *Acta Neuropathol* 114:5-22, 2007.
 9. Cairns NJ, Grossman M, Arnold SE, Burn DJ, Jaros E, Perry RH, Duyckaerts C, Stankoff B, Pillon B, Skullerud K, Cruz-Sanchez FF, Bigio EH, Mackenzie IRA, Gearing M, Juncos JL, Glass JD, Yokoo H, Nakazato Y, Mosaheb S, Thorpe JR, Uryu K, Lee VM-Y, Trojanowski JQ: Clinical and neuropathologic variation in neuronal intermediate filament inclusion disease. *Neurology* 63:1376-1384, 2004.
 10. Cairns NJ, Uryu K, Bigio EH, Mackenzie IRA, Gearing M, Duyckaerts C, Yokoo H, Nakazato Y, Evelyn Jaros, Perry RH, Arnold SE, Lee VM-Y, Trojanowski JQ: α -Internexin aggregates are abundant in neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID) but rare in other neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol* 108:213-223, 2004.
 11. Constantinidis J, Fichard J, Tissot R: Pick's disease. Histological and clinical correlations. *Eur Neurol* 11:208-217, 1974.
 12. Cruts M, Gijselinck I, Van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D, Rademakers R, Vandenberghe R, Dermaut B, Martin J-J, Van Duijn C, Peeters K, Sciot R, Santens P, De Pooter T, Mattheijssens M, Van den Broeck M, Cuijt I, Vennekens K, De Deyn PP, Kumar-Singh S, Van Broeckhoven CV: Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 442: 920-924, 2006.
 13. Davidson Y, Kelly T, Mackenzie IRA, Pickering-Brown S, Du Plessis D, Neary D, Snowden JS, Mann DMA: Ubiquitinated pathological lesions in frontotemporal lobar degeneration contain the TAR DNA-binding protein, TDR-43. *Acta Neuropathol.* 113:521-533, 2007.
 14. Dickson DW: Sporadic tauopathies: Pick's disease, corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and argyrophilic grain disease. In (ed by Esiri M, Lee VM-Y, Trojanowski JQ) *The Neuropathology of Dementia*. 2nd Ed. Cambridge Univ Press, New York, 2004, pp.227-256.
 15. Forman MS, Lee VM-Y, Trojanowski JQ: Frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17. In (ed by Beal MF, Lang AE, Ludolph A) *Neurodegenerative diseases: neurobiology, pathogenesis and therapeutics*. Cambridge Univ Press, New York, 2005, pp.494-511.
 16. Forman MS, Trojanowski JQ, Lee VM-Y: Hereditary Tauopathy and idiopathic fronto-temporal dementias. In (ed by Esiri M, Lee VM-Y, Trojanowski JQ) *The Neuropathology of Dementia*. 2nd Ed. Cambridge Univ Press, New York, 2004, pp.257-288.
 17. Forno LS, Langston JW, Herrick MK, Wilson JD, Murayama S: Ubiquitin-positive neuronal and tau 2-positive glial inclusions in frontotemporal dementia of motor neuron type. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 103:599-606, 2002.
 18. Goedert M, Jakes R, Spillantini MG, Hasegawa M, Smith MJ, Crowther RA: Sulphated glycosaminoglycans induce assembly of microtubule-associated protein tau into Alzheimer-like filaments. *Nature* 383:550-553, 1996.
 19. Hamada K, Yanagihara T, Yoshida K, Hamada T, Yoshimura N, Tashiro K: Dementia with ALS features and diffuse Pick body-like inclusions (atypical Pick disease). *Clin Neuropath* 14: 1-6, 1995.
 20. 長谷川成人, 新井哲明, 野中 隆, 亀谷富由樹, 秋山治彦, 池田研二: 前頭側頭型認知症の生化学. *Dementia Japan* 20:36-45, 2006.
 21. 長谷川成人, 野中 隆, 山下万貴子, 亀谷富由樹,

- 新井哲明, 吉田真理, 橋詰良夫, 土屋邦秋, 秋山治彦: TDP-43 蓄積症の概念と病態解明への展望. 臨床神経学 49:783-785, 2009.
22. Hasegawa M, Smith MJ, Iijima M, Tabira T, Goedert M: FTDP-17 mutations N279K and S305N in tau produce increased splicing of exon 10. FEBS Lett 443:93-6, 1999.
 23. Hirano A, Malamud N, Kurland LT: Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the island of Guam:II. Pathological features. Brain 84:662-679, 1961.
 24. Hirano A: Cytopathology of amyotrophic lateral sclerosis: A personal perspective of recent developments. Neuropathology 15:1-6, 1995.
 25. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, Casey B, Broe M, Bak TH, Kril JJ, Halliday GM: Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. Ann Neurol 56: 399-406, 2004.
 26. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, Pickering-Brown S, Chakraverty S, Isaacs A, Grover A, Hackett J et al. (40 others): Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. Nature 393:702-705, 1998.
 27. Iijima M, Tabira T, Poorkaj P, Schellenberg G, Trojanowski JQ, Lee VM-Y, Schmidt ML, Takahashi K, Nabika T, Matsumoto T, Yamashita Y, Yoshioka S, Ishino H: A distinct familial presenile dementia with novel missense mutation in the tau gene. NeuroReport 10:497-501, 1999.
 28. 池田研二: FTLDとALS with dementiaのユビキチン陽性封入体. 神経内科 68:528-531, 2008.
 29. 池田研二: 前頭側頭葉変性症 (FTLD) の神経病理の特色と最近の話題. Dementia Japan 20:1-9, 2006.
 30. Ikeda K, Akiyama H, Haga C, Kondo H, Arima K, Oda T: Argylophilic thread-like structure in corticobasal degeneration and supranuclear palsy. Neurosci Lett 174:157-159, 1994.
 31. 池田研二, 土谷邦秋, 秋山治彦, 新井哲明, 松下正明, 小阪憲司: ピック病の再検討 —ピック小体を伴わない葉性萎縮の位置付け— 神経進歩 45:329-341, 2001.
 32. Ikemoto A, Hirano A, Akiguchi I: Neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis with extra-motor system degeneration: characteristics and differences in the molecular pathology between ALS with dementia and Guamanian ALS. ALS and Other Motor Neuron Disorders. 1:97-104, 2000.
 33. Iseki E, Li F, Odawara T, Hino H, Suzuki K, Kosaka K, Akiyama H, Ikeda K, Kato M: Ubiquitin-immunohistochemical investigation of atypical Pick's disease without Pick bodies. J Neurol Sci 159: 194-201, 1998.
 34. 石津秀樹, 黒田重利: Pick病とその関連疾患. 脳神経 52:109-117, 2000.
 35. 石原健司, 村上秀友, 市川博雄, 福井俊哉, 川村満: 痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症 (ALS-D) の長期経過症例. 脳神経 55:157-161, 2003.
 36. Iwata M, Hirano A: Current problems in the pathology of amyotrophic lateral sclerosis. In (Zimmerman HM ed.) Progress in Neuropathology Vol 4, Raven Press, New York, 1986, pp.277-298.
 37. Jackson M, Lennox G, Lowe J: Motor neuron disease-inclusion dementia. Neurodegeneration 5:339-50, 1996.
 38. Jellinger KA: Dementia with grains (argyrophilic grain disease). Brain Pathol 8:377-386, 1998.
 39. Josephs KA, Ahmed Z, Katsuse O, Parisi JF, Boeve BF, Knopman DS, Petersen RC, Davies P, Duara R, Graff-Radford NR, Uitti RJ, Rademakers R, Adamson J, Baker M, Hutton ML, Dickson DW: Neuropathologic features of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions with progranulin gene (PGRN) mutations. J Neuropathol Exp Neurol 66:142-151, 2007.
 40. Kato S, Oda M, Hayashi H, Kawata A, Shimizu T: Participation of the limbic system and its associated areas in the dementia of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 126:62-69, 1994.
 41. Kato S, Shimoda M, Watanabe Y, Nakashima K, Takahashi K, Ohama E: Familial ALS with a two base pair deletion in superoxide dismutase 1 gene: multiple system degeneration with intracytoplasmic hyaline inclusions in astrocytes. J Neuropathol Exp Neurol 55:1089-1101, 1996.
 42. Kinoshita A, Tomimoto H, Suenaga T, Akiguchi I, Kimura J: Ubiquitin-related cytoskeletal abnormality in frontotemporal dementia: immunohistochemical and immunoelectron microscope studies. Acta Neuropathol 94:67-72, 1997.
 43. 小林 禪・新井哲明: FTLDとALSを再び結びつけたFUS: 第4のproteinopathyの可能性. Dementia Japan 24:74-83, 2010.
 44. 小久保康昌, 葛原茂樹: 紀伊ALS/PDCの歴史・概念・疫学と臨床・画像・神経病理. 第48回日本神経学会総会プログラム 2007.5.18. 名古屋
 45. Kumar-Singh S, Van Broeckhoven C: Frontotemporal Lobar Degeneration: Current concepts in the light of

- recent advances. *Brain Pathology* 17:104-113, 2007
46. 黒田重利, 久山圭介, 林 泰明, 森岡英五: 筋萎縮性側索硬化症, 痴呆, 頸の後屈を示した1剖検例. *脳神経* 38:655-659, 1986.
 47. Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, Narita Y, Yabana T, Hasegawa M, Iwatsubo T: Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii Peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. *Ann Neurol* 49:501-511, 2001.
 48. 葛原茂樹: 紀伊半島ALS/PDCとTDP-43. *神経内科* 68:565-570, 2008.
 49. Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc EL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C, Davis, Gilchrist J, Kasarskis EJ, Munsat T, Valdmanis P, Rouleau GA, Hosler BA, Cortelli P, de Jong PJ, Yoshinaga Y, Haines JL, Pericak-Vance MA, Yan J, Ticozzi N, Siddique T, McKenna-Yasek D, Sapp PC, Horvitz HR, Landers JE, Brown RH Jr Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 323:1205-1208, 2009.
 50. Leigh PN, Whitwell H, Garofalo O, Buller J, Swash M, Martin JE, Gallo J -M, Weller RO, Anderton BH: Ubiquitin immunoreactive intraneuronal inclusions in amyotrophic lateral sclerosis: morphology, distribution and specificity. *Brain* 114:775-788, 1991.
 51. Lowe JS, Leigh N: Disorders of movement and system degenerations In (ed. by Graham DI and Lantos PL) *Greenfield's Neuropathology*. 7th Ed., Vol. 2, pp.325-395. London. Arnold. 2002.
 52. Mackenzie IRA, Baker M, West G, Woulfe J, Qadi N, Gass J, Cannon A, Adamson J, Feldman H, Lindholm C, Melquist S, Pettman R, Sandvnick, AD, Dwosh E, Whiteheart SW, Hutton M, Pickering Brown SM: A family with tau-negative frontotemporal dementia and neuronal intranuclear inclusions linked to chromosome 17. *Brain* 129:853-867, 2006.
 53. Mackenzie IRA, Feldman HH: Ubiquitin immunohistochemistry suggests classic motor neuron disease, motor neuron disease with dementia, and frontotemporal dementia of the motor neuron disease type represent a clinicopathologic spectrum. *J Neuropathol Exp Neurol* 64:730-739, 2005.
 54. Mackenzie IRA, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, HoIm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, RozenmullerAJM, Kumar-Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Mann DMA: Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 119:1-4, 2010.
 55. Mackenzie IRA, Shi J, Shaw C, DuPlessis D, Neary D, Snowden JS, Mann DMA: Dementia lacking distinctive histology (DLDH) revisited. *Acta Neuropathol*. 112: 551-559, 2006.
 56. Maekawa S, Nigel Leigh P, King A, Jones E, Steele JC, Bodi I, Shaw CE, Hortobagyi T, Al-Sarraj S: TDP-43 is consistently co-localized with ubiquitinated inclusions in sporadic and Guam amyotrophic lateral sclerosis but not in familial amyotrophic lateral sclerosis with and without SOD 1 mutations. *Neuropathol* 29:672-683, 2009.
 57. 卷淵隆夫, 坂尻顕一, 福原信義: Pick病様病変を伴った運動ニューロン疾患の1剖検例 日本神経病理学会総会学術研究会 名古屋 1995.
 58. Malamud N, Boyd DA: Pick's disease with atrophy of temporal lobes. *Arch Neurol Psychiatry* 43:210-222, 1940.
 59. Mann DMA: Dementia of frontal type and dementias with subcortical gliosis. *Brain Pathol* 8:325-338, 1998.
 60. Masellis M, Momeni P, Meschino W, Heffner R, Elder J, Sato C, Liang Y, St George-Hyslop, P, Hardy J, Bilbao J, Black S, Rogaeva E: Novel splicing mutation in the progranulin gene causing familial corticobasal syndrome. *Brain* 129:3115-3123, 2006.
 61. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ: Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia and Pick's disease. Report of the work group on frontotemporal dementia and Pick's disease. *Arch Neurol* 58: 1803-1809, 2001.
 62. Mitsuyama Y: Presenile dementia with motor neuron disease in Japan.: clinicopathological review of 26 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:953-959, 1984.
 63. Morita M, Al-Chalabi A, Andersen PM, Hosler B, Sapp P, Englund E, Mitchell JE, Habgood JJ, de Bellerocche, J, Xi J, Jongjaroenprasert W, Horvitz HR, Gunnarsson L.-G, Brown RH Jr : A locus on chromosome 9p confers susceptibility to ALS and frontotemporal dementia. *Neurology* 66:839-844, 2006.
 64. Morita K, Kaiya H, Ikeda T, Namba M: Presenile dementia combined with amyotrophy: a review of 34 Japanese cases. *Arch Gerontol Geriatr* 6: 263-277, 1987.
 65. Morita M, Al-Chalabi A, Andersen PM, Hosler B, Sapp P, Englund E, Mitchell JE, Habgood JJ, de Bellerocche, J, Xi J, Jongjaroenprasert W, Horvitz HR, Gunnarsson L.-G, Brown RH Jr : A locus on chromosome 9p confers

- susceptibility to ALS and frontotemporal dementia. *Neurology* 66:839-844, 2006.
66. Mott RT, Dickson D, Trojanowski JQ, Zhukareva V, Lee VM, Forman M, Van Deerlin V, Ervin JF, Wang D-S, Schmechel DE, Hulette CM: Neuropathologic, biochemical, and molecular characterization of the frontotemporal dementias. *J Neuropathol Exp Neurol* 64:420-428, 2005.
 67. Munoz-Garcia D, Ludwin SK: Classical and generalized variants of Pick's disease: a clinicopathological, ultrastructural, and immunocytochemical comparative study. *Ann Neurol* 16:467-480, 1984.
 68. 村元 治, 作田 学, 葛原茂樹他: Pick病様の初老期痴呆と症状をとまなう1例: 臨床病理学的独立性について. *神経内科* 13:433-442, 1980.
 69. Murayama S, Mori H, Ihara Y, Bouldin TW, Suzuki K, Tomonaga M: Immunohisto-chemical and ultrastructural studies of lower motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 27:137-148, 1990.
 70. 長尾毅彦, 船田信顕, 高橋 学, 森 秀夫, 河村満: 流暢生言語で発症し, 左側頭葉に高度の萎縮を認めた1例. *脳神経* 55:1073-1085, 2003.
 71. Nakano I, Iwatsubo T, Hashizume Y, Mizutani T, Mannen T: Amyotrophic lateral sclerosis with dementia: lesions in the apical cortex and some deeper structures of the temporal lobes. *Neuropathol* 12: 69-77, 1992.
 72. 中山 宏, 新井信隆, 安藤 蒸: 全経過18年で末期にALS病変をきたしたと思われるPick病の1剖検例. *Neuropathology* 16 (suppl):125, 1996.
 73. Neumann MA, Cohn R: Progressive subcortical gliosis: a rare form of presenile dementia. *Brain* 90:405-418, 1967.
 74. Neumann M, Mackenzie IR, Cairns NJ, Boyer PJ, Markesbery WR, Smith CD, Taylor JP, Kretschmar HA, Kimonis VE, Forman MS: TDP-43 in the ubiquitin pathology of frontotemporal dementia with VCP gene mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 66:152-157, 2007.
 75. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, Bruce J, Schuck T, Grossman M, Clark CM, McCluskey LF, Miller BL, Masliah E, Mackenzie IR, Feldman H, Feiden W, Kretschmar HA, Trojanowski JQ, Lee VM-Y: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314:130-133, 2006.
 76. Neuman M, Tolnay M, Mackenzie IR: The molecular basis of frontotemporal dementia. *Expert Rev Mol Med* 11:23-29, 2009.
 77. 二瓶邦信, 加藤丈夫, 鯨井 隆, 片桐 忠, 佐々木 英夫: 痴呆を伴った筋萎縮性側索硬化症の1剖検例 *神経内科* 31:491-496, 1989.
 78. Niizato K, Tsuchiya K, Tominaga I, Kato Y, Ikeda K: Pick's disease with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): report of two autopsy cases and literature review. *J Neurol Sci* 148:107-112, 1997.
 79. 岡本幸市: FTLDの概念と分類. *Dementia Japan* 22: 231-237, 2008.
 80. Okamoto K, Murakami N, Kusaka H, Yoshida M, Hashizume Y, Nakazato Y, Matsubara E, Hirai S: Ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extramotor cortices of presenile dementia patients with motor neuron disease. *J Neurol* 239:426-430, 1992.
 81. Okamoto K, Hirai S, Yamazaki T, Sun X, Nakazato Y: New ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosc Lett* 129:233-236, 1991.
 82. Ota S, Tsuchiya K, Akiyama H: "Forme fruste" of amyotrophic lateral sclerosis with dementia: a report of five autopsy cases without dementia and ubiquitinated intraneuronal inclusions. *Neuropathol* 25: 326-335, 2005.
 83. Pick A: Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager medizinische Wochenschrift* 17:165-167, 1982.
 84. Rossor NM, Revesz T, Lantos PL, Warrinton EK: Semantic dementia with ubiquitin-positive tau-negative inclusion bodies. *Brain* 123:267-276, 2000.
 85. Sergeant N, Wattez A, Delacourte A: Neurofibrillary degeneration in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: tau pathologies with exclusively "exon 10" isoforms. *J Neurochem* 72:1243-1249, 1999.
 86. Shi J, Shaw CL, Plessis DD, Richardson AMT, Baily KL, Julien C, Stopford C, Thompson J, Varma A, Claufurd D, Tian J, Pickering-Brown S, Neary D, Snowden JS, Mann DMA: Histopathological changes underlying frontotemporal lobar degeneration with clinico-pathological correlation. *Acta Neuropathol (Berl.)* 110:501-511, 2005.
 87. Shibata N, Kawaguchi M, Uchida K, Kakita A, Takahashi H, Nakano R, Fujimura H, Sakoda S, Ihara Y, Nobukuni K, Takehisa Y, Kuroda S, Kokubo S, Kuzuhara S, Homma T, Mochizuki Y, Mizutani T, Yamada S, Toi S, Sasaki S, Iwata M, Hirano M, Yamamoto T, Kato Y, Sawada T, Kobayashi M: Protein-bound crotonaldehyde accumulates in the spinal cord of superoxide dismutase-1 mutation-associated familial amyotrophic lateral sclerosis and its transgenic mouse model. *Neuropathol* 27:49-61, 2007.

88. Shiraki H, Yase Y. Amyotrophic lateral sclerosis in Japan. In Vinken PJ, Bruyn GW ed. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 22, System Disorders and Atrophies, Part II, Amsterdam:North-Holland, 1975:353-419.
89. Snowden JS, Neary D, Mann DM: Fronto-temporal lobar degeneration: fronto-temporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. *Clinical Neurology and Neurosurgery Monographs*. Churchill Livingstone, New York, 1996.
90. Snowden JS, Pickering-Brown SM, Mackenzie IR, Richardson AMT, Varma A, Neary D, Mann DMA: Progranulin gene mutations associated with frontotemporal dementia and progressive non-fluent aphasia. *Brain* 129:3091-3102, 2006.
91. Strong MJ, Kesavapany S, Pant HC: The pathobiology of amyotrophic lateral sclerosis: a proteinopathy? *J Neuropathol Exp Neurol* 64:649-664, 2005.
92. Spillantini MG, Bird TD, Ghetti B: Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a new group of tauopathy. *Brain Pathol* 8:387-402, 1998.
93. Takahashi H, Ohama E, Ikuta F: Motor neuron disease: Two forms of Bunina body revealed by a method for ultrastructural study of conventional histological sections. In (ed by Ikuta F) *Neuropathology in Brain Research Excerpta Medica*, New York, 1991 pp.127-132.
94. Takao M, Tuchiya K, Mimura M, Momoshima S, Kondo H, Akiyama H, Suzuki N, Mihara B, Takagi Y, Koto A: Corticobasal degeneration as cause of progressive non-fluent aphasia: clinical, radiological and pathological study of an autopsy case. *Neuropathol* 26:569-578, 2006.
95. Tan CF, Kakita A, Piao Y-S, Kikugawa K, Endo K, Tanaka M, Okamoto K, Takahashi H: Primary lateral sclerosis: a rare upper-motor-predominant form of amyotrophic lateral sclerosis often accompanied by frontotemporal lobar degeneration with ubiquitinated neuronal inclusions? Report of an autopsy case and a review of the literature. *Acta Neuropathol* 105:615-620, 2003.
96. Tan CF, Piao YS, Hayashi S, Obata H, Umeda Y, Sato M, Fukushima T, Nakano R, Tsuji S, Takahashi H: Familial amyotrophic lateral sclerosis with bulbar onset and a novel Asp101 Tyr Cu/Zn superoxide dismutase gene mutation. *Acta Neuropathol* 108:332-336, 2004.
97. Tan C-F, Eguchi H, Tagawa A, Onodera O, Iwasaki T, Tsujino A, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H: TDP-43 immunoreactivity in neuronal inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis with or without SOD1 gene mutation. *Acta Neuropathol* 113:535-542, 2007.
98. 譚 春鳳, 横関明男, 小野寺理, 西沢正豊, 高橋均: 家族性ALSと TDP-43. *神経内科*, 68:558-564, 2008.
99. The Lund and Manchester Groups: Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 57:416-418, 1994.
100. Togo T, Sahara N, Yen SH, et al: Argyrophilic grain disease is a sporadic 4-repeat tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 547-556, 2002.
101. Toyoshima Y, Piao Y-S, Tan C-F, Morita M, Tanaka M, Oyanagi K, Okamoto K, Takahashi H: Pathological involvement of the motor neuron system and hippocampal formation in motor neuron disease-inclusion dementia. *Acta Neuropathol* 106:50-56, 2003.
102. Tsubaki T, Toyokura Y (eds.) *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Tokyo, University of Tokyo Press. 1979.
103. Tsuchiya K, Ikeda K, Haga C, Kobayashi T, Morimatsu Y, Nakano I, Matsushita M: Atypical amyotrophic lateral sclerosis with dementia mimicking frontal Pick's disease: a report of an autopsy case with a clinical course of 15 years. *Acta Neuropathol (Berl)* 101:625-630, 2001.
104. Tsuchiya K, Mitani K, Arai T, Yamada S, Komiya T, Esaki Y, Haga C, Yamanouchi H, Ikeda K: Argyrophilic grain disease mimicking temporal Pick's disease: a clinical, radiological, and pathological study of an autopsy case with a clinical course of 15 years. *Acta Neuropathol* 102:195-199, 2001.
105. Tsuchiya K, Ozawa E, Fukushima J, Yasui H, Kondo H, Nakano I, Ikeda K: Rapidly progressive aphasia and motor neuron disease: a clinical, radiological, and pathological study of an autopsy case with circumscribed lobar atrophy. *Acta Neuropathol* 99: 81-87, 2000.
106. Vance C, Rogelj B, Hortobagyi T, De Vos KJ, Nishimura AL, Sreedharan J, Hu X, Smith B, Ruddy D, Wright P, Ganesalingam J, Williams KL, Tripathi V, Al-Saraj S, Al-Chalabi A, Leigh PN, Blair IP, Nicholson G, de Belleruche J, Gallo J-M, Miller CC, Shaw CE: Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* 323:1208-1211, 2009.
107. Yaguchi M, Okamoto K, Nakazato Y: Frontotemporal dementia with cerebral intraneuronal ubiquitin-positive inclusions but lacking lower motor neuron involvement. *Acta Neuropathol* 105:81-85, 2003.
108. Yoshida M: Amyotrophic lateral sclerosis with dementia: the clinicopathological spectrum. *Neuropathology* 24:87-102, 2004.

109. Yoshida M, Murakami N, Hashizume Y, Takahashi A: A clinicopathological study on 13 cases of motor neuron disease with dementia. *Clin Neurol* 32:1193-1202, 1992.
110. Yoshimura N: Tauopathy and Synucleinopathy: new concepts on neuronal and glial degenerative diseases. *Hirosaki Med J* 51:S112-S118, 1999.
111. Yoshimura N, Kiryuu K, Yoshimura I, Shinozaki K, Sakai T, Kudo H, Kaneko S: An autopsy case of frontotemporal presenile dementia with motor neuron disease and extramotor inclusions. *Brain Pathol. XVth International Congress of Neuropathology.* S122. 2003
112. 吉村教暉 他：前頭側頭葉変性症（Frontotemporal lobar degeneration）：とくにALSと運動系外封入体をともなう前頭側頭性認知症について. *Neuroscience* 2006（弘前神経科学研究所紀要） p.119-149, 2006.
113. 湯浅亮一：痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症について. *臨床神経* 4:529-534, 1964.

Frontotemporal Lobar Degeneration: with special reference to frontotemporal dementia with motor neuron disease and extramotor inclusions

Noriaki Yoshimura, MD¹⁾

1) Pathology and Medical Neuroscience, Hirosaki University of Health and Welfare
3-18-1 Sanpinai, Hirosaki 036-8102, Japan

Abstract

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) is the comprehensive name newly given to a group of diseases that was referred to as Pick's disease in the past. Alzheimer's disease is homogeneous in both clinical and pathological features, and the lesions occur diffusely in the brain, so that the brain shows generalized and symmetric atrophy. In contrast, Pick's disease was defined by circumscribed atrophy of the frontal and temporal lobes or either one, eventually the atrophy was often asymmetric and the clinical and pathological features were heterogeneous. It has now become evident that there are many diseases that are compatible with the definition of Pick's disease. Resultantly they have been lumped together under the name FTLD. It has become apparent that one group of the diseases that belong to FTLD is tauopathy and is linked to AD-related diseases, including corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy, and the other group of diseases exhibits TDP-43 proteinopathy and is linked to ALS. The essence of the two major groups of neurodegenerative diseases, FTLD and motor neuron disease/ALS, that affect the CNS primarily and relentlessly, is beginning to be uncovered in the first decade of the 21st century. With the presentation of an autopsy case of FTLD-ALS, we have made a review of references and a proposal for a new clinicopathological classification of the diseases that are included in FTLD. It is hoped that this knowledge will provide the basis of future advances in the diagnosis and therapy of FTLD.

key words: FTLD, FTLD-MND, MND/ALS, TDP-43 proteinopathy, degenerative diseases

正 誤 表

(弘前医療福祉大学紀要 第1巻第1号)

		誤	正
頁	行目		
目次	10行目	入院した <u>児</u> と健常児をもつ母親	入院した <u>児をもつ母親</u> と健常児をもつ母親
目次	23行目	急性 <u>単</u> 離	急性 <u>単離</u>
16	左段30行目	Consortium for	Consortium for <u>Frontotemporal Lobar Degeneration</u> .
17	左段1行目	土屋	土谷
17	左段2行目末	への展望.	への展望. <u>臨床神経学 49:783-785, 2009.</u>
19	右段1行目	<u>Dementia Japan</u>	削除
19	右段6行目	分類. 22: 231-237, 2008.	分類. <u>Dementia Japan 22: 231-237, 2008.</u>
20	右段6行目	<u>et al.</u>	<u>Cookson N, Ishizawa T, Hutton M, de Silva R, Lees A, Dickson DW.</u>
83	4行目	<u>Department of Nursing, Faculty of Health Science</u>	削除
83	6行目	<u>Department of Nursing, Faculty of Health Science</u>	削除