タウ蛋白異常症

小坂 理 諮問 浩 森 啓

Key words: タウ蛋白, 神経変性疾患, 遺伝子異常

(日老医誌 2001; 38:600—604)

序 説

タウ蛋白は1975年に微小管の形成を促す熱安定性の蛋白因子として同定された蛋白¹⁾であり, 生理的機能としてはチューブリンを架橋することにより微小管の形成を促し, その安定化に関与することが知られている. 1988年にタウ蛋白の cDNA がクローニングされ²⁾³⁾, その後タウ蛋白分子の多様性が mRNA の選択的スプライシングによることが明らかになった. またアルツハイマー病の paired helical filaments (PHF) の主要構成成分であることも明らかとなった.

一方臨床医学の分野では, 痴呆性神経変性疾患のなかで Pick 病様の臨床症状をもつ一群の疾患を前頭側頭葉型痴呆 (frontotemporal dementia: FTD), 前頭葉型痴呆 (frontal lobe dementia: FLD) と呼ぶが, これらの疾患群は性格変化や人格変化に伴う行動異常が先行し, 記憶力障害や空間認知障害が後に出現するのが特徴であり, 同時に錐体外路症状, 小脳症状, 筋萎縮などを伴う場合がある. 病理学的には前頭葉と側頭葉を中心とする大脳萎縮と神経細胞脱落, タウ蛋白を含む細胞内封入体や神経原線維変化の出現が特徴であり, β 蛋白の沈着や老人斑の形成がない.

FTD は通常孤発例が多いが, 常染色体優生遺伝形式を示しパーキンソニズムを高頻度に伴う家系があることが知られていた. 1994年に原因遺伝子座が第17染色体長腕上 (17q21—22) に存在することが明らかになり⁴⁾, 第17染色体遺伝子に連鎖しパーキンソニズムを伴う家族性 FTD (frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17, FTDP-17) と呼ばれることとなった. 1998年になって原因遺伝子としてタウ遺伝子の点突然変異が相次いで報告され^{5)~7)}, タウ遺伝子の変異

が神経変性に関与することが明らかになった. 本稿ではタウ蛋白の変異に伴うタウ蛋白の異常が認められた痴呆性疾患について概説する.

タウ蛋白の発現様式

ヒトのタウ遺伝子は第17染色体長腕の17q21に存在する⁸⁾. ひとつのタウ遺伝子から選択的スプライシングによって多くのアイソフォームが作り出される (図 1a)⁹⁾. ヒトタウ遺伝子は14のエクソンで構成されており, 中枢神経系では13のエクソンが利用され, 11のエクソンが発現している. ヒト脳では6種類のタウ蛋白アイソフォームが発現しており, それらはエクソン 2, 3, 10の3種類の挿入配列の有無によって, 352個から441個のアミノ酸から構成される. ヒトでは胎児から幼若期には最も小さいアイソフォームだけが発現し, 発育するにしたがってエクソン 2, 2+3, 10が挿入され, それぞれ29, 58, 31アミノ酸が挿入されたアイソフォームが発現する. エクソン 9, 10, 11, 12には31ないし32アミノ酸からなる Pro-Gly-Gly-Gly というモチーフをもつ繰り返し配列が存在し, 微小管結合領域になっている. エクソン10が挿入されていない3つのアイソフォームは繰り返し配列を3つ持ち, エクソン10が挿入されている3つのアイソフォームは繰り返し配列を4つ持ち, それぞれ3リピートタウ, 4リピートタウと呼ばれる. エクソン10のスプライシングには3'側イントロンの5'スプライス部位が関わっていることが報告されている¹⁰⁾. このイントロンの5'スプライス部位はその塩基配列から短いステムループ構造をとると考えられている. 5'スプライス部位のスプライシングは pre-mRNA の二次構造に影響を受け, 短いステムループ構造が存在すると, 5'スプライス部位に結合してスプライシングに関与する U1snRNP などが結合部位を認識しにくくなり, スプライシングを受けにくくなると推測される¹¹⁾.

Tauopathy

Satoru Kosaka, Hiroshi Takuma, Hiroshi Mori: 大阪市立大学医学部老年医学研究部門 脳・神経分野

図1 a) タウ蛋白のアイソフォーム：ヒト脳に発現する6種類のアイソフォームを模式図で示す。黒色の部分がリピート配列の部分（441tauではそれぞれ260—273, 291—304, 322—335, 354—367にあたる）、灰色の部分が alternative splicing を受けるエクソン 2, 3, 10 を示す。b) FTDP-17に発見されたタウ遺伝子の変異：現在までに報告されている変異とその位置を図示する。イントロンは図のような短いステムループ構造をとると考えられている

タウ遺伝子の変異

現在までに報告されたタウ遺伝子の変異（図1b）と、それらの臨床、病理学的所見を示す。微小管重合能の変化、エクソン10のスプライシングへの影響についてはまとめて表1に示す。

K257T 変異¹²⁾

臨床経過に関しては報告されていない。病理学的には前頭葉、側頭葉の萎縮、神経細胞脱落を認め、タウ陽性封入体を皮質の全層で認められた。

I260V 変異

臨床経過、病理学的特徴に関して報告されていない¹³⁾

G272V 変異

家族性 Pick 病として報告されたオランダ人家系で、平均発症年齢は47歳でピック病の臨床的特徴を認めた⁶⁾。また筋萎縮性側索硬化症同様の症状を呈し痴呆を伴わなかった症例もある。画像では前頭側頭葉の萎縮を認めた。病理学的には前頭側頭葉の萎縮、神経細胞脱落、balooned neuron を認めた。また後に尾状核、黒質の変性を伴っていること、タウ陽性封入体が前頭側頭葉の神

経細胞及びグリアに認められること、Pick-like body が海馬歯状回、アンモン角の神経細胞にみられ、タウ陽性であったことが報告された¹⁴⁾。不溶性タウは電子顕微鏡では twisted ribbon であった。抽出されたリン酸化タウは4リピートタウが主体であった。

N279K 変異

この変異は pallido-ponto-nigral degeneration として報告された家系で発見され¹⁵⁾、平均発症年齢は43歳で、パーキンソニズムと人格変化を認め、後に痴呆症状を認めた。病理学的には淡蒼球、黒質、中脳被蓋、尾状核、視床下核の変性を認め、前頭側頭葉の萎縮は軽度であった。神経細胞内及びグリア細胞内にタウ陽性封入体を認め、balooned neuron を認めた。電子顕微鏡では twisted ribbon と straight tubule からなる。

Δ280K コドン脱落

このコドン脱落はFTD症状を呈したオランダ人家系に認められ¹⁶⁾、平均発症年齢は53歳であった。

L284L 変異

この変異は平均発症年齢52歳で、記憶力障害、行動異常を認めた¹⁷⁾。うち1症例の病理学的所見では前頭側頭葉の萎縮、大脳皮質、海馬、基底核、黒質、赤核などにタウ陽性の NFT を認めた。この症例ではアルツハイマー病によく似た Aβ 陽性の老人斑を大脳皮質に認めた。

Δ296N コドン脱落

スペインの一家系で報告された¹⁸⁾。homozygous な遺伝子異常を持つ症例では非典型的ながら進行性核上性麻痺様の症状を示し、heterozygous な遺伝子異常を持つ症例では、パーキンソン病様の症状を示した。

P301L 変異

この変異はアメリカ人家系⁹⁾、オランダ人家系⁵⁾、および多数のフランス人家系¹⁹⁾で報告され、平均発症年齢は50歳、行動異常、人格変化、言語障害が強く、記憶力障害は初期には軽度である。末期には2割で錐体外路症状を伴う。画像所見では前頭葉の萎縮を認めた。病理学的には前頭側頭葉の萎縮、神経細胞脱落を認め、balooned neuron を大脳皮質、基底核に認めた。老人斑、神経原線維変化、Pick 嗜銀球は認めなかった。タウ陽性の pre-tangle state 封入体が大脳皮質2層、3層、6層、脳幹、海馬歯状回、CA1, CA2などに無数に認めた。neuropil threads も多数認め、不溶性タウは電子顕微鏡では twisted ribbon であった。抽出されたリン酸化タウは4リピートタウが主体であった。

P301S 変異

この変異はイタリア人家系で報告された²⁰⁾。発症者2

表1 タウ蛋白異常症で発見された変異(一部)の場所, 微小管重合能, アイソフォーム発現の変化を示す. リピートドメインの項目での+は変異が図1aで示した黒色部分の微小管結合リピート部位のいずれかの中にあること, -はないことを示す. 微小管重合能の項目での矢印は野生型タウ蛋白と比べ著変が無いこと(→), 及び減少していること(↓)を示す. 4R/3R比の項目ではエクソンストラッピング法でのエクソン10の発現量が, 野生型タウDNAと比べ増加(↑), 及び減少(↓)していることを示す. いずれの項目でもNDは報告されていないことを示す.

変異の種類	リピートドメイン	微小管重合能	4R/3R比
K257T	-	↓	ND
G272V	+	↓	ND
N279K	-	→	↑
Δ 280K	-	↓	↓
L284L	-	→	↑
P301L	+	↓	→
P301S	+	↓	ND
S305N	-	ND	↑
S305S	-	ND	↑
V337M	-	↓	ND
G389R	-	↓	ND
R406W	-	↓	ND
Intronic mutations	-	→	↑

例のなかで, 1例はFTD症状で, 1例は皮質基底核変性症症状であった. 後に若年発症で急速に進行するパーキンソニズムを伴うFTDにてんかんを合併した症例が報告された²¹⁾. 不溶性タウは電子顕微鏡ではtwisted ribbonであった. 抽出されたリン酸化タウは4リピートタウが主体であった.

S305N 変異

この変異は日本人家系で発見され²²⁾, 平均発症年齢は35歳で, 人格変化を認め, 後に痴呆症状を認めた. 錐体外路症状はごく軽度認めた. 画像では前頭側頭葉萎縮を認め, 左右差を認めた. 病理学的には前頭側頭葉の萎縮, 神経細胞脱落, 著しいタウ陽性封入体を神経細胞内に認め, 一部グリア細胞内にも認めた. 不溶性タウは電子顕微鏡ではstraight tubuleが主体で一部twisted ribbonを認めた.

S305S 変異

この変異はオーストラリアの家系で発見された²³⁾. 発症年齢は48歳から55歳で, 言語表現障害を認めた.

V337M 変異

この変異はアメリカ人家系で報告され⁵⁾, 平均発症年齢は52歳で精神症状を伴う痴呆症状を呈した. 画像では前頭葉萎縮を認めた. 病理学的には前頭側頭葉, 基底核,

黒質の萎縮を認め, 大脳皮質の神経脱落を認めた. 神経細胞内neurofibrillary tangle (NFT)を認め, 不溶性タウは電子顕微鏡ではアルツハイマー病のPHFと形態学的に区別がつかず, すべてのタウアイソフォームから構成されている.

G389R 変異

この変異はイタリア人家系で報告され²⁴⁾, 38歳で発症し, 記憶力障害を認め, 言語障害, 行動異常を認めた. 左側に強い前頭側頭葉の萎縮を認め, 両側海馬の萎縮も認めた. 病理学的には前頭側頭葉, 海馬, 黒質の萎縮を認めた. 前頭側頭葉の皮質1層, 2層, 5層, 6層および黒質で神経脱落を認めた. タウ陽性のPick-like inclusionを大脳皮質2層, 5層, 6層に認めた. また白質にタウ陽性の軸索内封入体を認めた. tangle様の封入体を少数認めた. 不溶性タウは電子顕微鏡でtwisted ribbon, straight tubuleを認めたが, アルツハイマー病同様のPHFは認めなかった. タウ352, 381の3リピートタウ及び, タウ383, 412の4リピートタウから構成されている.

R406W 変異

この変異はデンマークから移住したアメリカ人家系で報告され⁶⁾, 平均発症年齢は55歳, 記憶力障害を多くに認め, 人格変化, パーキンソニズムを認めた. 言語障害

は認めなかった。経過が非常に長く、25年から30年の経過で死亡する。病理学的には前頭側頭葉、海馬の萎縮、同部位の神経脱落を認め、著しい神経細胞内 NFT を側頭葉皮質、海馬歯状回、内嗅領皮質、扁桃核、淡蒼球、視床下核、乳頭体、無名野に認めた。グリア内には NFT は認めなかった。老人斑、neuropil threads、Pick 嗜銀球、Lewy 小体はみられなかった。不溶性タウは電子顕微鏡では PHF と同様のものであり、すべてのアイソフォームから構成されている。

イントロン+3 変異

この変異は familial multiple system tauopathy with presenile dementia (MSTD) の家系で発見された⁷⁾。

イントロン+12 変異

この変異は日本人家系で発見され²⁵⁾、FTD 症状を呈し、神経細胞内及びグリア細胞内に異常リン酸化タウ陽性封入体を認めた。不溶性タウは電子顕微鏡では twisted ribbon を認めた。

イントロン+13 変異

この変異は家族性多系統萎縮症として報告された家系から発見され⁶⁾、平均発症年齢は49歳で、平衡機能障害、記憶力障害を認め、後に認知機能障害、錐体外路障害を伴う。画像では前頭側頭葉萎縮を認めた。病理学的には大脳皮質、海馬、黒質、視床下核、中脳被蓋の神経細胞脱落と、神経細胞内及びグリア細胞内にタウ陽性封入体を認めた。不溶性タウは電子顕微鏡では twisted ribbon で4リピートタウから構成されている²⁶⁾。

イントロン+14 変異

この変異は disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex (DDPAC) として報告されたアイルランド人家系から発見され⁶⁾、平均発症年齢は45歳で、精神性抑制の欠如、行動異常、記憶力障害を認めた。全例に固縮、寡動を認め、一部の症例では脊髄前角細胞障害による筋萎縮を認めた。病理学的には前頭側頭葉の萎縮と神経細胞脱落、黒質、基底核の変性、脊髄前角細胞の脱落を認めた。神経細胞内及びグリア細胞内にタウ封入体を認めた。NFT は認めなかった。

イントロン+16 変異

この変異はイギリス人、アメリカ人、オーストラリア人家系で発見され⁶⁾、平均発症年齢は53歳で、人格変化を認め後に記憶力障害、言語障害を認めた。病理学的には前頭側頭葉、黒質の神経細胞脱落、ballooned neuron を認め、タウ陽性であった。Pick 嗜銀球、老人斑、Lewy 小体は認めなかった²⁷⁾。

タウ蛋白異常症の発症機序

K257T, I260V, G272V, Δ296N, V337M, P301L, P301S, G389R, R406W 変異はタウ蛋白の機能異常を引き起こすことが発症の機序と考えられている。Δ296N, P301L, P301S 変異はエクソン10内に存在するため4リピートタウ蛋白だけに影響を与え、その他ではすべてのアイソフォームに影響を与える。K257T, I260V, G272V, Δ296N, V337M, P301L, P301S 変異は微小管結合領域及びその近傍に位置しており、G389R, R406W 変異を含め、これらの変異を持った異常タウ蛋白の微小管重合能促進活性が正常と比べ低下していることが報告されている。

イントロン変異、N279K 変異、L284L 変異、S305N 変異、S305S 変異ではエクソン10のスプライシングに影響し、3リピートタウと4リピートタウの発現の割合に影響を与えることが明らかになっている。イントロン変異、S305N 変異、S305S 変異ではエクソン10の3'末端とイントロン5'側で作られるステムループ構造の不安定化を導き、スプライシングの増加、4リピートタウ蛋白発現の割合の増加を導くと考えられる。N279K 変異では RNA 塩基配列が UAAGAA から GAAGAA と変化するが、この GAAGAA という配列はスプライシング促進配列のモチーフであり、4リピートタウ蛋白の発現の割合が増加するものと考えられる²⁸⁾。L284L 変異では RNA 塩基配列が UUAG から UCAG に変化するが、この UUAG 配列は silencing element であり、この変化のためにスプライシングの増加、4リピートタウの発現の割合が増加するものと考えられる。

Δ280K コドン脱落では微小管重合能が著しく低下する事が明らかになっている。また、エクソン10のスプライシング促進配列領域に影響し、3リピートタウ蛋白の発現の割合を増加させるものと考えられている。

いずれの変異の場合も、細胞内に遊離するタウ蛋白が増加し他の細胞内因子との相互作用を含めて不溶性線維形成が起こると考えられている。近年 V337M, N279K 変異が細胞内カルシウム濃度の恒常性を破壊させ pro-apoptotic effect を持つことが示唆され²⁹⁾、K257T, G389R 変異において calpain のタウ蛋白分解能力の促進が認められたが³²⁾、タウアイソフォームの発現変化や蓄積されたタウがどのように神経細胞死に関与しているのかについては明らかになっていない。タウアイソフォームに関しての生理的機能を含め、今後の知見が待たれる。

文 献

- 1) Weingarten MD, et al.: A protein factor essential for microtubule assembly. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 1858—1862.
- 2) Goedert M, et al.: Cloning and sequencing of the cDNA encoding a core protein of the paired helical filament of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 85: 4051—4055.
- 3) Lee G, et al.: The primary structure and heterogeneity of tau protein from mouse brain. *Science* 1988; 239: 285—288.
- 4) Lynch T, et al.: Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex. *Neurology* 1994; 44: 1878—1884.
- 5) Poorkaj P, et al.: Tau is a gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 1998; 43: 815—825.
- 6) Hutton M, et al.: Association of missense and 5'-splice site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998; 393: 702—705.
- 7) Spillantini MG, et al.: Mutation in the tau gene in familial multiple system tauopathy with presenile dementia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7737—7741.
- 8) Neve RL, et al.: Identification of cDNA clones for the human microtubule-associated protein tau and chromosomal localization of the genes for tau and microtubule-associated protein 2. *Mol Brain Res* 1986; 1: 271—280.
- 9) Goedert M, et al.: Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau. *Neuron* 1989; 3: 519—529.
- 10) Church DM, et al.: Isolation of genes from complex sources of mammalian genomic DNA using exon amplification. *Nature Genet* 1994; 6: 98—105.
- 11) Eperon LP, et al.: Effects of RNA secondary structure on alternative splicing of pre-mRNA: is folding limited to a region behind the transcribing RNA polymerase? *Cell* 1988; 54: 393—401.
- 12) Alzheimer Research Forum web site www.alzforum.org
- 13) Reed LA, et al.: Phenotypic correlations in FTDP-17. *Neurobiology of Aging* 2001; 22: 89—107.
- 14) Reed LA, et al.: The neuropathology of a chromosome 17-linked autosomal dominant Parkinsonism and dementia "pallido-ponto-nigral degeneration". *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 588—601.
- 15) Spillantini MG, et al.: Tau pathology in two Dutch families with mutation in the microtubule-binding region of tau. *Am J Pathol* 1998; 153: 1359—1363.
- 16) Rizzu P, et al.: High prevalence of mutations in the microtubule-associated protein tau in a population study of frontotemporal dementia in the Netherland. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 414—21.
- 17) Souza ID, et al.: Missense and silent tau gene mutations cause fronto-temporal dementia with parkinsonism-chromosome 17 type, by affecting multiple alternative RNA splicing regulatory elements. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5598—5603.
- 18) Paster P, et al.: Familial atypical progressive supranuclear palsy associated with homozygosity for the delN 296 mutation in the tau gene. *Ann Neurol* 2001; 49(2): 263—267.
- 19) Dumanchin C, et al.: Segregation of a missense mutation in the microtubule-associated protein tau gene with familial frontotemporal dementia and parkinsonism. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1825—1829.
- 20) Bugiani O, et al.: Frontotemporal dementia and corticobasal degeneration in family with P301S mutation in tau. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 667—77.
- 21) Sperfeld AD, et al.: FTDP-17: an early-onset phenotype with parkinsonism and epileptic seizure caused by a novel mutation. *Ann Neurol* 1999; 46: 708—15.
- 22) Iijima M, et al.: A novel missense mutation in the tau gene. *Neuroreport* 1999; 10: 497—501.
- 23) Stanford PM, et al.: Progressive supranuclear palsy pathology caused by a novel silent mutation in exon 10 of the tau gene. *Brain* 2000; 123: 880—93.
- 24) Murrell JRM, et al.: Tau gene mutation G389R causes a tauopathy with abundant Pick body-like inclusion and axonal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 1207—1226.
- 25) Yasuda M, et al.: A novel mutation at position +12 in the intron following exon 10 of the tau gene in familial frontotemporal dementia (FTD-Kumamoto). *Ann Neurol* 2000; 47: 422—9.
- 26) Spillantini MG, et al.: Familial multiple system tauopathy with abundant neuronal and glial tau filaments. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 4113—4118.
- 27) Baker M, et al.: Localization of fronto-temporal dementia with parkinsonism in an Australian kindred to chromosome 17q21—22. *Ann Neurol* 1997; 42: 794—798.
- 28) Hasegawa M, et al.: FTDP-17 mutations N279K and S305N in tau produce increased splicing of exon 10. *FEBS Letters* 1999; 443: 93—96.
- 29) Furukawa K, et al.: Pro-apoptotic effects of tau mutations in chromosome 17 frontotemporal dementia and parkinsonism. *Neuroreport* 2000; 11: 57—60.