

FUS/TLS-ALS の臨床と病理

村山 繁雄

(臨床神経 2010;50:948-950)

Key words : 運動ニューロン疾患, 前頭側頭型認知症, 核タンパク, RNA編集, 塩基好性封入体

緒 言

FUS/TLS は ALS6 の責任遺伝子として同定された RNA 結合蛋白¹⁾であるが, それ以前にポリグルタミン封入体結合蛋白であることが貫名らにより明らかにされていた²⁾, さらに FUS/TLS は FTL D-U non TDP43 の中で, BIBD (basophilic inclusion body disease), NIFID (neuronal intermediate filament inclusion body disease), 非定型的 FTL D (aFTL D) にも陽性となることが明らかとなった³⁾.

TDP43 に関しては, これまでの細胞質内不溶性蛋白蓄積の常道通り, 断片化, C 末でのリン酸化, ユビキチン化が不溶化に必須であり, 蓄積により通常の核の染色性が失われ, RNA-editing 異常との密接な関連が, 明らかにされつつある. 一方, FUS/TLS に関しては, 細胞質内蓄積において, 全長が蓄積しており, リン酸化・ユビキチン化を受けていないこと, TDP43 と異なり, 細胞内凝集をおこしても, 核の染色性に変化はないことが報告されている⁴⁾. その意味で, FUS/TLS は, 現在脚光を浴びている変性蛋白プリオン仮説において, プリオンともっとも近い, 細胞内蓄積機序を有する点で注目を浴びている.

対象・方法

われわれが構築している運動ニューロン疾患・前頭側頭型認知症コンソーシアム (Fig. 1) のコアを形成する, 高齢者ブレインバンクネットワーク (本施設, 東京大学医学部附属病院, 独立行政法人国立国際医療研究センター, 横浜労災病院, 亀田総合病院, 独立行政法人国立病院機構静岡・てんかん神経医療センター, 東京病院, 下志津病院) 内で, 筆者が現在の施設に赴任した 1999 年より検索した ALS 81 例を対象とした. 抗リン酸化 C 末 TDP43 抗体 (Pser409/410 monoclonal) でスクリーニングし, 陰性例を抗 FUS/TLS 抗体 (貫名博士供与および Sigma 社) でスクリーニングした.

結 果

TDP43 陰性は 4 例で, うち, 抗 FUS/TLS 抗体免疫染色陽

性例は 2 例で, いずれも家族歴はなかった. 残り 2 例の 1 例は家族性 ALS SOD1 G93S 変異と生前に診断されており, 抗 SOD1 抗体陽性封入体をもとめた. もう一例は neurofilamentous inclusion body disease の病理だが⁵⁾, 変性は運動ニューロンに限局しており, FUS/TLS 抗体免疫染色には陰性であった. 以下に FUS/TLS 抗体陽性例を呈示する.

症例 1 : 死亡時 41 歳男性, 死亡 1 年 3 カ月前左上肢筋力低下で初発, 9 カ月後首下がりとなり, 呼吸不全で死亡.

症例 2 : 死亡時 32 歳男性, 死亡 1 年 7 カ月前に頸部筋力低下と嚥下障害で初発, 呼吸不全で死亡.

神経病理所見 : 両例とも, 淡い塩基好性封入体 (basophilic inclusion : BI) を, 眼球運動支配域を除く下位運動ニューロン領域と, 運動野にみとめたが, その他に, 淡蒼球, 視床下核, 黒質をふくめ, 多系統に出現していた. 同時に神経細胞脱落, グリオシスを出現部位にみとめた. BI は超微形態的には granulo-filamentous profile を示し (Fig. 2), 既報告と一致した.

分子病理 : 症例 1 は R521C 変異が死後の遺伝子検索で確認された. 症例 2 は, 遺伝子検索が剖検同意にふくまれておらず, ご遺族の再同意がえられなかった.

神経病理診断 : 症例 1 : ALS6, 症例 2 : BI をともなう若年性 ALS.

二症例の考察 : 両者とも BI をともなう多系統変性をもとめたが, 臨床像としては, 純粋運動型以外の症状はみとめなかった. いずれも年齢が若く, 近位筋優位の低位運動ニューロン主体の臨床像で, 頸部の罹患がめだち, 進行が速い特徴があった.

考 察

FUS/TLS 変異を持つ家族性 ALS は, 本邦でも九州大学⁶⁾, 東北大学⁷⁾, 弘前大学⁸⁾より R521C 変異が報告されており, いずれも塩基好性封入体を持ち, 多系統変性を示すが, 臨床的には純粋運動型を示すことが報告されている. われわれの抽出例はすべて孤発例であるが, 若年性, 近位筋優位, 低位運動ニューロン主体, 進行が比較的速い特徴には注目する必要がある. しかしこれだけで ALS-TDP43 との鑑別は不可能である. 本コンソーシアムに玉岡らが報告した家族性 ALS-TDP43

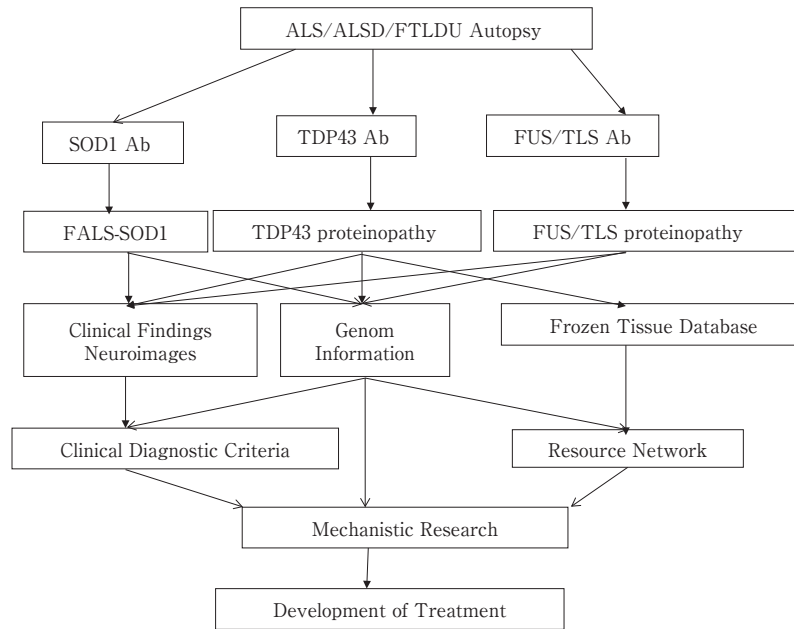


Fig. 1 Motor Neuron Disease (MND)/Frontotemporal Dementia (FTD) Consortium. Ab: antibody.

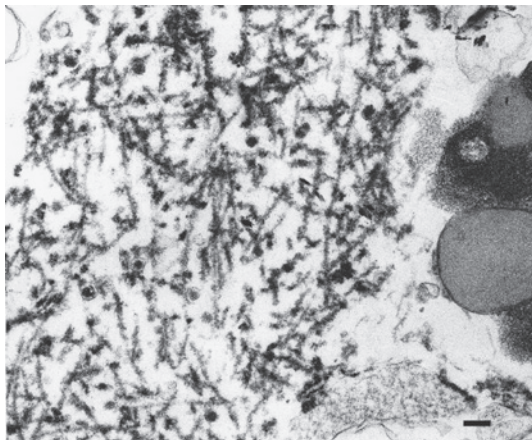


Fig. 2 Ultrastructure of a basophilic inclusion (Case2, bar = 200nm). Random distribution of granulo-filamentous profiles.

例⁹⁾がふくまれており、その例は臨床経過が緩徐であった。ただ、SOD1においても遺伝子変異と進行スピードとの関係がいわれており、変異型毎の臨床症状の検討が今後必要と思われる。BIをともなう若年性ALSにおいては、FUS/TLS遺伝子変異があるものとなないものそれぞれが報告されており、今後さらに検討が必要である。本コンソーシアム剖検例の検討では、TDP43遺伝子異常の有無による病変分布の差はみとめられず、遺伝子診断なしには鑑別は不可能であった。FUS/TLSにおいても同様の可能性が高く、根治治療のためには、家族性・孤発性を問わず遺伝子型の検索と、遺伝子型毎の臨床・病理像の蓄積と臨床病型の確立、サロゲートバイオマーカーの追求が、重要と思われる。

結 語

高齢者ブレインバンクネットワーク内で抗FUS/TLS抗体陽性封入体を持つALS2例が抽出された。頻度的にはまれであるが、TDP43陽性例とは若年発症、頸部をふくむ近位筋優位筋力低下、下位運動ニューロン優位、経過が比較的早い等の特徴をみとめ、病理学的にBIをとまない、病変は多系統である点が、特徴的と考えられた。

(なお本研究は、厚生労働省科学研究費 障害対策総合研究事業 精神障害/神経・筋疾患分野「筋萎縮性側索硬化症・認知症をともなう筋萎縮性側索硬化症・ユビキチン化封入体をとまなう前頭側頭型認知症死後脳脊髄資源の構築」の援助を受けた)

文 献

- 1) Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2009;323:1205-1208.
- 2) Doi H, Okamura K, Bauer PO, et al. RNA-binding protein TLS is a major nuclear aggregate-interacting protein in huntingtin exon 1 with expanded polyglutamine-expressing cells. *The Journal of biological chemistry* 2008;283:6489-6500.
- 3) Mackenzie IR, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet neurology* 2010;9:995-1007.
- 4) Neumann M, Rademakers R, Roeber S, et al. A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pa-

- thology. *Brain: a journal of neurology* 2009;132:2922-2931.
- 5) Murayama S, Takao F, Fukamachi S, et al. Prominent accumulation of neurofilaments in the upper and lower Motor neurons in a Case with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:132.
 - 6) Tateishi T, Hokenohara T, Yamasaki R, et al. Multiple system degeneration with basophilic inclusions in Japanese ALS patients with FUS mutation. *Acta neuropathologica* 2010;119:355-364.
 - 7) Suzuki N, Aoki M, Warita H, et al. FALS with FUS mutation in Japan, with early onset, rapid progress and basophilic inclusion. *J Hum Genet* 2010;55:252-254.
 - 8) Yamamoto-Watanabe Y, Watanabe M, Okamoto K, et al. A Japanese ALS6 family with mutation R521C in the FUS/TLS gene: a clinical, pathological and genetic report. *Journal of the neurological sciences* 2010;296:59-63.
 - 9) Tamaoka A, Arai M, Itokawa M, et al. TDP-43 M337V mutation in familial amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *Internal medicine* 2010;49:331-334.

Abstract

Clinical and pathological characteristics of FUS/TLS-associated amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

Shigeo Murayama, M.D., Ph.D.

Department of Neuropathology (the Brain Bank for Aging Research),
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital & Institute of Gerontology

FUS/TLS is identified as the causative gene of ALS6. *FUS/TLS* shares a role in nuclear protein as RNA editing with TDP43, and aggregates in basophilic inclusions (BIs) in ALS6 as well as juvenile ALS with BIs. *FUS/TLS* is also associated with atypical frontotemporal lobar degeneration (aFTLD), neuronal intermediate inclusion body disease (NIBD) and basophilic inclusion body disease (BIBD). Thus, *FUS/TLS* as well as TDP43 may provide clues to motor neuron disease (MND) and frontotemporal dementia (FTD). We have established consortium to study MND/FTD in collaboration with neurological, psychiatric and geriatric institutes. Two clinically sporadic ALS-*FUS/TLS* cases were selected from the consortium: a case of ALS6 without family history and a case of juvenile ALS with BIs. Both cases presented with BIs, which were immunoreactive for anti-*FUS/TLS* antibodies and ultrastructurally consisted of granulo-filamentous profiles common to ubiquitin-immunoreactive inclusions. Two familial ALS6 cases were also studied in the consortium. Biochemical analysis showed no truncation, phosphorylation or ubiquitination of *FUS* in insoluble fraction, that shows clear difference from TDP43. The mechanism of *FUS*opathy is currently a challenging theme from the point of protein aggregation.

(*Clin Neurol* 2010;50:948-950)

Key words: motor neuron disease, frontotemporal dementia, nuclear protein, RNA editing, basophilic inclusion
