

＜シンポジウム(3)-9-2＞感覚障害を伴う近位筋優位型神経原性筋萎縮症(HMSN-P)：
疾患確立の歴史と分子病態

TFG 変異による運動ニューロン死のメカニズム

瓦井 俊孝¹⁾ 森田 光哉²⁾ 森垣 龍馬³⁾ 藤田 浩司¹⁾ 野寺 裕之¹⁾
和泉 唯信¹⁾ 後藤 恵³⁾ 中野 今治⁴⁾ 梶 龍兒¹⁾

(臨床神経 2013;53:1199)

TRK-fused gene (TFG) は小胞体 - ゴルジ体間輸送において重要な役割を果たしている。TFG は六量体を形成し、さらに Sec16 といった蛋白と結合し蛋白分泌の調整をおこなっていると考えられている。TFG におけるミスセンス変異 Pro285Leu により感覚障害をともなう近位筋優位型神経原性筋萎縮症 (HMSN-P) がひきおこされることが明らかとなった。その後、韓国においても同遺伝子変異による HMSN-P 家系が報告された。さらにミスセンス変異 Arg106Cys が劣性遺伝形式をとる遺伝性痙性対麻痺 (HSP) 家系で報告された。興味深いことに TFG-HMSN-P においては、TFG 陽性封入体以外に上位・下位運動神経細胞の脱落、TDP-43 陽性封入体など筋萎縮性側索硬化症 (ALS) とオーバーラップする病理所見もみとめられている。TFG 変異が運動ニューロン死をひきおこすことは明らかであり、遺伝子型により

HMSN-P や HSP といった臨床表現型をとると考えられる。Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS) に登録された弧発性 ALS592 例をスクリーニングしたところ、新規のミスセンス変異を遺伝歴のない 2 名の ALS 患者で発見した。臨床表現型は典型的な弧発性 ALS であった。培養細胞で変異 TFG を発現させたところ、TDP-43 や OPTN といった ALS 関連タンパクの細胞質内凝集がみとめられた。これまでに TFG で見つかった変異はすべてミスセンス変異であることや培養細胞実験の結果より、細胞内蛋白輸送の異常が運動ニューロン死への分子カスケードであると考えられる。運動ニューロン病のある一群が TFG 機能異常によりひきおこされていることが明らかにされた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

Abstract

Pathomechanisms of motor neuron death by mutant TFG

Toshitaka Kawarai, M.D.¹⁾, Mitsuya Morita, M.D.²⁾, Ryoma Morigaki, M.D.³⁾,
Koji Fujita, M.D.¹⁾, Hiroyuki Nodera, M.D.¹⁾, Yuishin Izumi, M.D.¹⁾,
Satoshi Goto, M.D.³⁾, Imaharu Nakano, M.D.⁴⁾ and Ryuji Kaji, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Clinical Neuroscience, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School

²⁾Department of Neurology, Jichi Medical School

³⁾Department of Motor Neuroscience and Neurotherapeutics, Institute of Health Biosciences,
The University of Tokushima Graduate School

⁴⁾Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

Mutations in TFG gene have been demonstrated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) and hereditary spastic paraplegia (HSP). A broad spectrum of TFG pathology is suspected in motor neuron diseases including amyotrophic lateral sclerosis (ALS). We performed mutation screening of TFG gene in ALS cases and evaluated the biological functions of mutant TFG by expression experiment in cultured cells. Two missense mutations associated with sporadic ALS were discovered. Mislocalization of ALS-related proteins, including TDP-43 and optineurin, was demonstrated. These results indicate that mistrafficking of ALS-related proteins by mutant TFG might be a biological cascade leading to motor neuron death.

(Clin Neurol 2013;53:1199)

¹⁾ 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚情報医学講座臨床神経科学分野 [〒770-0042 徳島市蔵本3丁目18番地の15]

²⁾ 自治医科大学神経内科

³⁾ 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部先端運動障害治療学講座

⁴⁾ 東京都立神経病院脳神経内科

(受付日：2013年5月31日)