

<教育講演 (1)—5>

ALS の遺伝学 Update

青木 正志 割田 仁 鈴木 直輝 加藤 昌昭

(臨床神経 2012;52:844-847)

Key words : 筋萎縮性側索硬化症, C9ORF72, SOD1, FUS/TLS, 遺伝子変異

はじめに

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) 発症者の 5~10% は家族性で発症がみられ, 家族性 ALS とよばれる。遺伝学的解析法の進歩により, 1993 年に家族性 ALS の一部の原因遺伝子が Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) であることが米国ボストンの RH Brown Jr. を中心とするグループにより明らかになった。さらには同遺伝子変異を導入したトランスジェニックマウスおよびラットによる ALS モデル動物が開発され, SOD1 の病態解明が ALS 病態研究に大きな進展をもたらしたことはうたがいない。その後の研究の進歩により家族性 ALS の原因遺伝子として, ALS2, angiogenin, vesicle-associated membrane protein/synaptobrevin-associated membrane protein B (VAPB), TAR DNA-binding protein (TDP43), fused in sarcoma/translated in liposarcoma (FUS/TLS) 遺伝子などが報告されている。前頭側頭葉変性症 (FTLD) には TDP43 陽性封入体をとともうものがあり, この病態と ALS との関連は重要なトピックスである。また TDP43 および FUS/TLS は良く似た構造を持ち, いずれも DNA および RNA 代謝にかかわる遺伝子であり, 報告された ALS 患者における遺伝子変異も共に遺伝子の C 末端に集中している。FUS/TLS は, わが国においては SOD1 について 2 番目に頻度の高い原因遺伝子と考えられている。2010 年 5 月には広島大学の川上秀史らによって細胞内シグナル伝達に重要な役割を果たす NF- κ B (nuclear factor-kappa B) を制御

する optineurin (OPTN) 遺伝子が家族性 ALS の原因遺伝子であることが報告され, その後も valosin-containing protein (VCP), ubiquilin2, C9ORF72 遺伝子など新たな遺伝子の報告が加速している。このような家系を集積し解析を進めることが ALS 病態の解明および治療法の開発に寄与すると考えられる。

SOD1 遺伝子異常にとともう家族性 ALS (ALS1)

家族性 ALS の原因遺伝子が発見されて以来, 世界各国の研究室から 160 種類を超える SOD1 遺伝子変異が報告されている^{1)~4)}。その多くの症例は, 家族歴を除けば臨床的には孤発性 ALS との区別ができない。さらには一見孤発性にみえても SOD1 遺伝子変異が同定されることもある。この SOD1 遺伝子変異が家族性 ALS 症例全体のどの位の割合で存在するかは議論の多いところであるが, 米国では 20% 程度とされてきた。一方, 筆者らをふくむ日本のグループでも多くの SOD1 変異を報告してきたが, 未だにわが国にどの位の頻度で ALS1 の患者が存在するかはデータはない。東北大学ではこれまでに, 常染色体優性遺伝形式がうたがわれる日本人の家族性 ALS 95 家系の解析をおこない, 23 家系 (23%) において SOD1 遺伝子変異 (いずれも点突然変異) を同定している (Fig. 1)。東京大学のデータでは家族性 ALS 48 家系のうち 27 家系 (56.3%) で SOD1 変異をみとめている。

これらの解析により, 従来から家族性 ALS 一般に指摘されてきたことではあるが, 孤発性 ALS に比較して, ALS1 では

家族性 ALS 全 95 家系中	(1991 年から)
SOD1 変異	23 家系
FUS/TLS 変異	10 家系
TDP43 変異	なし

2011 年 12 月現在

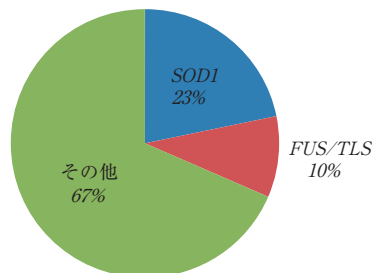
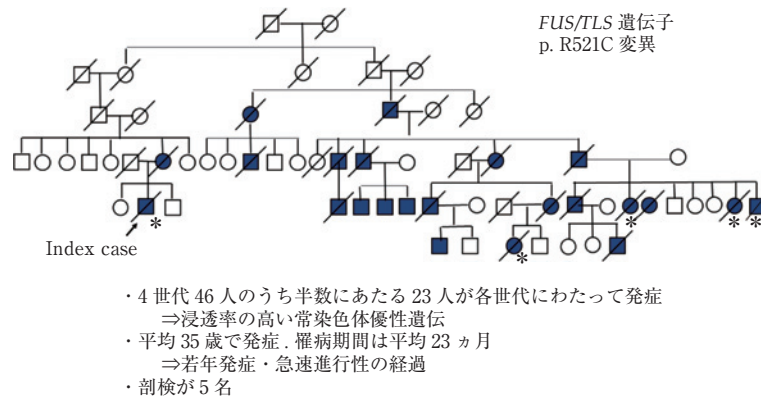


Fig. 1 東北大学神経内科における家族性 ALS の遺伝子解析。

常染色体優性遺伝形式がうたがわれる日本人の家族性 ALS 95 家系の解析をおこない, 23 家系において SOD1 遺伝子変異, 10 家系に FUS/TLS 遺伝子変異を同定している。



Suzuki N et al. J Hum Genet 55: 252-254, 2010

Fig. 2 FUS/TLS 遺伝子変異を伴う宮城県の大家系 (文献 8).

同遺伝子に p.R521C 変異を持つ宮城県の大家系では構成員 46 人のうち半分にあたる 23 人が家族性 ALS を発症しており浸透率は 100% と考えられた。平均 35.3 歳で筋力低下を発症し、平均死亡年齢は 37.2 歳であり病期の進行は非常に急速であった。矢印が発端者、青塗りが ALS 罹患者、米印が剖検例を示す。

下肢からの発症が多いことが確認された。また、必ずしも上位運動ニューロン徴候をともしない症例の存在も確認されている。また同じ SOD1 遺伝子の異常であっても、各点突然変異によりその臨床像にはかなりの違いがみとめられる。SOD1 変異の種類により ALS1 の発症後の経過はまったくこととなるが、各点突然変異によりおよそその罹病期間が決まっていることが明らかとなっている。

ある病気の原因遺伝子に変異を持っていても生涯にわたり健康で、その病気を発症しないヒトの存在も知られており、ある遺伝子型の個体がある表現型を取る確率を浸透率とよんでいる。SOD1 変異の浸透率はその各々の変異によりことなると考えられており、H46R 変異はほぼ 100% と考えられる(遺伝子異常があればほぼまちがいに発症する)²⁾。一方、浸透率の低い変異の家系では一見孤発例のようにみえることがある。L126S 変異は浸透率の低い変異と考えられているが、この変異がホモ接合体となると、ヘテロ接合体と考えられる家系内の他の症例と比較して、発症の若年化および臨床型の重症化がみられる⁴⁾。

FUS/TLS 遺伝子異常をともなう ALS (ALS6)

2009 年に 16 番染色体に遺伝子座のある家族性 ALS (ALS6) の原因遺伝子が FUS/TLS 遺伝子と同定された⁵⁾⁶⁾。FUS/TLS は TDP-43 と相似のドメイン構造をとり、報告された ALS 患者における遺伝子変異も共に遺伝子の C 末端に集中していることから注目された。TDP-43 も核局在シグナルや RNA 認識モチーフを持ち、機能的にも近い RNA 結合蛋白であると考えられている。これまでに FUS/TLS 遺伝子に変異部位が 40 カ所以上報告されており、家族性 ALS の約 3~4%、孤発性の約 1% を占めるとされる⁷⁾。FUS/TLS 遺伝子異常を持つ患者は欧米、アフリカ、アジア、オセアニアなど

全世界に分布している。

これまでに報告された変異はミスセンス変異がほとんどであり、RGG-rich ドメインおよび核局在シグナルをコードするエクソン 13~15 か、QGSY-rich ドメインおよび Gly-rich ドメインをコードするエクソン 3, 5, 6 に存在している⁷⁾。ミスセンス変異に加えて Glycine rich ドメインの存在するエクソン 5, 6 のインフレームの挿入変異や C 末端を完全に欠く変異も幾つか知られている。

FUS/TLS 変異を持つ ALS (ALS6) では古典的 ALS と同様の表現型を呈するという報告もあるが、われわれの報告した家系⁸⁾では上位運動ニューロンの所見がほとんどみられないか欠いている。また、頸部や上肢近位筋の筋力低下がめだつ症例も報告されている。東北大学神経内科における家族性 ALS では 10 家系に FUS/TLS 遺伝子変異をみとめた (Fig. 1)。ALS6 の中で、10 家系の内訳は点変異が 9 家系 (p.K510E, p.S513P, p.R514S, p.H517D, p.H517P, p.R521C)、挿入変異が 1 家系 (c.1420_1421insGT) であった。ALS6 全体の臨床病型としては、30 から 40 代発症と比較的若年発症で、経過も 2 年程度と進行速度が速い経過であった。変異によって (S513P 変異) は発症年齢も比較的高齢で進行も遅い症例もあった。5 世代にわたって臨床像の詳細を知ることができた FUS/TLS 遺伝子の R521C 変異にともなう大家系では 46 人のうち半分にあたる 23 人が家族性 ALS を発症しており浸透率は 100% と非常に高く見積もられた (Fig. 2)。35.3 歳で筋力低下を発症し、構音障害、嚥下障害、筋縮や筋萎縮を呈する。平均死亡年齢は 37.2 歳であり人工呼吸器を必要とするまで平均 23 ヶ月と若年発症・急速進行性の経過を取ることがわかった。本例の p.R521C は全世界で共通してみられる FUS/TLS の重要な変異である。p.R521C 変異を持つ 1 例を提示する。

症例 FALS1-2 (Fig. 2 の矢印) : 31 歳時に右上肢遠位の筋力低下で発症し、発症から 1 年 4 ヶ月で人工呼吸器管理と

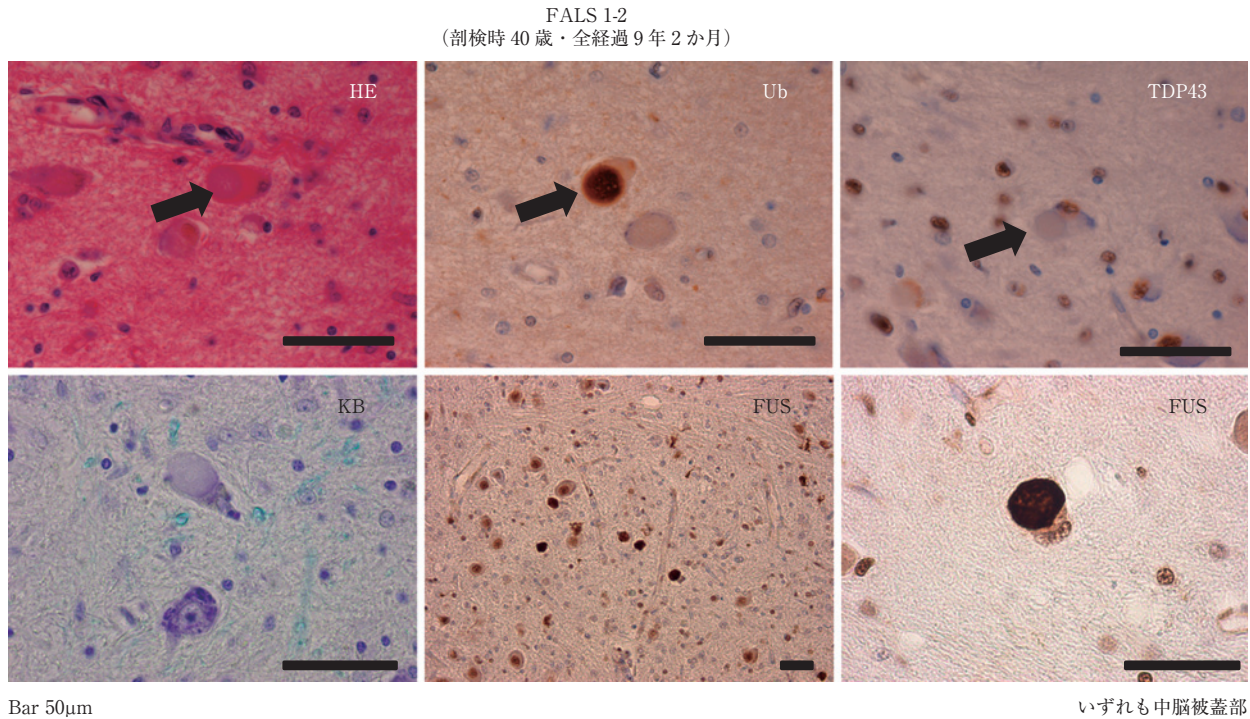


Fig. 3 剖検症例 (FALS 1-2) の病理所見 (中脳被蓋部).

basophilic inclusion が神経細胞の細胞質に円形に存在し (矢印), この構造物はユビキチン陽性を示した. 一方 TDP-43 は正常で見られる核の染色性が保たれており, basophilic inclusion は TDP-43 陰性であった. FUS/TLS の染色性は細胞質により強く認められ, basophilic inclusion と分布が一致していた.

なった. 剖検時 40 歳, 全経過は 9 年 2 カ月. 脳重量は 1,170 g で, 肉眼所見では脊髄・錐体路の萎縮は対称性に高度にみられた. 中脳被蓋の萎縮も顕著であった. 組織学的には, 通常の ALS の所見に加え, 中脳被蓋の萎縮, 黒質, 青斑核, 視床下核, 淡蒼球 (とくに内節) にも広範に変性脱落の所見がみられた. 脊髄でも運動ニューロンの著明な減少に加え, 後索は淡明化し, 中でも middle root zone の脱落が高度であった. さらに脳幹部の神経細胞内に好塩基性封入体 basophilic inclusion をみとめ, ユビキチン陽性, TDP-43 陰性, FUS/TLS 陽性であった (Fig. 3)⁸⁾. 本家系内同胞例の詳細な病理所見も報告されている. また, 同 p.R521C 変異例は九州大学, 弘前大学, 群馬大学からも報告されて, いずれの病理も好塩基性封入体を見とめている.

熊本大学からは 17 歳および 24 歳の若年発症の孤発性 ALS にて FUS/TLS 遺伝子変異を報告している.

C9ORF72 遺伝子変異をともなう ALS

2011 年には染色体 9 番短腕に連鎖する家系から C9ORF72 遺伝子のイントロン領域に存在する GGGGCC の 6 塩基反復配列が異常伸長していることが明らかとなった. わが国をふくむ世界各国 17 地域 4,448 名の解析では欧州, 米国の家族性 ALS の 40.6%, 36.2% に遺伝子異常がみとめられたが, 日本人では 20 家系のうち 1 家系 (5%) のみであった. これは強い

創始者効果によるものであり, 日本人をふくめた発症者がフィンランド由来と考えられるハプロタイプを共有することが報告された⁹⁾.

おわりに

SOD1 の病態解明が ALS 病態研究に大きな進展をもたらしたことはうたがいない. その後の TDP-43 と FUS/TLS という二つの分子の発見は ALS や FTL の病態解明研究における重要な転機といえる. さらに新たな家族性 ALS の原因遺伝子である optineurin が TDP-43 や FUS/TLS 蛋白と相互作用する¹⁰⁾ことも新たな ALS 病態解明の鍵となる. TDP-43 および FUS/TLS の翻訳後修飾の解析, マイクロ RNA や mRNA レベルの患者剖検例での解析が ALS 病態を把握するのに重要であると思われる. ALS 患者由来の iPS 細胞や TDP-43, FUS/TLS, optineurin, VCP, ubiquilin2, さらに C9ORF72 といった ALS 関連遺伝子をターゲットとする新規 ALS 疾患モデルの開発と時間経過を追った詳細な解析, それらをもちいた薬剤の探索・開発が今後の課題である.

※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.

文 献

- 1) Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in

- Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;362:59-62.
- 2) Aoki M, Ogasawara M, Matsubara Y, et al. Mild ALS in Japan associated with novel SOD mutation [published erratum appears in *Nature Genet.* 6:225, 1994]. *Nature Genet*1993;5:323-324.
 - 3) Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat Rev Neurol* 2011;7:603-615.
 - 4) Kato M, Aoki M, Ohta M, et al. Marked reduction of the Cu/Zn superoxide dismutase polypeptide in a case of familial amyotrophic lateral sclerosis with the homozygous mutation. *Neurosci Lett* 2001;312:165-168.
 - 5) 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.
 - 6) Vance C, Rogelj B, Hortobagyi T, et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* 2009;323:1208-1211.
 - 7) Mackenzie IR, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2010;9:995-1007.
 - 8) 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.
 - 9) Majounie E, Renton AE, Mok K, et al. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2012;11:323-330.
 - 10) Ito H, Fujita K, Nakamura M, et al. Optineurin is colocalized with FUS in basophilic inclusions of ALS with FUS mutation and in basophilic inclusion body disease. *Acta Neuropathol* 2011;121:555-557.

Abstract

Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis in Japan: an update

Masashi Aoki, M.D., Hitoshi Warita, M.D., Naoki Suzuki, M.D. and Masaaki Kato, M.D.

Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, Tohoku University Hospital ALS Center

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an adult onset neurodegenerative disorder characterized by the death of upper and lower motor neurons. In familial ALS kinders with mutations in the SOD1 gene, the age of onset of weakness varies greatly but the duration of illness appears to be characteristic to each mutation.

Mutations in the fused in sarcoma/translated in liposarcoma (FUS/TLS) gene have been discovered to be associated with familial ALS. In a Japanese family with familial ALS, we found the R521C FUS mutation, which has been reported to be found in various ethnic backgrounds. The family history revealed 23 patients with ALS among 46 family members, suggesting a 100% penetrance rate. They developed muscle weakness at an average age of 35.3 years, and the average age of death was 37.2 years. Neuropathological examination revealed remarkable atrophy of the brainstem tegmentum characterized by cytoplasmic basophilic inclusion bodies in the neurons of the brainstem.

The frequency of a hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 with familial ALS has been estimated as approximately 5% in Japan, although the one Japanese patient was identified as a carrier of the C9ORF72 expansion carried the Finnish risk haplotype.

(*Clin Neurol* 2012;52:844-847)

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis, C9ORF72, FUS/TLS, mutation, SOD1