

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	脳神経科学領域 神経病理学教育研究分野 今 智矢
<p>(論文題目)</p> <p>ALS-associated protein FIG4 is localized in Pick and Lewy bodies, and also neuronal nuclear inclusions, in polyglutamine and intranuclear inclusion body diseases (ALS 関連タンパク質である FIG4 は、ピック小体、レヴィ小体およびポリグルタミン病と核内封入体病における核内封入体に局在する)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【目的】</p> <p>Factor-Induced-Gene 4 (FIG4) 遺伝子は、1996年にヒト未熟骨髄細胞からクローニングされ、そのコードタンパク質はエンドソーム・リソソーム系において細胞内小胞の移動に関与する脱リン酸化酵素である。齧歯類の神経系ではFIG4 mRNAの発現は胎児期には豊富であるが、その後の成長過程で発現が著明に低下すること、また、脊髄損傷で上昇することが報告されている。FIG4ノックアウトマウス及びラットでは神経細胞におけるリソソーム小胞の拡大、海綿状変性、髄鞘形成不全、短命化が報告されている。これらの報告からFIG4は神経系の発達に関与し、神経変性を抑制することが推測されている。</p> <p>FIG4の遺伝子変異によりCharcot-Marie-Tooth病 (CMT4J; MIM 611228) 及び筋萎縮性側索硬化症 (ALS11; MIM 609390) が発症することが知られているが、ヒト神経系におけるFIG4の局在については報告がない。異常タンパク質の凝集は神経変性疾患に共通する特徴であり、エンドソーム・リソソーム系及びオートファジー・リソソーム系の異常は、種々の神経変性疾患に共通する病理学的機序の一つである。さらに最近、種々のALS関連タンパク質 (FUS、optineurin、ubiquilin-2、CHMP2B、VCP、TDP-43) が神経変性疾患における封入体形成に関与することが報告された。そこで今回、ALSを含む種々の神経変性疾患の剖検脳組織を用い、FIG4の局在について免疫組織化学的検討を行った。</p> <p>【対象と方法】</p> <p>74例の剖検例を対象とした。その内訳は、孤発性ALS5例、TDP43陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症 (FTLD) 5例、アルツハイマー病5例、ピック病4例、進行性核上性麻痺4例、大脳皮質基底核変性症4例、嗜銀顆粒性認知症4例、パーキンソン病5例、レヴィ小体型認知症5例、多系統萎縮症5例、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) 3例、ハンチントン病5例、脊髄小脳変性症1型 (SCA1) 3例、脊髄小脳変性症2型 (SCA2) 1例、脊髄小脳変性症3型 (SCA3) 5例、核内封入体病 (INIBD) 5例、正常対照6例である。正常対照の前頭葉、海馬、基底核、中脳、橋、延髄、小脳、脊髄、末梢神経節 (交感および脊髄)、さらに各神経変性疾患の病変部位からホルマリン固定パラフィン包埋切片を作成。抗FIG4抗体 (Novus Biologicals) を用い免疫染色し、顕微鏡観察した。二重蛍光免疫染色で、FIG4とリン酸化タウ、リン酸化αシヌクレイン、ポリグルタミン、ユビキチンの共局在を確認するとともに、封入体の総数に対するFIG4陽性封入体の割合を算出した。</p> <p>【結果】</p>	

正常対照の中樞神経系では、神経細胞の細胞質がびまん性に FIG4 陽性を示した。グリア細胞の細胞質も淡く染色された。末梢神経系では神経節細胞、衛星細胞、シュワン細胞の細胞質が陽性であった。

神経変性疾患では、ピック小体、脳幹型及び皮質型レヴィ小体、ポリグルタミン病 (DRPLA、SCA3)、INIBD の神経細胞核内封入体が FIG4 陽性であった。これら封入体の FIG4 陽性率は、ピック小体 88.7%、脳幹型レヴィ小体 88.9%、皮質型レヴィ小体 45.3%、DRPLA の核内封入体 19.5%、SCA3 の核内封入体 19.7%、INIBD の核内封入体 28.6%であった。これら以外の封入体 (神経細胞およびグリア細胞) は FIG4 陰性であった。

正常対照および神経変性疾患の黒質のメラニン含有神経細胞の核内に認められるマリネスコ小体、さらに海馬に認められる平野小体も FIG4 陽性であった。

【考察】

正常ヒト神経系では、FIG4の免疫原性は神経細胞とグリア細胞の細胞体に認められ、それらは中枢神経系と末梢神経系の広範な部位に発現していた。

一方、TDP-43 proteinopathy (孤発性 ALS 及び FTLD) に出現する神経細胞及びグリア封入体は FIG4 陰性であった。このことから FIG4 は TDP-43 陽性封入体の構成成分ではないと考えられた。

その他の神経変性疾患では、ピック小体の大部分が FIG4 陽性であった。ピック小体の染色性は神経細胞体よりも強く、蛍光二重免疫染色でリン酸化タウと共局在していたことから、封入体形成に関連する所見と考えられる。

さらに、レヴィ小体もその多くが FIG4 陽性であった。レヴィ小体は中心部のコアと周辺部のハローから構成され、ハローの主要構成タンパク質は α シヌクレインであるが、コアの主要構成成分は明らかになっていない。本研究では脳幹型、皮質型レヴィ小体ともにコアの部分が FIG4 陽性を呈した。これより、FIG4 はレヴィ小体のコアの形成に関連するが、 α シヌクレインそのものとは結合しないと考えられる。

ポリグルタミン病である DRPLA と SCA3、さらに INIBD に認められる神経細胞の核内封入体も FIG4 陽性であった。FIG4 は細胞質のみならず核膜孔にも存在し、核シグナル伝達受容体タンパク質の輸送に必要とされる。ポリグルタミン病に認められる核内封入体は核の機能に影響を与え、神経細胞の機能障害を引き起こすとされている。本研究では FIG4 が細胞質から核に移動し、細胞障害に対し防御的に作用している可能性が考えられる。しかし、DRPLA と SCA3 の核内封入体は FIG4 陽性であるのに対し、その他のポリグルタミン病 (ハンチントン病、SCA1、SCA2) では FIG4 陰性であった。ポリグルタミン病では疾患によって封入体形成のメカニズムが異なるのかもしれない。

マリネスコ小体ならびに平野小体も FIG4 陽性であった。マリネスコ小体は加齢性的変化とみなされているが、病態に関連した変化であることを指摘する報告も認められる。平野小体もオートファジー、アグリソーム系との関連が指摘されている。今後の検討が必要であるが、これらの封入体において FIG4 は何らかの病態を反映している可能性がある。

【結語】

FIG4 の正常ヒト神経系における分布を示すとともに、FIG4 が神経変性疾患に認められる種々の封入体 (ピック小体、レヴィ小体、ポリグルタミン病および INIBD の核内封入体) に局在することを初めて示した。このことは、FIG4 が複数の神経変性疾患の封入体形成に共通の役割を担っていることを示唆するものである。