

明治薬科大学 バイオインフォマティクス研究室

紀 嘉浩

「神経疾患関連タンパク質 FUS/TLS のマウス遺伝学的解析」

Fused in sarcoma/translocated in liposarcoma (FUS/TLS)は複数の神経変性疾患に関わるタンパク質である。FUS/TLS の遺伝子変異は家族性の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因となる。一方、前頭側頭型認知症の一部やハンチントン病では、細胞内タンパク質凝集体に FUS/TLS タンパク質の集積が見られる。FUS/TLS は RNA や DNA に結合し、遺伝子発現を制御するタンパク質である。また、その N 末端領域は自己凝集性を示すプリオン様領域として知られる。このタンパク質は、どのように脳・神経の疾患と関わっているのだろうか？

本研究では、まず FUS/TLS の生体における存在意義を明らかにするため、FUS/TLS をホモで欠損したノックアウト (KO) マウスを作製し、その表現型を解析をした。KO マウスは 2 年程度まで生存し、その間、ALS 様の症状や病理学的異常は見られなかった。即ち、FUS/TLS の機能欠損は ALS の発症に十分ではないことが明らかとなった。一方、行動解析の結果、KO マウスの運動機能には異常が見られなかったが、活動性の亢進と不安様行動の低下が確認された。また、一部の週齢の KO マウスでは、海馬で空胞状の構造が認められた。これらの結果は、FUS/TLS が正常な脳の発達または維持に必要であることを示している。

次に、ハンチントン病における FUS/TLS の役割の解明を試みた。ハンチントン病は舞踏病として知られる神経変性疾患であり、原因タンパク質 huntingtin (Htt) の変異により引き起こされる。変異型 Htt は細胞内で凝集体を形成するが、そこに FUS/TLS が異常蓄積する。本研究では、マウスの交配により、FUS/TLS のヘテロ欠損を有するハンチントン病モデルマウスを作製した。このマウスは通常のハンチントン病モデルマウスよりも疾患進行が早く、寿命の短縮が見られた。即ち、FUS/TLS の機能低下がハンチントン病の悪化に繋がることを示された。また、ハンチントン病モデルマウスでは、変異型 Htt との共凝集により、FUS/TLS の機能が低下していることが示唆された。以上の結果から、神経変性疾患原因タンパク質との共凝集によって FUS/TLS の機能低下が起こり、それが疾患の発症・進行に寄与し得ることが明らかとなった。