

運動ニューロン変性を伴う新規遺伝性脊髄小脳変性症 Asidan (SCA36) 原因
遺伝子 NOP56 による ALS の運動ニューロン変性分子機構の解明

Investigation on the roles of NOP56, the causative gene of Asidan (SCA36)
accompany with motor neuron signs, in motor neuron degeneration of ALS

岡山大学病院 神経内科
太田康之、山下徹、阿部康二

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis: ALS) の原因として、RNA の機能異常が注目されています。生体では DNA の情報は RNA に伝わり、タンパク質に翻訳されます。DNA/RNA 結合蛋白である TAR DNA binding protein-43 (TDP-43) および fused in sarcoma/translocated in liposarcoma (FUS) において家族性 ALS の原因遺伝子が発見され、その後 RNA 機能異常が ALS における運動ニューロン死に関わることが多数報告されています。岡山大学神経内科では、小脳失調と運動ニューロン徴候が合併した新規の遺伝性疾患 Asidan (SCA36) を報告し、その原因遺伝子である NOP56 が RNA 機能維持に関わると報告しました。そこで、ALS における NOP56 機能解明の研究が、ALS における運動ニューロン死の原因解明に繋がると考え、家族性 ALS の原因遺伝子変異で最も頻度が高い Cu/Zn-superoxide dimutase 1 (SOD1) 遺伝子変異を有する ALS モデルマウスで NOP56、TDP-43、FUS の発現変化を解析しました。興味深いことに TDP-43、FUS に比較し、NOP56 は ALS 発症早期から脊髄前角の大型運動ニューロン核での発現低下を認め、NOP56 は ALS の運動ニューロン死の病態に深く関わることがわかりました。近年発見された、ALS と前頭側頭型認知症 (FTD) 合併の原因遺伝子である C9orf72 遺伝子変異はイントロン領域における 6 塩基繰り返し配列の異常伸長が原因ですが、Asidan 原因遺伝子 NOP56 の遺伝子変異もイントロン領域の 6 塩基リピート異常伸張であり、非常に遺伝子異常の形態が似ております。NOP56 の機能解明は、海外で注目されている C9orf72 遺伝子変異の解明にもつながる可能性があります。