

<Late Breaking Symposium—2>

新たな若年性認知症：神経軸索ジストロフィーを伴う遺伝性白質脳症 (HDLS)

遺伝性白質脳症と hereditary diffuse leukoencephalopathy
with spheroids (HDLS) の分子病態

池内 健

(臨床神経 2012;52:1386-1389)

Key words : 成人発症, 遺伝性白質脳症, 神経軸索スフェロイド, CSF-1R, ミクログリア

はじめに

頭部 MRI 検査により大脳白質に異常信号をみとめることは日常診療でしばしば経験する。大脳白質を障害する病態には腫瘍、外傷、脳虚血、感染症、炎症、脱髄、代謝性疾患、中毒など幅広い原疾患が存在し、その鑑別診断に苦慮することは少なくない。最近、成人発症の白質脳症の原因となる遺伝子変異がつつぎに明らかにされており、幾つかの白質脳症は遺伝子解析により確定診断が可能である。本稿では、分子遺伝学的な知見に基づいた成人発症の白質脳症の分類を試みた。また、最近原因遺伝子が同定され、本シンポジウムのテーマである hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) の分子病態について概説する。

成人発症・白質脳症の分類

大脳白質は髄鞘をふくむオリゴデンドロサイトと神経軸索により構成される。この構造が成人以降に傷害され白質病変を呈する疾患は白質脳症と総称される。成人発症の白質脳症の分類方法は確立しておらず、本稿で著者は分子遺伝学的な知見に基づいた分類を試みた (Table 1)。常染色体優性遺伝形式を呈するものとしては HDLS, autosomal dominant adult-onset leukoencephalopathy (ALDL)¹⁾, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)²⁾, Alexander 病³⁾ があげられる。常染色体劣性遺伝形式の疾患としては、autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL)⁴⁾, vanishing white matter (VWM) with leukoencephalopathy⁵⁾, metachromatic leukodystrophy (MLD), Nasu-Hakola 病⁶⁾ があげられる。X 染色体に関連する疾患としては、fragile X-associated tremor and ataxia syndrome (FXTAS)⁶⁾, adrenoleukodystrophy (ALD)⁷⁾ があげられる。これらの疾患は家族内発症をみとめる症例がある一方で孤発例の報告も少なくない。したがって、成人発症の白質脳症の患

者の診察にあたっては、丁寧な家族歴の聴取とともに家族歴がない孤発例も広く鑑別することが必要である。これらの疾患の原因遺伝子の中には、白質病変の病態を考える上で重要なヒントになる分子病態に結びつくものがふくまれており、今後の病態研究の進展が待たれる。

HDLS の分子病態

HDLS は常染色体優性遺伝形式もしくは孤発発症を呈する成人発症の白質脳症である。認知機能障害、行動障害、運動異常などの臨床徴候が多彩な組み合わせで出現する。疾患特異的な検査所見はないため、確定診断には脳生検による組織診断もしくは剖検検索による神経軸索スフェロイドの同定が必要であった。

Mayo Clinic Florida の Rademakers らは HDLS 14 家系の連鎖解析をおこない、第 5 染色体 5q34 に遺伝子座を決定した⁸⁾。さらに 2 症例のエキソーム解析により連鎖部位を詳細に解析し、CSF-1R (*colony stimulating factor-1 receptor*) 遺伝子変異を同定した。同定された 14 種類の遺伝子変異は CSF-1R の細胞内チロシンキナーゼドメインにすべて存在していた。

CSF-1R は単球の分化発達に重要な役割をはたしており、中枢神経系ではミクログリアに強く発現している。CSF-1R のリガンドとしては、CSF-1 (M-CSF) と IL-34 が知られている。リガンドが CSF-1R に結合すると、CSF-1R の細胞内ドメインのチロシン残基が自己リン酸化し、2 量体形成を介し様々なシグナル伝達が誘発される (Fig. 1)。Rademakers らは Hela 細胞に変異 CSF-1R 変異を導入し、CSF 依存性のシグナル伝達を CSF-1R の自己リン酸化で検討した。野生型ではリガンド依存性に CSF-1R の自己リン酸化が誘導されるのに対し、変異 CSF-1R では自己リン酸化が障害されることを報告した⁸⁾。

CSF-1R を欠損するマウスではミクログリアが消失する⁹⁾。また、リガンドである IL-34 の添加によりミクログリアの増殖と活性化が誘発されることが報告されている¹⁰⁾。これらの知見は、CSF-1R シグナル伝達とミクログリアには密接な関

Table 1 Classification of adult-onset leukoencephalopathy.

疾患名	遺伝形式	OMIM	原因遺伝子	脳 MRI 所見の特徴
HDLS	常染色体優性	221820	CSF-1R	脳梁の菲薄化と信号異常
CADASIL	常染色体優性	125310	Notch3	側頭葉極の白質信号異常
ADLD	常染色体優性	169500	lamin B1	小脳白質・脳幹の信号異常
Alexander 病	常染色体優性	203450	GFAP	延髄・脊髓萎縮
CARASIL	常染色体劣性	600142	Htra1	橋・横走線維の信号異常
VWM	常染色体劣性	603896	eIF2B family	白質が髄液と等信号
MLD	常染色体劣性	250100	ARSA	
Nasu-Hakola 病	常染色体劣性	221770	TREM2/TYROBP	基底核の石灰化
FXTAS	X 染色体関連	300623	FMR1	MCP サイン
ALD	X 染色体関連	300100	ABCD1	後方優位の白質病変, 聴覚路病変

HDLS, hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids ; CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy ; ADLD, adult-onset autosomal dominant leukodystrophy ; CARASIL, cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy ; VWM, vanishing white matter ; MLD, metachromatic leukodystrophy ; FXTAS, fragile X-associated tremor and ataxia syndrome ; ALD, adrenoleukodystrophy ; MCP, middle cerebellar peduncle

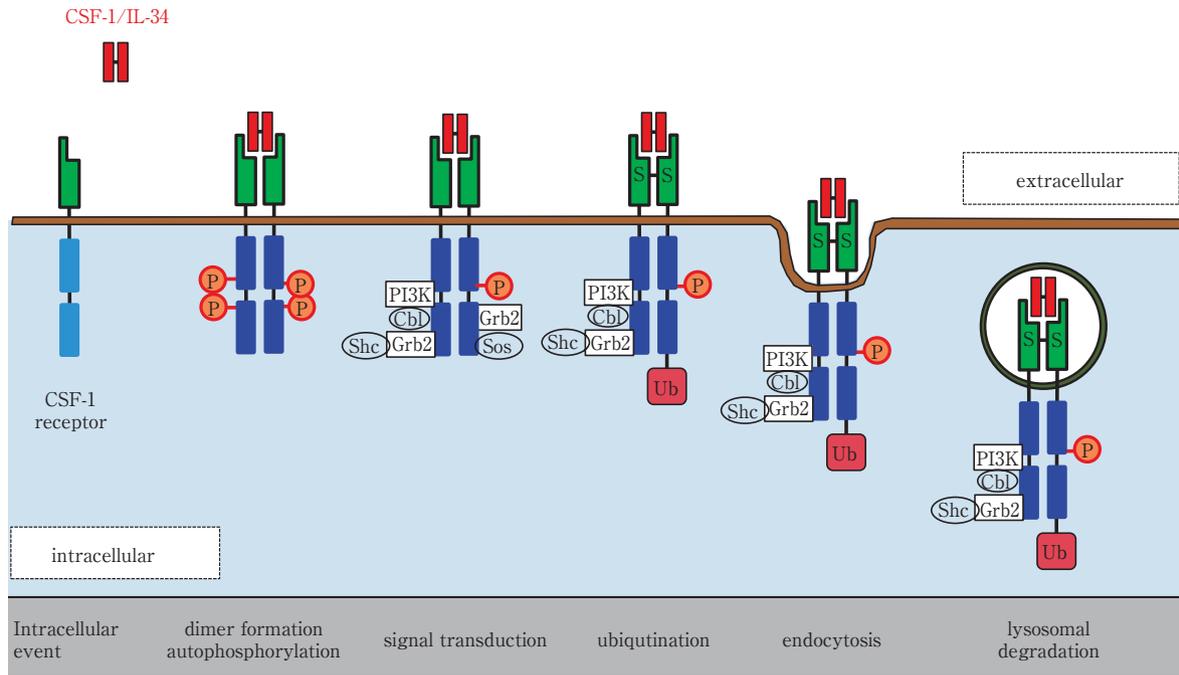


Fig. 1 Schematic illustration of CSF-1 receptor and the receptor-mediated signal transduction.

連があることを示唆している。HDLS 患者脳の病変部位では活性化したミクログリアの集積がみられ、PAS 陽性やベルリンブルー染色陽性の色素性マクロファージをみとめることが報告されている。このことから HDLS 患者脳では、単に CSF-1R の機能喪失が生じているのではなく、何らかのシグナル異常が生じているものと思われる。

おわりに

分子遺伝学の進歩にともない幾つかの成人発症・白質脳症の遺伝子診断が可能になった。白質脳症の中でも疾患毎に特

微的な頭部 MRI 所見が報告されており、丁寧に MRI 所見を読み取ることが臨床診断のヒントになる。HDLS 患者の MRI 所見では、FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) 矢状断撮影による脳梁の菲薄化と信号異常が特徴的であると著者は考えている。著者らは、当科例をふくめ数例の HDLS 患者に CSF-1R 遺伝子変異を同定しており、HDLS は日本人に比較的多い疾患であると思われる。今後は全国規模で成人発症の白質脳症症例の蓄積をおこなえる体制を確立し、白質脳症の病態解明とそれに基づいた治療法の開発を進める必要がある。

謝辞：本研究は、新潟大学今野卓哉先生、他田正義先生、荒川武

蔵先生, 岡崎健一先生, 小山哲秀先生, 酒井直子先生, 須貝章弘先生, 野崎洋明先生, 徳永純先生, 河内泉先生, 他田真理先生, 柿田明美先生, 高橋均先生, 小野寺理先生, 西澤正豊先生との共同研究であり, ここに深謝いたします。

※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) Padiath QS, Saigoh K, Schiffman R, et al. Lamin BI duplications cause autosomal dominant leukodystrophy. *Nat Genet* 2006;38:1114-1123.
- 2) 水野敏樹. CADASIL の診断, 病態, 治療の進歩—本邦における CADASIL 診断基準の作成—. *臨床神経* 2012;52:303-313.
- 3) Kaneko H, Hirose M, Katada S, et al. Novel *GFAP* mutation in patient with adult-onset Alexander disease presenting with spastic ataxia. *Mov Disord* 2009;24:1393-1395.
- 4) Hara K, Shiga A, Fukutake T, et al. Mutations in *HTRA1* are associated with familial ischemic cerebral small-vessel disease. *New Engl J Med* 2009;360:1729-1739.
- 5) Ohtake H, Shimohata T, Terajima K, et al. Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter with a missense mutation in *EIF2B5*. *Neurology* 2004;62:1601-1603.
- 6) Kasuga K, Ikeuchi T, Arakawa K, et al. Predominant executive cognitive deficit and cerebral white matter lesion in a patient with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Case Rep Neurol* 2011;3:118-123.
- 7) Takano H, Koike R, Onodera O, et al. Mutational analysis and genotype-phenotype correlation of 29 unrelated Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Arch Neurol* 1999;56:295-300.
- 8) Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, et al. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (*CSF1R*) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nature Genet* 2011;44:200-205.
- 9) Erbllich B, Zhu L, Etgen AM, et al. Absence of colony stimulation factor-1 receptor results in loss of microglia, disrupted brain development and olfactory deficits. *PLoS One* 2011;6:e26317.
- 10) Mizuno T, Doi Y, Mizoguchi H, et al. Interleukin-34 selectively enhances the neuroprotective effects of microglia to attenuate oligomeric amyloid- β neurotoxicity. *Am J Pathol* 2011;179:2016-2027.

Abstract

Adult-onset hereditary leukoencephalopathy: classification and molecular basis of the disorder

Takeshi Ikeuchi, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

Adult-onset leukoencephalopathy involving the white matter of the brain is a heterogeneous disorder that exhibits a wide range of clinical manifestations. Recent advances in molecular genetics enable gene-based diagnosis of some forms of adult-onset leukoencephalopathy. In this review, the classification of adult-onset leukoencephalopathy based on molecular genetic findings is proposed. The autosomal dominant forms of adult-onset leukoencephalopathy include hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS), autosomal dominant adult-onset leukoencephalopathy (ALDL), cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), and Alexander disease. The autosomal recessive forms of adult-onset leukoencephalopathy include cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL), vanishing white matter (VWM) with leukoencephalopathy, Nasu-Hakola disease, and metachromatic leukodystrophy (MDL). X-chromosome-linked disorders include fragile X-associated tremor and ataxia syndrome (FXTAS) and adrenoleukodystrophy (ALD). Identification of the genes responsible for adult-onset leukoencephalopathy provides an important clue for elucidation of molecular pathophysiology underlying white matter disorders. One example is the identification of mutations in *colony stimulating factor 1 receptor* (*CSF-1R*) in patients with HDLS. Missense and splice site mutations have been found in the tyrosine kinase domain of *CSF-1R*. *CSF-1R* is highly expressed in microglia in the brain. It has been demonstrated that mice depleted of *CSF-1R* exhibit loss of microglia in the brain. In addition, stimulation of IL-34, a ligand of *CSF-1R*, induces proliferation and activation of microglia. These findings raise an intriguing possibility that dysfunction of microglia may play a role in the pathogenesis of white matter lesions occurring in patients with HDLS.

(Clin Neurol 2012;52:1386-1389)

Key words: adult-onset, hereditary leukoencephalopathy, neuroaxonal spheroid, *CSF-1R*, microglia
