

<公募 Symposium 01-2 > 日本人に好発する遺伝性白質脳症の診断と今後の展望

## 神経軸索スフェロイド形成をともなう遺伝性びまん性白質脳症 (HDLS) の臨床像と画像所見

池内 健<sup>1)</sup>

要旨：Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) は大脳白質を一次性に障害する若年性認知症である。2012年、*colony stimulating factor-1 receptor (CSF-1R)* がHDLSの原因遺伝子として報告されて以来、本症は遺伝子解析による確定診断が可能である。*CSF-1R* 変異をともなうHDLS報告例は54家系73症例におよぶ。平均発症年齢は45歳、死亡までの罹病期間は平均6年であり、一旦発症すると病気の進行は早い。初発症状は認知機能障害がもっとも多い。パーキンソニズム、錐体路徴候、前頭葉徴候が頻度の高い臨床症状である。脳MRIでは大脳白質の異常信号と脳梁の菲薄化をみとめ、病初期から側脳室が開大するcentral atrophyを呈する。脳CTでは微小石灰化病変が特徴である。HDLSはまれな頻度ではなく、白質型・若年性認知症の鑑別診断において念頭におくべき疾患である。

(臨床神経 2014;54:1158-1161)

Key words：若年性認知症、白質脳症、CSF-1R、ミクログリア、ハプロ不全

### はじめに

大脳白質は神経軸索と髄鞘を主成分とする神経線維により構成される。大脳白質の変性を一次的な原因とする成人発症白質脳症は鑑別診断が容易ではなく、確定診断にいたるのは病理診断される一部の症例に過ぎなかった。最近、白質障害型・若年性認知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、遺伝子解析による確定診断が可能な成人発症・白質脳症も多い。Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroid (HDLS) は、原因遺伝子：*colony stimulating factor-1 receptor (CSF-1R)* が2012年に同定された<sup>1)</sup>。それ以降現在にいたる2年弱の間に*CSF-1R* 変異が確認された報告例はすでに54家系73症例にのぼる<sup>2)</sup>。本稿では遺伝子診断で確定されたHDLS既報例の臨床症状および画像所見について概説し、HDLSの疾患概念の確立に向けた足がかりとしたい。

### 遺伝子解析

HDLS患者にみとめられる*CSF-1R* 変異はチロシンキナーゼ領域に存在している。とくにエクソン18、19は遺伝子変異のホットスポットである。変異の内訳は、ミスセンス変異30種類、スプライスサイト変異5種類、フレームシフト2種類、シングルコドン欠失1種類、ナンセンス変異1種類である。ミスセンス変異の中で、p. I794T変異は国内外の8家系で報告されており、もっとも頻度の高い変異である<sup>1)3)~6)</sup>。家族歴のない孤発例の報告も多数あり、*de novo* 変異が5家系で確

認されている<sup>4)7)</sup>。したがって、孤発例でも臨床的にうたがわれるばあいにはHDLSの可能性を積極的に考慮する。

### 臨床症状

*CSF-1R* 変異をともなう既報告例HDLS54家系73症例をレビューしたところ、発症年齢(中央値)は45歳(18~78歳)であり、死亡年齢(中央値)は52歳(36~84歳)である<sup>2)</sup>。死亡までの罹病期間(中央値)は6年(2~29年)であり、病気の進行の速さがうかがわれる。初発症状は認知機能障害が56例中36例(64.3%)ともっとも多いが、うつ、性格変化や歩行障害、失語と思われる言語症状で発症する例も複数報告されている。HDLSではパーキンソニズムや錐体路徴候、前頭葉機能不全などの要因が重なって、高い頻度で歩行障害を呈する。痙性が主症状となる若年女性のばあいは画像所見における白質病変ともあわせて一次性進行性多発性硬化症と診断されていた症例も存在する<sup>4)8)</sup>。

### 画像所見

HDLSのMRI所見の特徴は以下の点である。1)前頭・頭頂葉優位の脳室周囲の白質病変、2)発症早期には年齢に比して側脳室が開大(central atrophy)、3)脳梁の菲薄化と信号異常、4)内包や大脳脚などの投射線維に異常信号をみとめることがある、5)進行すると脳溝が開大し皮質萎縮を呈する。病初期にみとめる白質病変は非対称で、まだら状に分布したり

<sup>1)</sup> 新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学〔〒951-8585 新潟県新潟市中央区旭町通1番町754〕  
(受付日：2014年5月21日)

Table 1 CSF-1R 変異をみとめた本邦 HDLS 報告例.

文献	家系数	変異	臨床上的特徴
Kinoshita et al. (2012) <sup>10)</sup>	1	p. R782H	3 世代にわたる発症者
Mitsui et al. (2012) <sup>3)</sup>	3	p. I794T, p. R777W, p. C653Y	アルコール依存
Kondo et al. (2013) <sup>6)</sup>	1	p. K793T	<i>de novo</i> 変異, 病初期からの脳梁病変
Saitoh et al. (2013) <sup>4)</sup>	1	p. I782T? (p. I794T)	<i>de novo</i> 変異, 一次性多発性硬化症と類似, 歩行障害が初発
Inui et al. (2013) <sup>8)</sup>	1	p. R777Q	一次進行性多発性硬化症と類似
Terasawa et al. (2013) <sup>9)</sup>	1	p. A823V	MRI 拡散強調画像で高信号病変
Kitani-Morii et al. (2014) <sup>5)</sup>	1	p. I794T	右癱性片麻痺で発症, MRI: 左優位の錐体路病変
Konno et al. (2014) <sup>6)</sup>	7	p. G765D, p. A781E, p. I794T, p. P824S, pS688EfsX13, c.2442 + 1G > T	半数以上が孤発発症, CT: 微小石灰化病変

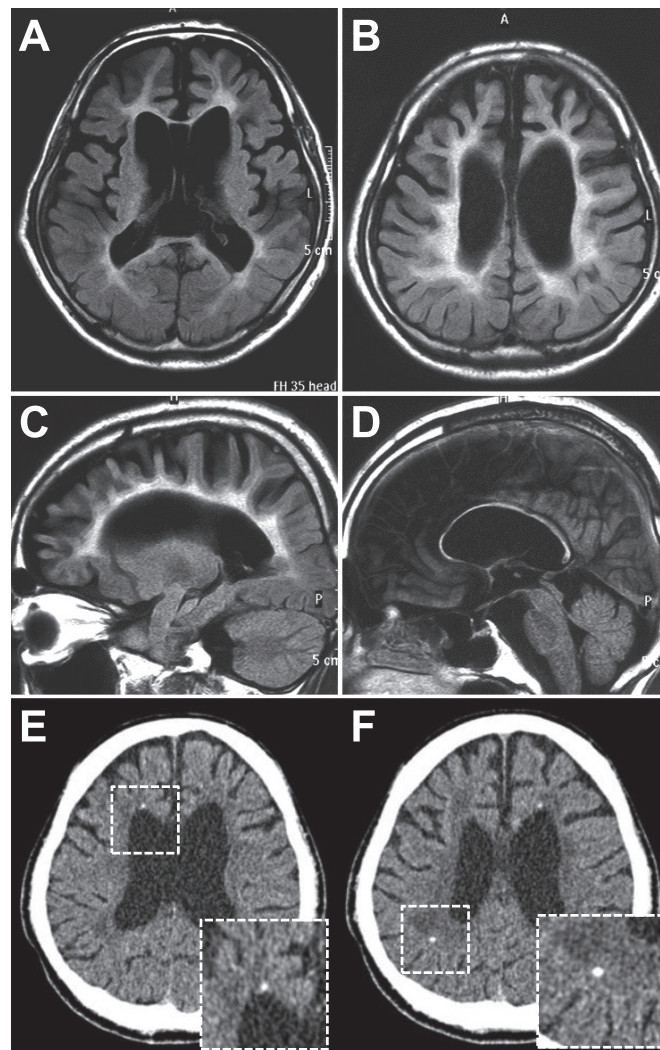


Fig. 1 HDLS の頭部 MRI と頭部 CT.

(A~D) 頭部 MRI/FLAIR 画像, 42 歳男性, p. I794T 変異症例, 発症 2 年. (A, B) 水平断. 側脳室周囲から大脳皮質に向かって入り込むような高信号域を大脳白質にみとめる. 側脳室は年齢に比して拡大している. (C, D) 矢状断. 脳梁が高度の菲薄化しており, 菲薄化した脳梁に高信号域をみとめる. (E, F) 脳 CT (thin slice). 前角周囲および皮質下白質に微小石灰化病変をみとめる.

局所病変の形をとることもある。白質病変は癒合しながらしだいに拡大していく。側脳室拡大は白質の萎縮を反映していると考えられ、HDLSは白質変性が先行し白質の信号異常が持続しているのかもしれない。脳梁の変化も病初期からみとめられ、HDLSをうたがったばあいにはFLAIR矢状断撮影で脳梁を評価することが望ましい。錐体路の異常信号をみとめることがあり<sup>8)</sup>、左右差を呈する症例も報告されている<sup>5)</sup>。白質病変の一部が拡散強調画像で高信号かつapparent diffusion coefficient値の低い病変として描出されることがある<sup>5)(8)(9)</sup>。既報例では信号変化が数ヶ月以上持続する例も報告されている。

HDLSの頭部画像のもう一つ重要な特徴は、CTでみとめられる微小石灰化像である。側脳室前角周囲の白質や頭頂葉皮質下白質に点状あるいは数珠状の微小石灰化が検出される。この石灰化像は病理学的にカルシウム沈着を基盤としている<sup>6)</sup>。このような特徴をもった微小石灰化をみとめる疾患は他に見当たらずHDLSに特異性が高い所見と思われる。微小石灰化は通常のスライス厚では見逃す可能性があり、thin slice (1 mm 厚)での撮像を推奨する。

### 病態

著者らは、フレームシフト変異 (p. S688EfsX13) をともなうHDLSを同定した<sup>6)</sup>。このフレームシフト変異は未成熟終始コドンが新たに生じるためにナンセンス介在 mRNA 分解機構により変異 CSF-1R mRNA が分解されることが予想された。患者剖検脳から抽出した RNA をもちいた逆転写 PCR をおこなうと、変異アレル由来の mRNA の発現が著明に低下していた。このことは CSF-1R タンパク発現が半減することで HDLS が発症することを示しており、HDLS の病態の一部は CSF-1R のハプロ不全であると考えられる。

次にミスセンス変異における病態機序について解説する。著者らはミスセンス変異型 CSF-1R の機能解析をおこなうために培養細胞に CSF-1R を発現させ、リガンド依存性に生じる CSF-1R の自己リン酸化を検討した。野生型 CSF-1R ではリガンド添加後に CSF-1R 細胞質内ドメインのチロシン残基の自己リン酸化がすみやかに生じるが、ミスセンス型 CSF-1R ではリガンド刺激による自己リン酸化はまったく生じなかった<sup>6)</sup>。この知見からは、ミスセンス型 CSF-1R 変異においては、CSF-1R 依存性シグナル伝達の減弱が HDLS の機序に関与している可能性が考えられた。

さらに著者らは、CSF-1R がミクログリアに強く発現していることに着目し、HDLS 患者剖検脳の解析をおこなった。HDLS 患者脳では大脳白質はびまん性に障害されるが、白質内にみられるミクログリアは偏在して集簇していた<sup>6)</sup>。また、HDLS でみられるミクログリアは胞体が狭小化しており、細胞突起が近位部から細く、多数の結節状の径不同を求め、通常の活性型ミクログリアとは形態が異なっていた。これらの知見を総合すると、HDLS では CSF-1R シグナル減弱によりミクログリアの機能破綻が生じ、一次的に大脳白質変性を引き起こしている機序を著者らは想定している。

### 最後に

遺伝子変異が同定される以前では、病理学的な検索によってのみ HDLS の診断が可能であったため確定診断例を体系的に把握することが難しく HDLS の疾患概念は未確立であった。しかし遺伝子解析により生前診断が可能となり、CSF-1R 変異をともなう HDLS 報告例が急速に蓄積されつつある。

従来考えられていた以上に頻度の高い疾患であり、本邦に比較的多いという特徴がある。白質障害型・若年性認知症において常に念頭に置くべき疾患である。今後は効率的な臨床的アプローチを可能にする HDLS の診断基準の策定が望まれる。

謝辞：HDLS の研究にご協力いただきました山本徹先生 (済生会中津病院)、金田大太先生 (大阪赤十字病院)、田代裕一先生 (水戸医療センター)、船山隆雄先生 (足利赤十字病院)、針谷康夫先生 (前橋赤十字病院)、西宮仁先生 (行徳総合病院)、松永晶子先生 (福井大学)、米田誠教授 (福井県立大学)、吉倉延亮先生、犬塚貴教授 (岐阜大学)、石原健司先生、河村満教授 (昭和大学)、横尾英明先生 (群馬大学)、伊東恭子先生 (京都府立医科大学)、今野卓哉先生、他田正義先生、他田真理先生、勇亜衣子さん、小山哲秀先生、野崎洋明先生、岡崎健一先生、高橋均教授、西澤正豊教授、小野寺理教授、柿田明美教授 (新潟大学) に深謝申し上げます。

※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) Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, et al. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF-1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroid. *Nat Genet* 2012;44:200-205.
- 2) 今野卓哉, 他田正義, 他田真理ら. 軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (HDLS) と CSF-1R 変異. *Brain Nerve* 2014;66:581-590.
- 3) Mitsui J, Matsukawa T, Ishiura H, et al. CSF1R mutations identified in three families with autosomal dominantly inherited leukoencephalopathy. *Am J Med Genet* 2012;159B:951-957.
- 4) Saitoh B, Yamasaki R, Hayashi S, et al. A case of hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids cause by a de novo mutation in CSF1R masquerading as primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:1367-1370.
- 5) Kitani-Morii F, Kasai T, Tomonaga K, et al. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids characterized by spastic hemiplegia preceding mental impairment. *Intern Med* 2014; 53:1377-1380.
- 6) Konno T, Tada M, Tada M, et al. Haploinsufficiency of CSF-1R and clinicopathologic characterization in patients with HDLS. *Neurology* 2014;82:139-148.
- 7) Kondo Y, Konoshita M, Fukushima K, et al. Early involvement of the corpus callosum in a patient with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids carrying the de novo K793T mutation of CSF1R. *Intern Med* 2013;52:503-506.
- 8) Inui T, Kawarai T, Fujita K, et al. A new CSF1R mutation

- presenting with an extensive white matter lesion mimicking primary progressive multiple sclerosis. J Neurol Sci 2013; 334:192-195.
- 9) Terasawa Y, Osaki Y, Kawarai T, et al. Increasing and persistent DWI changes in a patient with hereditary diffuse encephalopathy with spheroids. J Neurol Sci 2013;335:213-215.
- 10) Kinoshita M, Yoshida K, Oyanagi K, et al. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids caused by R782H mutation in CSF1R: Case report. J Neurol Sci 2012;318:115-118.

### Abstract

## Clinical and neuroimaging characteristics of patients with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS)

Takeshi Ikeuchi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University

Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) is an autosomal dominant early-onset dementia that affects the cerebral white matter predominantly. Mutations in *colony stimulating factor-1 receptor (CSF-1R)* were identified as the genetic cause of HDLS, and this enabled the antemortem diagnosis of HDLS by genetic testing. This review paper describes clinical and neuroimaging findings in genetically-proven HDLS cases. The mean age at onset was 45 years ranging from 18 to 78 years. The most frequent initial symptom was cognitive decline. A wide range of clinical features including intellectual decline, behavioral and character changes, convulsion, pyramidal signs and motor symptoms have been described. Series of brain MRI study exhibit the white matter changes on FLAIR images, which were occasionally asymmetric in the early phase of the disease. Early MRI features are alteration of corpus callosum and dilatation of lateral ventricles showing central atrophy. Hyperintensity lesions detected by diffusion weighted images were detectable in some cases with HDLS. Brain CT study showed spotty calcification in the affected white matter. HDLS is not rare disease and should be considered as differential diagnosis of early-onset dementia exhibiting the white matter disease.

(Clin Neurol 2014;54:1158-1161)

**Key words:** early onset dementia, leukoencephalopathy, CSF-1R, microglia, haploinsufficiency

---