

<公募 Symposium 01-4 > 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をともなう 遺伝性び慢性白質脳症 (HDLS) の発症機構

小柳 清光<sup>1)</sup>

要旨：神経軸索スフェロイドをともなう遺伝性び慢性白質脳症 (HDLS) の臨床所見と病理所見を概説した。HDLS は 40 歳前後に発症する進行性の認知症で、痙攣をともなう事が多い。その多くは常染色体性優性遺伝を示すが孤発例 (de novo 発症) も多い。大脳白質の有髄線維が脱落し、腫大軸索がみられる。発症初期から中期では、病変部に活性化したミクログリアとアストロサイトをみとめる。

(臨床神経 2014;54:1165-1167)

Key words：若年性認知症、腫大軸索、マクロファージコロニー刺激因子受容体、白質脳症、優性遺伝

### はじめに

若年性認知症の一つとして「神経軸索スフェロイドをともなう遺伝性びまん性白質脳症 (hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids; HDLS)」が浮かび上がってきた<sup>1)~5)</sup>。その嚆矢はスウェーデンの 1 大家系の報告 (1984) であり<sup>6)</sup>、それ以降、同様の臨床・神経病理学的所見を示す家系や症例の報告がオランダ、ポルトガル、イスラエル、また本邦からは岡山大、京都府立医大、信州大などから相次いでいる。HDLS の臨床的所見の中核は 40 歳前後に発症する進行性の認知症であり、しばしばてんかん発作を合併し、多くの家系で優性遺伝を示す<sup>1)~5)</sup>。大脳白質の荒廃と腫大軸索 (スフェロイド) がみられ、2011 年 12 月にその病因遺伝子が *CSF1R* (マクロファージコロニー刺激因子 1 受容体) であることが報告された<sup>7)</sup>。

### HDLS の臨床所見

#### I. 発症年齢と臨床症状

これまでの報告からは平均発症年齢は 38 歳 (発症最年少 8 歳、最年長 78 歳)<sup>8)</sup> で、不安・抑うつなどの精神症状や、前頭葉機能低下を前景とする認知症症状で発症する。てんかん発作、錐体外路症状をともなうことが多く、数年の経過で臥床状態となる<sup>1)~7)</sup>。

#### II. 画像所見

MRI では前頭葉から頭頂葉優位の脳萎縮と、両側大脳白質にびまん性の病変を呈するものが多く、脳梁の萎縮が特徴として報告されている。画像的には Binswanger 型白質脳症、CADASIL などの脳血管性認知症との鑑別が問題となるという<sup>1)3)~5)</sup>。

### HDLS の病因遺伝子と遺伝様式

2011 年 12 月に本疾患の原因遺伝子がマクロファージコロニー刺激因子 1 受容体 (Colony stimulating factor-1 receptor; *CSF1R*) 遺伝子であることが報告された<sup>7)</sup>。*CSF1R* は単球系の分化に関連し、中枢神経系ではミクログリアに発現しているという。HDLS の *CSF1R* 変異は 19 報告され、それらは細胞内チロシンリン酸化ドメインに限局している。*CSF1R* のフレームシフト変異によって mRNA が少なくなり *CSF1R* 蛋白の低値をおこすという<sup>8)</sup>。HDLS は常染色体優性遺伝性であるが孤発例 (*de novo* 発症) も相当数存在することがわかってきた<sup>1)</sup>。

### HDLS の神経病理学的所見

#### I. これまでの報告

左右対称性の大脳白質の広範な変性がみられ、脳梁も強く萎縮する。U-fiber は保存される。大脳白質の軸索脱落と軸索腫大が顕著で、オリゴデンドログリアが減少し、大脳白質の病変部には著明なグリオーシスがみられ、マクロファージ・グリアに茶褐色-黄色で PAS 染色陽性の顆粒がみとめられるという。これらの顆粒は黄色-緑色の自家蛍光を発生し、鉄とズダン III 陽性であるという。大脳皮質には著変が無い、との報告と、ballooned neuron と神経細胞脱落を指摘するものもみられる。視床が萎縮する一方、側頭葉皮質、被殻、黒質は保たれるという。症例によっては小脳と脊髄までの錐体路が変性する。炎症性細胞浸潤はみとめられないという。

#### II. 現在われわれが検索中の所見<sup>2)</sup>

(1) 脳萎縮と白質病変の進展: 脳重は平均 1,093 g (860 g~1,430 g) (n=15) で、主として前頭葉、頭頂葉の白質が変性

<sup>1)</sup> 信州大学医学部神経難病学講座分子病理学部門 [〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1] (受付日: 2014 年 5 月 21 日)



Fig. 1 HDLS. 前頭葉.  
U-fiber を保存した白質の有髄線維の脱落. KB 染色.

し、軸索、髄鞘、オリゴデンドログリアが脱落する。U-fiber が残存する傾向を示すが、進行するとそれも障害され、長期経過例では広大な白質病変を形成して半月円と脳梁が強く萎縮する。症例によっては大脳脚や小脳白質、橋底部、脊髓白質にスフェロイドがみとめられる。(2) 大脳皮質病変：脳萎縮著明例(概ね脳重 1,000 g 以下)では大脳皮質の厚さも減少するが、神経細胞脱落は皮質深層で中等度以内に止まり、ニューロピルの萎縮によって神経細胞細胞密度の増加が生ずる。大脳皮質のスフェロイドは経過の短長にかかわらず散在性にみられる。(3) 神経細胞脱落部位と保全部位：視床と基底核は萎縮し、神経細胞脱落が視床内側核、前核と外側核背側部でみられる。長期経過例でも比較的残存しやすい構造は、視神経腹側部、外側膝状体、海馬である。(4) 細胞反応：発症早期～中期症例(概ね脳重が 1,000 g 以上の症例)では大脳白質を中心に中等度肥大した反応性アストロサイトがみられ、大脳白質に PAS (periodic acid-Schiff) 染色陽性の顆粒を入れた細胞が散在性にみとめられる。鉄染色は陰性。大脳白質内に T 細胞が少数みとめられる。ミクログリアと反応性アストロサイトとは、長期経過症例では大脳白質と皮質で著明に増え、発症早期～中期症例でも、程度はやや弱いが増加している。

## 考察

大脳に広範な有髄線維の脱落と多数のスフェロイドを示す疾患は、現在のところ、HDLS, 那須-Hakola 病 (NHD)<sup>9)10)</sup>,

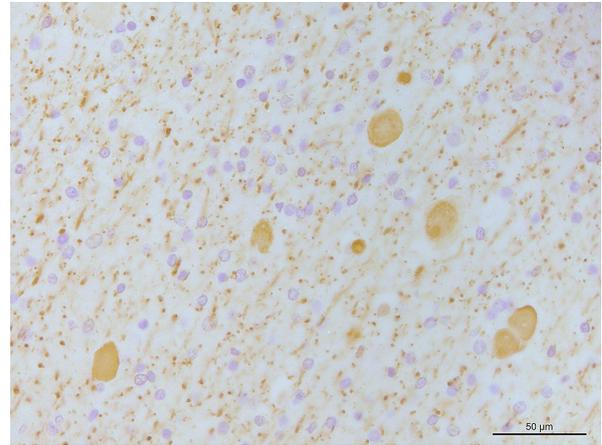


Fig. 2 HDLS. 白質の腫大軸索 (スフェロイド).  
前頭葉. リン酸化ニューロフィラメント (SMI-31) 免疫染色.

pigmentary orthochromatic leukodystrophy (POLD), sudanophilic leukodystrophy (SLD), 外傷性び慢性軸索損傷, である。NHD は若年成人期に病的骨折をくりかえす疾患であるが、神経症状は HDLS に類似し、神経病理学的にも腫大軸索・軸索脱落をともなう大脳白質障害を呈する点で酷似している。NHD の病因遺伝子の一つである *DAP12* (DNAX activating protein 12) と *CSF1R* とはシグナル伝達系の下流で相互に関連しているという。POLD と SLD にも認知症と痙攣が報告されており、大脳白質の変性萎縮とスフェロイドがみられるという。過去の POLD と SLD 報告例は分子遺伝学および神経病理学的な解析によって分類し直されていく可能性がある。

HDLS の嚆矢となったスウェーデン家系では *CSF1R* 遺伝子変異はみいだされて居ないという。私共が検索中の 1 例でも、臨床および病理学的所見は HDLS そのものであるが *CSF1R* 遺伝子変異はみいだされていない。*CSF1R* の真の機能と、HDLS の表現型を惹起するものの解明が待たれる。

謝辞：現在私共は HDLS と Nasu-Hakola 病の発症機構に関する共同研究を下記の方々と推進中である。大悟病院三山吉夫先生、井上輝彦先生、愛知医科大学吉田真理教授、東京都医学総合研究所秋山治彦先生、新井信隆先生、横浜市立大学青木直也先生、兵庫中央病院陣内研二先生、国立長寿医療研究センター矢澤生先生、岡山大学寺田整司先生、千葉東病院新井公人先生、汐田総合病院石原健司先生、昭和大学河村満教授、国立病院機構相模原病院長谷川一子先生、信州大学池田修一教授、中山淳教授、天野直二教授、吉田邦広教授ら、標本作製に当講座浅川美果様、鈴木絵美様から献身的な援助を受けた。記して感謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業・組織や団体 寄付講座所属：キッセイ薬品工業。

## 文 献

- 1) 池田修一. HDLS の疾患概念と国内報告例のレビュー. 臨床神経 2012;52:1383-1385.

- 2) 小柳清光, 木下通亨. 白質ジストロフィー, 白質脳症とスフェロイド: HDLS と Nasu-Hakola 病にける観察と考察. 神経内科 2013;78:378-387.
- 3) 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.
- 4) Kondo Y, Kinoshita 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.
- 5) Kinoshita M, Kondo Y, Yoshida K, et al. Corpus callosum atrophy in patients with hereditary diffuse leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids: an MRI-based study. *Intern Med* 2014;53:21-27.
- 6) Axelsson R, Røyttä M, Sourander P, et al. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Acta Psychiatr Scand* (Suppl) 1984;314:1-65.
- 7) Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, et al. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (*CSF1R*) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet* 2011;44:200-205.
- 8) Konno T, Tada M, Tada M, et al. Haploinsufficiency of *CSF-1R* and clinicopathologic characterization in patients with HDLS. *Neurol* 2014;82:139-148.
- 9) Nasu T, Tsukahara Y, Terayama K, et al. An autopsy case of "membranous lipodystrophy" with myeloosteopathy of long bones and leucodystrophy of the brain. The 59th Tokyo Meeting of Pathology, Tokyo. Tokyo Byori Shudankai Kiji 1970;10-13.
- 10) Hakola HP, Järvi OH, Sourander P. Osteodysplasia polycystica hereditaria combined with sclerosing leukoencephalopathy, a new entity of the dementia praesentis group. *Acta Neurol Scand* 1970;46(Suppl 43):79-80.

### Abstract

## Neuropathology of hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS)

Kiyomitsu Oyanagi, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Neuropathology, Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine

Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS) is a disease showing progressive dementia and convulsion in humans at the age around 40's. HDLS usually shows autosomal dominant inheritance, but frequently has *de novo* occurrence. The causative gene is reported to be a gene encoding the colony stimulating factor 1 receptor (*CSF1R*). Neuropathological examination reveals severe loss of axons with axonal spheroids in the cerebral white matter. Microglia and astrocytes are upregulated in the lesions.

(*Clin Neurol* 2014;54:1165-1167)

**Key words:** juvenile dementia, spheroid, *CSF1R*, leukoencephalopathy, dominant inheritance