

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告

遺伝性脳小血管病およびその類縁疾患の診断基準の確立と治療法の研究

神経軸索スフェロイドを伴うびまん性白質脳症(HDLS)の診断基準作成に向けての草案

分担研究者	小野寺理	新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学
研究協力者	他田正義	同分子神経疾患資源解析学分野
	今野卓哉	同神経内科学分野
	野崎洋明	新潟大学医学部保健学科
	小山哲秀	新潟大学研究推進機構超域学術院
	他田真理	新潟大学脳研究所病理学分野
	西澤正豊	同神経内科学分野
	池内 健	新潟大学研究推進機構超域学術院

研究要旨

Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) は、30～50 歳代の比較的若年者に認知症を引き起こす白質脳症であり、病理学的に広範な白質変性とスフェロイド形成を伴う軸索腫大、マクロファージの浸潤を特徴とする。これまで生前診断は困難であったが、HDLS の原因遺伝子 *colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R)* が同定され、遺伝子診断が可能となった。本研究では、HDLS を効率よく鑑別するための臨床診断基準の作成を目的とし、剖検例 2 例を含む 7 症例を解析した。HDLS は特徴的な臨床像と MRI 所見を呈し、臨床的に疑うことが可能であると考えられた。既報例および当解析例の臨床・病理・遺伝学的特徴を踏まえ、臨床診断基準(草案)を作成した。今後、本診断基準(草案)の感度、特異度を解析し、妥当性を検証する。

A. 研究背景・目的

Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids (HDLS) は、30～50 歳代の比較的若年者に認知症を引き起こす白質脳症である。病理学的に広範な白質変性とスフェロイド形成を伴う軸索腫大、マクロファージの浸潤を特徴とする。これまで生前診断は困難であったが、2011 年に HDLS の原因遺伝子 *colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R)* が同定され、遺伝子診断が可能となった。本研究の目的は、HDLS を効率よく鑑別するための臨床診断基準作成に向けて、遺伝子解析により確定診断された HDLS

症例の臨床像と MRI 所見、遺伝子変異の特徴を明らかにすることである。これらの知見に基づき、臨床診断基準(草案)を作成する。

B. 研究方法

症例: 当科で経験した HDLS 剖検例(症例 1)と、HDLS 疑いの臨床例(症例 2)。さらに国内の共同研究施設で得られた剖検例 1 例、臨床的疑い例 4 例、計 7 家系 7 症例を収集した。後方視的に、各症例の臨床像、頭部 MRI 画像の特徴を抽出し、既報例と比較検討した。**遺伝子解析:** 患者由来ゲノム DNA を用い、直接塩基配列決定法

により CSF1R 遺伝子の塩基配列を解析した。

C. 研究結果

臨床所見: 家族歴が明らかでないものが 7 例中 4 例あった。平均発症年齢は 45.1 歳 (36～55 歳に分布) で、平均罹病期間は 5.7 年 (1～14 年, 4 例が存命) であった。長期生存例は、胃瘻造設、気管切開術を受けていた。初発症状は認知機能障害が多く、人格変化と進行性認知症を全例に認めた。パーキンソニズムや錐体路徴候を高頻度に認め、うつ、けいれん、前頭葉徴候を認める症例もあった。発症前の社会生活は保たれ、発症後は進行が早く、4～5 年で無言無動状態に陥った。いずれも、既報例に概ね合致した臨床経過と考えられた。

頭部 MRI 所見: 大脳白質病変は、前頭・頭頂葉優位、かつ脳室周囲の深部白質に目立つ特徴を有した (図 1)。白質病変に左右差を認めることもあった。全例で、病初期から高度の脳梁の菲薄化と異常信号を認めた。内包や大脳脚などの投射線維にも異常信号を認めた。初期には白質の萎縮が優位で、進行とともに皮質の萎縮が顕在化した。脳小血管病でみられる側頭極や外包の信号異常は認めなかった。

病理所見 (2 例): 既報と同様に、広範な白質変性とスフェロイド形成を伴う軸索腫大、マクロファージの浸潤を認めた。

遺伝子変異: 1 例に新規スプライスサイト変異 (c.2442+1G>T), 1 例に新規一塩基挿入変異 (c.2060_2061insT), 他の 5 例にミスセンス変異 (既知変異 2 例 c.2381T>C, 新規変異 3 例 c.2294G>A, c.2342C>A, c.2470C>T) を認めた (図 2)。変異は全てチロシンキナーゼ・ドメイン内に位置していた。既報例も含めて遺伝子変異が多岐にわたるため、変異型と表現型との相関は認めなかった。

診断基準 (草案) の作成: 既報例および上記の

知見を踏まえ、臨床診断基準 (草案) を作成した (資料 1)。HDLS 症例を取り零すことなく (偽陰性例を作らない)、効率よく疑い例の中から遺伝子解析すべき症例を抽出することを目的に作成した。今後、既報例および経験例を用いて本診断基準 (草案) の感度、特異度を解析し、妥当性を検証する。

D. 結論と展望

HDLS は常染色体優性遺伝性疾患であるが、孤発例も稀でない。本疾患は本邦に比較的多い可能性があり、特徴的な臨床像と MRI 所見から臨床的に疑うことが可能である。若年性認知症を呈する白質脳症の鑑別において、HDLS を常に念頭におく必要がある。今後、作成した診断基準 (草案) の妥当性を検証する。

E. 健康危険情報

とくになし。(国民の生命・健康に重大な影響を及ぼす情報として厚生労働省に報告すべきものについて把握した過程、内容、理由を記載する。またその情報源の詳細。)

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1) 今野卓哉, 他田正義, 小山哲秀, 荒川武蔵, 岡崎健一, 柿田明美, 高橋均, 西澤正豊, 小野寺理, 池内健. 若年性認知症を呈する白質脳症: HDLS 患者の CSF1R 変異, MRI 所見, 臨床像, 病理像の検討. 第 31 回日本認知症学会 2012.10.26. つくば市

2) T. Konno, M. Tada, A. Koyama, M. Tada, A. Sugai, H. Nozaki, A. Matsunaga, Y. Harigaya, J. Nishimiya, K. Ishihara, M. Yoneda, A. Kakita, H. Takahashi, M. Kawamura, O. Onodera, M. Nishizawa, T. Ikeuchi. Hereditary diffuse

様式 I

leukoencephalopathy with spheroids (HDLS):
clinical characteristics and molecular analysis of
CSF-1R. American Academy of Neurology
2013.3.20, San Diego
(発表誌名・巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし.

(特許取得・実用新案登録・その他)

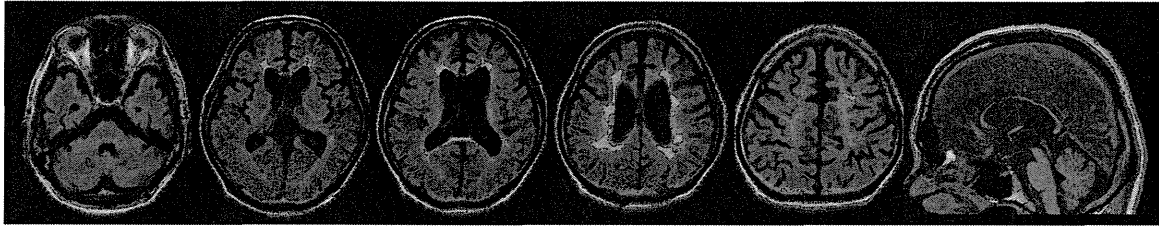


図1 HDLS症例の頭部MRI所見. 41歳男性, 発症1年後に撮像. FLAIR画像で, 前頭葉優位かつ深部白質優位に大脳白質の高信号病変を認める. 脳梁の高度の菲薄化と信号異常を認める. 大脳皮質の萎縮に比して, 大脳白質の萎縮とそれに伴う側脳室の拡大が目立つ.

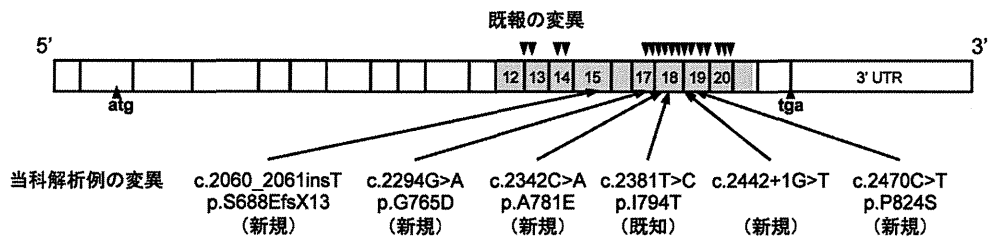


図2 当科解析例のCSF1-R遺伝子変異. 2例に既知のミスセンス変異(p.I794T)を認めた. 他の5例は全て新規変異であった. 全ての変異はチロシンキナーゼ・ドメイン内に位置している.

神経軸索ジストロフィーを伴う遺伝性白質脳症 HDLS 診断基準草案
2012-11-22「遺伝性脳小血管病およびその類縁疾患」班 新潟大学 WG

HDLS 診断基準 (草案)

【主要項目】
<ol style="list-style-type: none"> 1. 60 歳以下の発症 (大脳白質病変もしくは 2 の臨床症状)^{注1} 2. 下記のうち二つ以上の臨床症状^{注2} <ol style="list-style-type: none"> a. 進行性認知症, かつ病初期における性格変化・行動異常 b. 錐体路徴候 c. パーキンソン症状 d. けいれん発作 3. 常染色体優性遺伝形式もしくは孤発例^{注3} 4. MRI/CT で, 両側性の広範な大脳白質病変^{注4} 5. 白質ジストロフィーを除外できる (ALD, MLD 等)
【支持項目】
<ol style="list-style-type: none"> 1. 臨床症候や FAB 検査等で前頭葉障害を示唆する所見を認める. 2. 2 回以上の Stroke-like episode (脳血管障害様エピソード) は認めない. ただし, けいれん発作は除く. 3. 進行が速い. 通常, 発症後 5 年以内に臥床状態となる.
【除外項目】
<ol style="list-style-type: none"> 1. 10 歳未満の発症 2. 高度の末梢神経障害の合併

判定

【Definite】
<p>主要項目 2, 3, 4 を満たし, CSF1R 遺伝子の変異, または HDLS に特徴的な神経病理学的所見^{注5}を認める. 注 5. 広範な白質変性 (髄鞘・軸索の崩壊), 軸索腫大 (スフェロイド), マクロファージの浸潤を特徴とする.</p>
【Probable】
<p>主要項目 5 項目全てを満たすが, CSF1R 遺伝子変異の検索, または神経病理学的検索が行われていない.</p>
【Possible】
<p>主要項目 2-a, 3, および 4 を満たすが, CSF1R 遺伝子変異の検索, または神経病理学的検索が行われていない.</p>
【補足事項】
<p>注 1. 40±15 歳の発症が多い. ただし, 遺伝子変異が確認された例では 18-78 歳と幅が広い. 発症前は通常の社会生活が可能なが多い.</p> <p>注 2. 認知症は皮質性が目立つ場合も少なくない. 前頭葉機能障害を反映して, 意思発動性低下, 注意障害, 無関心・無頓着, 遂行機能障害などの性格変化や行動異常が前景に立つ. a はほぼ必発. b は 8 割以上, c および d は 3-5 割以上で認められる.</p>

注 3. de novo 変異による孤発例が存在する。また、家系内でも症状が多彩で家族歴を見落としやすい。

注 4. 白質病変は初期には散在性のことがあるが、やがて融合性/びまん性となる。前頭葉・頭頂葉優位で、かつ脳室周囲の深部白質に目立つ。病初期から高度の脳梁菲薄化を認める。また、大脳白質に点状の石灰化を伴う例や、MRI 拡散強調画像で高信号を呈する例が存在する。脳小血管病で認められる側頭極病変や多発性の微小出血は認めない。

【今後の検討事項】

- 1) 外包病変も HDLS では合併しなさそうなので、今後、陰性所見として注目してもいいのではないか。
- 2) 進行が早いことを盛り込むために、Mayo Clinic の提案する MRI score が年当たり約〇点増悪する。というような内容を加えるか。

Ⅲ 研究成果の刊行に 関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

【水野 敏樹】

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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—	臨床神経学	52巻5号	303-313	2012
Yasuhiro Fujiwara, Toshiki Mizuno, ChioOkuyama, Yoshinari Nagakane, Akiko Watanabe-Hosomi, Masaki Kondo, NagatoKuriyama, Takahiko Tokuda, Shigenori Matsushima, Tsunehiko Nishimura, Masanori Nakagawa	Simultaneous Impairment of Intracranial and Peripheral Artery Vasoreactivity in CADASIL Patients	Cerebrovas cular diseases	33(2)	128-134	2012
Akiko Watanabe-Hosomi, Yoshihisa Watanabe, Masaki Tanaka, Masanori Nakagawa, Toshiki Mizuno	Transendocytosis is impaired in CADASIL-mutant NOTCH3	Experiment al Neurology	233(1)	303-311	2012
水野敏樹 水田 依久子	NOTCH3非関連CADASIL様症候群	循環器内科	第71巻 第2号	158-163	2012
Toshiki Mizuno, Ikuko Mizuta, A kiko Hosomi-Wat anabe, Ai Hamano, Yumiko Azuma, Masaki Kondo, Osamu Onodera, Masanori Nakaga wa	Clinical and Genetic Feature of Japanese CADASIL	Cerebrovas cular diseases	34(Suppl 1)	125	2012

【吉田 邦広】

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kinoshita M, Yoshida K, Oyanagi K, Hashimoto T, Ikeda S	Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids caused by R782H mutation in <i>CSFIR</i> : Case report.	J NeurolSci	318	115-118	2012
Kondo Y, Kinoshita M, Fukushima K, Yoshida K, Ikeda S	Early involvement of the corpus callosum in a patient with hereditary diffuse leuko- encephalopathy with spheroids carrying the <i>de novo</i> K793T mutation of <i>CSFIR</i> .	Intern Med	52		2013 (in press)

