

厚生労働省研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

遺伝性白質疾患 up-date

研究分担者 佐々木征行 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

研究要旨

近年、大脳白質疾患の原因遺伝子が多数確定されたことにより、各種疾患の病態生理の理解が進んできている。病態生理から考えられる異常な細胞あるいは細胞内の部位や機能により、遺伝性大脳白質疾患群の新たな分類が van der Knaap らによって提案された。今回は、遺伝性大脳白質疾患群の病態生理の検証を行い、頭部 MRI 画像の共通性の有無等についても確認を行った。この van der Knaap らの新たな分類は病態生理によく合ったもので、使用する価値があると考えられる。今後の新たな治療戦略を考えるうえでも、この新しい分類は非常に有効なものとなることが期待される。

はじめに

主に大脳白質に異常を来す遺伝性疾患は多数ある。その分類の仕方については、これまでは脱髄性疾患と髄鞘形成不全に大きく分けられてきた。近年、それぞれの疾患の原因遺伝子が解明され、その分子生物学的機構についての解明も進んでいる。ここでは主な遺伝性大脳白質疾患群を近年の考え方に従って分類してみる。

van der Knaap の分類 (2017) ¹⁾

A new classification of genetic white matter disorders based on a cellular pathology

- (1) Myelin disorders
- (2) Astrocytopathies
- (3) Leuko-axonopathies
- (4) Microgliopathies
- (5) Leuko-vasculopathies

(1) Myelin disorders

病態の主座が、髄鞘 (myelin) 自体にあるか、あるいはグリア細胞の中で髄鞘を形成する働きをする寡突起細胞 (oligodendrocyte) に存在する。

1) 髄鞘形成不全 (hypomyelination)

a. Pelizaeus-Merzbacher 病 (PMD)

髄鞘タンパク質の 50% を占める PLP をコードする *PLP1* 遺伝子の重複、欠失、点変異などを原因とする。

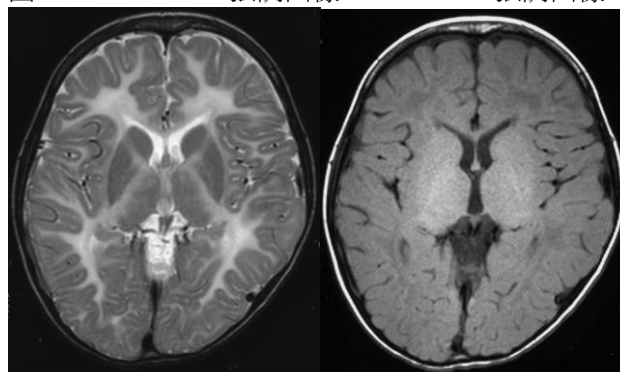
b. Hypomyelination of early myelinated structures ²⁾

PLP1 遺伝子のエクソン 3B 内の変異かイントロン 3 内の変異によりスプライス部位に変化を来し、

PLP1 RNA を不安定化させ、PLP1/DM20 を減少させる。症状は PMD より軽症。

c. SOX-10 異常症

図 1. PMD T2 強調画像 T1 強調画像



2) 脱髄疾患 (demyelination)

一度完成した髄鞘が、寡突起細胞内への異常沈着物の影響で破壊され、グリア細胞により非可逆的に器質化される疾患群の総称である。

頭部 MRI では病初期に皮質下白質が障害を受けにくい。

a. Metachromatic leukodystrophy [MLD]

b. Multiple sulfatase deficiency

c. Globoid cell leukodystrophy [Krabbe disease]

d. X-linked adrenoleukodystrophy [ALD]

図 2. MLD T2 強調画像

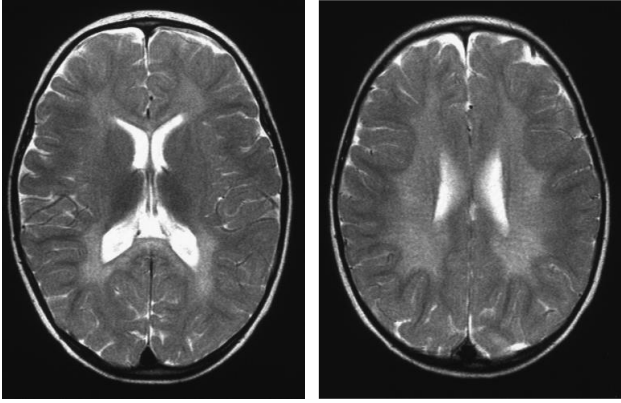
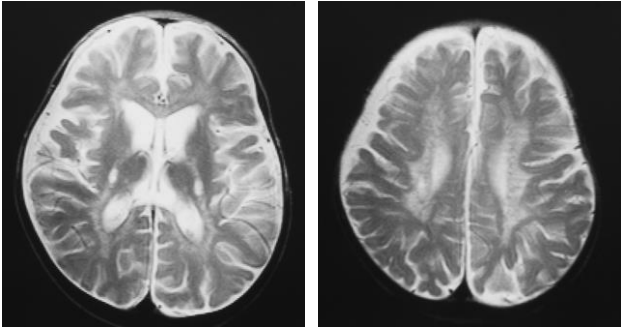


図 3. Krabbe 病 T2 強調画像



3) 髄鞘空胞化 (myelin vacuolization)

a. Mitochondrial diseases with leukoencephalopathy

IBA57 遺伝子変異や NDUFAF3 遺伝子変異などで大脳白質内に空胞を呈す大脳白質脳症を呈すことが知られている。

b. Phenylketonuria

c. Canavan disease

図 4. IBA57 異常症³⁾

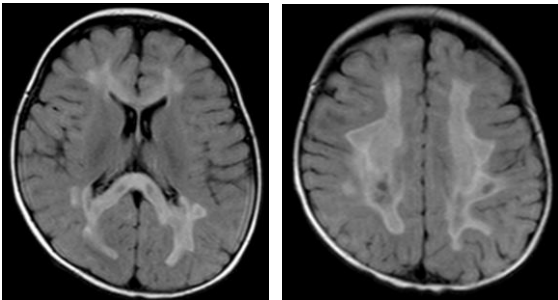
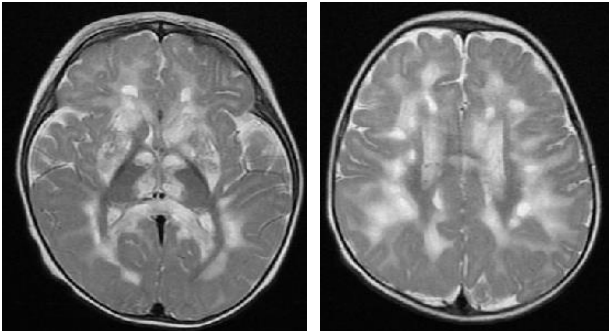


図 5. NDUFAF3 異常症⁴⁾



(2) Astrocytopathies (アストロサイト病)

グリア細胞のうちアストロサイトに特異的な遺伝子産物の異常やアストロサイトの機能異常による大脳白質疾患である。

これらの疾患は進行すると大脳白質内に水と同程度の MRI 信号強度を示す嚢胞を呈することが共通した特徴である。

a. Alexander disease

アストロサイトに特異的な GFAP (glial fibrillary acidic protein) の異常によって発生する。大脳白質に異常を来す病態についてはまだ完全には解明されていない。

b. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts [MLC]

c. Vanishing white matter

図 6. Alexander 病 1 歳 T2 12 歳 FLAIR

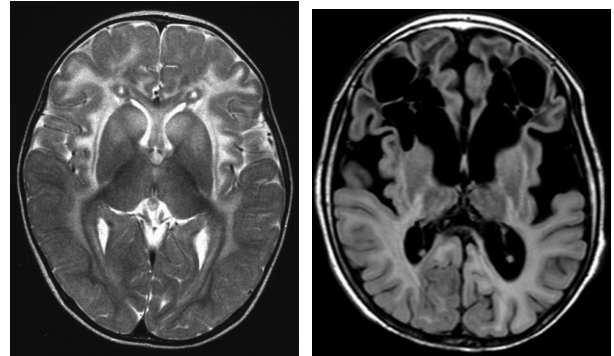
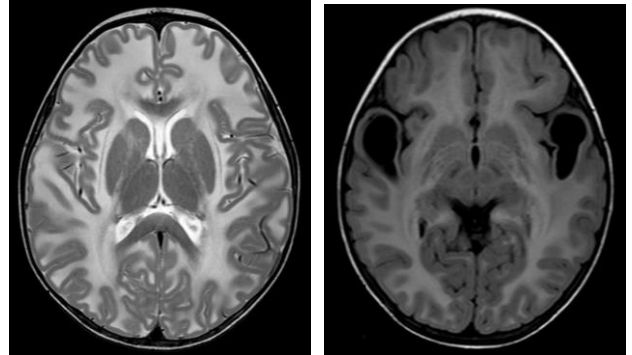


図 7. MLC T2 FLAIR



(3) Leuko-axonopathies (白質軸索病)

神経細胞内や軸索内の輸送に問題があって、二次的に起きる大脳白質疾患である。

a. Hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum [H-ABC]⁵⁾

本症は β -tubulin に異常を来す疾患である。 β -tubulin は微小管を構成し軸索輸送の際に線路のような役目をして様々な分子の移動を助けている。

b. Hypomyelination with congenital cataract

c. Pol III-related leukodystrophies^{6,7,8)}

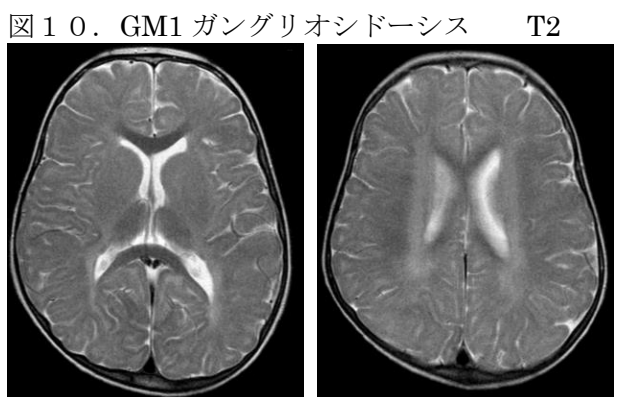
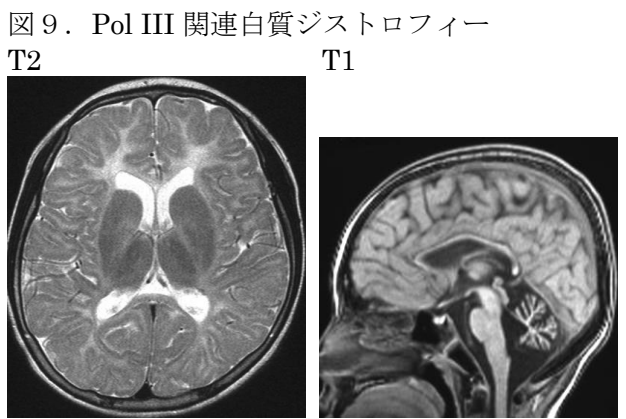
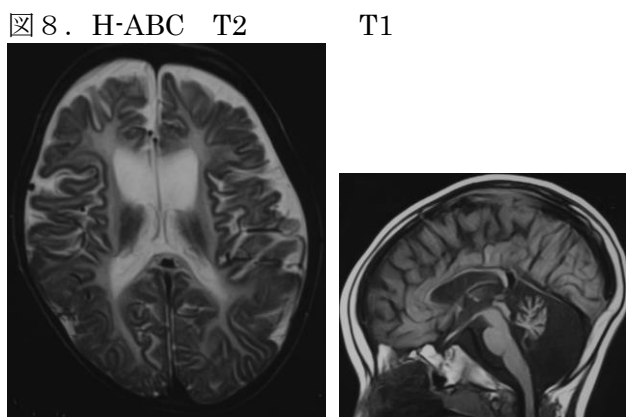
本症は、RNA ポリメラーゼ 3 を構成するサブユニ

ットをコードする遺伝子 (*POLR3A*, *POLR3B*) の異常で発症する。RNA ポリメラーゼは DNA から mRNA を転写するときに必要な酵素である。

本酵素の機能低下により、大脳白質異常、歯牙形成、内分泌異常を来すと想定されている。

- d. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and high lactate
- e. Hypomyelination with brainstem and spinal cord involvement and leg spasticity
- f. Giant axonal neuropathy
- g. Early-onset neuronal degenerative disorders

- 1. Gangliosidosis GM1 and GM2
 - GM1 ガングリオシドーシスや GM2 ガングリオシドーシスは神経細胞の障害を主とする疾患でありながら、頭部 MRI 画像では大脳白質と基底核に異常所見を来す疾患として扱われる。



結語

van der Knaap らの分類は病態生理によく合っており、使用する価値のある分類と考える。

大脳白質疾患を病態生理から改めて捕らえ直すことは、今後の治療戦略を練るためにも非常に重要なことである。

参考文献

1. van der Knaap MS, Bugiani M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. *Acta Neuropathol* 2017;134:351-82.
2. Kevelam SH, Taube JR, van Spaendonk RM, et al. Altered PLP1 splicing causes hypomyelination of early myelinating structures. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015; 2:648-61.
3. Ishiyama A, Sakai C, Matsushima Y, et al. *IBA57* mutations abrogate iron-sulfur cluster assembly leading to cavitating leukoencephalopathy. *Neurol Genet*. 2017; 3:e184.
4. Ishiyama A, Muramatsu K, Uchino S, et al. *NDUFAF3* Variants that Disrupt Mitochondrial Complex I Assembly may associate with Cavitating Leukoencephalopathy. *Clin Genet*. 2018; 93:1103-6.
5. Simons C, Wolf NI, McNeil N, et al. A de novo mutation in the beta-tubulin gene *TUBB4A* results in the leukoencephalopathy hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *Am J Hum Genet* 2013;92:767-73.
6. Bernard G, Chouery F, Putorti ML, et al. Mutations of *POLR3A* encoding a catalytic subunit of RNA polymerase Pol III cause a recessive hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Hum Genet*. 2011;89:415-23.
7. Saitsu H, Osaka H, Sasaki M, et al. Mutations in *POLR3A* and *POLR3B* encoding RNA polymerase III subunits cause an autosomal-recessive hypomyelinating leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet*. 2011;89:644-51.
8. Tétreault M, Choquet K, Orcesi S, et al. Recessive mutations in *POLR3B*, encoding the second largest subunit of Pol III, cause a rare hypomyelinating leukodystrophy. *Am J Hum Genet*. 2011;89:652-5.