

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 今野 卓哉
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 577 号
学位授与の日付 平成 26 年 3 月 24 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 Haploinsufficiency of *CSF-1R* and Clinicopathologic Characterization
in patients with HDLS
(*CSF-1R* のハプロ不全と HDLS 患者の臨床病理学的解析)

論文審査委員 主査 教授 那波 宏之
副査 教授 笹岡 俊邦
副査 教授 西澤 正豊

博士論文の要旨

【背景と目的】

神経軸索スフェロイド形成を伴う白質脳症 (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常染色体優性遺伝性白質脳症である。軸索スフェロイドを伴う広範な白質変性と色素性マクロファージの浸潤を認めることが病理学的特徴であり、従来、HDLS は病理学的に診断されてきた。そのため生前での確定診断が難しく報告例は限られており、HDLS の臨床病理像は確立されていなかった。2011 年末に、HDLS の原因遺伝子 colony stimulating factor 1 receptor (*CSF-1R*) が同定され、遺伝子検査により HDLS の診断が可能となった。申請者らは、HDLS と病理診断された剖検例と、HDLS が疑われた臨床例の自験 2 症例に、*CSF-1R* 変異を見出した。本研究は、国内多施設との共同研究により、*CSF-1R* 変異を有する HDLS 症例を収集し、その臨床像、画像所見、病理学的特徴を抽出し、さらに分子遺伝学的アプローチにより HDLS の分子病態機序を解明することを目的とした。

【方法】

国内多施設と共同して HDLS 病理診断例と臨床的に疑われる症例を収集し、*CSF-1R* 遺伝子解析を行った。*CSF-1R* 変異例を後方視的に検討し、HDLS の臨床像、頭部画像所見の特徴を抽出した。剖検例については病理学的検索を行い、凍結脳組織より RNA と蛋白をそれぞれ抽出して、逆転写 polymerase chain reaction (PCR) 法および *CSF-1R* 抗体を用いた免疫ブロット法により、それぞれの発現解析を行った。また、変異型 *CSF-1R* を培養細胞に発現させて変異蛋白の自己リン酸化を解析した。

【結果】

7 家系 7 症例に 6 種類の *CSF-1R* 変異を同定した。変異の内訳は、ミスセンス変異 4 種、フレームシフト変異 1 種、スプライスサイト変異 1 種であり、1 種のミスセンス変異を除き、すべて新規変異であった。これらの変異は既知の遺伝子多型としては報告されておらず、健常者 124 人 (248 染色体) に同様の変異を認めなかった。また、ミスセンス変異で置換されるアミノ酸は、いずれも種を越えてよく保存されていた。既報と同じく、すべての変異が *CSF-1R* のチロシンキナーゼドメイン内に位置していた。

家族歴が明らかでないものが7症例中4例あった。平均発症年齢は43.9±7.5歳(37~55歳)で、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、錐体路徴候を全例に認めた。パーキンソニズム、てんかん、うつを呈する症例もあった。進行が速く、発症後5年前後で無動性無言に陥る症例が多かった。頭部MRIでは、両側性に前頭・頭頂葉優位、かつ脳室周囲の深部白質に目立つ白質病変を認め、内包や大脳脚にも異常信号を認めた。全例で病初期から信号変化を伴う高度の脳梁菲薄化を認めた。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。頭部CTでは、撮像された6症例中5例で前角周囲白質や頭頂葉皮質下白質に点状の微小石灰化を認めた。病理組織学的解析では、HDLS患者脳では白質がびまん性に障害されていたにもかかわらず、ミクログリアは偏在して集簇していた。

審査結果の要旨

神経軸索スフェロイド形成を伴う白質脳症(HDLS)は、若年者に認知症を引き起こす遺伝性疾患で、海外症例から原因遺伝子がcolony stimulating factor 1 receptor(CSF-1R)であると判明している。申請者は、共同研究者とともに国内でHDLS症例を収集し、その臨床像、画像所見、病理学的特徴を分析し患者CSF-1R遺伝子の解析と蛋白発現解析を実施した。

申請者は、7家系すべてに患者特異的なCSF-1Rのチロシンキナーゼドメイン内変異を同定し、内5種類が未報告の変異部位であることを見出している。これら変異型CSF-1R遺伝子は、*in vitro*で蛋白発現ができなかったか、もしくはリガンド依存性自己リン酸化能を欠損するものが全てであった。申請者は、頭部画像解析から患者に特徴的な点状の微小石灰化を発見するとともに、病理解析からは通常活性型ミクログリアとは異なる、患者脳に特徴的なミクログリアの形態を検出している。これらの知見等から総合的に、申請者はCSF-1R変異によるミクログリア異常が、HDLSの病態コアの形成に寄与していると考察している。

以上、本研究においてHDLSの責任遺伝子CSF-1Rの突然変異の特徴を分子遺伝学的に解明し、ミクログリア病変との関連性を明らかにした点に、学位論文としての価値を認める。