

要 旨

ミクログリアの異常は神経疾患の様々な病態に関与する。神経細胞のダメージや炎症反応に伴ってミクログリアが反応性に活性化することにより神経疾患の病態を修飾するという観点から多くの研究が進められてきた。一方最近になり、ミクログリア自体の機能異常が脳白質変性疾患の原因となることが明らかにされており、「一次性ミクログリア病」という新しい概念が注目されている。神経軸索スフェロイドを伴うびまん性白質脳症（HDLS: hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids）と Nasu-Hakola 病は、この概念に含まれる疾患である。我々は、HDLS をモデルにして、ミクログリアの異常が脳白質変性を誘導するメカニズム解明を進めており（図）、この観点からグリア細胞と神経疾患の関係を本セミナーで探ってみたい。

HDLS は 40～50 歳代に発症する脳白質を病変の主座とする若年性認知症である。初発症状としては認知機能低下、性格変化が多く、パーキンソニズム、錐体路徴候、てんかん発作などの症状が経過中にみられる。HDLS の臨床像には性差が存在する。発症年齢は女性が有意に若い。20 歳代の若年女性が HDLS を発症すると痙性や運動症状が中核症状となることが多い。そのため多発性硬化症との鑑別が問題となる。

HDLS の原因遺伝子は、ミクログリアに強く発現する *CSF-1R* である。遺伝子変異は *CSF1R* のチロシンキナーゼドメインに集中している。チロシンキナーゼドメインのミスセンス型 *CSF-1R* 変異体はリガンド依存性の *CSF1R* 介在シグナル伝達が障害されることを見出した。*CSF1R* シグナル阻害剤の投与によりミクログリアが激減するとの報告をあわせて考えると、*CSF1R* シグナル伝達障害がミクログリアの機能に影響を及ぼす可能性がある。また、我々は、フレームシフト変異を有する症例において、ナンセンス介在 mRNA 分解による *CSF1R* ハプロ不全が HDLS の原因となることを明らかにした。

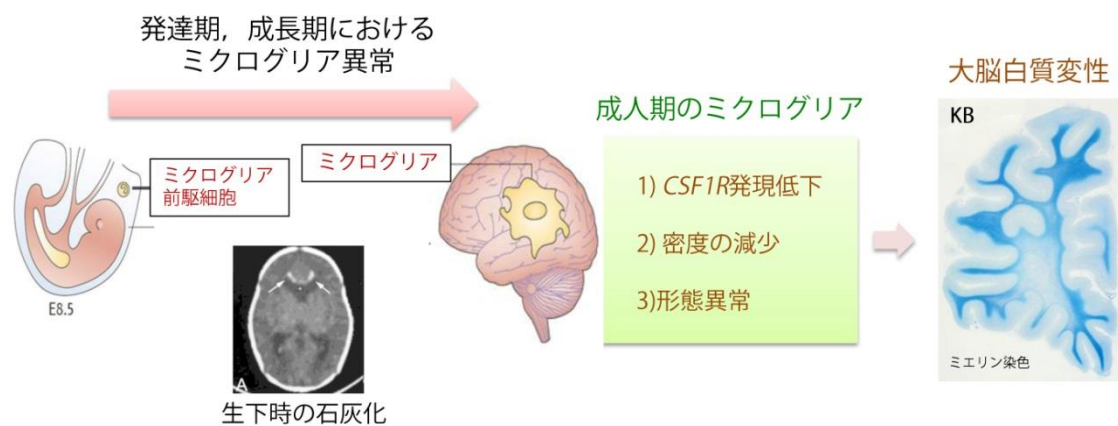
HDLS 患者剖検脳を観察するとミクログリアの異常が観察される。患者脳ミクログリアは対照脳と比較すると密度が低い。形態的には、ミクログリアの細胞質が小さく、細く捻れた突起を特徴としたミクログリアが患者脳では認められる。免疫電顕でミクログリアを解析すると、HDLS 患者脳では数多くの空胞化した粗面小胞体が観察される。タンパク解析では *CSF1R* の減少に加え、*CD11b* や *DAPI2* などのミクログリアマーカーの減少が HDLS 患者脳で認められた。

HDLS 患者脳には「stepping stone appearance」と呼ばれる特徴的な微小石灰化が変性した脳白質に高率に認められる。興味深いことに、この石灰化は HDLS 患者の出生直後の脳 CT でも検出されている。微小石灰化が生じる機序は十分には理解されていない。胎生期の脳の発達段階において一

過性にミクログリアが集簇する部位と、HDLS患者で認められる石灰化の部位が一致していることから、*CSF1R* 変異を伴うミクログリアと石灰化形成の間に何らかの関係があるのかもしれない。

このように *CSF1R* 変異を伴う HDLS 患者の脳内でミクログリアの異常を示唆する知見が蓄積している。しかしながら、生まれ持った *CSF1R* 異常が長年の年月をかけ、ミクログリアの異常を介して大脳白質変性を引き起こすメカニズムについては未だ不明な点が多い。最近、HDLS 患者に対して末梢血幹細胞移植が有効であった症例が報告された。ミクログリアを介した神経疾患への治療法として発展する可能性があり、今後の進展が期待される。

図



参考文献

Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda S, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia associated with *CSF1R* mutation. *European Journal of Neurology* 24: 37-45, 2017

Konno T, Broderick DF, Mezaki N, Isami A, Kaneda D, Tashiro Y, Tokutake T, Keegan M, Woodruff BK, Miura T, Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Diagnostic value of brain calcifications in adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. *American Journal of Neuroradiology* 38:77-83, 2017

Tada M, Konno T, Tada M, Tezuka T, Okazaki K, Arakawa M, Itoh K, Yamamoto T, Yokoo H, Yoshikura N, Ishihara K, Horie M, Takebayashi H, Toyoshima Y, Naito M, Onodera O, Nishizawa M, Takahashi H, Ikeuchi T, Kakita A. Characteristic microglial features in patients with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Annals of Neurology* 80:554-565, 2016

Konno T, Tada M, Tada M, Koyama A, Nozaki H, Harigaya Y, Nishimiya J, Matsunaga A, Yoshikura N, Ishihara K, Arakawa M, Isami A, Okazaki K, Yokoo H, Itoh K, Yoneda M, Kawamura M, Inuzuka T, Takahashi H, Nishizawa M, Onodera O, Kakita A, Ikeuchi T. Haploinsufficiency of *CSF-1R* and Clinicopathological Characterization in patients with HDLS. *Neurology* 82:139-148, 2014