

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09698

研究課題名（和文）成人期発症脳白質疾患の遺伝学的病態解明研究

研究課題名（英文）Research on genetic pathomechanism of adult-onset white matter disease

研究代表者

吉田 誠克（Yoshida, Tomokatsu）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・准教授

研究者番号：90457987

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：劣性遺伝が疑われる原因不明の成人発症白質脳症の家系において、エキソーム解析にて、基底膜の構成成分であるラミニンB1（LAMB1）遺伝子にホモ接合性のミスセンス変異を同定した。LAMB1遺伝子はラミニンの基底膜を構成する3量体構造の1サブユニットをコードする。これまで本遺伝子のフレームシフト変異が乳児および小児期発症の重篤な神経症状を呈する白質脳症において報告されてきたが、ミスセンス変異が成人期発症の白質脳症で認められた報告は世界初である。本症例では網膜血管異常と頭部MRIにおけるperiventricular rimが特徴的で、臨床的にLAMB1関連疾患を疑う手掛かりとなることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

次世代シーケンサー（エキソーム解析）による遺伝子解析を行い、基底膜の構成成分であるLAMB1遺伝子変異が成人発症白質脳症の原因である可能性を報告した。LAMB1関連疾患の幅広い臨床像が明らかになることで、これまで原因不明とされてきた成人発症白質脳症の診断に寄与することが期待される。LAMB1関連疾患の症例が蓄積されることで、病態解明と疾患特異的治療法の開発につながることを望まれる。

研究成果の概要（英文）：LAMB1 gene encodes laminin subunit beta 1, a constituent of the extracellular matrix glycoprotein of basement membranes. Mutations of LAMB1 gene have been reported in patients with congenital or infantile- to childhood-onset leukoencephalopathy and severe developmental retardation. We report the first adulthood-onset case with mild leukoencephalopathy and a novel homozygous LAMB1 gene missense mutation. Our findings expand the clinical spectrum of LAMB1-related disorder.

研究分野：神経内科学

キーワード：脳白質疾患 エキソーム解析 遺伝性疾患

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

成人期発症の脳白質疾患は脳小血管病を基盤とする虚血性白質疾患と、グリア・神経軸索などの変性を基盤とする白質変性症に分けられる。家族歴を有する成人期発症の白質疾患で原因遺伝子が特定されている疾患として遺伝性脳小血管病である Cerebral autosomal dominant/recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL/CARASIL)、ファブリー病や遺伝性白質変性症であるアレキサンダー病、軸索スフェロイドをもつ遺伝性びまん性白質脳症(HDLS)など挙げられるが、大多数は原因遺伝子が特定されておらず、病態も治療法も未解明である。

われわれは以下の基盤をもとに成人期発症脳白質疾患に対し新たな病態解明を行う着想に至った。

(1) 優性遺伝性脳白質疾患に対する遺伝子検査：われわれは全国からの依頼を受け、これまでアレキサンダー病および CADASIL が疑われる症例に対して約 400 例の遺伝子解析を行ってきた。

(2) アレキサンダー病の研究実績：アレキサンダー病は病理学的にアストロサイト細胞質内に glial fibrillary acidic protein (GFAP)を主成分とする凝集体を認める稀な難治性神経変性疾患であり、約 97%の症例で GFAP 遺伝子変異が認められる。申請者らは本疾患に対する臨床的新分類を提唱し、診断基準も作成した。さらに細胞モデルやショウジョウバエモデルを用いた GFAP 凝集体形成に着目した基礎実験も進めてきた。

(3) CADASIL の研究実績：CADASIL は NOTCH3 遺伝子を原因遺伝子とし、病理学的には電子顕微鏡で認める granular osmiophilic material (GOM)の血管平滑筋細胞基底膜周囲への沈着が特徴であり、再発性ラクナ梗塞を特徴とする。申請者らは本邦症例の解析から感度の高い新たな診断基準を作成した。また、治療研究や基礎研究にも取り組んできた。

### 2. 研究の目的

われわれはこれまで稀少な遺伝性白質変性症であるアレキサンダー病および遺伝性脳小血管病である CADASIL の遺伝子解析を約 400 例施行してきたが、約 70%は確定診断に至っていない。その中には家族性あるいは複数家系で共通の画像的・臨床的特徴を有し、新たな疾患単位もしくは原因遺伝子未同定の類縁疾患が推測される症例が含まれる。例えば、NOTCH3, CSF-1R, LMNB1 の各遺伝子変異が同定されなかった白質病変を伴う若年性進行性認知症の症例で、皮質直下に至る特徴的な白質病変を呈する独立した 2 家系が存在し、新規の白質脳症家系が示唆される。また、すでに臨床症候群として報告されているが、原因遺伝子は特定されていない疾患も含まれている。例えば、口蓋振戦と進行性の運動失調を呈し、画像検査にて特徴的な延髄の異常信号を呈する progressive ataxia with palatal tremor(PAPT)、橋に強い白質病変を呈する遺伝性脳症血管病と考えられる pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy (PADMAL)の症例が蓄積されている。

われわれはこれらの症例検体に対し、小血管およびグリア関連遺伝子に注目してエキソーム解析により原因候補遺伝子を同定し、細胞あるいは動物モデルを用いて病態解明を行い、成人期発症の脳白質疾患の治療法開発に応用することを目的とした。

### 3. 研究の方法

GFAP 遺伝子および NOTCH3 遺伝子検査の目的で依頼された約 400 検体のうち、1)両検査とも陰性の症例で、家族内発症例あるいは孤発例で家系内の複数の検体が得られている、あるいは 2)画像検査にて共通する所見が認められる複数の孤発症例、の条件を満たす成人

発症脳白質疾患を選出する。また、すでに臨床症候群として報告されているが原因遺伝子未解明の progressive ataxia with palatal tremor (PAPT)および PADMAL が蓄積されており、これらも対象とする。以上の症例に対して、原因候補遺伝子を同定すべく次世代シーケンサーを用いて、特に小血管およびグリア関連遺伝子に注目してエキソーム解析を行った..

#### 4. 研究成果

1) ラミニン関連遺伝子に病原性が想定されるホモ接合体変異を同定した。両親はヘテロ接合体変異を保有していたが、神経学的異常所見を認めないことを確認した。本遺伝子変異により皮質形成異常を伴う小児期発症脳白質脳症が報告されているが、成人発症の報告はなく新たな臨床概念を確立した。

2) 頭部MRIにて小血管および白質病変を前側頭極に認める常染色体優性遺伝形式が想定される A 家系(発症者 3 名、未発症者 2 名)と類似の画像所見を認める 60 歳未満発症の家族歴を有する別家系 24 検体。A 家系の発端者のみが保有する変異を抽出し、in-house data、Effect impact low、MAF>0.01 にて候補遺伝子を 81 個に絞り込んだ。

2) progressive ataxia with palatal tremor (PAPT)の臨床表現型を示す 6 例。in-house data、Effect impact low を用いてそれぞれ 372-428 個に候補遺伝子を絞り込んだ。続いて両側下オリブ核肥大をきたす疾患にて報告されている遺伝子および遺伝性脊髄小脳変性症の通常変異、ミトコンドリア関連遺伝子、グリア関連遺伝子に対して候補遺伝子アプローチを行った。データを更新して絞り込みを継続する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 吉田誠克	4. 巻 31
2. 論文標題 アレキサンダー病の臨床と病態	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Dementia Japan	6. 最初と最後の頁 10-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yasuda R, Yoshida T, Mizuta I, Watanabe M, Nakano M, Sato R, Tokuda Y, Omi N, Sakai N, Nakagawa M, Tashiro K, Mizuno T.	4. 巻 6
2. 論文標題 1. Adult-onset leukoencephalopathy with homozygous LAMB1 missense mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology Genetics	6. 最初と最後の頁 e442
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi:10.1212/NXG.0000000000000442	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Mizuno T.
2. 発表標題 Genetic causes of cerebral small vessel disease.
3. 学会等名 16th Asian Oceanian Congress of Neurology. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mizuno T.
2. 発表標題 Potential Mechanisms of stroke in CADASIL.
3. 学会等名 The 9th International Conference of The International Society of Vascular Behavioural and Cognitive Disorders. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安田 怜, 吉田 誠克, 中野 正和, 佐藤 隆一, 足立 博子, 徳田 雄市, 水田 依久子, 齋藤 光象, 松浦 潤, 中川 正法, 田代 啓, 水野 敏樹.
2. 発表標題 晩期発症型アレキサンダー病の発症年齢に関連する遺伝的変異の検討.
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田 誠克, 水田 依久子, 安田 怜, 松浦 潤, 齋藤 光象, 中川 正法, 水野 敏樹.
2. 発表標題 成人期発症アレキサンダー病の脳病変の特徴.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会.
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	水野 敏樹  (Mizuno Toshiki)  (30264782)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授   (24303)	
研究 分担者	水田 依久子  (Mizuta Ikuko)  (80397760)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教   (24303)	