

報道機関 各位

平成25年12月16日  
新 潟 大 学

**【研究成果】**  
**若年性認知症（白質型）の病態の一端を解明**  
**～ミクログリアの機能異常に着目～**

**【成果のポイント】**

- 若年性認知症（白質型）を呈する疾患：HDLSがCSF-1Rのハプロ不全により生じることを発見。
- HDLSの病態にミクログリアの異常が関与していることを発見。
- びまん性白質脳症（HDLS）の治療法の開発に寄与できる。

**研究成果の概要**

新潟大学脳研究所の池内 健 教授のグループは、若年性認知症を呈する疾患：スフェロイド形成を伴うびまん性白質脳症（HDLS）の病態にミクログリアの異常が関与していることを見出しました。同グループは国内の医療研究機関との共同研究において、HDLSの患者に colony stimulating factor-1 receptor (CSF-1R) 遺伝子に発症の原因となる変異を同定し、HDLSの発症に CSF-1R のハプロ不全が関与していることを明らかにしました。中枢神経においては CSF-1R は、ミクログリアに強く発現していることから、HDLS患者の死後脳組織を調べたところ、脳内でミクログリアの形態や分布の異常が観察されました。ミクログリアの機能異常が発症に本質的に関与する疾患は一次性ミクログリア病と呼ばれ、神経疾患の新たな疾患概念として注目されることとなります。

**背景**

若年性認知症は65歳未満で発症する認知症の総称で、その原因には様々な疾患が含まれます。若年性認知症の一病型で大脳白質を病変の主座とする疾患にHDLSがあります。HDLSを診断するには病理組織的な検索が従来まで必要であったため、その診断は困難でしたが、2012年にHDLSの原因遺伝子がCSF-1Rであることが明らかにされて以来、遺伝子解析により診断が可能となっています。

**研究内容**

新潟大学脳研究所の今野卓哉大学院生、他田正義助教、他田真理助教、西澤正豊教授、池内教授らの研究グループは、新規フレームシフト型変異を有するHDLS患者脳のメッセンジャーRNA (mRNA) およびタンパクの解析を行い、CSF-1Rのハプロ不全がHDLSの発症に関与していることを明らかにしました。更に、HDLS患者の詳細な脳画像解析を行い、MRIでは大脳白質と脳梁に特徴的な信号異常と萎縮を認めることを示し、更に脳CTでは微細な石灰化が本症の特徴であることを見出しました。CSF-1Rは中枢神経ではミクログリアに強く発現していることから、HDLS患者の脳病理組織5例を検討し、Iba1染色陽性ミクログリアの分布が大脳白質内で偏在して集簇していること、ミクログリアの形態異常が生じること、ミクログリアのCSF-1Rの染色性が低下していることを初めて明らかにしました。

これらの所見から、HDLSはCSF-1Rのハプロ不全によるミクログリアの機能異常が病態に深く関与していることが推測されます。

今後の展望

HDLS は日本人に比較的多いタイプの若年性認知症の一病型です。今後、多施設共同研究を通してより多くの症例の集積を行い、HDLS の診断基準の確立を目指します。また、ミクログリアの機能異常により HDLS が生じる病態を解明し、治療法の開発が大いに期待されます。

【共同研究機関】

昭和大学 医学部 内科学 神経内科部門、福井大学 医学部 内科学(2)、岐阜大学 大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野、群馬大学 大学院医学系研究科 病態病理学、京都府立医科大学 大学院医学研究科 分子病態病理学、前橋赤十字病院 神経内科、行徳総合病院 神経内科

図1. HDLS 患者で見出された CSF-1R 遺伝子変異

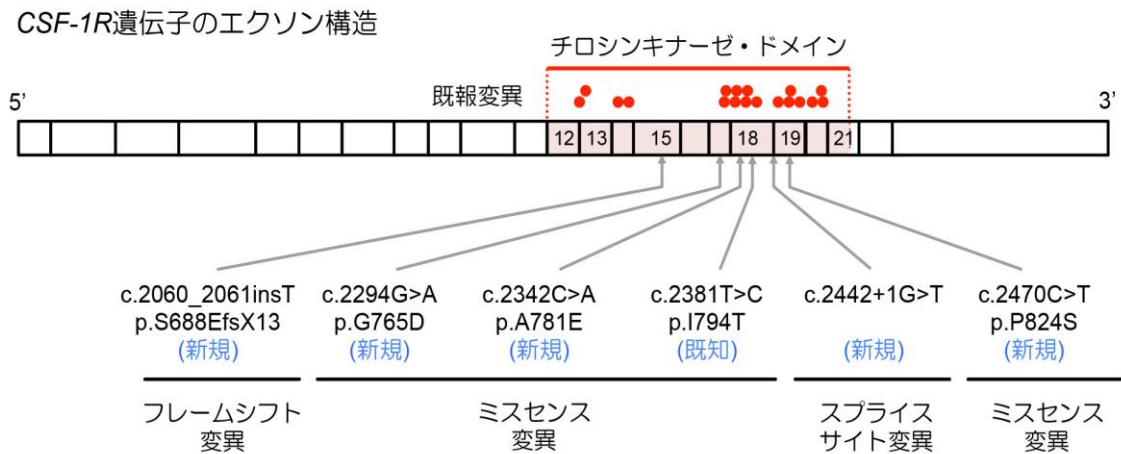


図2. CSF-1R 遺伝子変異による HDLS 発症機序

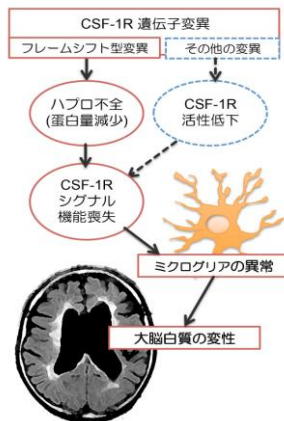


図3. HDLS 患者の脳 MRI/CT 画像

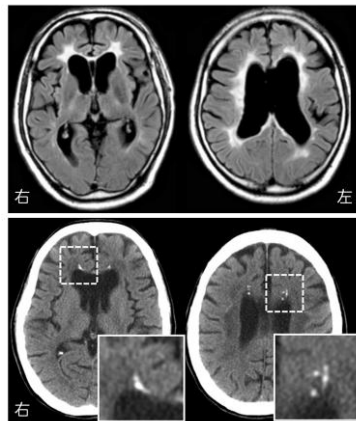
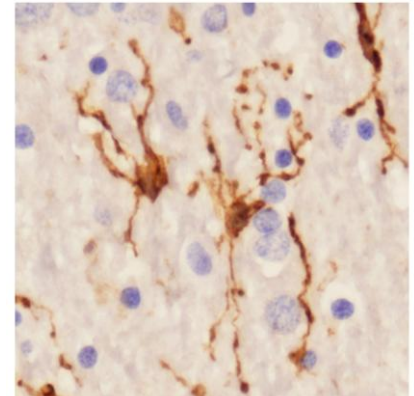


図4. HDLS 患者死後脳で認められたミクログリアの形態異常



【学術雑誌への掲載】

本成果は、脳神経科学分野の国際的な学術雑誌「Neurology」のオンライン版に掲載されます。

原著名：Haploinsufficiency of *CSF-1R* and Clinicopathological Characterization in patients with HDLS. *Neurology* (in press)

和訳名：CSF-1R のハプロ不全と HDLS 患者の臨床病理学的解析

掲載日時：平成 25 年 12 月 14 日 午前9時  
(日本時間) オンライン版に掲載

本件に関する問合せ先  
新潟大学脳研究所・遺伝子機能解析学分野・教授  
池内 健(いけうち たけし)  
メール：ikeuchi@bri.niigata-u.ac.jp

## 【用語の説明】

注1) 大脳白質：神経細胞同士を連絡する神経線維（軸索と呼ばれます）と、それを取り囲む髄鞘から構成される脳の部分をさします。神経細胞の情報伝達に重要な役割を果たしています。

注2) ミクログリア：脳内の免疫細胞として脳内の不要なものを貪食して取り除く作用を有する。ミクログリアは突起を多数伸ばして、神経細胞の軸索やシナプスに接触し、異常がないかどうかを監視し、神経細胞の修復に重要な働きを担っている。

注3) CSF-1R：サイトカインであるCSF-1（マクロファージ・コロニー刺激因子とも呼ばれる）の受容体。CSF-1は、マクロファージやミクログリアの分化や機能を調節する因子であり、CSF-1Rに結合と細胞内のシグナル伝達が活性化される。

注4) ハプロ不全：通常、ヒトの常染色体には2個同じ遺伝子があるため、一方の遺伝子に変異が生じても通常はもう一方の遺伝子によって機能が補われることが多い。しかしハプロ不全を有する患者では、つくられるタンパクの量が不足し、一つの遺伝子の働きだけでは不十分となり病気が出現する。

---