

遺伝性白質変性症の病態

小林, 卓郎
九州大学医学部脳神経病研究施設内科部門 : 教授

<https://doi.org/10.15017/7324371>

出版情報 : 福岡医学雑誌. 86 (8), pp.330-333, 1995-08-25. Fukuoka Medical Association
バージョン :
権利関係 :



遺 伝 性 白 質 変 性 症 の 病 態

九州大学医学部脳神経病研究施設内科部門教授

小 林 卓 郎

Pathogenetic Mechanism of Genetic Leukodystrophies

Takuro KOBAYASHI

Department of Neurology, Neurological Institute, Faculty of Medicine
Kyushu University 60, Fukuoka 812-82

1. は じ め に

中枢および末梢神経系には神経細胞の軸索を取り巻く髄鞘 (myelin) という構造物が特徴的であるが、これはそれぞれオリゴデンドログリアおよびシュワン細胞の細胞膜が変化したもので、層状の構造をなしている。その主な働きは神経細胞により発せられたインパルスの跳躍伝導を司るものである。神経内科領域ではさまざまな疾患によりこの髄鞘が破壊される。それらの代表は多発性硬化症やギラン・バレー症候群であるが、ここでは遺伝的な原因によりこの髄鞘が傷害される疾患を概説する。

髄鞘はその構造が非常に特徴的であると同時にそれを作っている物質は通常の細胞膜と大きく異なり、脂質が70%を占める。その脂質も galactosylceramide (Galcer, cerebroside) や sulfatide といういわゆるスフィンゴ脂質である。さらに蛋白質も中枢神経では proteolipid protein (PLP), 末梢神経では P0 などの特異的な蛋白質よりなる。遺伝性白質変性症は遺伝子異常によって髄鞘の破壊を生ずる疾患をいうが、その分類として表1のようにしてみた。これらの中で分類(1)の病態機序は比較的容易に理解される。一方、分類(2)(3)では病態機序は現在のところ多くは不明である。

2. 原因遺伝子のクローニング

白質変性症を引き起こす原因遺伝子の産物がもともと解っていた疾患は MLD, GLD, β -mannosidosis であるが、MLD ではその遺伝子のクローニングが数年前に成功し、GLD のそれは昨年ようやく発表された。すでに多くの患者でそれらの遺伝子変異が報告されている。Pelizaeus-Merzbacher 病はその遺伝形式が伴性劣性遺伝であること、その遺伝子座位が PLP に近いこと、および脱髄疾患のマウスモデルである jimpy が PLP の遺伝子異常であり、かつそのモデルも伴性劣性遺伝であることより、Pelizaeus-Merzba-

表 1 遺伝性白質変性症の分類

1. ミエリン構造物あるいはその代謝異常による疾患	
Metachromatic leukodystrophy	arylsulfatase A 欠損
Globoid cell leukodystrophy	galactosylceramidase I 欠損
Pelizaeus-Merzbacher 病	proteolipid protein 異常
2. 遺伝子異常と白質変性の関連が不明な疾患	
Adrenoleukodystrophy	80 kDa 膜蛋白異常
Canavan 病	aspartoacylase 欠損
β -mannosidosis	β -mannosidase 欠損
3. 遺伝子異常が明らかでない疾患	
Alexander 病	
Nasu 病	
その他の白質変性症	

cher 病も PLP 遺伝子異常であることが判明した。

一方、Canavan 病では 1988 年 Matalon ら⁶⁾ が患者尿中や血漿中に N-acetylaspartic acid が大量に存在することを見だし、その物質を加水分解する aspartoacylase 活性が培養線維芽細胞で欠損していることを報告した。その後脳内の N-acetylaspartate の蓄積も MRS を用いて証明された。さらに 1993 年にはヒト aspartoacylase の cDNA クローニングが成功し、Canavan 病における遺伝子変異も種々解明された。adrenoleukodystrophy (ALD) に関しては従来より組織中、体液中の極長鎖脂肪酸の蓄積があることよりペルオキシゾーム脂肪酸 β -oxidation の障害であることが推定されていたが、1993 年になり、Mosser ら⁹⁾ がポジショナルクローニングの技法を使って、原因遺伝子を単離した。さらに最近になり種々の遺伝子変異が報告されるようになった。 β -mannosidase の cDNA クローニングも今年になって成功している。おそらく近い将来患者において遺伝子変異が明かにされるであろう。

3. 成人型遺伝性白質変性症の臨床

遺伝性白質変性症の大部分は乳児型である。しかしまれには成人型も散見され、ここでは紙面の都合で成人型のための記載に止める。その臨床は疾患により多少異なるが、よく観察すると中枢あるいは末梢神経の脱髄に起因する症状を表す。成人型 MLD は古くからその臨床像は器質的精神症状が主で、痴呆、幻覚、妄想、性格変化などがある。乳児型と異なり錐体路障害は前面に出ないことが多い。同様に末梢神経障害も臨床的にはまれである。GLD の成人型は欧米では少数の症例報告がみられるが、本邦では報告がなかった。1992 年になり、特徴的な臨床症状と MRI 所見より合計 4 例が発見された²⁾。いずれも痴呆などの精神症状はほとんどなく、痙性麻痺などの錐体路症候が主体となり、一部末梢神経障害が加わる臨床が特徴的である。さらに末梢神経伝導速度の遅延や、錐体路に一致して脱髄がみられる MRI 所見などが特徴的である。ALD の成人型は通常 adrenomyeloneuropathy (AMN) と呼ばれ、若年に痙性麻痺で発症することが多い。しかし、AMN の臨床症状も多岐にわたり初老期に精神症状で発症する患者や、小脳失調症が主な例もある。CT や MRI において病変が比較的脳の一部に限局することがあるため多発性硬化症や脳腫瘍と誤診されることもある。

4. 遺伝子変異と臨床

GLD の遺伝子変異はまだ数例しか報告がなく、遺伝子変異と臨床徴候との相関は明かでない。また、ALD においてもかなりの遺伝子変異が報告されたが、ALD と AMN を明らかにする一定の変異はない。一方、MLD においては遺伝子変異と臨床とがある程度相関することが判った⁷⁾。すなわち、エキソン 8 の C から T への変異は 426 番目のプロリンからロイシンへの変換を引き起こし、そのため酵素活性の低下をきたすが、他の変異と比べてやや活性が保存される。この A 変異をホモでもつ患者はほとんどが成人型で、ヘテロでもつ患者は若年型、まったくこの変異を持たず別の I 変異 (3 種類同定されており、これらの変異では酵素活性がまったく認められない) のホモでは乳児型であるとしている。

5. 病 態

遺伝性白質変性症の原因は遺伝子変異によるものであり、上述のようにさまざまな報告がされているが、直接遺伝子変異によりその産物である蛋白質の変化で脱髄が説明できるのは髄鞘構造蛋白である PLP の遺伝子変異により引き起こされる Pelizaeus-Merzbacher 病のみである。MLD および GLD ではそれぞれリソゾーム酵素である arylsulfatase A と galactosylceramidase I の欠損による。これらの酵素はミエリンにほぼ局在するスフィンゴ脂質の sulfatide および Galcer の加水分解を触媒する。MLD では酵素欠損のため基質である sulfatide が脳白質や末梢神経に蓄積する。しかし蓄積した sulfatide そのものがどのような機序により脱髄をきたすかは不明である。一方、GLD では患者剖検脳を調べても Galcer は蓄積していない。むしろ Galcer より脂肪酸が外れたサイコシン (galactosylsphingosine) という物質が蓄積していることが判明した³⁾。これは Galcer の分解には galactosylceramidase I, II の 2 種類の酵素が関与し、サイコシンの分解には I のみが関与していることによると考えられる (図 1)。サイコシンの蓄積は

微量ではあるが強力な毒性を有するために髄鞘を形成するシュワン細胞やオリゴデンドロサイトが死滅すると考えられている。そのため髄鞘の維持ができなくなり脱髄をひきおこすのであろう。実際、病初期では髄鞘が正常に形成され、サイコシンの蓄積に伴って脱髄が進行することが判っている。このような病態機序はMLDでも推定されており、本来の基質である sulfatide より脂肪酸がはずれた lysosulfatide が強い病巣のある大脳白質や末梢神経に蓄積している。この物質はサイコシンと同様細胞毒性があり、その蓄積の程度は乳児型と若年型に差がみられ、後者の方が少ない。このことは発症年齢と病態が相関していることを示すものである。さらにはその他の sphingolipidosis においても同様に細胞毒性が強い lysos-phingolipid の蓄積があり、病態に深く関与していることが想像されている。

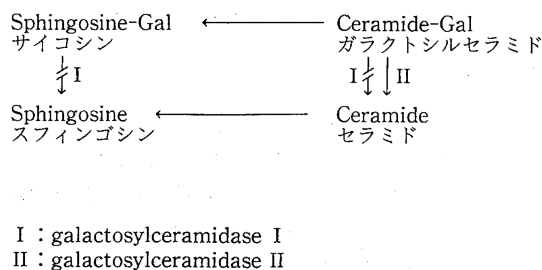


図1 GLDにおけるフィンゴ糖脂質代謝

ALDでは従来より組織あるいは体液中の極長鎖脂肪酸が蓄積していることよりペルオキシゾーム β -oxidation の障害が想像されていた。実際、数人の研究者はその反応の第一段階である fatty acyl CoA ligase の酵素欠損を証明している。しかしながら、1993年にクローニングされた遺伝子はその酵素とは直接関係がなく、ATP 結合蛋白質の一種であることが判明した。その後の蛋白レベルの研究により、本遺伝子の局在はペルオキシゾーム膜で、おそらく β -oxidation に関与する蛋白質あるいはその他の物質の輸送に重要な役割をになっていると考えられている⁴⁾。この ALD 遺伝子変異により少なくともペルオキシゾーム β -oxidation の障害が引き起こされているという証明は次のようにされた。すなわち ALD 患者線維芽細胞に正常 ALDcDNA を transfection すると極長鎖脂肪酸は正常化し、C 24:0 β -oxidation も正常化したことによる⁸⁾。それではどうして本遺伝子の変異により引き起こされた β -oxidation の障害が脱髄を引き起こすのかは in vitro の系では不可能で、今後本遺伝子をノックアウトしたマウスの作成が重要な鍵を握るのではないかと考えられる。

ALD 患者ではさまざまな遺伝子変異が報告されてきているが、その場所は一定していない。しかし、患者の培養線維芽細胞では本蛋白はほとんどの症例で検出されない。このことは ALD における臨床的多様性とよく相関する。すなわち ALD 遺伝子変異のいかんに関わらずその蛋白が生成されず、おそらくそれに二次的におこるとされる免疫反応などが臨床症状を作り出している可能性がある。

6. 治療の試み

ここで取り上げた白質変性症は遺伝性疾患であるため、基本的にその本態を補正する方法は現時点ではない。しかし、最近の分子遺伝学の進歩により、種々の可能性がでてきた。蛋白質(酵素)補充に関しては、リソゾーム病の代表である Gaucher 病で著明な効果を示している。しかし、Gaucher 病と異なり、白質変性症の病変主座は神経系であるため、血液脳関門が大きい障害となっている。また、galactosylceramidase I および ALD 蛋白はそれら蛋白質の性質がまだ十分調べられておらず、今後の問題である。唯一成功している方法は骨髓移植である。MLD の遺伝子治療に関しては、すでに数例の報告があるが、酵素活性の上昇や MRI における病変の改善などが認められているが、臨床的な効果は少ないようである。また、GLD ではまだその報告を聞かない。しかし、GLD のマウスモデルである twitcher では骨髓移植により延命効果、サイコシンの蓄積減少、電顕で髄鞘の再生所見などがみられており、将来効果が期待される。ALD

に関しても数例の実施報告があるが、一部には劇的な有効性が記載されている¹⁾。その症例はほとんど未発症の例であるが、移植により生化学的データはもちろん臨床症状も改善している。この効果が長期に続くのかどうか今後の問題である。

遺伝子治療そのものはヒトでそのまま行うほど研究は進歩していないが、種々のベクターを用いて培養細胞に正常遺伝子をトランスフェクションする方法が試みられている。髄鞘形成細胞であるオリゴデンドロサイトは通常では分裂しないためベクターとしてレトロウイルスが直接使えず、神経系に親和性がありかつ安全なウイルスベクターの開発が望まれる。さらに遺伝子治療の研究には直接ヒトを対象にした実験は困難であるため、モデル動物が必要になってくる。GLDは前述のごとく twitcher がいるが、MLD および ALD はいない。そのためにはノックアウトマウスの作成が待たれる。

その他遺伝子を直接変えることなく代謝障害を改善する方法も考えられている。例えば、ALD において蓄積している長鎖脂肪酸は不飽和脂肪酸であるエルカ酸 (22:1) (いわゆる Lorenzo の油) 投与で減少することが *in vitro* および *in vivo* で証明されているため、多くの患者に投与されてきたが、最近の報告によるとどうもあまり効果が期待されないようである。さらに、ALD においては病理学的にリンパ球の浸潤があり、その病態に免疫機序の関与が推定され、免疫抑制剤の投与や γ -globulin の投与がなされているが、これも効果は一定しない。MLD あるいは GLD においては、蓄積しているリゾ型スフィンゴ脂質の毒性により脱髄がおこることを考えると、その生成経路や作用機序を深く研究し、その代謝を阻害することにより毒性の軽減、さらには臨床症状の改善が期待される可能性もある。

文 献

- 1) Aubourg P, Blanche S, Lambague I, Rocchiccioli F, Kalifa G, Naud-Saudreau C, Rolland M-O, Debre M, Chaussain J-L, Griscelli C, Fischer A and Bourgnères P-F: Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. *New Engl J Med* 322: 1860-1866, 1990
- 2) 稲富雄一郎, 友田宏幸, 伊藤陽一, 藤井直樹, 小林卓郎, 大西晃生: Krabbe 病の成人例, 本邦初報告. *臨床神経* 33: 1188-1194, 1993
- 3) Kobayashi T, Goto I, Yamanaka T, Suzuki Y, Nakano T and Suzuki K: Infantile and fetal globoid cell leukodystrophy: analysis of galactosylceramide and galactosylsphingosine. *Ann Neurol* 24: 517-522, 1988
- 4) Kobayashi T, Yamada T, Yasutake T, Shinnoh N, Goto I and Iwaki T: Adrenoleukodystrophy gene encodes an 80 kDa membrane protein. *Biochem Biophys Res Commun* 201: 1029-1034, 1994
- 5) Matalon R, Michals K, Sebesta D, Deanching M, Gashkoff P and Casanova J: Aspartoacylase deficiency and N-acetylaspartic aciduria in patients with Canavan disease. *Am J Med Genet* 29: 463-471, 1988
- 6) Mosser J, Douar A-M, Sarde C-O, Kioschis P, Feil R, Moser H, Poustka A-M, Mandel J-L and Aubourg P: Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* 361: 726-730, 1993
- 7) Polten A, Fluharty AL, Fluharty CB, Kappler J, von Figura K and Gieselmann V: Molecular basis of different forms of metachromatic leukodystrophy. *New Engl J Med* 324: 18-22, 1991
- 8) Shinnoh N, Yamada T, Yoshimura T, Furuya H, Yoshida Y, Suzuki Y, Shimozaawa N, Orii T and Kobayashi T: Adrenoleukodystrophy: The restoration of peroxisomal β -oxidation by transfection of normal cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* 210: 830-836, 1995