

<シンポジウム (3)—14—3>小血管病の謎に迫る：CARASIL 病態研究の最前線

CARASIL 新規変異例の病態と画像所見

柴田 護

(臨床神経 2012;52:1363-1364)

Key words : cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL),
小血管病, HTRA1, MRスペクトロスコピー, ラクナ梗塞

症例は44歳女性、主訴は上下肢筋力低下。20歳代の頃より腰痛をみとめ、38歳時に突然左上下肢の違和感・足の痛みと動かしにくさを自覚し、近医整形外科で頸椎症性脊髄症と診断された。その際に施行された頭部MRIで深部白質にびまん性のT₂高信号領域がみとめられ、精査目的で当科に転院。転院後、脱髄性疾患・血管炎・白質ジストロフィーに関して精査をおこなったが、確定診断にはいたらなかった。歩行困難は徐々に進行し、42歳になると車椅子生活となり、43歳時の2008年1月頃より発語量減少や計算ができなくなるなどの症状が出るようになり、無気力も顕著になった。2009年4月6日に再度精査目的で当科に入院した。神経学的所見では、認知症(MMSE 18点)・筋力低下・痙縮・腱反射亢進・痙性歩行がみとめられた。言語理解では文レベルで不安定。発話面では喚語困難はめだたないが、語想起困難あり。書字面では時に保続をみとめる他は問題なかったが、計算能力低下がみとめられた。頭部MRIではT₂WIおよびFLAIRにおいてびまん性の白質病変をみとめ、頸椎および腰椎レベルのMRIでは、頸椎症および腰椎症がそれぞれ確認された。なお、頭部MRAでは頭蓋内主幹動脈レベルに明らかな異常をみとめなかったが、脳血流SPECTでは右高位前頭葉に軽度血流低下、両側前頭葉傍正中部に血流低下が確認されている。なお、家族歴に関しては父と母方祖母がいとこの関係であり、8歳年上の兄が39歳時からものわすれや仕事のミスを犯すようになり、他院の頭部MRI上びまん性白質病変を指摘されている。なお、長兄には禿頭をみとめていない。以上より、本疾患は常染色体劣性の形式をとる遺伝性疾患である可能性が示唆された。さらに、禿頭はないもの的高血圧などのリスクファクターを欠くにもかかわらずびまんの白質病変を呈すことや、著明な脊椎症の存在からCARASIL (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)がうたがわれた¹⁾。文書による同意をえたうえで遺伝子診断を施行し、HTRA1遺伝子にc.G821A変異のホモ接合体が確認された²⁾。同様の症候を呈している長兄にも同じ変異がみとめられ、無症状の次兄にはヘテロで同遺伝子変異が確認された。この変異は新規変異であり、アミノ酸レベルではp.R274Q変異となるが、このアルギニン残基(R)は種をこえて保存されていた。また、同アミノ酸はHTRA1のセリン

プロテアーゼドメインに存在していたため、酵素活性に影響を与えるものと推察された。HTRA1の生理的作用の1つとして、TGFβファミリーの転写活性を負にコントロールする機能が知られている。そこで同変異をふくむ変異型と野生型のHTRA1を株化細胞に発現させてTGFβ転写活性に対する作用をルシフェラーゼ・アッセイで評価した。その結果、p.R274Q変異は野生型と人工的なloss-of-function mutantであるp.S328Aとの中間のTGFβ転写調節活性を呈していた。禿頭の有無とTGFβ転写調節活性との相関については、禿頭を欠き遺伝子解析がおこなわれている既報告例p.A252Tでは完全にTGFβ転写調節活性を失っていた。したがって、われわれの症例をふくめ、禿頭の出現にはTGFβ転写調節活性は関係なく、HTRA1のTGFβ転写調節機能以外の作用が関与している可能性が考えられた。また、われわれの症例では、経時的に大脳白質のMRスペクトロスコピー(MRS)を施行する機会がえられた。脱髄を示すCho/Cr比の上昇は2009年5月の検査でみとめられたが、2010年6月と2011年10月の検査では正常であった。また、軸索の生存性を示すNAA(N-acetyl-aspartate)/Cr比はそれらの3回の検査でいずれも正常範囲内であったが、徐々に低下する傾向を示した。このことから、CARASILの白質病変は病初期に脱髄がみられるものの、軸索変性は緩徐に進行し、かなり病期が進んだ時点でも重度にいたらないことが示唆された³⁾。これは、治療を考える上で重要な点であり、軸索変性が緩徐進行性であることはtherapeutic windowが長い期間開かれていることを示している。さらに、経時的に脳MRI所見を観察すると、びまん性白質病変の拡大は進行するものの、症状の有無にかかわらずラクナ梗塞の発生頻度は比較的低いことも本症例の特徴であった。

謝辞：遺伝子診断および生化学的アッセイをおこなっていただいた新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター/神経内科の小野寺理先生と西澤正豊先生を始めとしたスタッフの先生方と慶應義塾大学医学部神経内科の西本祥仁先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Hara K, Shiga A, Fukutake T, et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *The New England journal of medicine* 2009;360:1729-1739.
- 2) Nishimoto Y, Shibata M, Nihonmatsu M, et al. A novel mutation in the HTRA1 gene causes CARASIL without alopecia. *Neurology* 2011;76:1353-1355.
- 3) Nishimoto Y, Shibata M, Onodera O, Suzuki N. Neurological picture. Neuroaxonal integrity evaluated by MR spectroscopy in a case of CARASIL. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2011;82:860-861.

Abstract

Clinical manifestations and neuroradiological findings of CARASIL with a novel mutation

Mamoru Shibata

Department of Neurology, School of Medicine, Keio University

A 44-year-old female was referred to our department for the evaluation of diffuse leukoencephalopathy. She had exhibited lumbago and gait disturbance due to lumbar spondylosis in the third decade of her life. She had become bed-ridden at 42 of age. Besides, she had developed with cognitive decline and decreased speech in her early forties. Consanguinity was recognized in her family pedigree, such that her father and her maternal grandmother were cousins. One of her elder brothers was found to have developed similar neurological abnormalities. She had never been hypertensive. Blood and cerebrospinal fluid examinations were negative. Cranial MRI revealed extensive white matter lesions, but there were no abnormal findings in her MRA. Locally decreased cerebral blood flow was revealed by cranial SPECT. Despite the lack of alopecia, we considered the diagnosis of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL). Her DNA analysis disclosed a novel mutation (c.G821A, p.R274Q) with homozygosity, also identified in the affected elder brother. The *in vitro* assay for TGF β repressor activity of HTRA1 implied that the appearance of CARASIL-associated alopecia was independent of TGF β repressor activity. Longitudinally performed MR spectroscopy showed that her leukoencephalopathy was characterized by early demyelination and intact axonal integrity.

(Clin Neurol 2012;52:1363-1364)

Key words: cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL), small-vessel disease, HTRA1, MR spectroscopy, lacunar infarct
