

## CBS と関連する遺伝子変異

土井 宏<sup>1)</sup> 田中 章景<sup>1)</sup>

要旨：CBSの病理学的診断は多彩であり、遺伝学的背景も多彩である。病理学的には前頭側頭葉変性症(FTLD)である頻度をもっとも高く、他に Alzheimer 病、Creutzfeldt-Jakob 病、Parkinson 病/Lewy 小体型認知症などが挙げられる。FTLDの原因として頻度の高い *MAPT*, *GRN*, *C9orf72* 変異や *TARDBP*, *FUS*, *LRKK2*, *CSF1R* 変異例では臨床的に CBS を呈する可能性があることが欧米を中心に知られている。しかし日本人の CBS 発症に関与する遺伝子については、単一遺伝子異常、疾患感受性遺伝子ともにまったくわかっておらず、今後多施設間で症例を集積、解析していく必要がある。

(臨床神経 2013;53:1026-1028)

Key words：大脳皮質基底核症候群、大脳皮質基底核変性症、遺伝学

## はじめに

大脳皮質基底核症候群 (Corticobasal syndrome; CBS) (Fig. 1) の病理学的背景については饗場の総説<sup>1)</sup>に詳しくまとめられており、それによれば前頭側頭葉変性症 (Frontotemporal lobar degeneration; FTLD) がもっとも多く、その内訳は封入体の構成要素別に FTLD-tau 68.3% (大脳皮質基底核変性症 (Corticobasal degeneration; CBD) 46.7%, 進行性核上性麻痺 (Progressive supranuclear palsy; PSP) 16.1%, Pick 病 3.9%,

他 1.7%), FTLD-TDP 6.7%, FTLD-ni (no inclusions) 2.2%) となっている。その他 Alzheimer 病 (AD) 16.7%, Parkinson 病/Lewy 小体型認知症 (PD/DLB) 1.1%, Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) 2.2%, FTLD + AD 2.8% と様々な背景を有している。CBS の病理学的背景が多彩であることは、遺伝学的背景も多彩であることも意味しているが、CBS または主たる原疾患である CBD を一疾患群として多数例で遺伝子異常をしらべた疫学的データやゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study; GWAS) の報告はない。そのため現状では CBS の原因となる個々の疾患において、単一遺伝子病

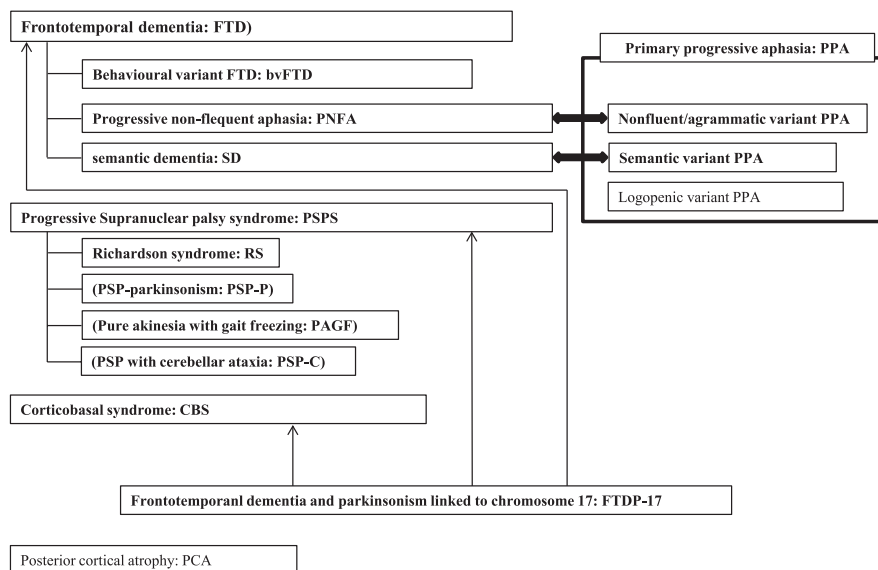


Fig. 1 Clinical syndromes associated with focal brain atrophy.

Clinical syndromes related to frontotemporal lobar degeneration pathology are written in bold letter.

<sup>1)</sup> 横浜市立大学学術院医学群神経内科学・脳卒中医学 [〒 236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9] (受付日：2013 年 5 月 29 日)

の原因となりうる遺伝子変異, および発症との関連が示唆される遺伝子多型についての断片的な情報が得られているにとどまる。

### FTLD-tau をきたす遺伝子異常

FTLD-tau は病理学的に神経細胞, グリア細胞内に tau 蓄積がみとめられる疾患群で CBS の主原因である CBD, PSP がふくまれる<sup>2)</sup>。FTDP-17 (Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17) の原因として 1998 年に *MAPT* (tau 遺伝子) のミスセンス変異およびイントロン 10 のスプライスドナーサイトの変異が同定された。その後 *MAPT* 変異により PSP 症候群 (PSPS) (Fig. 1) や CBS を呈することが報告されている。

FTLD-tau 発症と関連する多型としては H1 ハプロタイプが重要である。*MAPT* の遺伝子座は *MAPT* 全体を包括する二つのハプロタイプに分けられ, H2 ハプロタイプでは *MAPT* を包括する 900 kb が逆位になっている。H1 ハプロタイプは CBS あるいは CBD 患者においても有意に多く, リスクアレルであることが判明している。しかし日本人には低リスクアレルである H2 ハプロタイプが存在せず, 日本人において H1 ハプロタイプのリスクを論じることはできない。FTLD-tau のカテゴリーでは PSP 患者を対象とした GWAS の報告があり, *STX6*, *EIF2AK3*, *MOBP* が新たな疾患感受性遺伝子として同定された。他, *MAPT* のまれな多型 p.Ala152Thr が FTLD 関連疾患および AD 発症の相対リスクを上昇させることが示されている。

### FTLD-TDP をきたす遺伝子異常

2006 年に tau 蓄積がなく *MAPT* 変異のない FTDP-17 家系から, プログラニューリン遺伝子 (*GRN*) のヘテロ接合性変異が同定されている。CBS の臨床像を呈する例についても *GRN* 発見早期から報告されている。*GRN* をふくむ領域の欠失でも FTLD の原因となることが知られており, *GRN* はその機能喪失性変異が FTLD 発症の原因となると考えられる。

2011 年, *C9orf72* のイントロンに存在する GGGGCC の 6

塩基のリピート伸長が欧米における家族性 FTLD/ALS, 孤発性 FTLD/ALS において, これまで発見された遺伝子変異の中でもっとも頻度が高い変異であることが示された。しかし日本における *C9orf72* 変異はまれであることが示されている<sup>3)</sup>。*C9orf72* 変異も CBS の原因となりうるが, 散発的な症例報告レベルである。

*TARDBP* 変異例のほとんどの症例が ALS で, CBS としての報告はわずかである。

孤発性 FTLD-TDP のリスクファクターとしては *GRN* の 3'-UTR の miR-659 (マイクロ RNA) 結合部位に存在する多型 (rs5848) や GWAS で同定された疾患感受性遺伝子 *TMEM106B* の多型が挙げられる。

### FTLD-FUS, FTLD-UPS, その他

*FUS* 変異はほとんどの症例の表現型が ALS である。近年 *FUS* 変異により CBS をきたすことが示唆された。その他の原因疾患としては PD, AD, CJD があるが, PD 原因遺伝子の中では CBS を呈した *LRRK2* 変異例の報告がある。スフェロイドをとまなう遺伝性びまん性白質脳症でも, 臨床診断が CBS である例が存在する。

### CBS における遺伝子異常の頻度

前述のように大規模な調査はなされていない。*GRN* 変異については比較的頻度が知られており, 欧米の報告で CBS 30 例 (家族例 6, 孤発例 24) 中家族例 1 名に変異あり<sup>4)</sup>, CBS 13 例 (家族例 4, 孤発例 9) 中家族例 3 例に同一の変異あり<sup>5)</sup>, CBS/CBD51 例 (家族例 17, 孤発例 29, 不明 5) 中家族例 2 例, 孤発例 1 例に変異あり<sup>6)</sup> などの報告がある。その他, 家族性 CBS5 例中 2 例に *MAPT* 変異<sup>7)</sup>, CBS21 例 (家族例 7, 孤発例 14) 中 1 名に *C9orf72* 変異<sup>8)</sup>, CBS70 例中 3 例に *FUS* 変異 (または多型), 1 例に *TARDBP* 変異をみとめた報告などがある<sup>9)</sup>。日本においては CBS12 例 (家族例 9 例, 孤発例 3 例) をふくむ FTLD38 例の調査で *MAPT*, *GRN*, *C9orf72* 変異をしらべているが, CBS 例においてはこれらの 3 遺伝子変異は見つかっていない<sup>10)</sup>。上記研究は家族例が多

Table 1 Genes associated with CBS.

Pathology	Cause of monogenic diseases	Genetic polymorphisms/variants related to sporadic diseases
FTLD-tau	<b><i>MAPT</i></b> mutations	<b><i>MAPT</i> H1 haplotype</b> , <i>MAPT</i> (p.Ala152Thr), <i>STX6</i> , <i>EIF2AK3</i> and <i>MOBP</i>
FTLD-TDP	<b><i>GRN</i></b> , <b><i>C9orf72</i></b> , <i>VCP</i> , <i>HNRNA2B1</i> , <i>HNRNP1</i> and <i>TARDBP</i> mutations	<b><i>GRN</i></b> (rs5848), <i>TMEM106B</i>
FTLD-UPS	<i>CHMP2B</i> and <i>UBQLN2</i> mutations	?
FTLD-FUS	<b><i>FUS</i></b> mutations	?
FTLD-ni	?	?
AD	<i>APP</i> , <i>PSEN1</i> and <i>PSEN2</i> mutations	<i>APOE</i> etc.
PD/DLB	<b><i>LRRK2</i></b> mutations etc.	<i>GBA</i> etc.
CJD	<b><i>PRPN</i></b> mutations	<b><i>PRPN</i></b>
Others	<b><i>CSF1R</i></b> mutations	?

Genes which are reported to have relation to CBS, are written in bold letters.

く集められているのが特徴で、孤発例がほとんどである一般的な CBS 疾患コホートでは、これらの変異が見つかる可能性はさらに低くなることが予想される。

### まとめ

欧米の孤発性 CBS については *MAPT* における H1 haplotype が、家族性 CBS については少数例において FTLD 原因遺伝子変異・多型が関与していることが判明している (Table 1)。しかしながら、日本人の CBS 発症に関与するリスク遺伝子については、単一遺伝子異常、疾患感受性遺伝子ともにまったくわかっていない。今後統一した用語、診断基準により多施設間で症例、遺伝学的情報を集積して、日本人 CBS の遺伝的背景が明らかにしていくことが必要と考えられる。

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

### 文献

- 1) 饗場郁子. Corticobasal syndrome 最近の進歩と今後の課題. *Brain Nerve* 2012;64:462-473.
- 2) Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010;119:1-4.
- 3) Ogaki K, Li Y, Atsuta N, et al. Analysis of C9orf72 repeat expansion in 563 Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of aging* 2012;33:2527 e2511-2526.
- 4) Le Ber I, Camuzat A, Hannequin D, et al. Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. *Brain* 2008;131:732-746.
- 5) Benussi L, Ghidoni R, Pegoiani E, et al. Progranulin Leu271LeufsX10 is one of the most common FTLD and CBS associated mutations worldwide. *Neurobiology of disease* 2009;33:379-385.
- 6) Yu CE, Bird TD, Bekris LM, et al. The spectrum of mutations in progranulin: a collaborative study screening 545 cases of neurodegeneration. *Arch Neurol* 2010;67:161-170.
- 7) Rohrer JD, Lashley T, Schott JM, et al. Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 2011;134:2565-2581.
- 8) Lesage S, Le Ber I, Condroyer C, et al. C9orf72 repeat expansions are a rare genetic cause of parkinsonism. *Brain* 2013;136:385-391.
- 9) Huey ED, Ferrari R, Moreno JH, et al. FUS and TDP43 genetic variability in FTD and CBS. *Neurobiology of aging* 2012; 33:1016 e1019-1017.
- 10) Ogaki K, Li Y, Takashashi M, et al. Analyses of the *MAPT*, *PGRN*, and *C9orf72* mutations in Japanese patients with FTLD, PSP, and CBS. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:15-20.

### Abstract

#### The genetic background of corticobasal syndrome

Hiroshi Doi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Fumiaki Tanaka, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Clinical Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University, Graduate School of Medicine

Corticobasal syndrome (CBS) is associated with different pathologies including FTLD-tau (corticobasal degeneration; CBD, progressive supranuclear palsy, and Pick disease), FTLD-TDP, Alzheimer disease, Creutzfeldt-Jakob disease, and Parkinson disease/dementia with Lewy bodies. Genetic causes of CBS are also various reflecting diverse pathology. In familial and sporadic FTLD, *MAPT*, *GRN* and *C9ORF72* mutations are three major causes of the disease. A part of patients harboring these mutations could exhibit CBS. In addition, the patients with *TARDBP*, *FUS*, *LRRK2* or *CSF1R* mutations also have potential to exhibit CBS. In sporadic cases, H1 haplotype of *MAPT* is known to be associated with FTLD-tau, including CBS/CBD. Despite major advances in recent years, the majority of familial and sporadic CBS cases are genetically unsolved. In particular, little is known about both familial and sporadic cases of CBS in Japanese. Further studies are needed to unveil the genetic background of CBS.

(*Clin Neurol* 2013;53:1026–1028)

**Key words:** corticobasal syndrome, corticobasal degeneration, genetic