

Annual Review Neurology 2023

Annual Review 神経 2023

〔編集〕

湘南慶育病院院長	鈴木則宏
慶應義塾大学名誉教授	
よみうりランド慶友病院院長	荒木信夫
埼玉医科大学名誉教授	
福島県立医科大学教授	宇川義一
千葉大学教授	桑原 聡
富士脳障害研究所附属病院院長	塩川芳昭
杏林大学名誉教授	

中外医学社

2 光遺伝学による霊長類脳の回路解析

京都大学ヒト行動進化研究センター 助教 ■井上謙一

key words:

nonhuman primates, optogenetics, behavioral manipulation

要 旨

abstract:

光遺伝学は、特定の神経細胞あるいは神経回路の活動をミリ秒単位の高い時間精度で操作することを可能とする強力な技術であり、ヒトと進化的にも行動学的にも近縁のサル類における光遺伝学の適用は、基礎研究と応用研究の両方に大きな進展をもたらすと考えられる。近年の技術発展により、遺伝子改変動物の利用が困難な非ヒト霊長類においても、神経路選択的な光刺激など、光遺伝学を利用した有用なアプローチが実用的になりつつある。今後非ヒト霊長類における光遺伝学の利用がさらに進むことで、さまざまな神経回路の役割が因果的に明らかにされるとともに、光遺伝学の臨床応用が後押しされると考えられる。

機能がヒトに似ている非ヒト霊長類において、特定の神経回路機能に介入し行動学および生理学的解析を行うアプローチが求められている。

光遺伝学はこのようなアプローチにきわめて有力なツールである。近年の光受容体の開発の結果、この手法は、①光受容体の発現制御により、特定の細胞集団をターゲットにできる、②光受容体の選択により、神経活動を両方向性に制御することが可能であり、また細胞内シグナルの制御も可能である、③光受容体の選択と、光照射時間の制御により、刺激効果期間を自在に制御できる、④光照射範囲の制御により、刺激範囲を自在に制御できる、など、神経回路機能解析ツールとしてほかの手法（電気刺激や薬理学的手法など）に対する大きなアドバンテージを有するようになった（図1）¹⁾。このため、特にげっ歯類などの小型モデル動物では、この光遺伝学を利用して、さまざまな神経回路において神経活動と行動の発現や異常との関係性が積極的に解析されてきている²⁾。

一方、大きな脳をもち、遺伝子改変動物の利用が困難な霊長類では、光遺伝学を利用してターゲットとする神経回路の神経活動だけを高い時間精度で調節することはこれまで難しかった（表1）。しかしながら、霊長類への遺伝子導入技術の発展や光受容体の高感度化³⁻⁵⁾などの関連技術の

動 向

複雑かつ精微な脳内ネットワークによって実現するヒトの高次脳機能のメカニズム解明や、精神・神経疾患の病態解明および効果的な治療法の開発のためには、ネットワークを構成する個別の神経路の機能を解明し、その破綻によりどのような障害が発現するかを検証していくことが重要である。このため、侵襲的な実験に用いられる動物の中で進化的にヒトに最も近く、脳や体の構造や

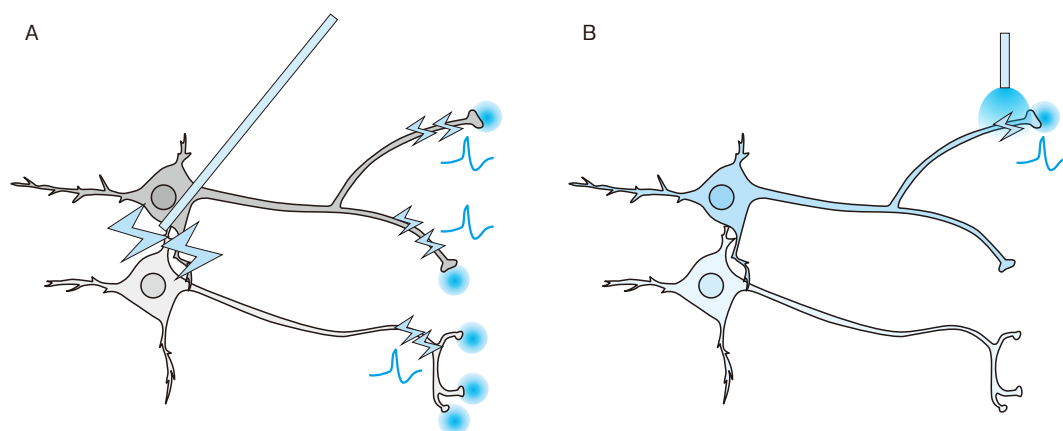


図1 ■ 電気刺激と光遺伝学的刺激の違い

A: 電気刺激法 B: 光遺伝学による光刺激法

電気刺激では刺激部位の周りの細胞体と軸索すべてを刺激してしまうのに対し、光遺伝学的刺激では特定の細胞種や回路に限定した刺激が可能である。

表1 ■ 非ヒト霊長類への光遺伝学の適用における問題点

げっ歯類での実験との相違点	非ヒト霊長類で生じる問題点
実験頭数が限られる	・ベクターやプロモーターなどの非ヒト霊長類における特性に関する情報が乏しい
脳のサイズが大きい	・1カ所に大量のベクターを注入する、あるいは多数の注入を行うことによる免疫反応などの組織障害の懸念がある ・脳の透明度が低いこととあわせ、照射光の脳内における広がり十分でないため、行動への影響が限定的になる可能性がある
より複雑な免疫システム ⁶⁰⁾	・免疫反応による炎症の懸念がある
個々の実験が長期間にわたる	・ベクター注入や遺伝子発現の結果を確認できるまでに費やす時間が長くなるため、遺伝子発現の確実性がより重要になる
近交系が存在しない	・脳内座標や免疫系の個体差が大きい
遺伝子改変（トランスジェニック/ノックイン）動物の利用可能性が低い	・細胞種特異的にCreリコンビナーゼなどの組換え酵素を発現する動物が利用できないため、ベクターの性状で特異性を生む必要がある

進歩により、近年、霊長類においても光刺激を利用した有用な実験的アプローチがいくつか実用的になってきた。

A. 局所光刺激

これまでのマカクサル前頭眼野において光遺伝学的刺激を試みた報告では、運動潜時などには影

響があったものの、ほとんどのケースにおいて眼球運動の誘発には至っていなかった⁶⁻⁸⁾。そのため、非ヒト霊長類において、光刺激が皮質内微小刺激法（intra-cortical microstimulation: ICMS）のように皮質内の微小領域の刺激で運動を効率的に惹起できるかどうかについては結論が出ていなかった。しかし最近、渡辺らは興奮性オプシンChR2を導入したマカクサルの一次運動野

1 成人遺伝性白質脳症の病態・治療研究の動向

新潟大学脳研究所脳神経内科学分野 ■北原 匠

新潟大学脳研究所脳神経内科学分野 助教 ■安藤昭一郎

新潟大学脳研究所脳神経内科学分野 ■上村昌寛

新潟大学脳研究所脳神経内科学分野 教授 ■小野寺 理

key words:

leukodystrophy, CADASIL, CARASIL, HDLS, ABCC6

要 旨

代謝性疾患以外の成人発症の白質脳症には、遺伝性脳小血管病である禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症 (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: CARASIL) や皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症 (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: CADASIL)、ミクログリアの異常が考えられる神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroid: HDLS) などがある。厚生労働省主導の研究班により疾患ごとに診断基準が作成され、遺伝性白質脳症の医療基盤が整備されている。遺伝性白質脳症の症例蓄積を行った結果、これらの疾患の頻度や病態が明らかとなっており、治療研究も進められている。また、*NOTCH3*, *COL4A1*, *HTRA1* 遺伝子のバリエーションが孤発性の脳小血管病のリスク因子である可能性が示されている。このことは、稀な遺伝

abstract:

性脳小血管病の病態や治療法の知見が、より患者数の多い孤発性脳小血管病にも適応しうる可能性を示唆している。



動 向

代謝性、腫瘍性以外の成人発症の白質脳症には、遺伝性脳小血管病や、グリア細胞の変性疾患がある。70歳以下で、重度の白質障害をもつ212例に対して、遺伝子解析を行った結果、CADASIL 45例、CARASIL 2例、ヘテロ接合性 *HTRA1* 変異症例12例であった¹⁾。さらに、*NOCTH3*変異、*HTRA1*変異を伴わない症例のうち、55歳以下の発症例または第2親等以内の類症が明らかな91症例に対して、全エクソン解析を行ったところ、12症例で関連遺伝子の変異を同定した。この中には、*ABCC6* 遺伝子変異により引き起こされる潜在性遺伝性疾患である仮性弾性黄色腫症 (pseudoxanthoma elasticum: PXE) 2例、*ABCC6*変異のヘテロ接合症例4例、*COL4A1*の3'非翻訳領域変異による脳小血管病1例、*COL4A2*の新規変異症例1例、伴性潜在性副腎白質ジストロフィー1例、白質消失病3例が含まれていた (図1)¹⁾。70歳以下で、重度の白質障

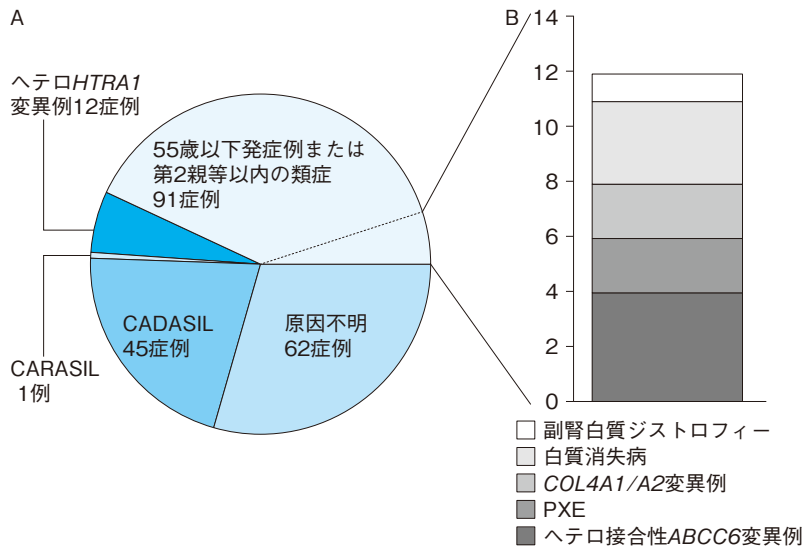


図1 ■ 成人白質脳症の遺伝子診断

A: 成人重度白質脳症212症例 B: その他の遺伝性白質脳症12症例

害をもつ症例の33%に関連遺伝子変化が見出され、主要な疾患は、CADASIL、HTRA1関連疾患、ABCC6関連疾患であった。

また、各遺伝性白質脳症に対する治療研究が進んでいる。CADASILに対しては、疾患修飾薬としてアドレノメジュリンの国内第Ⅱ相医師主導治験が進行中である(jRCT2051210117)。また、ロメリジンが二次性脳卒中を予防しようとして注目され、同剤の特定臨床研究が開始されている(jRCTs051220072)。さらに、モデル動物を用いた病態解析により、CARASILに対して、カンデサルタンの有効性が示唆された²⁾。HDLSでは、造血幹細胞移植の有効性が報告された^{3,4)}。これらの治療法の開発状況から、適切な症例を選択するうえで、遺伝子診断の重要性が高まっている。

また、一般人を対象とした大規模な遺伝子解析の結果^{5,6)}、NOTCH3、HTRA1、COL4A1が白質病変のリスク因子となることが示された。これらの結果は、遺伝性脳小血管病の研究が、孤発性脳小血管病を理解するうえで欠かすことができない分野であることを示す。

A. CADASIL

CADASILは、膜貫通型受容体タンパクであるNOTCH3の遺伝子NOTCH3の変異による、常染色体顕性遺伝形式の遺伝性脳小血管病である。本邦では、有病率は成人10万人あたり1.20～3.58で、欧州と同等である⁷⁾。細胞外ドメインに含まれる34個ある上皮成長因子様反復配列(epidermal growth factor-like repeat: EGFr)ドメイン内に変異を認め、1つのEGFr内の6個のシステイン残基数を奇数個に変化させることで病原性をもつと考えられている。システイン残基数の変化を伴わない変異で、脳小血管病変を呈する症例も報告されているが、その病原性は明らかになっていない⁸⁾。

ドメインごとに分けると、CADASILの変異は、EGFr 1～6領域に集中している⁹⁾。EGFr 1～6領域の変異をもつ症例は、EGFr 7～34領域の変異をもつ症例に対して、より重症の表現型をとることが報告されている¹⁰⁾。

一方で、EGFr 1~6領域の変異は比較的稀であるが、EGFr 7~34領域の変異は頻度が高い。UK Biobankの研究で、EGFr 7~34領域の変異は、健常者の1,000人に約2.2人の頻度で認め、CADASILの有病率から想定される頻度より100倍近い高頻度であった⁶⁾。EGFr 7~34領域の変異をもつ例では、脳卒中や血管性認知症のリスクが高く、MRIで白質高信号域の増加と関連していた。特に、白質高信号域は前側頭葉と外包で最も増加し、CADASILの画像変化と類似した⁶⁾。

これまでに、CADASILに有効な治療薬はない。最近になり、本邦で、治療薬開発が積極的に進められている。1つは塩酸ロメリジンで、CADASIL患者における二次性脳卒中の発症を抑制することが示された。同剤の特定臨床研究が開始されている¹⁰⁾。もう1つは、アドレノメジュリンである。アドレノメジュリンは、抗炎症作用、血管新生作用、乏突起膠細胞分化促進作用を併せもつ内因性ペプチドホルモンである¹¹⁾。現在、安全性と有効性を評価する国内第Ⅱ相医師主導治験（AdrenoMedullin for CADASIL. jRCT 2051210117: AMCAD試験）が進行中である。

B. CARASIL/HTRA1関連 脳小血管病

CARASILは、高温要求性セリンプロテアーゼ1 (high-temperature requirement A seine peptidase 1: HTRA1) の遺伝子 *HTRA1* の機能喪失変異により引き起こされる常染色体潜性遺伝形式の遺伝性脳小血管病である。近年になり、*HTRA1* のヘテロ接合性変異でも脳小血管病を引き起こすことが明らかになり、ヘテロ接合性 *HTRA1* 関連脳小血管病とよばれる¹²⁾。その臨床像はCARASILの軽症型であり、頻度は、シンガポールでは若年発症の白質脳症患者の4.4% (2/45人)¹³⁾、本邦では70歳以下で重度白質障害を

もつ患者の5.7% (12/212人) であった¹⁾。

さらに *HTRA1* は、孤発性の脳小血管病に関連する可能性が提唱されている。まず、大規模な遺伝子関連解析で、*HTRA1* は脳小血管病のリスク遺伝子として単離された⁵⁾。またUK Biobankで、健常者を対象とした調査で、白質高信号域をもつ人では *HTRA1* のプロテアーゼドメインにあるミスセンス変異が強い危険因子となることが判明した。このプロテアーゼドメインのミスセンス変異は450人に1人と高頻度で、ほかの *HTRA1* 関連脳小血管病で認めた変異と同じく、プロテアーゼ活性が低下していた¹⁴⁾。これらの結果から、*HTRA1* 関連脳小血管病は当初想定されていたよりも幅広い臨床表現系をとる可能性が示唆された。

CARASILの病態は依然不明な点が多いものの、モデルマウス研究を通じて、その病態の一端が明らかとなった²⁾。*HTRA1* をノックアウトしたCARASILのモデルマウスでは、*HTRA1* の基質であるフィブロンネクチンを中心としたさまざまな細胞外基質構成タンパク質が、早期から内膜に蓄積することが明らかになった。細胞外基質構成タンパク質の蓄積に続き、脳小血管径の拡張、内膜の肥厚、内弾性板の多層化、脳血流の低下といったCARASIL患者に似た所見を認めた。興味深いのは、カンデサルタンシレキセチルの投与により、降圧作用に関係なく、これらの細胞外基質構成タンパク質の蓄積低下と脳小血管リモデリングの抑制、それに続く脳血流の改善が認められたことである (図2)。CARASILはマトリソームの異常が主病態であり、かつ有効な治療薬も示されたことで、さらなる研究開発が進むものと期待される。

2 ヘルペスウイルスの中枢神経病原性

藤田医科大学医学部小児科学 講師 ■河村吉紀

key words:

herpes simplex encephalitis, varicella-zoster virus, human herpesvirus 6, chromosomally integrated human herpesvirus 6, meningitis, encephalitis

要 旨

単純ヘルペス脳炎後、自己免疫性脳炎が発症することが報告されてきており、臨床像が明らかになりつつある。

また、2014年の水痘ワクチン定期接種化による水痘減少のため水痘罹患者のT細胞免疫減弱により帯状疱疹およびその中枢神経合併症の増加が懸念されている。

ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) の特徴的な伝搬様式として、宿主染色体にHHV-6ゲノムが組み込まれたchromosomally integrated HHV-6 (ciHHV-6) という現象が人口の約1%に認められる。この現象の病原性は不明だが、脳炎・脳症の病原体検索の際にciHHV-6患者でHHV-6が検出されHHV-6脳炎と診断され不要な抗ウイルス薬投与を受けることがある。持続的な高コピーのHHV-6ゲノムが検出される場合は本病態を考慮する必要がある。

本稿では、HSEと自己免疫性脳炎、帯状疱疹の疫学変化、およびciHHV-6について概説する。

abstract:

virus: HSV), 水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus: VZV), ヒトヘルペスウイルス6 (human herpesvirus 6: HHV-6) の中枢神経合併症の動向について概説する。

単純ヘルペス脳炎 (herpes simplex encephalitis: HSE) は、抗ウイルス薬のない時代の致死率は70%であり、予後不良疾患だったが、高感度PCRや抗ウイルス薬 (アシクロビル) の開発により予後は改善してきている。しかしながら、近年、適切な抗ウイルス薬治療にもかかわらず、ウイルスDNAの検出されない症状の再燃が認められ、免疫抑制療法が奏効することから自己免疫性脳炎が続発していると推察される報告が散見されるようになった。2018年に、HSE後の自己免疫性脳炎について多数の経過をまとめた報告がなされ、臨床像は明らかとなってきた¹⁾。今後、予後改善のために病態解明が望まれる。

VZVについて、2014年の水痘ワクチン定期接種化により、水痘は劇的に減少した²⁾。一方、水痘の減少により、水痘罹患者は水痘への自然曝露の機会が減っている。このため、VZV特異的T細胞免疫が減弱することで帯状疱疹の増加が懸念されている。実際に、2014年以後、本邦では帯状疱疹が増加しており³⁾、今後それに伴う中枢神経合併症の増加についても注視が必要である。

動 向

本稿では、ヒトに感染するヘルペスウイルスの中でも単純ヘルペスウイルス (herpes simplex

HHV-6は現在HHV-6AおよびHHV-6Bの2つのウイルスに分類されている。HHV-6Aはいまだ関与する疾患は不明だが、HHV-6Bは初感染で小児の熱性発疹症である突発性発疹をきたす。HHV-6Bはその後、宿主に潜伏感染し、造血幹細胞移植後などの免疫抑制時に再活性化し脳炎・脳症の原因となる。HHV-6の特徴的な伝搬様式として、宿主染色体にウイルスゲノムが組み込まれた、chromosomally integrated HHV-6 (ciHHV-6) という現象が人口の1%に認められる。本現象の病原性はいまだ明らかとなっていない。各細胞からHHV-6ゲノムが検出されるため、HHV-6の活動性感染と考えられ抗ウイルス薬の投与がなされることがある。近年、マルチプレックスPCRであるFilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) panel (Biofire社)の利用により脳炎の原因検索の際にHHV-6が同定されることが増えてきたが、それとともに偶発的なciHHV-6の発見も増えてきている⁴⁾。HHV-6ゲノムが持続的に検出される際はciHHV-6を考慮した診療が必要となる。

はじめに

現在、ヒトに感染するヘルペスウイルス (human herpesvirus: HHV) は9種類知られており、生物学的な性状 (宿主域, 増殖サイクルの長さ, 感染細胞に認められる病理学的特徴, 潜伏感染細胞など) に基づき α , β , γ の3つの亜科に分類されている (表1)。HHVの共通の特徴として、初感染後、宿主に潜伏感染し、免疫抑制時などに再活性化をきたし、さまざまな疾患を引き起こす。

HSV-1, HSV-2およびVZVは α ヘルペスウイルス亜科に属しており、初感染後、知覚神経節に潜伏感染し、神経親和性が高いことが特徴である。HSV-1は初感染で歯肉口内炎などを引き起こし、その後再発性の口唇ヘルペスを繰り返す。

HSV-2は初感染で性器ヘルペスをきたし、その後再発性の性器ヘルペスを繰り返す。そしてVZVは初感染で水痘を引き起こし、その後、加齢やストレスの際に潜伏感染した知覚神経節の神経支配領域に帯状疱疹を起こす。いずれのウイルスも初感染あるいは再活性化時に無菌性髄膜炎や脳炎の中枢神経合併症をきたすことがある。

HHV-6は、日和見感染の病原体として重要なサイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) やHHV-6に引き続いて発見されたHHVであるHHV-7と同じ β ヘルペスウイルス亜科に属している。特にHHV-6とHHV-7の類似性は高く、いずれも初感染が乳幼児期の熱性発疹症である突発性発疹の原因であることが明らかにされている。一般的に予後良好な疾患だが、合併症としては熱性痙攣が比較的高率に認められ、頻度は低いものの脳炎・脳症といったより重篤な中枢神経系合併症を引き起こすことも知られている。そして、宿主が免疫抑制状態に陥った際に再活性化し脳炎をはじめとしたさまざまな病態に関与することが示唆されている。

本稿では、HHVの中枢神経病原性のトピックとして、HSE後の自己免疫性脳炎、帯状疱疹の疫学的変化、そしてHHV-6の特徴的な伝搬様式であるciHHV-6について概説する。

A. HSEと自己免疫性脳炎

抗ウイルス薬のない時代のHSEの致死率は70%であり、生存者も重篤な後遺症を残していた。高感度PCRや抗ウイルス薬 (アシクロビル) が開発され、適切な診断と治療が行われることで予後は改善してきたが、それでも致死率は15~30%であり、生存者の20%は重篤な後遺症を残すため、いまだ予後不良な疾患である⁵⁾。

近年、HSEの治療後に、HSVが検出されない症状の再燃があり、免疫療法で症状が改善するこ