

## 正常圧水頭症多発家系の臨床及び分子遺伝学解析による新規治療法の開発

黒滝直弘

香川大学 医学部 臨床心理学科 精神医学

### 【研究の背景】

高齢化の急速に進行する現代社会において認知症の対策は近々の重要な医療的課題である。中でも治療可能な認知症として注目されている正常圧水頭症 (iNPH) の分子生物学的病態を明らかにし治療法や可能な予防法を提案し高齢化社会への貢献を計ることが本研究の背景である。

### 【目 的】

原因のほとんどわからない特発性正常圧水頭症の原因を次世代型シーケンサーによる全エクソーム解析によって遺伝子のレベルで明らかにし、外科手術に変わりうる治療法や予防法への何らかの手法を探索することが本研究の目的である。

### 【方 法】

研究者が長崎大学病院において治療を担当した 58 才女性は当初臨床診断では統合失調症が強く疑われたが、歩行障害や精神症状の日内変動が大きいことから器質性疾患を念頭に神経学検査や頭部 MRI を含む諸検査を実施したところ特発性正常圧水頭症 (iNPH) の確定診断となった。家族歴より罹患者を含む家系は 2 世代にわたる iNPH の家族歴を有しており遺伝子変異による病態が強く示唆されたので、倫理的な問題を配慮しながら当該家系の中で、罹患者 4 名、健常者 5 名の全エクソーム解析を行い、罹患者特有の遺伝子変異の有無を検索した。その結果遺伝子 X の点突然変異が罹患者に特有に同定された。なお本研究は現在、英文雑誌に投稿中であるので遺伝子名は X と記載している。そこで遺伝子 X の機能解析を主に CRISPR/Cas9 システムを用いて作成したモデルマウスの解析によって行い本症例における iNPH の原因探索を実施し、その原因に基づく治療方法の検討を行った。

### 【結 果】

モデルマウス行動学的には優位な所見はなかった。解剖学的、組織学的検査では、大脳側室の拡大を認め、さらに大脳側室、気管、精巣における繊毛の発達が著明に減弱していた。この所見から本研究で解析した iNPH の家系における病態は、繊毛の発育不全によるその機能不全が原因と考えられた。むろん、本研究をもって一般的な iNPH の原因を論ずるには至らないが、特発性とされ原因の不明な iNPH には本症例と類似した病態が含まれている可能性がある。繊毛の身体における分布は限局されているが、本症例では呼吸器系、精巣、中枢神経系における体液の循環不全が主たる原因と考えた。

### 【考 察】

特発性とされる正常圧水頭症の多発家系の解析において本症例の原因は繊毛の発達に関連した遺伝子 X であること、その点突然変異により機能不全を生じた結果、脳室内の髄液循環不全を惹起し中枢神経系の機能異常をきたしていたと結論し現在英語論文を執筆、投稿中である。この結果は繊毛の機能異常による上気道や副鼻腔を含んだ呼吸器感染、妊性へ

の障害等他の合併症が iNPH に合併する可能性を示すものである。iNPH の一定数の患者に遺伝子 X の機能異常がある可能性を考え、特にカルタゲナー症候群様の合併症に留意する必要がある。また、治療においては薬物療法において、例えばマクロライド系薬剤の適応なども今後の研究課題となると思われる。

#### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

進行する高齢化社会において認知症は約 700 万人が罹患し、65 歳以上の世代では罹患率は 5 人に 1 人と推定されている。認知症の約半数はアルツハイマー型認知症とされるが、5～10%は治療の可能性の高い認知症である。よって治療可能な認知症を臨床上正確に診断することは重要である。その認知症の中の iNPH は認知機能障害に加えて、歩行障害、尿失禁が知られている。しかしながらこれらの症状は必ずしも特異的ではないために診断に困難を伴うことがある。本研究はその診断に遺伝子診断が有用である可能性を指摘したものである。さらに iNPH において、カルタゲナー症候群のような繊毛の機能異常による感染症や不妊等の合併症を有する場合があります。今後本研究を発展させるにあたり、従来の VP シャント術を主とした外科とは別の薬物療法による治療法の可能性を見いだした。

#### 【参考・引用文献】

現在論文投稿中である。