

別添 1

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

成人発症白質脳症の医療基盤に関する調査研究班

平成 28 年度～ 29 年度 総合研究報告書

研究代表者 小野寺 理

平成 30 (2018) 年 3 月

別添 2

目 次

I. 総合研究報告

成人発症白質脳症の医療基盤に関する調査研究班 ----- 3

研究代表者 小野寺 理 国立大学法人新潟大学・教授

研究分担者 水野 敏樹 京都府立医科大学大学院・教授

池内 健 国立大学法人新潟大学・教授

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 16

別添 3

I. 総合研究報告

平成 28～29 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

総合研究報告書

成人発症白質脳症の医療基盤に関する調査研究班

研究代表者 小野寺 理 国立大学法人新潟大学・教授

研究分担者 水野 敏樹 京都府立医科大学大学院・教授

池内 健 国立大学法人新潟大学・教授

研究要旨

成人発症の白質脳症には、禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症、皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症、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、那須・ハコラ病等が含まれる。成人発症の白質脳症は、近年、遺伝子の単離が進み、疾患の同定が可能となってきた。しかし、その早期診断、生前診断が困難なことも多い。また、遺伝子診断陰性の症例も、まだ数多く存在する。それらの患者さんに対し、十分な医療体制が提供できていない現状がある。本研究申請では、これらの成人発症の白質脳症の早期診断を可能とし、適切な医療提供が行われるようにする事を目的とし、現在の診断基準の妥当性の評価、さらに、遺伝子診断陰性群の疾患群としての特徴の抽出と診断基準の作成を目標とする。本研究によって、CARASIL の新規例を見いだした。既報と合わせて、診断を可能とするより詳細な臨床情報を得た。また、非 CARASIL かつ非 CADASIL である症例のうち、遺伝性疾患が強く疑われる症例について、エクソーム解析を追加した。CADASIL に関しては、CADASIL scale-J を検証し、感度 83%、特異度 77%、AUC0.86 で CADASIL 陽性例と陰性例を弁別できることを発表した。また、AMED 研究班（代表富本秀和教授）と共に患者向けの公開講座を開催した。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にて、特徴的な石灰化パターンは、診断に有効であることを明らかとした。またその表現型は、性別によって影響を受ける事を明らかとした。さらに診断基準の感度、特異度を算出した。またこれらの中

に、LMNB1 関連白質脳症、AARS2 関連白質脳症が存在することを見出した。

A. 研究目的

成人発症の白質脳症には、禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症 (CARASIL)、皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症 (CADASIL)、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 (HDLS)、那須・ハコラ病等が含まれる。本疾患群は、一般に進行性の運動機能障害と認知症を来し、その療養も長期に亘るために、本人及び家族の負担も大きい。その為に、これらの疾患群の現状の把握と共に、そのニーズ、情報提供の必要性がある。

成人発症の白質脳症は、近年、遺伝子の単離が進み、疾患の同定が可能となってきた。しかし、その診断には諸症状がそろふことが必要とされ、早期診断には適切では無い。また臨床症状も多彩で有り、遺伝子診断無しでは生前診断が困難なことも多い。また、遺伝子診断陰性の症例も、まだ数多く存在する。それらの患者さんに対し、十分な医療体制が提供できていない現状がある。本研究申請では、これらの成人発症の白質脳症の早期診断を可能とし、適切な医療提供が行われるようにする事を目的とする。

申請者らは、本疾患の一つ、禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質

脳症の遺伝子を同定し、その臨床像、病態機序について明らかとしてきた。また、各々の疾患について、診断基準を策定し、その分子遺伝学的機序についても明らかとしてきた。その過程で、今まで劣性遺伝性として捉えられてきた禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症が、その原因遺伝子の変異型によって、一部は優性遺伝を示すことを明らかとし本症診断基準を改訂する必要性について明らかとしている。また全国調査によって検索した結果、まだ原因が明らかとなっていない症例も多数存在することが示されている。

本研究申請では、これらの成人発症の白質脳症の早期診断を可能とし、適切な医療提供が行われるようにする事を目的とし、現在の診断基準の妥当性の評価、さらに、遺伝子診断陰性群の疾患群としての特徴の抽出と診断基準の作成を目標とする。

B. 研究方法

本研究計画は今指定疾患となっている4疾患を中心に遂行した。禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症は主任研究者である小野寺が、皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症は分担研究者である水

野が、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は分担研究者である池内が、那須・ハコラ病は小野寺が担当する。各研究者は、当該疾患の遺伝子診断について全国規模で行ってきた実績がある。本研究班では、早期診断を目標とした、診断基準の作成を行う。すでに遺伝子診断での確定例を多数保有しているため、それらの症例の医療記録を後方視的に検討することにより、早期診断のためのチェックリスト、診断基準を作成することが可能となる。このような基準は、当然、特異度は低くなると考えられるが、治療を考えた場合、如何に早期に見出すかが重要と考える。

（倫理面への配慮）

本研究は遺伝子解析を必要とするため、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に沿って、倫理的配慮のもとに実施する。すなわち、十分なインフォームドコンセントを行い文書で同意を得、末梢血からDNAを抽出し、保存する。これらのヒト由来試料や臨床データに関する個人識別情報は、連結可能匿名化を行い、大学内で定められた個人識別情報管理者が厳重に管理する。本研究の一部に関しては新潟大学遺伝子研究倫理委員会審査を受け、承認を得ている。今後全国共同研究推進に当たっては、共同研

究機関、対象の拡大について承認を得て行う。遺伝子以外の臨床情報、血液、画像所見などの使用に関しても、十分な倫理的配慮が必要となる。特に、人を対象とする医学研究に関する倫理方針の各指針に則り、本研究を進める。この点に関して上記の遺伝子研究とは別に新潟大学倫理審査委員会に臨床試料の研究的使用の申請を行い、承認を得て行う。遺伝子解析とは別個にこの点に関しても文書で同意を得る。本研究で対象とするヒト由来資料については、資料、DNAの保存・管理、その後の解析について患者および患者の親族に説明し、研究目的に使用することへの同意を得ている。また個人のプライバシーに関しては十分に保護する。研究を通じて協力者の人権は守られ、現時点で予想される不利益はない。

C. 研究結果 及び D. 考察

CARASIL については、150例の白質脳症患者の臨床情報とDNAを収集し、HTRA1 遺伝子解析を行った。その結果、CARASILの確定例を2例、優性遺伝性CARASILの確定例を2例見いだした。これら4例について詳細な臨床情報を追加収集した。150例の白質脳症患者の臨床情報とDNAを収集し、HTRA1 遺伝子解析とNOTCH3 遺伝子解析を行った。その結果、非

CARASIL かつ非 CADASIL である症例は 129 例であった。このうち第 2 親等以内の類症が明らかであり、遺伝性疾患が強く疑われる 22 症例について、エクソーム解析を追加した。

CADASIL については、新たに遺伝子診断で確定した 65 例と遺伝子診断で否定された 53 例を用いて妥当性を検証した結果、従来の診断基準と比較して特異度は劣るものの、97%と高いその感度があることを国際誌ならびに国際学会で報告した。2016 年に遺伝子検査依頼のあった 303 例中、NOTCH3 遺伝子変異陽性例 123 例・陰性例 53 例の解析を基に提唱した CADASIL scale-J を 2016 年 4 月から 2017 年 3 月に検査依頼のあった連続 70 例のうちデータ不足の症例を除いた 66 例で検証し、感度 83%、特異度 77%、AUC0.86 で CADASIL 陽性例と陰性例を弁別できることを国内学会で発表した。平成 30 年 3 月 4 日、東京八重洲ホールにて AMED 研究班（代表冨本秀和教授）と共に患者向けの公開講座を開催し、家族交流会とともに患者会の設立を後援した。

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(HDLS)は、コロニー刺激因子 1 受容体遺伝子 (CSF1R) 変異に起因する疾患である。本症に石灰化が高頻度に合併することを、側脳室の前角に隣接する前白質

および頭頂皮質下白質の 1mm CT スキャンを用いて、明らかとした。これらの石灰化は、対称的な"stepping stone appearance"を示し、矢状 CT 画像が有効であった。1 例では石灰化は出生時から認めた。

さらに CSF1R 変異を有す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の 90 家族 122 例を自験例、および論文より解析した。発症の平均年齢は 43 歳 (18~78 歳)、平均死亡年齢は 53 歳 (23~84 歳)、平均発症期間は 6.8 年 (1-29 歳)であった。女性の発症年齢は男性より有意に低かった (40 対 47 歳、 $P = 0.0006$)。年齢に依存した浸透率は、男女間で有意差があった ($P = 0.0013$)。運動機能障害は、20 代に病気が始まった女性で最も頻繁に起きた初期症状であった。脳梁の菲薄化、錐体路における異常信号強度、拡散強調画像による異常信号、および白質における石灰化は、特徴的な画像所見であった。石灰化は文献よりも頻繁に報告された (54%対 3%)。突然変異の 79%が CSF1R のチロシンキナーゼドメインの遠位部分に位置していた (102 例)。明らかな表現型 - 遺伝子型の相関はなかった。また、遺伝子診断で確定された HDLS について、診断基準に合致するか否かを後方視的に検討することで、診断基準の感度を算出した。また、遺伝子診

断で NOTCH3 変異が確定された CADASIL 症例及び遺伝子診断で CSF1R 変異が陰性であった成人発症大脳白質脳症を対象に診断基準に合致するか否かを後方視的に検討することで、診断基準の特異度を算出した。遺伝子診断で HDLS が否定された成人発症の大脳白質脳症 106 例の臨床・画像情報を検討し、これらの症例の中に、LMNB1 関連白質脳症、AARS2 関連白質脳症の特徴を有する症例が存在することを見出した。那須・ハコラ病に関しては新規患者を同定できなかつた。

E. 結論

CARASIL の確定例を 2 例、優性遺伝性 CARASIL の確定例を 2 例見いだした。これら 4 例について詳細な臨床情報を追加収集し、既報の 16 例を加えてデータベース作成を完了し、軽症例の診断を可能とするフローチャートを作成できる情報を得た。また、非 CARASIL かつ非 CADASIL である症例のうち第 2 親等以内の類症が明らかであり、遺伝性疾患が強く疑われる 22 症例について、エクソーム解析を追加した。この解析結果を踏まえて遺伝子診断陰性例を絞り込み、データベース作成を完了し、遺伝子診断陰性群の臨床的な特徴を明らかにする予定である。CADASIL に関しては、CADASIL

scale-J を検証し、感度 83%、特異度 77%、AUC0.86 で CADASIL 陽性例と陰性例を弁別できることを国内学会で発表した。また、AMED 研究班と共に患者向けの公開講座を開催した。HDLS に関しては、特徴的な石灰化パターンは、診断に有効であることを明らかとした。またその表現型は、性別によって影響を受ける事を明らかとした診断基準の感度、特異度を算出した。またこれらの症例の中に、LMNB1 関連白質脳症、AARS2 関連白質脳症の特徴を有する症例が存在することを見出した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Konno T, Broderick DF, Mezaki N, Isami A, Kaneda D, Tashiro Y, Tokutake T, Keegan BM, Woodruff BK, Miura T, Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Diagnostic Value of Brain Calcifications in Adult-Onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia. AJNR 2017 Jan;38(1):77-83.

1. Konno T, Yoshida K, Mizuno T,

- Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda SI, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Clinical and genetic characterization of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia associated with CSF1R mutation. *Eur J Neurol.* 2017 Jan;24(1):37-45.
2. Konno T, Miura T, Harriott AM, Mezaki N, Edwards ES, Rademakers R, Ross OA, Meschia JF, Ikeuchi T, Wszolek ZK. Partial loss of function of colony-stimulating factor 1 receptor in a patient with white matter abnormalities. *Eur J Neurol.* 2018 Mar 6. doi: 10.1111/ene.13611.
 3. Konno T, Yoshida K, Mizuta I, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda SI, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Diagnostic criteria for adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia due to CSF1R mutation. *Eur J Neurol.* 2018 Jan;25(1):142-147. doi: 10.1111/ene.13464.
 4. Ikeuchi T, Mezaki N, Miura T. Cognitive dysfunction and symptoms of movement disorders in adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Jan;46 Suppl 1:S39-S41. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.08.018.
 5. Preethish-Kumar V, Nozaki H, Tiwari S, Vengalil S, Bhat M, Prasad C, Onodera O, Uemura M, Doniparthi S, Saini J, Nashi S, Polavarapu K, Nalini A. CARASIL families from India with 3 novel null mutations in the HTRA1 gene. *Neurology.* 2017 Dec 5;89(23):2392-2394. doi: 10.1212/WNL.0000000000004710.
 6. Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, Koizumi T, Mukai M, Hamano A, Tomii Y, Kondo M, Nakagawa M, Tomimoto H, Hirano T, Uchino M, Onodera O, Mizuno T. New diagnostic criteria for cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy in Japan. *J Neurol Sci.* 2017 Oct 15;381:62-67. doi:10.1016/j.jns.2017.08.009.
 7. Ibrahimi M, Nozaki H, Lee A, Onodera O, Reichwein R, Wicklund M, El-Ghanem M. A CARASIL Patient from Americas with Novel Mutation and Atypical

- Features: Case Presentation and Literature Review. *Cerebrovasc Dis.* 2017;44(3-4):135-140. doi:10.1159/000477358.
8. 渡邊 明子, 水田 依久子, 水野 敏樹 CADASIL の臨床像と遺伝子異常 神経内科 87 巻 6 号 Page630-637(2017.12)
2. 学会発表
1. 野崎 洋明, 加藤 泰介, 水田 依久子, 水野 敏樹, 西澤 正豊, 小野寺理 Distinct mechanisms of HTRA1 mutants in manifesting heterozygotes with CARASIL 第 114 回日本内科学会総会 ポスター 2017/4/14 東京
 2. 小野寺 理 CARASIL:HTRA1 活性の低下と脳小血管病 第 49 回日本動脈硬化学会総会 口演 2017/7/6 広島
 3. Kato T, Sekine Y, Fujita N, Nozaki H, Hirokawa S, Sato T, Onodera O. セリンプロテアーゼ HTRA1 の機能欠損は、脳小血管病を引き起こす; Serine protease HTRA1 deficiency induces arteriopathy in cerebral small vessels 第 40 回日本神経科学大会 口演 2017/7/20 幕張メッセ (千葉)
 4. Uemura M, Nozaki H, Kato T, Koyama A, Onodera O. Protease activity analysis of mutant high-temperature requirement serine protease A1 identified in patients with familial cerebral small vessel disease" 第 40 回日本神経科学大会 ポスター2017/7/20 幕張メッセ (千葉)
 5. 上村 昌寛, 野崎 洋明, 加藤 泰介, 小山 哲秀, 小野寺 理. 家族性脳小血管病患者で同定された変異型 HTRA1 蛋白質のプロテアーゼ活性解析" 第 47 回新潟神経学夏季セミナー ポスター 2017/7/27 新潟大学脳研究所
 6. 小野寺 理 脳小血管の機能と疾病の分子病態 第 8 回日本脳血管・認知症学会総会 口演 2017/8/5 東京
 7. Uemura M, Nozaki H, Kato T, Koyama A, Onodera O. Molecular analysis of mutant high-temperature requirement serine protease A1 identified in patients with familial cerebral small vessel disease. XXIII World Congress of Neurology ポスター 2017/9/16 京都国際会館 (京都府)

8. Hiroaki Nozaki, Akihide Koyama, Masahiro Uemura, Taisuke Kato, Osamu Onodera. The prevalence estimates of HTRA1-associated cerebral small vessel disease. XXIII World Congress of Neurology ポスター 2017/9/16 京都
9. Uemura M, Nozaki H, Sakai N, Onodera O. The absence of hypertension and the presence of psychiatric symptoms suggest a genetic disorder among patients suspected for hereditary cerebral small vessel disease. The 8th Korea Joint Stroke Conference. 口演 2017/10/19 朱鷺メッセ (新潟)
10. Hiroaki Nozaki, Akihide Koyama, Masahiro Uemura, Taisuke Kato, Osamu Onodera. The prevalence estimates of HTRA1-associated cerebral small vessel disease The 8th Korea-Japan Joint Stroke Conference ポスター 2017/10/19 朱鷺メッセ (新潟)
11. 小野寺 理 How are neurovascular units maintained in aging? From a study of HSCVD. Brain Protein Aging and Dementia Control, 2nd International Symposium. 口演 2017/11/2 名古屋
12. Uemura M, Nozaki H, Kato T, Koyama A, Onodera O. Molecular analysis of mutant high-temperature requirement serine protease A1 identified in patients with familial cerebral small vessel disease. Neuroscience 2017 ポスター 2017/11/12 Washington Convention Center (Washington DC)
13. 小野寺 理 脳小血管病の分子病態：CARASIL からのアプローチ 第 36 回日本認知症学会学術集会 口演 2017/11/24 石川
14. 野崎 洋明, 伊藤 絢子, 阿部 崇, 豊島 靖子, 佐藤 晶, 橋立 英樹, 五十嵐 修一, 高橋 均, 小野寺 理, 柿田 明美" CARASIL 症候性キャリアの一例 第 36 回日本認知症学会学術集会 口演 2017/11/24 石川
15. 笠原 杏子, 加藤 泰介, 野崎 洋明, 小山 哲秀, 小野寺 理. "RVCL 関連変異の細胞内局在についての検討. 第 36 回日本認知症学会学術集会 ポスター 2017/11/24 石川
16. 上村 昌寛, 野崎 洋明, 加藤 泰介,

- 小山 哲秀, 小野寺 理. 家族性脳小血管病患者で報告された変異型 HTRA1 蛋白質の機能解析. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 ポスター 2017/12/6 神戸ポートアイランド (兵庫)
17. Kato T, Sekine Y, Fujita N, Nozaki H, Hirokawa S, Sato T, Onodera O. Serine protease HTRA1 deficiency induces arteriopathy in cerebral small vessels. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 口演 2017/12/6 神戸ポートアイランド (兵庫)
18. 小野寺 理 タンパク質老化に寄与する脳小血管ユニットの異常 - 非神経細胞の視点から - 新学術領域研究 [グリアアセンブリ] [脳タンパク質老化] 公開シンポジウム 口演 2017/12/20 東京
19. 上村 昌寛, 野崎 洋明, 酒井 直子, 小野寺 理. 遺伝性脳小血管病における微小出血の特徴" 第 43 回日本脳卒中学会学術集会 口演 2018/3/15 福岡国際会議場 (福岡) .
20. Toshiki Mizuno, Ikuko Mizuta, Akiko Hosomi-Watanabe, Ai Hamano, Mao Mukai, Takashi Koizumi, Masaki Kondo, Masanori Nakagawa, Hidekazu Tomimoto, Makoto Uchino, Osamu Onodera. New diagnostic criteria for Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and leukoencephalopathy in Japan. XXIII World Congress of Neurology ポスター 2017/9/16 京都
21. 水野 敏樹 遺伝性脳血管障害 CADASIL の発症機序と今後の展開 第 49 回日本動脈硬化学会総会 口演 2017/7/6 広島
22. 小泉 崇, 向井 麻央, 濱野 愛, 渡邊 明子, 水田 依久子, 水野 敏樹. 日本人に即した CADASIL スケール有効性に対する前向き検討. 第 8 回日本脳血管・認知症学会学術大会. 2017 年 8 月 5 日東京
23. 水野 敏樹, 水田 依久子, 渡邊 明子, 向井 麻央, 小泉 崇 血管性認知障害の分子病態と治療 Endothelin1 による白質脳症の機序 第 36 回日本認知症学会学術集会 口演 2017/11/24 石川
24. Mezaki N, Miura T, Ogaki K, Eriguchi M, Yamazaki H, Komatsu K, Ono N, Kawajiri S,

- Nozaki H, Kasuga K, Okuma Y, Hara H, Onodera O, Ikeuchi T. LMNB1-related autosomal dominant leukodystrophy: genetic and clinical studies of three Japanese families. 69th Annual Meeting of American Academy of Neurology. 2017.4. 23, Boston, USA
25. Konno T, Harriott, Miura T, Mezaki N, Ross OA, Edwards ES, Meschia JF, Ikeuchi T, Wszolek ZK. Partial loss of autophosphorylation of CSF1R in a patient with familial ischemic cerebrovascular syndrome. 142nd Annual Meeting of American Neurological Association. 2017.11.16, San Diego, USA
26. Ikeuchi T. Cognitive dysfunction and movement disorder in adult-onset leukoencephalopathies. XXII World Congress on Parkinson's disease and Related Disorders. Plenary Lecture. Ho Chi Minh City, Vietnam, 2017.11.13
27. 池内 健. Microglia may play an essential role in pathogenesis of neurological disorders: a lesson from primary microgliopathy. 第3回 Neuroscience Network in Kobe. 2017.2.17. 神戸大学 神緑会館 (神戸市)
28. 池内 健. シンポジウム「神経変性疾患の最前線 (グリア細胞と神経疾患)」ミクログリア機能異常を原因とする大脳白質変性：1次性ミクログリア病の概念と病態. 2017.9.29. 千里ライフサイエンスセンター (吹田市)
29. 池内 健. シンポジウム「認知症を呈する白質脳症」分子遺伝学を基盤とした成人発症大脳白質脳症の理解. 第36回日本認知症学会. 2017.11.26. 金沢県立音楽堂 (金沢市)
30. Tada M, Konno T, Tezuka T, Miura T, Mezaki N, Arakawa M, Itoh K, Yamamoto T, Yokoo H, Yoshikura N, Ishihara K, Horie M, Takebayashi H, Toyoshima Y, Onodera O, Nishizawa M, Takahashi H, Ikeuchi T, Kakita A. Characteristic microglial features in patients with hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids caused by mutations of the gene encoding the colony stimulating factor-1 receptor. 23rd World Congress of Neurology. 2017.9.16, Kyoto,

- Japan
31. Miura T, Mezaki N, Ishiguro T, Tokutake T, Kasuga K, Konno T, Nozaki H, Onodera O, Ikeuchi T. Identification and functional assay of novel missense mutations of CSF1R in patients with HDLS/ALSP. 23rd World Congress of Neurology. 2017.9.16, Kyoto, Japan
32. Mezaki N, Miura T, Ogaki K, Eriguchi M, Mizuno Y, Komatsu K Yamazaki H, Ono N, Kawajiri S, Yamasaki R, Nozaki H, Kasuga K, Okuma Y, Kira JI, Hara H, Onodera O, Ikeuchi T. LMNB1-related adult-onset autosomal dominant leukodystrophy: Genetic and clinical studies of four Japanese families. 23rd World Congress of Neurology. 2017.9.16, Kyoto, Japan
33. 岩崎 靖, 星野 賢一郎, 森 恵子, 伊藤 益美, 川合 圭成, 月江 珠緒, 池内 健. NORD118 遺伝子変異を認めた leukoencephalopathy with calcifications and cysts の 1 例. 第 36 回日本認知症学会学術集会. 2017.11.24. 金沢県立音楽堂 (金沢市).
34. 三浦 健, 目崎 直実, 石黒 敬信, 徳武 孝允, 春日 健作, 今野 卓哉, 野崎 洋明, 小野寺 理, 池内 健. HDLS 患者における CSF1R 新規ミスセンス変異の同定及び変異 CSF1R 機能解析. 第 36 回日本認知症学会学術集会. 2017.11.24. 金沢県立音楽堂 (金沢市).
35. 目崎 直実, 三浦 健, 大垣 光太郎, 江里口 誠, 水野 裕理, 小松 研一, 山崎 博輝, 末次 南月, 河尻 澄宏, 山崎 亮, 野崎 洋明, 春日 健作, 大熊 泰之, 吉良 潤一, 原 英夫, 小野寺 理, 池内 健. LaminB1 関連常染色体優性遺伝性白質脳症: コピー数多型と臨床的特徴. 第 36 回日本認知症学会学術集会. 2017.11.24. 金沢県立音楽堂 (金沢市).
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

New diagnostic criteria for CADASIL in Japan

Clinical criteria

#1 Age at onset (clinical symptoms #2 or white matter lesions) \leq 55 years old.

#2 At least two of the following clinical findings:

- a. Either of subcortical dementia, long tract signs, or pseudobulbar palsy.
- b. Stroke-like episode with a focal neurological deficit.
- c. Mood disorder.
- d. Migraine.

#3 Autosomal dominant inheritance.

#4 White matter lesions involving the anterior temporal pole by MRI or CT.

#5 Exclusion of leukodystrophy (Adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, etc.).

Genetic criteria

Most pathogenic mutations in CADASIL are detected in *NOTCH3* exons 2-24 and result in the gain or loss of cysteine residues in the epidermal growth factor-like repeat domain. Cysteine-sparing variants should be carefully evaluated by skin biopsy and segregation studies

Pathological criteria

The pathological hallmark of CADASIL is granular osmiophilic material (GOM) in media of small arteries detected by electron microscopy. The finding of increased immunostaining of NOTCH3 is also useful.

Definite

CADASIL is definite when the individual fulfills

- (1) White matter lesions by MRI or CT.
- (2) Clinical criteria #5
- (3) Genetic criteria and/or pathological criteria

Probable

CADASIL is probable when the individual fulfills clinical criteria #1-#5.

Possible

CADASIL is possible when the individual has abnormal white matter lesions (Fazekas grade \geq 2) and fulfills either of

(1) ≤55 years old

(2) At least one of the symptoms in clinical criteria #2

CADASIL scale-J

- ・ 高血圧なし：5点、
- ・ 50歳以下発症：5点、
- ・ 陳旧性皮質下梗塞：3点、
- ・ 球麻痺症状あり：3点、
- ・ 家族歴あり：1点、
- ・ 側頭極病変：3点

上記の総点数 15 点以上が陽性

別添 4

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

1. Konno T, Broderick DF, Mezaki N, Isami A, Kaneda D, Tashiro Y, Tokutake T, Keegan BM, Woodruff BK, Miura T, Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Diagnostic Value of Brain Calcifications in Adult-Onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia. *AJNR* 2017 Jan;38(1):77-83.
2. Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda SI, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Clinical and genetic characterization of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia associated with CSF1R mutation. *Eur J Neurol.* 2017 Jan;24(1):37-45.
3. Konno T, Miura T, Harriott AM, Mezaki N, Edwards ES, Rademakers R, Ross OA, Meschia JF, Ikeuchi T, Wszolek ZK. Partial loss of function of colony-stimulating factor 1 receptor in a patient with white matter abnormalities. *Eur J Neurol.* 2018 Mar 6. doi: 10.1111/ene.13611.
4. Konno T, Yoshida K, Mizuta I, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda SI, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Diagnostic criteria for adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia due to CSF1R mutation. *Eur J Neurol.* 2018 Jan;25(1):142-147. doi: 10.1111/ene.13464.
5. Ikeuchi T, Mezaki N, Miura T. Cognitive dysfunction and symptoms of movement disorders in adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Jan;46 Suppl 1:S39-S41. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.08.018.
6. Preethish-Kumar V, Nozaki H, Tiwari S, Vengalil S, Bhat M, Prasad C, Onodera O, Uemura M, Doniparthi S, Saini J, Nashi S, Polavarapu K, Nalini A. CARASIL families from India with 3 novel null mutations in the HTRA1

gene. *Neurology*. 2017 Dec 5;89(23):2392-2394. doi:
10.1212/WNL.0000000000004710.

7. Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, Koizumi T, Mukai M, Hamano A, Tomii Y, Kondo M, Nakagawa M, Tomimoto H, Hirano T, Uchino M, Onodera O, Mizuno T. New diagnostic criteria for cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy in Japan. *J Neurol Sci*. 2017 Oct 15;381:62-67. doi:10.1016/j.jns.2017.08.009.
8. Ibrahimi M, Nozaki H, Lee A, Onodera O, Reichwein R, Wicklund M, El-Ghanem M. A CARASIL Patient from Americas with Novel Mutation and Atypical Features: Case Presentation and Literature Review. *Cerebrovasc Dis*. 2017;44(3-4):135-140. doi:10.1159/000477358.