

別添 3

I. 総括研究報告

平成 30 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）

総括研究報告書

成人発症白質脳症の実際と有効な医療施策に関する研究班

研究代表者 小野寺理 新潟大学脳研究所・神経内科

研究分担者 水野敏樹 京都府立医科大学・神経内科

池内健 新潟大学脳研究所・遺伝子機能解析学

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する。本研究計画では、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。CARASIL では、本年度は、新たに優性遺伝性 CARASIL の確診例を 1 例、疑われる症例を 2 例見いだした。また、非 CARASIL かつ非 CADASIL である症例のうち、仮性弾性黄色腫症 2 例を同定した。更に、1 例に COL4A1 の 3'非翻訳領域に新規変異を同定した。以上をまとめると、非 CARASIL かつ非 CADASIL である症例の約 10%は何らかの遺伝性疾患が関連していることが明らかとなった。また水野らは、遺伝子検査依頼があった 540 例中、195 症例に NOTCH3 遺伝子の病的変異を認めた。変異を認めなかった 345 例から脳小血管病と考えられた 15 例を抽出した。神経軸索スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症（HDLS: hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids）は、臨床像の解析を系統的に行い、HDLS を特徴づける臨床症状として若年発症（通常 60 歳以下）、認知機能障害、性格変化・行動異常、錐体路徴候、パーキンソン症状、けいれん発作を抽出した。

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とし、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、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。

今年度は、引き続き、遺伝子診断を遂行し、その実態を明らかとすることと、既存の変異が否定された群の疾患群としての特徴の抽出を行うことを目標とした。

B. 研究方法

CADASIL と那須・ハコラ病は主任研究者である小野寺が、CADASIL を分担研究者である水野が、HDLS は分担研究者である池内が担当した。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。本年度は、その実績に伴い、早期診

断を目標とした、診断基準の作成を行った。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診断基準を作成した。

(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、182 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 6 例見いだした。更に優性遺伝性 CARASIL が疑われる 2 例見だし、変異 HTRA1 の機能解析を行うこととした。これら合計 10 例について詳細な臨床情報を追加収集した。182 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 138 例であった。このうち 55 歳以下で神経症状を認める、または第 2 親等以内の類症が明らかな 72 症例については遺伝性疾患が強く疑われたためにエクソーム解析を追加した。結果、仮性弾性黄色腫症 2 例見出した。更に、1 例に血管基底膜の主要構成成分である Collagen type IV alpha 1 をコードしている *COL4A1* の 3'非翻訳領域に新規変異を同定した。また脳小血管病とは異なる白質ジストロフィーに分類される疾患として、伴性劣性副腎白質ジストロフィーを 1 例、白質消失病を 3 例同定した。これらの結果から、非 CARASIL かつ非 CADASIL である症例の中で、特に遺伝性が示唆される症例の約 10%は実際に何らかの病的な遺伝子変異を有することが示唆された。

那須・ハコラ病に関しては新規患者を同定できなかった。

CADASIL に関しては、195 症例を診断した。病的変異を認めなかった 345 例の内 217 例に家族歴を認めた。さらに 50 歳以下発症で、家族歴が常染色体優性または劣性発症した症例に絞りこみ画像解析を行った。その結果 50 例が虚血性変化による白質脳症と診断し、さらに脳小血管病と考えられた 15 例を抽出した。全国から遺伝子依頼があった多数の症例で未診断例が多数存在することが明らかになった。

90 家系 122 症例の CSF1R 変異陽性の HDLS について解析した。HDLS の臨床的特徴として若年発症（通常 60 歳以下）、認知機能障害、性格変化・行動異常、錐体路徴候、パーキンソン症状、けいれん発作などが挙げられる。常染色体優性遺伝性を呈するが孤発症例も少なからず存在する。頭部画像では MRI と CT が有用であり、両側性の大脳白質病変、脳梁の菲薄化、点状の微小石灰化が認められる。このような特徴を基盤に HDLS の診断基準が策定された。この基準を用いると CSF1R 陽性遺伝子変異陽性例を 96%以上の感度で診断が可能である。また、88%の特異度で NOTCH3 変異を有する CADASIL を除外することが可能である。

E. 結論

CARASIL の確定例を 2 例、優性遺伝性 CARASIL の確定例を 6 例見いだした。これら 8 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た。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。更に優性遺伝性 CARASIL が疑われる 2 症例を見出した。また、非 CARASIL かつ非 CADASIL である症例のうち若年発症または第 2 親等以内の類症が明らかな、遺伝性疾患が強く疑われる 72 症例について、エクソーム解析を追加した。結果、遺伝性疾患が強く疑われる症例の約 10%が何らかの遺伝子変異を認めることが確認された。

HDLSの中核となる臨床病型とその多様性を明らかとし。また、HDLSの遺伝子診断の方法論を確立した。

今後、本研究班で集積した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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ito J, Nozaki H, Toyoshima Y, Abe T, Sato A, Hashidate H, Igarashi S, Onodera O, Takahashi H, Kakita A. Histopathologic features of an autopsied patient with cerebral small vessel disease and a heterozygous HTRA1 mutation. *Neuropathology*. 2018 May 25. doi: 10.1111/neup.12473.
2. Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda S, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Diagnostic criteria for adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP). *European Journal of Neurology* 25: 142-147, 2018 / doi: 10.1111/ene.13464
3. Miura T, Mezaki N, Konno T, Iwasaki A, Hara N, Miura M, Funayama M, Unai Y, Tashiro Y, Ohkita K, Kihara T, Ito N, Kanatsuka Y, Jones DT, Ishiguro T, Tokutake T, Kasuga K, Nozaki H, Dickson DW, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Identification and functional characterization of novel mutations including frameshift mutation in exon 4 of CSF1R in patients with ALSP. *Journal of Neurology* 265: 2415-2424, 2018 / doi: 10.1007/s00415-018-9017-2
4. Ebihara Y, Mochizuki H, Ishii N, Mizuta I, Shiomi K, Mizuno T, Nakazato M. A Japanese case of CADASIL with a rare mutation in exon 24 of the NOTCH3 gene. *Intern Med*. 2018 Oct 15;57(20):3011-3014.
5. Yeung WTE, Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, Yokote A, Koizumi T, Mukai M, Kinoshita M, Ohara T, Mizuno T. RNF213-related susceptibility of Japanese CADASIL patients to intracranial arterial stenosis. *J Hum Genet*. 2018;63:687-690.
6. Mukai M, Mizuta I, Ueda A, Nakashima D, Kushimura Y, Noto YI, Ohara T, Itoh K, Ando Y, Mizuno T. A Japanese CADASIL patient with homozygous

- NOTCH3 p.Arg544Cys mutation confirmed pathologically. *J Neurol Sci.* 2018;394:38-40.
7. Konno T, Miura T, Harriott A, Mezaki N, Edwards ES, Ross OA, Meschia JF, Ikeuchi T, Wszolek ZK. Partial loss of function of CSF1R in a patient with white matter abnormalities. *European Journal of Neurology* 25:875-881, 2018 / doi: 10.1111/ene.13611
 8. Ikeuchi T, Mezaki N, Miura T. Cognitive dysfunction and symptoms of movement disorders in adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. *Parkinsonism & Related Disorders* 46: S39-S41, 2018 / doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.08.018
 9. Konno T, Kasanuki K, Ikeuchi T, Dickson DW, Wszolek ZK. CSF1R-related leukoencephalopathy: a major player in primary microgliopathies. *Neurology* 91:1092-1104, 2018 / doi: 10.1212/WNL.0000000000006642
 10. 田中 賢, 田中 晋, 田中 弘, 五十嵐 勝, 池内 健. 上顎洞内に骨破壊と異所性石灰化像を認めた神経軸索スフェロイドを伴う遺伝子白質脳症 (HDLS) の1症例. *Dementia Japan* 32:624-628, 2018
2. 学会発表
 1. Miura T, Mezaki N, Ishiguro T, Tokutake T, Kasuga K, Konno T, Nozaki H, Onodera O, Ikeuchi T. Identification and Functional Assay of Novel CSF1R Mutations in Patients with Adult-onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia. American Academy of Neurology, April 23, 2018, Los Angeles, USA
 2. Inherited Cause of Stroke. Mizuno, T. 16th Asian and Oceanian Congress of Neurology (AOCN) November 8-11, 2018, Seoul, South Korea
 2. Potential Mechanisms of stroke in CADASIL Mizuno, T. VAS-COG November 15, 2018, Hongkong
 3. Miura T, Mezaki N, Ishiguro T, Tokutake T, Kasuga K, Konno T, Nozaki H, Onodera O, Ikeuchi T. Identification and Functional Assay of Novel CSF1R Mutations in Patients with Adult-onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia. American Academy of Neurology, April 23, 2018, Los Angeles, USA
 4. Konno T, Miura T, Harriott A, Mezaki N, Edwards E, Rademakers R, Ross O, Meschia J, Ikeuchi T, Wszolek Z. Genetic Screening of CSF1R in Familial Ischemic Stroke. American Academy of Neurology April 27, 2018, Los Angeles, USA
 5. 三浦 健, 目崎直実, 今野卓哉, 石黒敬信, 徳武孝允, 春日健作, 野崎洋明, 小野寺理, 池内 健. Identification and functional characterization of novel CSF1R mutations in patients with ASLP. 第59回日本神経学会学術大会 ポスター発表.

2018.5.26. ロイトン札幌 (札幌市)

6. 今野卓哉, 三浦 健, Daniel Broderick, 目崎 直実, 小野寺理, Rosa Rademakers, 池内 健, Zbigniew Wszolek. Brain Calcifications in adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia. 第59回 日本神経学会学術大会 口演発表. 2018.5.26. ロイトン札幌 (札幌市)
7. 小野寺理 "脳小血管の最新の知見から見る脳血管性認知症の再定義" 日本早期認知症学会春期ワークショップ2018 (第2回山形大会) 2018/6/24
山形
8. 小野寺理 神経脳小血管単位による排泄機構と疾病との関連 第37回日本認知症学会学術集会 2018/10/12 札幌
9. 小野寺理 成人白質変化と認知症 遺伝性成人白質脳症の知見から 第37回日本認知症学会学術集会 2018/10/13
札幌
10. 小野寺理 "Genetic Factors in Small Vessel Diseases—Lesson from CARASIL—" ISC2019 2019/2/6 ハワイ