

別添 1

平成 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

成人発症白質脳症の医療基盤に関する調査研究班

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小野寺 理

平成 30 (2018) 年 3 月

別添 2

目 次

I. II. 総括・分担研究報告

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 13

別添 3、4

I. II. 総括・分担研究報告

平成 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）
（総括・分担）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。本年度は、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。既報の 16 例を加えてデータベース作成を完了し、診断を可能とする情報を得た。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 22 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、平成 30 年 3 月 4 日、東京八重洲ホールにて 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。HDLS に関しては、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。

昨年度は、HDLS 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。

今年度は、遺伝子診断によって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い、これらの群の診断基準を作成することを目標とした。

B. 研究方法

CARASIL 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。(別添) 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 (別添) 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(代表富本秀和教授)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。HDLSに関しては、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。

さらに、HDLS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。

那須・ハコラ病に関しては新規患者を同定できなかった。

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、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

1: 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.

2: 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.

3: 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.

4: 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.

5: 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.

6: 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.

7: 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

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
 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 京都国際会議館 (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SEMB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

別添 5

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

1: 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.

2: 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.

3: 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.

4: 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.

5: 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.

6: 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.

別添 1

New diagnostic criteria for CADASIL in Japan

Clinical criteria

#1 Age at onset (clinical symptoms #2 or white matter lesions) ≤ 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 ≥ 2) and fulfills either of

- (1) ≤ 55 years old
-

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

別添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