

別添 1

令和元年度厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

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

令和 2 年度 総合研究報告書

研究代表者 小野寺 理

令和 3 年 (2021) 年 3 月

別添 2

目 次

I. 総合研究報告

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 -----3

研究代表者	小野寺理	新潟大学脳研究所脳神経内科
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
	富本秀和	三重大学大学院・医学系研究科

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----11

令和元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 新潟大学脳研究所脳神経内科

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
富本秀和 三重大学大学院医学系研究科神経内科学

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(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。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。本研究を通じて以下のことが明らかとなった。①CARASILについては、優性遺伝性 CARASIL を引き起こす新規の HTRA1 変異を 3 変異見出し、その中の 2 変異については分子生物学的な機能喪失を明らかにした。残る 1 変異については機能解析を進めている。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 91 症例についてエクソーム解析を実施した。結果、仮性弾性黄色腫症 2 例、ヘテロ接合性 *ABCC6* 変異症例 4 例、*COL4A1* の 3' 非翻訳領域変異による脳小血管病を 1 例、*COL4A2* の新規変異症例 1 例、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 例合計 12 例の遺伝性疾患症例を見出した。これらのデータを元に神経症状の発症年齢を解析したところ、CADASIL/優性遺伝型 CARASIL 以外の遺伝性疾患は、12 例中 10 例は 55 歳以下で神経症状を発症していた。この知見から遺伝性白質脳症を疑った場合、発症年齢が 55 歳を下回る場合には、CADASIL と遺伝性 CARASIL 以外の疾患も念頭に精査をする必要が示唆された。②CADASIL については、日本人 CADASIL 患者における最も大規模な遺伝型-表現型研究を行い、3 つの主要な変異である p.Arg141Cys、p.Arg182Cys、p.Arg75Pro の特徴を明らかにし、今後の CADASIL の診断治療に貢献した。また、CADASIL 類縁疾患 19 症例を抽出し、エクソーム解析を行ったところ、6 症例において 5 遺伝子に 7 個のバリエーションを認めた。また皮質下白質病変を認める患者剖検脳を用いて、皮質白質病変の部位と灌流する微小血管との 3 次元的关系についてマイクロ MRI を用いた検討で、微小血管変化、血管周囲腔の拡大と白質病変の関連を明らかにした。さらに CADASIL 患者登録を行ってわが国の CADASIL の疫学的特徴を明らかにした。③HDLS については、成人発症大脳白質変性症 106 例に原因遺伝子である *CSF1R* 変異解析を行い、27 例 (25%) に *CSF1R* 変異を同定した。更に変異 *CSF1R* キナーゼ活性と HDLS の発症様式や臨床表現系について明らかにした。*CSF1R* 変異陰性例に対してエクソーム解析を行い、*GFAP*、*AARS2* 遺伝子変異などを少数例に認めたが、既知の白質脳症の原因遺伝子変異を認めない症例が大半を占めた。

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。加えて、その病態についても明らかになっていない。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、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。これらの患者群の本邦での疫学、頻度、原因を明らかにし、加えて、遺伝子未同定の遺伝性成人白質脳症の特徴を抽出する必要がある。

〈CARASIL〉

CARASIL は常染色体劣性遺伝形式の疾患と信じられていたが、ある特定の *HTRA1* 変異では常染色体優性遺伝形式でも発症することが明らかとなった。そこで、従来の遺伝子解析と網羅的な遺伝子解析を併用して、白質脳症における CARASIL とヘテロ接合性 *HTRA1* 変異による脳小血管病、更に CARASIL 様の白質脳症を呈する他疾患の頻度を明らかにする。

〈CADASIL〉

CADASIL は最も頻度の高い遺伝性脳小血管病であり、若年性脳梗塞や頭部 MRI における側頭極の白質病変を特徴とする。一方で臨床的に CADASIL が疑われるが、その原因遺伝子 *NOTCH3* に変異を認めない症例が多く存在している。これらの症例に対してエキソーム解析を行い、*NOTCH3* 以外の遺伝性脳小血管病の原因遺伝子を同定することを目的とする。

また、脳小血管病は血管性認知症の主要な原因であり、小血管病性認知症は血管性認知症の過半数を占めている。MRI 画像上では、脳小血管病は白質病変のほか、ラクナ梗塞、脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症、血管周囲腔の拡大、皮質微小梗塞として検出され、これらの小血管病変が認知機能低下に相加的に関与する。CADASIL は脳画像における側頭極病変が特徴として挙げられる遺伝性脳小血管病の代表的な疾患である。CADASIL の特徴的画像所見として側頭極の白質病変がある。この側頭極病変に対応する病理学的所見として、既報告では血管周囲腔の拡大が目立ち、ミエリンの変性、グリオシスを伴うこと、病理機序として間質液の排出障害が示唆されている。一方、通常観察される加齢性白質病変では血管周囲腔の拡大は目立たず、間質液の排出障害の意義も明らかでない。側頭極病変は CADASIL 以外の疾患でも観察され、画像診断マーカーとしては特異性の点で不十分である。本研究では、マイクロ MRI を用いて臨床で観察される脳小血管病の画像異常がどのような病理学的変化に対応するかを明らかにし、CADASIL 側頭極病変との病理学的差異を明らかにする。さらに、CADASIL 患者における側頭極白質病変の画像・病理学的特徴を解明し、CADASIL 画像診断マーカーとしての精度向上を目指すことを目的とした。

〈HDLS〉

HDLS および近縁疾患の臨床的特徴と多様性を明らかにし、成人発症大脳白質脳症における臨床診断アプローチを確立する。HDLS の遺伝子診断の方法論を確立し、遺伝子診断に基づいた疾患概念を構

築する。更に、HDLS および近縁疾患の分子疫学を明らかにし、ミクログリアにおける CSF1R キナーゼ活性が疾患の発症や重症度に影響を及ぼす機序を明らかにすることを目的とする。

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と冨本が、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。今回の研究を通じて、①CARASIL については優性遺伝型 CARASIL (ヘテロ接合性 *HTRA1* 関連脳小血管病) の頻度を明らかにし、同定された *HTRA1* 変異の機能解析を行うことを目標とした。加えて、非 CADASIL/非 CARASIL 症例に対してエキソーム解析を実施し、他の原因による遺伝性白質脳症症例を明らかにすることも目的とした。②CADASIL については、遺伝子検査で変異陽性となった発端者の背景因子、神経学的症状、発症年齢、MRI 所見を収集した。各遺伝子型・変異部位による背景および臨床的特徴の違いを解析した。更に、非 CADASIL 症例のなかで CADASIL 類縁疾患を抽出した。これらの症例に対してエキソーム解析を実施し、*NOTCH3* 以外の原因遺伝子について検討した。また白質病変の患者剖検脳をマイクロ MRI で調べ、微小血管病変を病理学的に検証した。加えて、CADASIL 家族会の結成の支援や全国疫学調査、REDCap による患者レジストリーを構築した。③HDLS については、成人発症白質脳症症例に対して原因遺伝子である CSF1R の解析を実施した。更に CSF1R 陰性の成人発症白質脳症症例に対してエキソーム解析を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は各施設の倫理委員会の承認を得て実施された。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)

2019年12月までに全国から新潟大学に送られてきた重度白質病変を呈する232症例の臨床情報、画像情報ならびに遺伝子検体を用いた。232症例全例にNOTCH3とHTRA1の遺伝子検査を行った。加えて、NOTCH3もHTRA1の双方の遺伝子変異が認められなかった症例の中で、若年発症例または第2親等以内の類症が明らかな91症例に対して、エキソーム解析を行なった。結果、CARASIL 2例、ヘテロ接合性HTRA1変異症例12例を認めた。ヘテロ接合性HTRA1変異症例では3つの新規変異を認め、その中の2変異については分子生物学的解析により変異蛋白の機能解析を終了した。2つの変異HTRA1蛋白はプロテアーゼ活性が有意に低下していた。残る1変異については機能解析を進めている。またエクソーム解析の結果、仮性弾性黄色腫症2例、ヘテロ接合性ABCC6変異症例4例、COL4A1の3'非翻訳領域変異による脳小血管病を1例、COL4A2の新規変異症例1例、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例合計12例の遺伝性疾患症例を見出した。これらの成人発症の遺伝性白質脳症12症例の臨床的特徴を解析したところ、ヘテロ接合性ABCC6変異症例1例とCOL4A2新規変異症例1例を除いた10症例は55歳以下で神経症状を発症していた。これらの結果から、CADASILやCARASIL/ヘテロ接合性HTRA1変異症例を除いた場合、55歳以下で神経症状を認める症例については種々の遺伝性疾患を念頭に精査や加療が必要であることを明らかとした

(CADASIL)

2018年までに全国から遺伝子検査依頼があった検体につき、NOTCH3遺伝子の病的変異の有無を検索し、195症例に異常を認め、CADASILと診断した。病的変異を認めなかった350例のうち1例でミトコンドリア病、4例でHTRA1遺伝子の異常を認めた。残り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。

2019年3月までに全国から遺伝子検査依頼があった検体につき、NOTCH3遺伝子の病的変異の有無を検索し、陽性となったCADASIL患者200名中、発端者の179名を対象とした。179人の発端者のNOTCH3変異は68個であり、そのうち5個(p.Cys388Arg、p.Cys435Phe、p.Gly481Cys、p.Cys743Tyr、p.Cys1009Phe)は新規変異であった。10人を超える主要な変異は、p.Arg75Pro (n=14、7.8%)、p.Arg141Cys (n=18、10.0%)、およびp.Arg182Cys (n=14、7.8%)であった。なお、p.Arg75Proはシステインに関連しない非典型的な変異であるが、主に東アジアで報告され、病原性が確認されている。主要な3つのgenotypeに着目すると、p.Arg141Cysは典型的な表現型を示したが、p.Arg75Proは脳卒中/TIAの発症率が低く、高血圧の頻度が高く、側頭極病変の頻度が低い、といった軽症/非定型な臨床像が見られた。p.Arg182Cysは、典型的な臨床像であったが、初発症状が脳卒中/TIA以外多岐にわたるといった特徴があった。変異部位によりEGFr 1-6 (120人、67%)および7-34 (59人、33%)に分けて臨床像を比較すると、高血圧の頻度は、EGFr 7-34で40.4%とEGFr 1-6の14.5%よりも有意に高かった(P=0.0002)。次に、Kaplan-Meier法で計算した初発脳卒中/TIAまでの期間の中央値は、臨床像が軽症であるp.Arg75ProをEGFr 1-6群から除くと、初発の脳卒中/TIAまでの期間の中央値は、55歳のEGFr 7-34に対しp.Arg75Proを除くEGFr 1-6は52歳と有意差を認めた(P=0.04)。他の要因(性別、喫煙、高血圧、糖尿病、及び脂質異常)は初発脳卒中/TIAまでの期間には影響しなかった。この結果を基にどのような症例に遺伝子検査を行い、その結果をどのように家族へ説明していくかのガイドラインを作成していく。

CADASIL 類縁疾患と定義した19症例の中で、6症例において5遺伝子に7個のバリエントを認め、ACMGガイドライン2)に準拠すると、HTRA1、POLG、GLAのミスセンス変異はlikely pathogenicに該当し、このうちHTRA1、POLGは同一変異を持つ他家系列の文献報告があった。COL4A1イントロン変異、COL4A2ミスセンス変異は同ガイドラインでvariants of unknown significanceに該当した。

また皮質下白質病変を認める患者剖検脳を用いて、皮質白質病変の部位と灌流する微小血管との3次的関係についてマイクロMRIを用いた検討で、微小血管変化、血管周囲腔の拡大と白質病変の関連を明らかにした。

マイクロMRIの研究を通じて、以下の3点が明らかになった。1. 臨床機で観察される白質病変は

病理学的な白質ミエリン線維の粗鬆化、グリオシスと対応する。2. 血管炎症、血液脳関門 (BBB) の障害が推定される微小血管を中心として微小梗塞、白質病変が広がっており、炎症、BBB 障害が白質病変の拡大に関与する。3. 臨床機で観察される脳小血管病変には多様性があり、共局在も認められる。

以上の結果から、非特異的な加齢性白質病変の病理機転は血管炎症、BBB 障害が主体であり、CADASIL に見られる間質液の排出障害と相違する可能性がある。今後、この点を明らかにするため、CADASIL 側頭極病変に認められる脳小血管病変を種類別に重みづけし、脳室壁との空間的關係を明らかにすることで、加齢や他疾患に起因する側頭極病変と鑑別する方法論を確立する。

一方、CADASIL 患者の全国組織を構築支援し、患者会を基盤として全国アンケート調査を実施した。結果は現在国際誌に投稿中である。国立循環器病研究センターの REDCap に登録した CADASIL 患者データ登録を継続しており、並行して登録データの解析を行って微小血管病変と脳血流に関する新規の知見を見出している。

診断基準については、現在日本神経治療学会の協力のもと診断ガイドラインの策定に向けて進めている CADASIL の本邦における特徴、有病率について、全国アンケート調査を行い 88 例の CARASIL 患者について臨床像やその特徴を検討した。本邦における CARASIL の有病率は 10 万人あたり 1.20 から 3.58 人と考えられたこと、また片頭痛や血管危険因子が諸外国と比較が少ないといった特徴を明らかにした。REDCap を用い本邦の主要医療機関から登録が可能なデータベースを作成した。本データベースは、今後、症例情報の蓄積のみでなく、治験介入時にも利用をする予定である。

令和 2 年 3 月 1 日に京都にて CADASIL 患者さん向けに公開講座と家族会を開催予定であったが、新型コロナウイルス感染拡大の影響により、患者さんの安全を考えやむなく延期とした。

〈HDLS〉

国内外の CSF1R 遺伝子変異陽性の HDLS 例の系統的レビューを行い、HDLS の中核となる臨床病型を明らかにした。また、臨床的多様性を検討し、成人発症大脳白質脳症における本症の臨床診断アプローチを検討した。HDLS の遺伝子解析の方法論として、CSF1R の全コーディング領域をカバーする遺伝子診断法を構築した。

新潟大学で集められた成人発症大脳白質変性症 106 例に CSF1R 変異解析を行い、27 例 (25%) が CSF1R

変異陽性であった。CSF1R 変異をホモ接合体で有する姉妹例を同定した。小児で発症、大脳白質病変以外に低身長、骨病変など多彩な臨床徴候を呈した。CSF1R 変異陰性例に対してエクソーム解析を行い、GFAP, AARS2 遺伝子変異などを少数例に認めたが、既知の白質脳症の原因遺伝子変異を認めない症例が大半を占めた。

HDLS の特定医療費受給証所持者数は、2015 年 13 人、2016 年 25 人、2017 年 35 人、2018 年 43 人と増加傾向にある。良性型 CSF1R, 劣性型 CSF1R, 優性型 CSF1R のキナーゼアッセイを行い、良性型 > 劣性型 > 優性型の順番でキナーゼ活性が保持されていた。劣性型 CSF1R のヘテロ接合体 (推定キナーゼ活性 74%) では発症せず、優性型 CSF1R のヘテロ接合体 (推定キナーゼ活性 50%) では成人発症の白質変性症 (HDLS) を発症する。劣性型の両アリル体 (推定キナーゼ活性 24%) は小児発症の重篤な白質脳症を発症する。優性遺伝型の CSF1R のホモ接合体 (推定キナーゼ活性 0%) は胎生致死が生じることが想定された。CSF1R キナーゼ活性が疾患の発症や重症度を期待していると思われた。

CSF1R 変異陰性の症例に対して全エクソーム解析を行ったが、既知の大脳白質脳症の原因となる遺伝子としては、GFAP, AARS2 に変異を少数例に認めたのみであった。大部分は、原因となる遺伝子変異が同定されておらず、未知の遺伝子が原因となっている可能性がある。今後、レアバリエント、健常者データベース、病原性予測アノテーションなどを行い、CSF1R 変異陰性例の新規原因遺伝子の探索を進めていく

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 12 例見いだした。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 91 症例について、エクソーム解析を実施した。エクソーム解析の結果より同定された遺伝性成人発症白質脳症の 12 症例のなかで 10 症例は 55 歳以下で神経症状を発症していることが確認された。この結果より若年で発症した成人発症白質脳症には CADASIL/優性遺伝性 CARASIL 以外の可能性を考慮して診療を行う必要があることを提唱した。今後は、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 については、日本人 CADASIL 患者における最も大規模な遺伝型-表現型研究で、3 つの主

要な変異 (p.Arg141Cys, p.Arg182Cys, p.Arg75Pro) において臨床的な特徴を明らかにした。また CADASIL 類縁疾患 19 症例に対して網羅的遺伝子解析を行い、6 症例において 5 遺伝子に 7 個のバリエーションを認めた。マイクロ MRI の研究を通じて、CADASIL の白質病変の成因に皮質微小血管の病態が関与することを明らかにした。HDLS については、中核となる臨床病型とその多様性を明らかにした。また、変異 CSF1R キナーゼ活性と臨床表現系の関連についても明らかとした。

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*. 38(4). 428-432. 2018.
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.
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. 2415-24. 2018.
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. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 57. 3011-4. 2018.
5. Mukai M, Mizuta I, Ueda A, Nakashima D, Kushimura Y, Noto Y. I, Ohara T, Itoh K, Ando Y, Mizuno T. A Japanese CADASIL patient with homozygous NOTCH3 p.Arg544Cys mutation confirmed pathologically. *Journal of the neurological sciences*. 394. 38-40. 2018.
6. Yeung W. T. E., 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. *Journal of human genetics*. 63. 687-690. 2018.
7. 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. 142-7. 2018.
8. 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. 875-81. 2018.
9. 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. S39-41. 2018.
10. 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. 2415-24. 2018.
11. Konno T, Kasanuki K, Ikeuchi T, Dickson DW, Wszolek ZK. CSF1R-related leukoencephalopathy: a major player in primary microgliopathies. *Neurology*. 91. 1092-104. 2018.
12. 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. 624-8. 2018.
13. Uemura M, Nozaki H, Koyama A, Sakai N, Ando S, Kanazawa M, Onodera O. HTRA1 Mutations Identified in Symptomatic Carriers Have the Property of Interfering the Trimer-Dependent Activation Cascade. *Front in Neurol*. 10. 693. 2019.
14. Sakai N, Uemura M, Kato T, Nozaki H, Koyama A, Ando S, Kamei H, Kato M and Onodera O.

- Hemorrhagic cerebral small vessel disease caused by a novel mutation in 3' UTR of collagen type IV alpha 1. *Neurol Genetics*. 6(1). e383. 2019.
15. Matsuura J, Inoue R, Takagi T, Wada S, Watanabe A, Koizumi T, Mukai M, Mizuta I, Naito Y, Mizuno T. Analysis of gut microbiota in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *J Clin Biochem Nutr*. 65(3). 240-4. 2019.
 16. Funayama M, Sugihara M, Takata T, Mimura M, Ikeuchi T. Remarkable behavioral signs and progressive non-fluent aphasia in a patient with adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP). *Psychogeriatrics*. 19. 282-5. 2019.
 17. Kawazoe T, Abe K, Ikeuchi T, Miura T, Mezaki N, Tsukamoto T, Takahashi Y. A sporadic case of young-onset rapidly progressive dementia with a novel frameshift mutation in exon 3 of the *CSF1R* gene. *Neurology Clinical Neuroscience*. 7. 103-4. 2019.
 18. 富本秀和. 遺伝性脳小血管病. *SRL 宝函*. 40(2). 21-7. 2019.
 19. 松山裕文、富本秀和. 遺伝性血管性認知症. *Medical Practice*. 36(4). 303-7. 2019.
 20. 上村昌寛, 小野寺理. 皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症 (CADASIL) [指定難病 124]. 指定難病ペディア 2019. 148 巻特別号(1). p 111. 2019.
 21. 渡邊明子、水田依久子、水野敏樹. 遺伝性脳小血管病の診断と臨床. *最新医学*. 74 巻・6 号. 816-26. 2019.
 22. 池内健, 朱 斌. ミクログリアの機能破綻を原因とする一次性ミクログリオパチー. *実験医学* 37. 2926-30. 2019.
 23. Takeshi Y, Suda S, Shimoyama T, Aoki J, Suzuki K, Okubo S, Mizuta I, Mizuno T, Kimura K. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Associated With a Novel In-Frame Mutation in the NOTCH3 Gene in a Japanese Patient. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. Jan29(1). 104482. 2020.
 24. Mukai M, Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, Koizumi T, Matsuura J, Hamano A, Tomimoto H, Mizuno T. Genotype-phenotype Correlations and Effect of Mutation Location in Japanese CADASIL Patients. *J Hum Genet*. 65. 637-46. 2020.
 25. Ishikawa H, Ii Y, Shindo A, Tabei KI, Umino M, Ito AO, Matsuura K, Taniguchi A, Matsuyama H, Niwa A, Ogura T, Yoshimaru K, Satoh M, Maeda M, Tomimoto H. Cortical Microinfarcts Detected by 3-Tesla Magnetic Resonance Imaging: Differentiation Between Cerebral Amyloid Angiopathy and Embolism. *Stroke*. 51(3):1010-1013. 2020.
 26. Senzaki S, Miura S, Ochi M, Kato T, Okada T, Matsumoto S, Shiraoka A, Ochi H, Igase M, Kitazawa R, Zhu B, Ikeuchi T, Ohyagi Y. Sporadic Japanese case of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia caused by a de novo p.Phe849del mutation in *CSF1R*. *Neurology Clinical Neuroscience*. 8. 96-8. 2020.
 27. Tamhankar PM, Zhu B, Tamhankar VP, Withbawkar SM, Seabra L, Livingston J, Ikeuchi T, Crow YJ. Biallelic hypomorphic mutations in *CSF1R* associated with fatal childhood neurodegeneration. *Neuropediatrics*. 51(4). 302-6. 2020.
 28. Uemura M, Nozaki H, Kato T, Koyama A, Sakai N, Ando S, Kanazawa M, Hishikawa N, Nishimoto Y, Polavarapu K, Nalini A, Hanazono A, Kuzume D, Shindo A, El-Ghanem M, Abe A, Sato A, Yoshida M, Ikeuchi T, Mizuta I, Mizuno T, Onodera O. *HTRA1*-Related Cerebral Small Vessel Disease: A Review of the Literature. *Front Neurol*. 11:545. 1-12. 2020.
 29. Kato T, Sekine Y, Nozaki H, Uemura M, Ando S, Hirokawa S, Onodera O. Excessive Production of Transforming Growth Factor β 1 Causes Mural Cell Depletion From Cerebral Small Vessels. *Front Aging Neurosci*. 12. 512-9. 2020.
 30. Saito R, Shimizu H, Miura T, Hara N, Mezaki N, Higuchi Y, Miyashita A, Kawachi I, Sanpei K, Honma Y, Onodera O, Ikeuchi T, Kakita A. Oculopharyngodistal myopathy with coexisting histology of systemic neuronal intranuclear inclusion disease: Clinicopathologic features of an autopsied patient harboring CGG repeat expansions in *LRP12*. *Acta Neuropathol Commun*. 8:75. 2020.
 31. Mizuno T, Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, Mukai M, Koizumi T. Clinical and Genetic Aspects of CADASIL. *Front Aging Neurosci*. 12(91). 1-10. 2020.
 32. Mukai M, Mizuta I, Watanabe-Hosomi A,

- Koizumi T, Matsuura J, Hamano A, Tomimoto H, Mizuno T. Genotype-phenotype correlations and effect of mutation location in Japanese CADASIL patients. *J Hum Genet.* 65(8). 637-46. 2020.
33. Watabe-Hosomi A, Mizuta I, Koizumi T, Yokota I, Mukai M, Hamano A, Kondo M, Fujii A, Matsui M, Matsuo K, Ito K, Teramukai S, Yamada K, Nakagawa M, Mizuno T. Effect of Lomerizine Hydrochloride on Preventing Strokes in Patients With Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Clin Neuropharmacol.* 43(5). 146-150. 2020.
34. Tamura A, Kuriyama N, Akazawa K, Ozaki E, Watanabe I, Ohshima Y, Kondo M, Takezawa N, Takada A, Matsumoto S, Takeda K, Yoshii K, Yamada K, Watanabe Y, Nakagawa M, Mizuno T. A 10-year longitudinal study of deep white matter lesions on magnetic resonance imaging. *Neuroradiology (Online)*. 2021.
35. Okada T, Washida K, Irie K, Saito S, Noguchi M, Tomita T, Koga M, Toyoda K, Okazaki S, Koizumi T, Mizuta I, Mizuno T, Ihara M. Prevalence and Atypical Clinical Characteristics of NOTCH3 Mutations Among Patients Admitted for Acute Lacunar Infarctions. *Front Aging Neurosci.* 14:12. 130. 2020.
36. Shindo A, Ishikawa H, Ii Y, Niwa A, Tomimoto H. Clinical Features and Experimental Models of Cerebral Small Vessel Disease. *Front Aging Neurosci.* 5:12. 109. 2020.
37. Shindo A, Tabei KI, Taniguchi A, Nozaki H, Onodera O, Ueda A, Ando Y, Urabe T, Kimura K, Kitagawa K, Hanyu H, Hirano T, Wakita H, Fukuyama H, Kagimura T, Miyamoto Y, Takegami M, Saito S, Watanabe-Hosomi A, Mizuta I, Ihara M, Mizuno T, Tomimoto H. A Nationwide Survey and Multicenter Registry-Based Database of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy in Japan. *Front Aging Neurosci.* 14:12. 216. 2020.
38. Ii Y, Ishikawa H, Shindo A, Matsuyama H, Matsuura K, Matsuda K, Yoshimaru K, Satoh M, Kogue R, Umino M, Maeda M, Tomimoto H. Association between cortical microinfarcts and total small vessel disease burden in cerebral amyloid angiopathy on 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Eur J Neurol.* 28(3). 794-9. 2021.
39. Ii Y, Ishikawa H, Matsuyama H, Shindo A, Matsuura K, Yoshimaru K, Satoh M, Taniguchi A, Matsuda K, Umino M, Maeda M, Tomimoto H. Hypertensive Arteriopathy and Cerebral Amyloid Angiopathy in Patients with Cognitive Decline and Mixed Cerebral Microbleeds. *J Alzheimers Dis.* 78(4). 1765-74. 2020.
40. Awata S, Edahiro A, Arai T, Ikeda M, Ikeuchi T, Kawakatsu S, Konagaya Y, Miyanaga K, Ota H, Suzuki K, Tanimukai S, Utsumi K, Kakuma T. Prevalence and subtype distribution of early-onset dementia in Japan. *Psychogeriatrics.* 20(6). 917-23. 2020.
2. 学会発表
1. 酒井直子, 上村昌寛, 加藤泰介, 安藤昭一朗, 野崎洋明, 亀井博之, 加藤元博, 小野寺理. Type IV collagen $\alpha 1$ の 3' UTR の新規変異による脳小血管病. ポスター発表. 第 60 回日本神経学会学術大会. 2019. 5. 23 大阪.
 2. 上村昌寛, 小野寺理. Htra1 異常により引き起こされる脳小血管病. 招待講演. 第 24 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会. 2019. 8. 2 岐阜.
 3. Uemura M, Nozaki H, Katada N, Kanazawa M, Mizuta I, Mizuno T, Onodera O. Frequencies of hereditary cerebral small vessel disease among patients with adult-onset leukoencephalopathy. Poster presentation. International Stroke Conference 2020. Los Angeles Convention Center. 2019. 2. 20. Los Angeles.
 4. 未成年者に対する CADASIL 遺伝子検査. 水田依久子, 渡邊明子, 吉田誠克, 水野敏樹 日本人類遺伝学会第 64 回大会 長崎 2019. 11. 7
 5. 日本人 CADASIL における NOTCH3 変異と臨床像の多様性 水田依久子, 渡邊明子, 小泉崇, 向井麻央, 松浦潤, 水野敏樹 第 60 回日本神経学会学術大会 2019. 5. 24. 大阪
 6. 目崎直実, 三浦 健, 野崎 洋明, 今野 卓哉, 春日 健作, 小野寺 理, 池内 健. LMNB1 関連常染色体優性遺伝性白質脳症の本邦例と既報例の比較. 第 60 回日本神経学会学術大会. 2019. 5. 24. 大阪国際会議場 (大阪市)
 7. 目崎直美, 三浦 健, 春日健作, 池内 健. LMNB1 関連常染色体優性遺伝性白質脳症の本邦例と既報例の比較. 認知症学会奨励賞. 第 38 回日

本認知症学会 学術集会. 2019. 11. 7. 京王プラザホテル (東京都)

8. 朱 斌, Liu Lixin, 三浦 健, 樋口 陽, 原 範和, 月江珠緒, 今野卓哉, 春日健作, 宮下哲典, 池内 健. ALSP 患者において同定された CSF1R 変異の機能アッセイ. 第 38 回日本認知症学会 学術集会. 2019. 11. 8. 京王プラザホテル (東京)
9. Frequencies of genetic cerebral small vessel disease in adult-onset leukoencephalopathy. Uemura M, Nozaki H, Sakai N, Ando S, Kanazawa M, Kondo H, Iwanaga A, Murota H, Ikeuchi T, Mizuta I, Mizuno T, Onodera O. 第 62 回日本神経学会 2020. 8. 31~9. 2 岡山
10. CADASIL 遺伝子検査陰性であった白質脳症症例の検討 渡邊明子, 水田依久子, 小泉崇, 向井麻央, 水野敏樹 第 61 回日本神経学会 2020. 8. 31~9. 2 岡山
11. 新堂晃大ほか 本邦における CADASIL の全国調査と多施設データベースの構築. 第 39 回日本認知症学会学術集会 2020. 10. 26-28 名古屋
12. 池内 健. 中枢性希少難病に対するミクログリアを標的とした新規治療アプローチシンポジウム「中枢性超希少疾患の薬理」第 93 回日本薬理学会年会. 2020. 3. 16.
13. 池内 健. 神経軸索スフェロイド形成をとともなう遺伝性びまん性白質脳症 (HDLS) の画像と病理. シンポジウム「稀有な認知症疾患の画像と病理」Web 発表. 第 61 回日本神経学会. 2020. 9. 1. 岡山コンベンションセンター (岡山市)
14. 朱 斌, Liu Lixin, 樋口 陽, Yusran Ady Fitrah, 三浦 健, 目崎直実, 原 範和, 月江珠緒, 今野卓哉, 春日健作, 宮下哲典, 池内 健. CSF1R バリエーションのキナーゼアッセイによる CSF1R 関連脳症の発症機序解明. 第 39 回日本認知症学会学術集会. Web 発表. 2020. 10. 26-28 名古屋
15. 池内 健. 一次性ミクログリア病の病態から考えるミクログリアを標的とした治療の可能性. Web 発表. 第 63 回日本神経化学会. 2020. 9. 12. Web 開催
16. 池内 健. 一次性ミクログリア病: 病態研究の進歩と新規治療法. シンポジウム「ミクログリア: 基礎・臨床研究の最先端」Web 発表. 第 32 回日本神経免疫学会学術集会. 2020. 10. 2. 金沢市文化ホール (金沢市)

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ito J, Nozaki H, Toyoshima Y, Abe T, Sato A, Hashidate H, Igarashi S, <u>Onodera O</u> , Takahashi H, Kakita A.	Histopathologic features of an autopsy patient with cerebral small vessel disease and a heterozygous HTRA1 mutation.	Neuropathology.	38(4)	428-432	2018
Konno T, Yoshida K, <u>Mizuno T</u> , Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda S, Nishizawa M, <u>Onodera O</u> , Wszolek ZK, <u>Ikeuchi T</u> .	Diagnostic criteria for adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP).	European Journal of Neurology	25	142-147	2018
Miura T, Mezaki N, Konno T, Iwasaki A, Hara N, Miura M, Funayama M, Unai Y, Tashiro Y, Okhita K, Kihara T, Ito N, Kanatsuka Y, Jones DT, Ishiguro T, Tokutake T, Kasuga K, Nozaki H, Dickson DW, <u>Onodera O</u> , Wszolek ZK, <u>Ikeuchi T</u>	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
Ebihara Y, Mochizuki H, Ishii N, Mizuta I, Shiojiri K, <u>Mizuno T</u> , Nakazato M.	A Japanese Case of CADASIL with a Rare Mutation in Exon 24 of the NOTCH3 Gene.	Internal medicine (Tokyo, Japan)	57	3011-3014	2018
Mukai M, Mizuta I, Ueda A, Nakashima D, Kushimura Y, Noto Y, Ohara T, Ito H K, Ando Y, <u>Mizuno T</u>	A Japanese CADASIL patient with homozygous NOTCH3 p.Arg544Cys mutation confirmed pathologically	Journal of the neurological sciences	394	38-40.	2018

Yeung W. T. E., Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, Yokote A, Koizumi T, Mukai M, Kinoshita M, Ohara T, <u>Mizuno T</u>	MRNF213-related susceptibility of Japanese CADASIL patients with intracranial arterial stenosis	Journal of Human Genetics	63	687-690	2018
Konno T, Yoshida K, <u>Mizuno T</u> , Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda S, Nishizawa M, <u>Onodera O</u> , <u>Wszolek ZK</u> , <u>Ikeuchi T</u>	Diagnostic criteria for adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP)	European Journal of Neurology	25	142-147	2018
Konno T, Miura T, Harriott A, Mezaki N, Edwards ES, Ross OA, Meschia JF, <u>Ikeuchi T</u> , <u>Wszolek ZK</u> .	Partial loss of function of CSF1R in a patient with white matter abnormalities	European Journal of Neurology	25	875-881	2018
<u>Ikeuchi T</u> , 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
Miura T, Mezaki N, Konno T, Iwasaki A, Hara N, Miura M, Funayama M, Unai Y, Tashiro Y, Okhita K, Kihara T, Ito N, Kanatsuka Y, Jones DT, Ishiguro T, Tokutake T, Kasuga K, Nozaki H, Dickson DW, <u>Onodera O</u> , <u>Wszolek ZK</u> , <u>Ikeuchi T</u> .	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

Konno T, Kasanuki K, <u>Ikeuchi T</u> , Dickson DW, <u>Wszolek ZK</u> .	CSF1R-related leukoencephalopathy: a major player in primary microgliopathies.	Neurology	91	1092-1104	2018
田中 賢, 田中 晋, 田中 弘, 五十嵐 勝, <u>池内 健</u>	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
Uemura M, Nozaki H, Koyama A, Sakai N, Ando S, Kanazawa M, <u>Onodera O</u> .	HTRA1 Mutations Identified in Symptomatic Carriers Have the Property of Interfering the Trimer-Dependent Activation Cascade	Frontiers in Neurology	10	693 (eCollection)	2019
Sakai N, Uemura M, Kato T, Nozaki H, Koyama A, Ando S, Kamei H, Kato M and <u>Onodera O</u> .	Hemorrhagic cerebral small vessel disease caused by a novel mutation in 3' UTR of collagen type IV alpha 1	Neurology Genetics	6 (1)	e383	2019
Matsuura J, Inoue R, Takagi T, Wada S, Watanabe A, Koizumi T, Mukai M, Mizuta I, Naito Y, <u>Mizuno T</u> .	Analysis of gut microbiota in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL).	J Clin Biochem Nutr.	65(3)	240-244	2019
Funayama M, Sugihara M, Takata T, Mimura M, <u>Ikeuchi T</u>	Remarkable behavioral signs and progressive non-fluent aphasia in a patient with adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP).	Psychogeriatrics	19	282-285	2019

Kawazoe T, Abe K, <u>Ikeuchi T</u> , Mouri T, Mezaki N, Tsukamoto T, Takahashi Y	A sporadic case of young-onset rapidly progressive dementia with a novel frameshift mutation in exon 3 of the <i>CSF1R</i> gene	Neurology Clinical Neuroscience	7	103-104	2019
<u>富本秀和</u>	遺伝性脳小血管病	SRL 宝函	40(2)	21-27	2019
松山裕文、 <u>富本秀和</u>	遺伝性血管性認知症	Medical Practice	36(4)	603-607	2019
上村昌寛, <u>小野寺理</u>	皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症 (CADASIL) [指定難病124] .	指定難病ペディア	148巻特別号(1)	111	2019
渡邊明子、水田依久子、 <u>水野敏樹</u>	遺伝性脳小血管病の診断と臨床.	最新医学	74巻・6号	818 - 826	2019
Takeshi Y, Suda S, Shimoyama T, Aoki J, Suzuki K, Okubo S, Mizuta I, <u>Mizuno T</u> , Kimura K.	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Associated With a Novel In-Frameshift Mutation in the NOTCH3 Gene in a Japanese Patient	J Stroke Cerebrovasc Dis.	Jan29(1)	104482.	2020
Mukai M, Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, Koizumi T, Matsuura J, Hamano A, <u>Tomimoto H</u> , <u>Mizuno T</u>	Genotype-phenotype Correlations and Effect of Mutation Location in Japanese CADASIL Patients	J Hum Genet	65	637-646	2020

Ishikawa H, Ii Y, Shindo A, Tatsubei KI, Umino M, Ito AO, Matsuyama K, Taniguchi A, Matsuyama H, Niwa A, Ogura T, Yoshimaru K, Satoh M, Maeda M, <u>Tomimoto H</u>	Cortical Microinfarcts Detected by 3-Tesla Magnetic Resonance Imaging: Differentiation Between Cerebral Amyloid Angiopathy and Embolism	Stroke	51(3)	1010-1013	2020
Senzaki S, Miura S, Ochi M, Kato T, Okada T, Matsumoto S, Shiraoka A, Ochi H, Igase M, Kitazawa R, Zhu B, <u>Ikeuchi T</u> , Ohyaigi Y	Sporadic Japanese case of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia caused by a de novo p.Phe849del mutation in <i>CSF1R</i>	Neurology Clinical Neuroscience	18	96-98	2020
Tamhankar PM, Zihu B, Tamhankar VP, Withbawkar SM, Seabra L, Livingston J, <u>Ikeuchi T</u> , Crowley J	Biallelic hypomorphic mutations in <i>CSF1R</i> associated with fatal childhood neurodegeneration	Neuropediatrics	51(4)	302-306	2020
Uemura M, Nozaki H, Kato T, Koyama A, Sakai N, Ando S, Kanazawa M, Hishikawa N, Nishimoto Y, Polavarapu K, Nalini A, Hanazono A, Kuzume D, Shindo A, El-Ghanem M, Abe A, Sato A, Yoshida M, <u>Ikeuchi T</u> , Mizuta I, Mizuno T, <u>Onodera O</u>	<i>HTRA1</i> -Related Cerebral Small Vessel Disease: A Review of the Literature	Front Neuro	11:545	1-12	2020

Kato T, Sekine Y, Nozaki H, Uemura M, Ando S, Hirokawa S, <u>Onodera O.</u>	Excessive Production of Transforming Growth Factor β 1 Causes Mural Cell Depletion From Cerebral Small Vessels	Front Aging Neurosci	12	512-9	2020
Saito R, Shimizu H, Miura T, Harara N, Mezaki N, Higuchi Y, Miyayashita A, Kawachi I, Sanpei K, Honma Y, <u>Onodera O</u> , Ikeuchi T, Kakita A.	Oculopharyngodistal Myopathy with coexisting histology of systemic neuronal intranuclear inclusion disease: Clinicopathologic features of an autopsied patient harboring CGG repeat expansions in LRP12	Acta Neuropathol Commun	8:75	-	2020
Mizuno T, Mizutani I, Watanabe-Hosomi A, Mukai M, Koizumi T.	Clinical and Genetic Aspects of CADASIL	Front Aging Neurosci	12:91.	1-10	2020
Mukai M, Mizutani I, Watanabe-Hosomi A, Koizumi T, Matsuura J, Hamano A, Tomimoto H, <u>Mizuno</u>	Genotype-phenotype correlations and effect of mutation location in Japanese CADASIL patients	J Hum Genet	65(8)	637-46	2020
Watanabe-Hosomi A, Mizutani I, Koizumi T, Yokota I, Mukai M, Hamano A, Kondo M, Fujii A, Matsui M, Matsuo K, Ito K, Teramukai S, Yamada K, Nagagawa M, <u>Mizuno T.</u>	Effect of Lomerizine Hydrochloride on Preventing Strokes in Patients With Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy	Clin Neurol Pharmacol.	43(5)	146-150	2020

Tamura A, Kuriyama N, Akazawa K, Ozaki E, Watanabe I, Ohshima Y, Kondo M, Takezawa N, Takeda A, Matsumoto S, Takeda K, Yoshii K, Yamada K, Watanabe Y, Nakagawa M, Mizuno T.	A 10-year longitudinal study of deep white matter lesions on magnetic resonance imaging	Neuroradiology	Online			2021
Okada T, Washida K, Irie K, Saito S, Noguchi M, Tomita T, Koga M, Toyoda K, Okazaki S, Koizumi T, Mizuta I, Mizuno T, Ihara M.	Prevalence and Atypical Clinical Characteristics of NOTCH3 Mutations Among Patients Admitted for Acute Lacunar Infarctions	Front Aging Neurosci.	14:12	130		2020
Shindo A, Ishikawa H, Ii Y, Niwa A, Tomimoto H.	Clinical Features and Experimental Models of Cerebral Small Vessel Disease	Front Aging Neurosci	5:12	109		2020
Shindo A, Tabei KI, Taniguchi A, Nozaki H, Onodera O, Ueda A, Ando Y, Urabe T, Kimura K, Kitagawa K, Hanayu H, Hirano T, Wakita H, Fukuyama H, Kagimura T, Miyamoto Y, Takegami M, Saito S, Watanabe-Hosomi A, Mizuta I, Ihara M, Mizuno T, Tomimoto H.	A Nationwide Survey and Multicenter Registry-Based Database of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy in Japan	Front Aging Neurosci	14:12	216		2020

Ii Y, Ishikawa H, Shindo A, Matsuyama H, Matsuyama H, Matsuyama K, Yoshimaru K, Satoh M, Kogane R, Umino M, Maeda M, <u>Tomimoto H.</u>	Association between cortical microinfarcts and total small vessel disease burden in cerebral amyloid angiopathy on 3-Tesla magnetic resonance imaging	Eur J Neurol	28(3)	794-9	2021
Ii Y, Ishikawa H, Matsuyama H, Shindo A, Matsuyama K, Yoshimaru K, Satoh M, Taniguchi A, Maeda M, Umino M, Maeda M, <u>Tomimoto H.</u>	Hypertensive Arterioathy and Cerebral Amyloid Angiopathy in Patients with Cognitive Decline and Mixed Cerebral Microbleeds	J Alzheimers Dis.	78(4)	1765-74	2020
Tamhankar PM, Zahu B, Tamhankar VP, Mithbawkar S, Seabra L, Livingston JH, <u>Ikeuchi T</u> , Crowley J.	A Novel Hypomorphic CSF1R Gene Mutation in the Biallelic State Leading to Fatal Childhood Neurodegeneration	Neuropediatrics	51(4)	302-6	2020
Awata S, Edahiro A, Arai T, <u>Ikeuchi T</u> , Kawakatsu S, Konagaya Y, Miyayama K, Ota H, Suzuki K, Tanimukai S, Utsunomi K, Kakuma T.	Prevalence and subtype distribution of early-onset dementia in Japan	Psychogeriatrics	20(6)	817-23	2020