

令和3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）
 分担研究報告書
 CARASIL 類縁疾患の調査
 研究責任者 小野寺 理 新潟大学脳研究所脳神経内科・教授

研究要旨

成人発症白質脳症症例に対する *HTRA1* 遺伝子解析を実施し、1家系の CARASIL 症例と2家系のヘテロ接合性 *HTRA1* 変異症例を見出した。CARASIL 家系の調査では2例のキャリアを認めたが、いずれも無症候であった。他に *COL4A1* 変異症例2家系と先天性大脳白質形成不全症1家系を見出した。近年の研究で、ヘテロ接合性 *HTRA1* 変異は脳小血管病の危険因子になることが報告されている。一方で、CARASIL 家系に認められるキャリア例の多くは無症候例が多く、ヘテロ接合性 *HTRA1* 変異と脳小血管病の変異の関連性については明らかになっていない。今回の研究でも、同定したキャリアは無症候であった。今後、ヘテロ接合性 *HTRA1* 変異の病原性について、さらなる検討が必要である。

A. 研究目的

成人発症の白質脳症症例を対象に、従来の Sanger's 法に加えて、網羅的遺伝子解析を利用し、*HTRA1* 関連脳小血管病やその他の遺伝性脳小血管病を同定する。

B. 研究方法

2021年4月から2022年2月までに全国から送られてきた重度脳小血管病を呈する36症例を対象とした。*NOTCH3*、*HTRA1* 遺伝子検査に加えて、全エクソン解析を実施し、遺伝性脳小血管病に関連する遺伝子異常の同定を試みた。

（倫理面への配慮）

新潟大学倫理委員会の許可を得て、研究参加者から文書同意を得て行った。

C. 研究結果

対象患者36症例の中で、30症例23家系の解析が終了した。遺伝子解析の結果、CARASIL 確定例を1家系、ヘテロ接合性 *HTRA1* 変異症例確定例を2家系見出した。加えて、*COL4A1* 変異症例を2家系、*PLP1* 遺伝子変異による先天性大脳白質形成不全症を1家系認めた。CARASIL の家系内で認めた *HTRA1* 変異のキャリア2例はいずれも無症候であった。ヘテロ接合性 *HTRA1* 変異症例と *COL4A1* 変異症例で認めた変異は、いずれも既報は認められなかった。現在、機能解析のために、これらの変異 *HTRA1* 蛋白の作成を進めている。*COL4A1* 変異症例については病原性を確認するため、親族の臨床症状や画像所見なども含めて調査を進めている。これらの遺伝性成人発症白質脳症例の中で、CADASIL や CARASIL/ヘテロ接合性 *HTRA1* 変異症例を除いた場合、全例が50歳以下で神経症状を発症していた。

D. 考察

近年の研究で、ヘテロ接合性 *HTRA1* 変異は脳小血

管病の危険因子になることが明らかとなっている。一方で、CARASIL 家系内に認められるキャリア例が発症者したという報告は少ない。我々の調査した家系でもキャリアは無症候であった。今後、ヘテロ接合性 *HTRA1* 変異の病原性について、さらなる検討が必要である。

E. 結論

ヘテロ接合性 *HTRA1* 変異症例の存在が明らかとなった。

F. 健康危険情報

本研究においては該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato T, Manabe R, Igarashi H, Kametani F, Hirokawa S, Sekine Y, Fujita N, Saito S, Kawashima Y, Ando S, Nozaki H, Sugai A, Uemura M, Fukunaga M, Sato T, Koyama A, Saito R, Sugie A, Toyoshima Y, Kawata H, Murayama S, Matsumoto M, Kakita A, Hasegawa M, Ihara M, Kanazawa M, Nishizawa M, Tsuji S, Onodera O. Candesartan prevents arteriopathy progression in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy model. *J Clin Invest*. 131. e140555. 2021.

2. 学会発表

- 1) 安藤昭一郎, 加藤泰介, 野崎洋明, 笠原杏子, 小野寺理. RVCL-associated mutant TREX1 uniquely induces cell growth arrest and cytotoxicity in in vitro model. 第62回日本神経学会学術大会 2021.5.21. 京都国際会議場（京都市）
- 2) 安藤昭一郎, 加藤泰介, 野崎洋明, 笠原杏子, 小野寺理. RVCL-associated mutant TREX1 upregulates the innate immune response. 第40回日本認知症学会学術集会. 2021.11.26-28. 東

京フォーラム、東京都

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記すべきことなし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

研究要旨

CADASILの脳虚血イベントの自然歴を明らかにするために、他施設症例44例、当科症例49例の2年間の脳虚血イベント発症回数を解析した。その結果、脳虚血イベントを発症するCADASIL患者のうち約1/3が2年間に2回以上発症し、さらにそのうち約2/3がその後2年以内に再発するという自然歴が示唆された。本研究の成果は、今後CADASILの脳虚血イベント再発抑制の新規治療法開発を目的とした治験・臨床研究活用への活用、およびCADASIL全国レジストリ構築への貢献が期待される。

A. 研究目的

遺伝性脳小血管病CADASILは再発性脳虚血イベントを特徴とするが、通常の抗血小板治療に抵抗性である。従って、新規治療法の開発が必要であるが、希少疾患のため治験・臨床研究にはランダム化比較試験よりも自然歴との比較試験が想定される。しかしながら、国内の患者を対象とした自然歴に関する報告はまだ無い。本研究では自験例を対象として脳虚血イベント発症の自然歴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2020年以降に遺伝子診断を行った他施設症例44例と、当科症例49例を対象とした。脳虚血イベントとして、症候性脳梗塞、TIA、無症候性脳梗塞（DWIでの新規病変）の発症回数を解析した。他施設症例においては、全期間の既往、および遺伝子診断までの2年間の発症回数を解析した。なお、我々はロメリジン塩酸塩長期投与による脳梗塞発症の予防効果について発表しており、当科症例の殆どはロメリジン塩酸塩の処方歴がある。この点を考慮して、当科症例においては、ロメリジン塩酸塩の処方を受けていない期間を解析対象とした。

（倫理面への配慮）

本研究は京都府立医科大学医学倫理審査委員会の許可を得ており、研究参加者から文書同意を得て行った

C. 研究結果

他施設症例44例中脳虚血イベント発症の既往があったのは31例(70.5%)であり、その31例のうち遺伝子診断までの2年間に2回以上発症した患者は11例(35.5%)であった。一方、当科症例49例中脳虚血イベント発症があったのは34例(69.4%)であり、その34例のうちロメリジン塩酸塩を服用していない2年間で2回以上発症した患者は15例(30.6%)であった。この15例のうちその後2年間の経過を追えた11例中7例(63.6%)で2年以内の再発がみられた。

D. 考察

これまでのCADASILの自然歴に関する報告は全て

ヨーロッパからの報告であり日本を含むアジアからの報告は無い。本研究では、初めて日本人CADASILの脳虚血イベント発症の自然歴を明らかにした。CADASIL患者のうち約1/3が2年間に2回以上発症し、そのうち約2/3がその後2年間に再発する、という結果は、実臨床の印象とほぼ一致していた。さらに人数を増やして、より詳細な自然歴調査を継続することが必要である。

E. 結論

日本人CADASILの脳虚血イベント発症の自然歴を明らかにした。本研究の成果を今後の治験・臨床研究に活用し、全国レジストリへの発展に貢献していくことが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kano Y, Mizuta I, Ueda A, Nozaki H, Sakurai K, Onodera O, Ando Y, Yamada K, Yuasa H, Mizuno T. Heterozygous Cysteine-sparing NOTCH3 Variant p.Val237Met in a Japanese Patient with Suspected Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. Intern Med. 2021 Aug 1;60(15):2479-2482. PMID: 33678736.

2. 学会発表

水野敏樹. 認知症とcerebral small vessel disease 最新情報. 第11回日本脳血管・認知症学会総会. ランチョンセミナー. 2021.8.28. オンライン

尾原知行, 田中瑛次郎, 前園恵子, 藤並潤, 藤井明弘, 山田丈弘, 蒔田直輝, 徳田直輝, 武澤秀理, 永金義成, 濱中正嗣, 牧野雅弘, 今井啓輔, 水野敏樹. 若年性脳梗塞の多施設前向き観察研究における脳梗塞発症機序の検討 ―頭蓋内動脈解離の重要性― 第46回日本脳卒中学会学術大会. 2021年3月11-13日;福岡

前園恵子, 尾原知行, 田中瑛次郎, 藤並潤, 蒔田直輝, 水野敏樹. 担がん脳梗塞患者におけるCA125値と臨床的・放射線学的特徴の検討. 第46回日本脳卒中学会学術大会. 2021年3月11-13日;福岡

西井陽亮, 尾原知行, 蒔田直輝, 藤並潤, 前園恵子, 田中瑛次郎, 水野 敏樹. Focal cerebral arteriopathy

による脳梗塞が疑われた若年男性2例. 第46回日本
脳卒中学会学術大会. 2021年3月11-13日 ; 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
特記すべきことなし

令和3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）
 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
 研究分担者 池内 健 新潟大学脳研究所

研究要旨

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）/ ALSP (adult-onset leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids and pigmented glia) は、CSF1R 変異を原因とし、認知機能低下と運動症状を呈する成人発症大脳白質脳症である。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、2019 年 54 名と増加傾向にある。2018 年に HDLS/ALSP の診断基準が策定され、診断的アプローチが確立した。CSF1R バリエーションのキナーゼ活性と臨床病型には相関が認められた。CSF1R ミスセンス変異の優性阻害効果は認められず、ハプロ不全が病態として考えられた。

A. 研究目的

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）/ ALSP (adult-onset leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids and pigmented glia) は、若年性認知症を呈する成人発症大脳白質脳症の一病型である。1984年に北欧の家系において報告され、軸索スフェロイドを伴う広範な大脳白質変性と色素性グリアの浸潤を病理学的な特徴とすることが報告された。確定診断には病理学的な検索を要したことから、HDLSを臨床的に確定診断することは容易ではなかった。2012年にHDLSの原因遺伝子CSF1Rが同定されたことにより遺伝子解析が可能となり、遺伝子検査によって確定診断を行うことが可能となった。また、2018年にHDLS/ALSPの診断基準が策定され、診断アプローチが確立した。

本研究では、HDLS/ALSP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

難病情報センター・ホームページで公開されている特定医療費（指定難病）のHDLS・受給者証により患者数と地理的分布を推定する。良性型、劣性型、優性型CSF1Rバリエーションをミクログリア培養細胞に一過性に導入した。リガンド（CSF1, IL34）を刺激し、20分後に細胞ライセイトを回収した。タンパクを電気泳動で分離し、リガンド依存性のCSF1Rの自己リン酸化をリン酸化特異抗体（p.Y546, p.Y708, p.Y723）を用いて検討した。野生型CSF1Rを安定発現する細胞に過剰にミスセンス変異p.I794T変異を一過性に発現させ、変異型CSF1Rの優性阻害効果の有無を検証した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針を遵守し、新潟大学において倫理委員会の承認のもとに実施した。

C. 研究結果

特定医療費（指定難病）のHDLS・受給者証の保有者数は、2015年13名、2016年25名、2017年35名、2018年43名、2019年54名と増加傾向にあった。2019年の年齢層別の分布は、20～29歳：2名 30～39歳：11名 40～49歳：25名 50～59歳：13名 60～69歳：10名 70～74歳：3名 75歳以上：1名である。30歳～40歳代の年齢層の患者数が経年的に増加していた。患者は地域集積性はみられず、全国に広く分布していた。

CSF1Rヘテロ接合体（HDLS/ALSP）、ホモ接合体（小児期発症白質脳症）、健常者で認める良性バリエーションを培養細胞に発現させ、CSF1Rキナーゼ活性を定量した。ヘテロ接合体ではキナーゼ活性は消失していたが、ホモ接合体変異では減弱しているものの、キナーゼ活性は残存していた。健常者でみられるバリエーションは野生型のキナーゼ活性と変わらなかった。野生型CSF1Rを安定発現する培養細胞に変異型p.I794Tを過剰に発現させたと、野生型CSF1Rのキナーゼ活性に変化は認めなかった。

D. 考察

HDLS/ALSPの特定医療費の受給者は増加傾向にある。患者数が真に増加している可能性も考えられるが、HDLS/ALSPに関する認知度が高まり、遺伝子診断まで結びついた症例が増えた可能性も考えられた。好発年齢は40歳～50歳代であり、既報の年齢分布と類似していた。分子疫学調査の結果は、本疾患の治験を行う際の基礎資料になると思われた。

CSF1Rキナーゼ活性と臨床病型と重症度を比較

したところ、両者には相関を認めた。劣性型変異のホモ接合体のキナーゼ活性は24%であり、優性型変異のヘテロ接合体（キナーゼ活性50%）よりも若年で重篤な病型を示した。一方、劣性遺伝型のヘテロ接合体（キナーゼ活性74%）は発症しないことから、キナーゼ活性50%に発症の有無を分ける閾値があることが示唆された。また、ミスセンス型*CSF1R*は優性阻害効果を示さない可能性が考えられた。ミスセンス変異と短縮型（ナンセンス、フレームシフト）を有するHDLS/ALSP患者の発症年齢に有意な差がないことは、ミスセンス変異が優性阻害効果を示さないことと合致していると思われた。

E. 結論

HDLS/ALSPの特定医療費の受給者は増加傾向にある。疾患の発症、重症度は、*CSF1R*キナーゼ活性により規定されていた。ミスセンス型*CSF1R*変異は優性阻害効果を示さない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Rosenstein I, Andersen O, Victor D, Englund E, Granlund T, Jood K, Wszolek, ZK, Ikeuchi T, Karrenbauer V. *CSF1R*-related leukoencephalopathy caused by R777W and R782C mutations: a report of four cases in Sweden. *Acta Neurologica Scandinavica* 145:599-609, 2022 / doi: 10.1111/ane.13589

2) Papapetropoulos S, Pontius A, Brennan M, Zappia S, Wszolek Z, Eichler F, Lynch D, Koehler W, Schoels L, Hayer S, Konno K, Ikeuchi T, Lund T, Orthmann-Murphy J, Karrenbauer V, Finger E. Clinical literature

review of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP): an orphan neurologic disorder and unmet medical need. *Frontiers Neurology* 12:788168, 2022 / doi: 10.3389/fneur.2021.788168

3) 池内 健, Yusran Ady Fitrah, 朱 斌. 中枢性希少難病における恒常性ミクログリアの破綻と細胞移植療法の可能性. 日本薬理学雑誌 156:225-229, 2021

2. 学会発表

1) 朱斌, Yusran Ady Fitrah, Liu Lixin, 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. CSF1 受容体キナーゼ活性と小児・成人発症の表現型の相関. 第40回日本認知症学会学術集会. 2021年11月26日. 東京フォーラム. 東京都

2) 勇垂衣子, 今野卓哉, 小野寺理, 池内 健. *CSF1R* 関連白質脳症における石灰化病変と透明中隔腔の検討. ポスター発表. 第62回日本神経学会学術大会 2021.5.20. 京都国際会議場（京都市）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

研究要旨

国立循環器病研究センターの登録システム（REDCap）に構築した CADASIL レジストリーの登録開始5年間のデータから、わが国の CADASIL 患者の臨床症状の特徴を明らかにした。また、高度の脳小血管病変は CADASIL 患者の認知症発症の予測因子であり、ラクナ梗塞6個以上、微小出血19個以上、Fazekas 3の白質病変がその目安となることを示した。

A. 研究目的

わが国のCADASIL患者登録システムを難治性疾患実用化研究事業（2015 - 2017）「遺伝性脳小血管病CADASILのデータベース構築と運用」（富本研究班）において構築した。このレジストリーに登録された患者データベースからCADASIL患者の神経画像と認知機能障害の関連について検討した。

B. 研究方法

患者本人、または類症のある一親等の親族がCADASILと遺伝子診断されている患者を国立循環器病研究センターの登録システム（REDCap）に2016-2020年（5年間）の期間で登録した。この結果、88名（男性50名、女性38名）が登録され、データ欠損のなかった44名を臨床症状の解析対象とした。

（倫理面への配慮）

本研究は三重大学医学部附属病院 医学系研究倫理審査委員会で審査され承認済である（承認番号2918）。

C. 研究結果

患者の平均年齢は49.5歳であった。このうち、16名（18.2%）は60歳以上の比較的高齢発症であった。13名（13.6%）が前駆症状を伴う片頭痛を有し、高血圧、糖尿病などの血管リスクを33名（37.5%）に認めた。なお、神経画像についてはデータ欠損を認めなかった86名の患者を対象として解析を行い、85名（98.8%）で白質病変、73名（84.9%）で側頭極病変、41名（47.7%）で微小出血を認めた。認知機能との関連では、ラクナ梗塞数はMoCA（ $p=0.018$ ）、FAB（ $p=0.024$ ）と、微小出血数はMoCA（ $p=0.005$ ）、MMSE（ $p=0.007$ ）、FAB（ $p=0.050$ ）と有意の相関を認めた。いっぽう、白質病変、側頭極病変では相関を認めなかった。ROC解析では5.5個<のラクナ梗塞、18.5個<の微小出血、Fazekasスコア3の脳室周囲、および深部白質病変は認知症の発症と関連した。

D. 考察

わが国のCADASIL患者の臨床症状の特徴を前向き

登録研究で明らかにした。また、CADASIL患者の微小血管病変では、ラクナ梗塞と微小出血は認知機能と有意に相関したが、白質病変と認知機能の間に有意の相関は認められなかった。しかし、ROC解析では6個以上のラクナ梗塞、19個以上の微小出血、重度の白質病変は認知症発症の予測因子であるとの結果から、進行した脳小血管病変がCADASIL患者の認知症発症の原因となることが示唆された。以上より、本疾患において認知症の併発を予防するためには小血管病変の進展予防が重要であると考えられる。

E. 結論

高度の脳小血管病変はCADASIL患者の認知症発症の予測因子であり、ラクナ梗塞6個以上、微小出血19個以上、Fazekas 3の白質病変がその目安となる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Taniguchi A, Shindo A, Tabei KI, Onodera O, Ando Y, Urabe T, Kimura K, Kitagawa K, Miyamoto Y, Takegami M, Ihara M, Mizuta I, Mizuno T, Tomimoto H. Imaging characteristics for predicting cognitive impairment in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Front Aging Neuroscience in press
- ② Hirata Y, Kato N, Muraga K, Shindo A, Nakamura N, Matsuura K, Ii Y, Shiga M, Tabei KI, Satoh M, Fukuma T, Kagawa Y, Fujita S, Kogue R, Umino M, Maeda M, Sakuma H, Dohi K, Tomimoto. Cerebral microbleeds with atrial fibrillation after ablation therapy. Front Cell Neurosci. 2022; 16: 818288

2. 学会発表

中村直子, 西口大和, 新堂晃大, 石川英洋, 松山裕文, 松浦慶太, 伊井裕一郎, 富本秀和.
CADASILにおける側頭極病変の特徴 第39回日本神経治療学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

該当なし

3. その他

2. 実用新案登録

該当なし

研究要旨

遺伝性脳小血管病に対する遺伝子解析システムを構築し、その有用性を検証した。本解析システムにより、CADASIL、IV型コラーゲン異常症、HTRA1関連疾患の各遺伝性変異を同定した。全国の医療機関より解析依頼を受け、2021年度に遺伝性脳小血管病疑い88例の診断支援を実施した。本解析システムは遺伝性脳小血管病の診断および臨床試験の推進に寄与すると考える。

A. 研究目的

CADASILをはじめとした遺伝性脳小血管病の原因疾患は多様である。本病態の原因遺伝子解析には、専門的な知識および技術が必要であり、解析には多大な労力を要する。近年、次世代シーケンサーを用いることで、広範囲な遺伝子解析を迅速に解析することが技術的に可能となった。本研究では、遺伝性脳症血管病および白質脳症を含めた類縁疾患に対する遺伝子解析システムを構築し、その有用性を検証した。

B. 研究方法

1) 遺伝性脳小血管病、白質脳症、認知症に関する遺伝子 (*NOTCH3*, *HTRA1*, *COL4A1*, *COL4A2*, *CSF1R*, *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*, *CST3*, *ITM2B*など) 27種を搭載した遺伝子解析パネルを作成し、CADASIL疑い60例を対象として解析した。2) 2021年4月より独自に設定した組み入れ基準に該当する症例を対象として、まず、サンガー法による*NOTCH3* exon 3, 4の遺伝子解析を行い、次に遺伝性白質脳症の5遺伝子 (*NOTCH3*, *HTRA1*, *COL4A1*, *COL4A2*, *CSF1R*) の第二世代の遺伝子パネルを用いて、遺伝子解析を行った。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム倫理指針に従った。

C. 研究結果

1) 第一世代の遺伝子パネルを用いた解析により*NOTCH3*変異は60例中18例に認めた。18例中2例は側頭極病変も脳梗塞の家族歴もない非典型例であったが皮膚生検でNotch3顆粒状蓄積を認め、CADASILと診断した。*COL4A1/COL4A2*変異は6例に認めた。*COL4A1* c.1801 G>A p.Gly601Ser変異例は多発性微小出血や孔脳症の家族歴を認めた。*COL4A2* c.2551G>A p.Gly851Arg変異例ではくも膜下出血の家族歴および脳動脈瘤合併を認めた。*COL4A2* c.4414 C>T p.Arg1472Cys変異例では脳出血の家族歴があり、脳底動脈解離性動脈瘤を認めた。過中に脳出血を発症した。*COL4A1* c.502 G>A p.Gly168Arg変異例は*HTRA1* c.4

97G>T, p.Arg166Leuも検出され、経過中に脳出血を発症した。

遺伝子解析パネルに掲載する遺伝子の種類を検討し、第二世代の遺伝子解析パネル A (5 遺伝子: *NOTCH3*, *HTRA1*, *COL4A1*, *COL4A2*, *CSF1R* を搭載) を構築し、現在運用している。2021 年 4 月～2022 年 3 月まで 88 例の遺伝子解析依頼を受け解析を実施している。

D. 考察

遺伝子パネルを用いた解析は遺伝性脳小血管病の診断に有用であると考えられる。遺伝子解析パネルに掲載する遺伝子の種類を検討し、効率の良い実用的なパネルを作成する必要がある。本研究では、*COL4A1/A2*の遺伝子変異が6例検出されたが、遺伝子検査の効率化をはかるには、臨床診断や病理検査によって、検査前確率が重要と考えられた。

E. 結論

本遺伝子解析システムは、遺伝性脳症血管病の診断に有用と思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

研究要旨

CADASIL に対する世界初の疾患修飾薬による治験（AMCAD 試験）を開始し、2022年1月13日に第一例目の治験薬投与が開始された。2022年3月末時点で12名のCADASIL患者が登録された。

A. 研究目的

遺伝性血管性認知症CADASILは有病率が10万人に数名の希少難病である。しかし昨今のゲノム解析法の進歩により、CADASILを引き起こし得るNOTCH3変異の頻度は予想以上に多く、東アジア人の実に100人に1人という報告もある。実際に我々は、孤発性ラクナ梗塞（n=85）の中で、3名（3.5%）がCADASILと診断され、頻度が高い疾患である可能性を報告した。CADASILの疾患特異的iPS細胞を用いた研究では、血管平滑筋細胞の遊走異常を明らかにした。しかし、現時点でCADASILには疾患修飾療法が存在しない。これまで我々は、血管作動性ペプチドホルモンであるアドレノメデュリン（AM）が慢性脳低灌流モデルの脳血流低下を迅速に回復させ、大脳白質病変を改善させること、その回復機序として、血管新生の誘導や乏突起膠細胞前駆細胞の分化促進が挙げられることを報告した。そこで我々は、CADASIL患者におけるAMの安全性と有効性の評価を目的とする第II相試験AMCAD（AdrenoMedullin for CADASIL）試験を計画した（2021-2023年度難治性疾患実用化研究事業）。

B. 研究方法

AMCAD（AdrenoMedullin for CADASIL）試験はCADASIL患者におけるAMの安全性と有効性を評価することを目的とする第II相試験である。60例のCADASIL患者を対象にAM静注投与を行い、180日間追跡調査する。主要評価項目はAM投与前と比較した、投与開始28日後におけるarterial spin labeling法により評価される前頭葉の脳血流変化率である。副次評価項目は、AM投与前と比較した、拡散テンソル画像により評価される白質線維路の拡散指標、頭部SPECT画像により評価される脳血流量、認知機能などである。

（倫理面への配慮）

医師主導治験であり、IRBによる承認済み、当局への治験届の提出済みである。

C. 研究結果

2022年3月末の時点で、12名のCADASIL患者の治験登録が行われた。

D. 考察

AMCAD試験はCADASILに対する世界初の疾患修飾薬による治験である。アドレノメデュリンは我が国で発見されたペプチドホルモンであり、日本発の創薬となることが期待されている。

E. 結論

CADASIL に対する世界初の疾患修飾薬による治験（AMCAD試験）を開始し、2022年1月13日に第一例目の治験薬投与が開始された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ihara M, Washida K, Yoshimoto T, Saito S.

Adrenomedullin: a vasoactive agent for sporadic and hereditary vascular cognitive impairment. *Cereb Circ Cogn Behav* 2021;2:100007.

猪原匡史. ゲノム医療実装化のためのゲノム・オミックス研究の展望—脳卒中領域—. *Progress in Medicine* 2022; 42(2): 67-72.

2. 学会発表

猪原匡史. ラクナ梗塞と過小診断される遺伝性認知症CADASILとその治療法探索. *STROKE* 2022 (大阪). 2022年3月18日.

猪原匡史. CADASIL に対する医師主導治験：AMCAD試験. 日本脳血管・認知症学会総会(Web). 2021年8月28日.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし