

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）
総括研究報告書
成人発症白質脳症の医療基盤に関する調査研究
小野寺理 新潟大学脳研究所脳神経内科教授

研究要旨

CARASILは、最近の研究では、ある特定のHTRA1変異において常染色体優性遺伝形式でも発症することが明らかとなり、HTRA1関連脳小血管病という新しい疾患概念が示唆されている。そこで、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ことを目的として、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症例を対象に、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。対象患者36症例の中で、30症例23家系の解析が終了した。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。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。

CADASILに対しては、1) 脳虚血イベントの自然歴研究、2) 神経画像と認知機能障害に関する研究、3) アドレノメデュリン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) 試験を実施した。

脳虚血イベントの自然歴研究では、2020年以降に遺伝子診断を行った他施設症例44例と、自施設症例49例を対象とした。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。自施設症例においては、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。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。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%)であった。

神経画像と認知機能障害に関する研究では、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)の期間で登録されたCADASIL患者88名(男性50名、女性38名)を対象とした。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 ($p=0.050$)と有意な相関を認めた。ROC解析では5.5個<のラクナ梗塞、18.5個<の微小出血、Fzekas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。

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。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。

HDLSについては、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した。また、良性型、劣性型、優性型CSF1Rバリエントをマイクログリア培養細胞に一過性に導入して、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検討した。結果、特定医療費(指定難病)のHDLS・受給者証の保持者数は、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。地域集積性はみられず、全国に広く分布していた。劣性型変異のホモ接合体や優性型変異のヘテロ接合体ではキナーゼ活性は低下していた(それぞれ、24%と50%)が、劣性型変異のヘテロ接合体キナーゼ活性は残存していた(74%)。

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の構築を目的に、遺伝子パネルの検討を行った。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、COL4A/COL4A2変異は6例に認めた。さらに、第二世代の遺伝子解析パネルA(5遺伝子: NOTCH3, HTRA1, COL4A1, COL4A2, CSF1R)を構築し、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。

研究分担者氏名・所属研究機関及び所属研究機関における職名

水野敏樹 京都府立医科大学大学院医学研究科・教授

池内健 新潟大学脳研究所遺伝子機能解析学分野・教授

富本秀和 三重大学大学院医学系研究科・教授

植田光晴 熊本大学大学院生命科学研究部・教授

猪原匡史 国立循環器病研究センター脳神経内科・部長

A. 研究目的

成人発症の白質脳症には、脳小血管に主病変をもつ（脳小血管病）禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症

（CARASIL）や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を伴う遺伝性びまん性白質脳症（HDLS/ALSP）等が含まれる。

CARASILは常染色体劣性遺伝形式の疾患であったが、最近の研究では、ある特定のHTRA1変異において常染色体優性遺伝形式でも発症することが明らかとなり、HTRA1関連脳小血管病という新しい疾患概念が示唆されている。そこで、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ことを目的とした（新大・小野寺）。

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。そこで、自験例を対象としてCADASILの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（京都府立

医大・水野）。

また、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」において構築した。そこで、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を検討することを目的とした（三重大・富本）。

さらに、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が明らかとされた。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）（NCVC・猪原）。

HDLS/ALSP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。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。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した（新大・池内）。

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、その有用性を検証することを目的とした（熊本大・植田）。

B. 研究方法

HTRA1 関連脳小血管病及びその他の遺伝性脳小血管病の網羅的解析研究では、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（新大・小野寺）。

CADASIL 脳虚血イベントの自然歴研究は、2020年以降に遺伝子診断を行った他施設症例44例と、自施設症例49例を対象とした。脳虚血イベントとして、症候性脳梗塞、一過性脳虚血発作（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。自施設症例においては、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（京都府立医大・水野）。

CADASIL の神経画像と認知機能障害に関する研究については、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 (三重大・冨本)。

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 (NCVC・猪原)。

HDLS/ALSP の分子疫学および CSF1R キナーゼ活性と重症度に関する研究は、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 バリエント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 (新大・池内)。

遺伝性脳小血管病および白質脳症の遺伝子解析システムの構築研究については、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*) の二世世代の遺伝子パネルを用いて、遺伝子解析を行った (熊本大・植田)。

(倫理面への配慮)

各研究は、当該施設の倫理審査委員会の承認のもと実施した。研究参加者からは同意文書を取得して実施した。

AMCAD 試験は、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。

遺伝性脳小血管病および白質脳症の遺伝子解析システムの構築研究については、ヒトゲノム倫理指針に従った。

C. 研究結果

HTRA1 関連脳小血管病及びその他の遺伝性脳小血管病の網羅的解析研究では、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。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 (新大・小野寺)。

CADASIL 脳虚血イベントの自然歴研究では、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%) であった (京都府立医大・水野)。

CADASIL の神経画像と認知機能障害に関する研究は、患者の平均年齢は 49.5 歳であった。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 ($p=0.050$) と有意な相関を認めた。ROC 解析では 5.5 個< のラクナ梗塞、18.5 個< の微小出血、Fzckas 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 (三重大・富本)。

AMCAD 試験は、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 (NCVC・猪原)。

HDLS/ALSPの分子疫学およびCSF1Rキナーゼ活性と重症度に関する研究は、特定医療費 (指定難病) のHDLS・受給者証の保持者数は、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。地域集積性はみられず、全国に広く分布していた。また、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ントを発現させた培養細胞系では、劣性型変異のホモ接合体や優性型変異のヘテロ接合体ではキナーゼ活性は低下していた (それぞれ、24%と50%) が、劣性型変異のヘテロ接合体キナーゼ活性は残存していた (74%)。健常者でみられるバリエントは野生型のキナーゼ活性と変わらなかった。(新大・池内)。

遺伝性脳小血管病および白質脳症の遺伝子解析システムの構築研究については、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、*COL4A/COL4A2* 変異は6例に認めた。さらに、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、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 (熊本大・植田)。

D. 考察

HTRA1 関連脳小血管病及びその他の遺伝性脳小血管病の網羅的解析研究については、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が、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。(新大・小野寺)。

CADASIL脳虚血イベントの自然歴研究については、本邦の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年間に再発することが分かった (京都府立医大・水野)。

CADASILの神経画像と認知機能障害に関する研究は、進行した脳小血管病変 (ラクナ梗塞や微小出血、重度の白質病変) がCADASIL患者の認知症発症の原因となることが示唆された (三重大・富本)。

HDLS/ALSPの分子疫学およびCSF1Rキナーゼ活性と重症度に関する研究は、HDLS/ALSPの特定医療費の受給者は増加傾向にある理由として、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が考えられた。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。また、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 (新大・池内)。

遺伝性脳小血管病および白質脳症の遺伝子解析システムの構築研究については、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可能性が示唆された (熊本大・植田)。

E. 結論

HTRA1 関連脳小血管病及びその他の遺伝性脳小血管病の網羅的解析研究では、ヘテロ接合性 *HTRA1* 変異症例の存在が明らかと

なった。

CADASILに関しては、脳虚血イベント発症の自然歴と認知機能障害に関連する脳小血管病変を明らかとした。これらは、今後の治験や臨床研究に応用し得るものである。また、CADASILに対する世界初の疾患修飾薬による治験も開始した。

HDLS/ALSPでは、特定医療費の受給者が増加傾向にあることと、疾患の発症や重症度が、CSF1Rキナーゼ活性により規定されていることを明らかとした。

また、遺伝性脳小血管病および白質脳症の遺伝子解析システムの構築が、本疾患の診断に有用であることが示された。

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) 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.
- 3) 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*
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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.
- 9) 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
- 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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, 冨本秀和. 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
- 8) 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

- 9) 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)
- 10) 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.
- 11) 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