

令和4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

令和4年度の成人発症白質脳症の医療基盤に関する調査研究班においては、1) 最も高頻度に認められる遺伝性脳小血管病である CADASIL の画像研究、疾患修飾薬による治験および国際的なレジストリーの構築、2) 遺伝性脳小血管病に対する遺伝子パネルおよび病理学的検査の確立、3) 新たな遺伝性脳小血管病の探索、4) HDLS/ALSP の遺伝子変異スペクトラムの解明に取り組んだ。

CADASIL の画像研究については2つの研究を実施した。1つ目は、CADASIL 患者の脳血管反応性と脳卒中発症との関連性を明らかにすることを目的とした。安静時およびアセタゾラミド (ACZ) 負荷 SPECT 検査を行った CADASIL 患者 14 名を対象とし、皮質、レンズ核、視床、小脳の4領域について安静時脳血流量 (REST-rCBF)、ACZ 負荷時脳血流量 (ACZ-rCBF)、ACZ による脳血流量増加量 (Δ rCBF)、脳血管反応性 (rCVR) を計測した。SPECT 検査以前の脳卒中歴 (+) 群 8 名と脳卒中歴 (-) 群 6 名に分けて、2 群間で脳血流値を比較したところ、視床の ACZ-rCBF と視床の Δ rCBF が脳卒中歴 (+) 群で有意に低下していた。また、脳卒中歴 (+) 群について、探索的に SPECT 検査後 2 年間での重篤なイベント発症の有無と、視床の ACZ-rCBF、陳旧性ラクナ数、白質病変量をロジスティック単回帰解析を行ったところ、ACZ-rCBF のみに有意な関連がみられた。視床の脳血管反応性は、CADASIL の経過を追うための有用なマーカーとなる可能性が示唆された。

2つ目は、三重大学医学部附属病院で5年間に撮像した頭部 MRI 4,526 例を後方視的に検討し、側頭極病変を認めた 442 例の背景因子、および白質病変の特徴を分析した。原因疾患として CADASIL 6 例、高血圧性脳小血管病 56 例を認めた。CADASIL 群では高血圧性脳小血管病群と比較して、白質病変の長径が大きく、病変内に血管周囲腔拡大を高頻度に認めた。これら2つの側頭極白質病変の特徴に着目することで診断マーカーとしての特異性が向上する可能性が示された。

次に、CADASIL に対する世界初の疾患修飾薬による治験 (AMCAD 試験) については、2022 年 10 月に症例登録を完遂した。また、日本、韓国、台湾の3カ国共同で、2023 年 5 月から国際 CADASIL 登録研究を開始する予定である。

また、遺伝性脳小血管病の診断における遺伝子検査および皮膚病理検査の有用性を検討した。NOTCH3 exon 3,4 の遺伝子検査により 125 例中 30 例で病原性変異が検出された。遺伝子診断パネル (COL4A1, COL4A2, NOTCH3, HTRA1, CSF-1R) のよる遺伝子検査で 20 例中 2 例に NOTCH3 変異が、1 例に COL4A1 の部分欠失が検出された。皮膚病理検査では、43 例中 10 例に Notch3 顆粒状蓄積が検出され、いずれも遺伝子検査で NOTCH3 の病原性変異が検出された。遺伝子検査および皮膚病理検査は、遺伝性脳小血管病の診断に有用であった。

新しい遺伝性脳小血管病の探索については、成人発症脳小血管病 (CSVD) の原因遺伝子として、NOTCH3 と HTRA1 が着目されてきたが、本邦の成人 CSVD の遺伝学的背景の検討では、これら2遺伝子に次いで、ATP Binding Cassette Subfamily C Member6 (ABCC6) 遺伝子変異を認めることが判明した。本研究では、ABCC6 関連脳小血管病が、NOTCH3 や HTRA1 遺伝子変異による脳小血管病と比較して、類似した臨床表現型をとる一方で、側頭極病変を欠くなど、画像的特徴に相違点が存在することを明らかにした。今後、ABCC6 変異陽性例の蓄積により、その特徴をさらに浮き彫りにする必要があることが示唆された。

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) / ALSP (adult-onset leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids and pigmented glia) については、その遺伝子変異スペクトラムの解析を行った。本疾患は、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、2020 年 65 人と増加傾向にある。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 の遺伝学的検査により、新規のミスセンス、微小欠失、フレームシフト、部分欠失を同定した。

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）、皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症

（CADASIL）や禿頭と変形性脊椎症を伴う常染色体劣性白質脳症（CARASIL）、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。

遺伝性脳小血管病CADASILの主病態は脳小血管平滑筋の変性消失による脳血流調節機能不全である。脳血管反応性に関する先行研究では、CADASILでは対照と比較して脳血管反応性が低下していること、さらにCADASILの脳血管反応性の低下は認知機能低下やMRIでの白質病変増加と関連していることが報告されてきた。しかしながら、CADASILの臨床経過の中心である脳卒中発症と脳血管反応性との関連性については、調べた限りこれまで報告が無い。本研究では、CADASIL患者において脳血管反応性と症候性脳卒中発症の有無との関連性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、側頭白質病変はCADASILに比較的特徴的な所見とされる。しかし、筋強直性ジストロフィーや神経梅毒など他疾患でも観察され、高血圧性脳小血管病でも随伴することがある。これら非特異的側頭極白質病変とCADASILにおける病変の異動につい

て検討した（三重大・富本）。

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。

CADASILの原因となるNOTCH3遺伝子変異は300種類以上存在するが、変異の種類とその割合は国・地域ごとに異なっている。また近年、CADASILにおける遺伝子型と表現型との相関、つまりgenotype-phenotype

correlationの存在も明らかになった。例えばNOTCH3遺伝子p.R75P変異は欧米に皆無で、日本と韓国においてのみ認められる変異であるが、この変異に起因するCADASILでは脳出血の頻度が多いことを最近我々は見出した。欧米にはすでに大規模なCADASILレジストリーが存在し、さまざまな知見が報告されつつあるが、遺伝子変異の種類やその表現系に地域差があることを考慮すると、海外の報告が日本に当てはまるかどうかは不明瞭である。従って、日本国内のCADASIL患者を対象としたエビデンスを確立するためには、日本主導の大規模CADASILレジストリーを構築することが必要である。(NCVC・猪原)。

CADASIL以外の研究としては、遺伝性脳小血管病や白質脳症の原因遺伝子解析パネルを作成して、その有用性を検証した。また皮膚生検を用いた病理診断の有用性を検証した(熊本大・植田)。

また、これまで、成人発症脳小血管病(cerebral small vessel disease: CSVD)の原因遺伝子として、NOTCH3とHTRA1が着目されてきた。しかし、本邦の成人発症CSVDにおいては、これら2遺伝子に次いで、高率にATP Binding Cassette Subfamily C Member6(ABCC6)遺伝子変異を認めることが判明した。ABCC6遺伝子は弾性線維性仮性黄色腫症(Pseudoxanthoma elasticum: PXE)の原因遺伝子である。本研究では、PXEにおける脳血管障害に関する文献レビューと本研究班のレジストリーで登録されたABCC6変異陽性成人発症CSVDの臨床画像的検討を行い、ABCC6関連脳小血管病の臨床学的特徴を描出する(新大・小野寺)。

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/ALSP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/ALSP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の分子疫学を明らかにし、CSF1Rの包括的な遺伝学的検査を行い、HDLS/ALSPの原因となる変異スペクトラムを明らかにすることを目的とした(新大・池内)。

B. 研究方法

CADASILの脳血管反応性研究については、対象は京都府立医科大学附属病院にて2005年1月から2015年12月の間にARG法にて安静時およびアセタゾラミド(ACZ)負荷SPECT検査を行ったCADASIL患者14名である。自動ROI (region of interest) 解析ソフトウェア 3DSRT (富士フィルムRIファーマ株式会社)を用いて、SPECT画像から皮質、レンズ核、視床、小脳の4領域の各々について以下の4つの脳血流パラメーターを算出した。

(1) REST-rCBF (mL/100g/min) : 安静時部位別脳血流量

(2) ACZ-rCBF (mL/100g/min) :アセタゾラミド負荷時の部位別脳血流量

(3) Δ rCBF (mL/100g/min) = ACZ-rCBF - REST-rCBF :アセタゾラミド負荷による部位別脳血流増加量

(4) rCVR (%) = $([ACZ-rCBF - REST-rCBF] / REST-rCBF) \times 100$: 部位別脳血管反応性

MRI画像については、3D slicer (<http://www.slicer.org>)を用いてFLAIR画像の白質高信号領域(WHL)と脳実質総容量を測定した。また、陳旧性ラクナは径 2mmを超えるT1 hypointensity領域と定義し、数を計測した。臨床情報は診療録から抽出し、対象14名をSPECT検査以前の脳卒中歴(+群 (症候性脳卒中発症歴が有った8名) と脳卒中歴(-)群 (症候性脳卒中発症歴が無かった6名) に分けて、2群間で脳血流量の比較を行った。脳卒中歴(+群)については、SPECCT検査後2年間の重篤なイベント(+群 (脳卒中発症3名と突然死1名の計4名) と重篤なイベント(-)群 (脳卒中発症なし、4名) に分けて探索的な解析を行った。統計解析にはJMP 14.2.0を用いた (京都府立医大・水野)。

CADASILの側頭白質病変研究は、2015年4月1日から2020年3月31日に三重大学医学部附属病院脳神経内科で頭部MRI画像を施行した4,526例を対象として後方視的に検討した。442例で側頭極白質病変を認め、そのうち長径が5mm以上のものが196例認められた。その原因疾患を①CADASIL ②高血圧性脳小血管病、③脱髄疾患、④変性疾患・炎症性疾患、⑤外因性、⑥その他に分類した。内訳としてCADASIL (6例)と高血圧性脳小血管病 (56例) に側頭極白質病変

を認めた。これら2群の患者背景として高血圧症、脂質異常症、喫煙歴、飲酒歴の有無を調べた。また、FLAIR画像で病変の長径、側脳室下角への近接の有無、T2強調画像で血管周囲腔の拡大 (EPVS)、T2*または磁化率協調画像 (SWI) で出血性病変の有無を調べた。EPVSについては白質病変の内外に分類して検討した (三重大・富本)。

AMCAD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。

また、東アジア国際CADASILレジストリーでは、参加施設は、CADASIL患者の臨床データ (年齢、性別、人種、既往歴、社会歴、薬歴、家族歴、脳卒中イベントの詳細、NOTCH3遺伝子変異の情報など)を、Electronic Data Capture システムであるREDCap (Research Electronic Data Capture) に入力する。Philips社製の3T-MRIを保有している施設では、Diffusion-weighted image, Arterial spin labeling, 3D-T1-weighted image, 3D-FLAIR image, T2*-weighted imageを撮影し、脳形態の評価のみならず、脳血流や白質統合能についても評価する。これらのMRIデータは画像評価中央判定委員会で収集し、解析する。神経心理検査については、Montreal Cog

nitive Assessment, Trail Making Test, Clinical Dementia Ratingを行う。観察期間は2年間で、1000例のCADASIL患者の登録を目指す (NCVC・猪原)。

遺伝性パネルおよび皮膚生検を活用した遺伝性脳小血管病の解析については、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)の遺伝子パネルを用いて、遺伝子解析を行った。CADASIL疑いで皮膚生検を実施した症例の未固定凍結組織を用い、Notch3抗体による免疫染色を行い、その有用性を検証した (熊本大・植田)

新しい遺伝性脳小血管病の探索については、文献レビューは、PubMedで包括的に検索した。検索漏れを防ぐために、MeSH termだけでなく、その周辺用語も検索した。英語文献で、PXEの診断基準を満たし、脳血管障害に関する詳細な記載がある報告のみを含めた。ABCC6変異陽性成人発症CSVDの臨床画像的検討は、Fazekas grade 3相当の重度白質脳症を呈し、NOTCH3・HTRA1・TREX1遺伝子変異がないことを確認した後に、全エクソン解析を実施してABCC6変異を認めた症例を抽出した。(新大・小野寺)

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する。

当施設に遺伝学的検査を依頼された成人発症大脳白質脳症を対象とし、CSF1Rの遺伝学的検査を行った。サンガー法による塩

基配列の決定、全エクソン解析および定量PCRによる遺伝子量の決定、ロングリードシーケンサーによる欠失範囲の決定を行った (新大・池内)

(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

CADASILの脳血管反応性研究について、臨床情報やMRI所見については、錐体路症候の頻度(75% vs 0%, $p=0.001$)と陈旧性ラクナの数(15.4 ± 8.8 vs 2.2 ± 1.8 , $p=0.007$)で両群間で有意差を認め、いずれも脳卒中歴(+)群で有意に多かった。

脳卒中歴(+)群と脳卒中歴(-)群で脳血流量に有意差がみられた領域は視床のみであり、視床のACZ-rCBF (35.6 ± 9.4 vs 51.1 ± 7.6 , $p=0.007$)と視床の Δ rCBF(10.6 ± 3.7 vs 21.0 ± 7.9 , $p=0.02$)の2つのパラメーターが脳卒中歴(+)群で有意に低下していた。

探索的に、SPECT検査後2年間の重篤なイベント発症の有無と、視床のACZ-rCBF、陈旧性ラクナ数、白質病変量 (WMH/脳実質総容量) をロジスティック単回帰解析を行ったところ、視床のACZ-rCBFのみ有意な関連がみられた(オッズ比0.44, 95%CI:0.02-0.92) (京都府立医大・水野)。

CADASILの側頭白質病変研究は、年齢、高血圧有病率、喫煙歴は高血圧性脳小血管病群で有意に高かった。側頭極病変の長径はCADASIL 24.0±2.3 mm, 高血圧性脳小血管病6.8±0.40 mmとCADASILでは有意に大きく ($P<0.001$)、病変内部のEPVSはCADASILでは6/6 (100%)、高血圧性脳小血管病では13/56 (23%)とCADASILで高率に認められた ($P<0.001$)。いっぽう、側脳室への近接はCADASIL vs. 高血圧性脳小血管病で各々 4/6 (67%) vs.16/56 (29%)、 $P=0.059$ ；皮質を含む病変は0/6 (0%) vs.1/56 (2%)、 $P=0.74$ ；病変外EPVS 3/6 (50%) vs.44/56 (79%)、 $P=0.124$ ；側頭極の出血性病変 3/6 (50%) vs.23/56 (41%)、 $P=0.68$ と有意差を認めなかった (三重大・冨本)。

AMCAD試験は、2022年10月に、症例登録を完遂した。2023年6月に経過観察が終了となる見込みである。

また、2023年3月時点で、倫理委員会審議中であり、2023年5月より東アジア国際CADASILレジストリーを開始する予定である。(NCVC・猪原)。

遺伝性パネルおよび皮膚生検を活用した遺伝性脳小血管病の解析については、2021年4月～2022年3月まで、85例 (55±13歳：男性40例)の遺伝子解析依頼を受けた。85例でNOTCH3 exon 3,4の遺伝性検査を行い、20例 (54.5±10歳：男性11例)でNOTCH3変異 (R75P 5例, R90C 1例, C93G 1例, R100C 1例, G131C 1例, R133C 2例, R141C 1例, R153C 1例, C183S 1例, C185R 1例, C212Y 2例, C224R 1例)を認めた。

遺伝子パネルによる遺伝子解析は、20例に実施して、2例にNOTCH3変異(C457S 1例：65歳男性, S773C 1例：69歳女性、発症年齢

67歳)を認めた。1例 (44歳女性、発症年齢30歳)にCOL4A1の部分欠失を認めた。

2022年4月～2022年11月まで40例 (55±13歳：男性24例)に遺伝子検査を実施、NOTCH3 exon 3,4で10例 (R75P 3例, R133C 1例, C134S 1例, C146Y 1例, R153C 1例, R169C 2例, R182C 1例)に認めた。

2008年～2018年まで、43例に皮膚生検を実施した。43例中10例でNotch3の顆粒状蓄積陽性であり、全例でNOTCH3の病変性変異が検出された。一方、Notch3顆粒状蓄積陰性例では、33例中2例でNOTCH3の病変性変異 (NOTCH3 C1372G)が検出された (熊本大・植田)。

文献レビューでは、511件を抽出し、16件18症例を含めた。平均発症年齢は41.5 (±12.5)歳で、一般的な血管リスクの保有率は比較的低かった (高血圧症:50%、糖尿病:16.7%、脂質異常症:22.2%)。最も多い脳血管障害は症候性脳梗塞(13/18, 72.2%)であった。CSVDについて十分な評価が行われている報告は少なかった。

本研究班のレジストリーでは、6件のABCC6変異陽性成人発症CSVDを抽出した。1症例はホモ接合性変異、2症例は複合ヘテロ接合性変異、残る3症例へヘテロ接合性変異を認めた。4/6 (66.7%)で血管イベント (虚血性心疾患や若年性脳卒中)の家族歴が存在した。臨床症状では、全例で認知機能障害を認めた。また、片頭痛・禿頭・変形性脊椎症は、それぞれ5/6 (80%)、4/6 (66.7%)、3/6 (50%)で認めた。一方、画像的特徴としては、Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)などで特徴とされる側頭極病変は5/6症例(80%)で認めなかった。(新大・小

野寺)。

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、2020年65名と増加傾向にあった。2020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。患者に地域集積性はみられず、全国に広く分布していた。成人発症白質脳症の15家系15例(15%)にCSF1R病的バリエントを認め、7種類の新規バリエント5種類の既知のCSF1R病的バリエントを同定した。新規バリエントは3種類のミスセンス、1種類の3-bp欠失を同定し、これらのバリエントは、機能アッセイによりCSF1Rの自己リン酸化が消失していた。サンガー法によりCSF1Rの塩基配列を認めなかった症例について、CSF1Rの遺伝子コピー数を検討したところ2例にCSF1RのC末端部分欠失を同定した。遺伝子欠失の範囲は19kbと4kbと、症例により異なっていた。(新大・池内)。

D. 考察

CADASILの脳血管反応性研究については、今回の解析からCADASIL患者の脳卒中歴(+)群で視床におけるACZ負荷後脳血流の低下を認めた。この結果は、CADASIL患者の視床におけるdiffusion tensor imaging (DTI) や¹⁸F-FDG PET による画像解析値の低下を報告した先行研究(Molko et al., Stroke 2001; O'Sullivan et al., Neurology 2004; Tatsch et al., J Nucle Med. 2003)に矛盾しないと考えられる。

脳卒中歴(+)群における脳卒中イベントは

累計16回でありそのうち視床のイベントは1回のみであった。また、MRIにおける微小出血や陳旧性ラクナの局在分布は、脳卒中歴(+)群と脳卒中歴(-)群との間でほとんど差がなかった。従って、脳卒中歴(+)群における視床の脳血管反応性の低下は、視床での脳卒中や陳旧性ラクナ・微小出血の結果であるとは考えにくい。

視床にのみ脳卒中歴(+)群で脳血管反応性の低下が見られた理由については不明である。ひとつの可能性として、視床穿通枝動脈は他の領域の穿通枝よりも短く血圧の影響を受けやすく、そのような解剖学的な特徴から視床においてACZ反応性の感度が高いのではないかと推測する。

非常に限られた人数ではあるが、脳卒中歴(+)群に着目すると、ロジスティック単回帰解析によりSPECT検査後2年間の重篤なイベント発生と視床のACZ-rCBFとの有意な関連が見られた。このことから、視床の脳血管反応性が、CADASILの脳卒中再発のリスクを予測するバイオマーカーとなりうる可能性があると考えられる。今後症例数を増やして検討する必要がある。(京都府立医大・水野)。

CADASILの側頭白質病変研究は、高血圧性脳小血管病と比較し、CADASILでは側頭極病変の長径が有意に大きく白質病変内部のEPVSが高頻度であった。CADASIL患者における側頭極のEPVSの増加についてはYamamotoらが2008年に報告している。うち一例でMRI画像と照合して病的に解析しており、FLAIR高信号域とEPVS、粗鬆化した白質がみられる部位が一致していた(三重大・富本)。

AMは既に潰瘍性大腸炎、クローン病、新

型コロナウィルス感染症，急性期脳梗塞に対して治験が行われており，今後の承認が期待されている薬剤である．AMが抗炎症作用，血管新生作用，乏突起膠細胞分化促進作用を併せ持つ内因性ペプチドホルモンであることから，CADASILに対して安全かつ有効な疾患修飾薬となることが期待される．しかし日本主導の国際共同治験はいまだ実績が少ない．本国際共同研究で，東アジア国際CADASILレジトリーを構築することができれば，いよいよ国際共同治験の準備が整う．本課題は日本発のCADASIL創薬研究の推進に不可欠であり，その将来性は非常に有望である（NCVC・猪原）。

遺伝性パネルおよび皮膚生検を活用した遺伝性脳小血管病の解析については、*NOTCH3* exon 3,4の解析では、組み入れ基準に該当した症例の4分の1の症例で*NOTCH3*の病原性変異が検出された。遺伝子パネルでは*NOTCH3* exon 3,4以外の*NOTCH3*の病原性変異2例と*COL4A1*の部分欠失1例を認めた。

今回の対象のなかに5遺伝子(*NOTCH3*, *HTRA1*, *COL4A1*, *COL4A2*, *CSF-1R*)以外の遺伝子変異例が含まれている可能性もあり、遺伝子解析パネルに掲載する遺伝子の種類を検討して、効率のよい実用的なパネルを作成する必要がある。

病理解析でNotch3の顆粒状蓄積を認めた症例では全例で*NOTCH3*の病原性変異が検出され、皮膚組織の病理解析は遺伝子検査のスクリーニング法として有用であると考えられた。CADASIL以外の遺伝性脳小血管病では、病理検査方法が未確立であり、これらの疾患の皮膚病理検査法について、今後検討する必要がある（熊本大・植田）。

これまで、成人発症CSVDの原因遺伝子として、*NOTCH3*と*HTRA1*が特に注目されてきたが、*ABCC6*が第3の関連遺伝子になる可能性がある。*ABCC6*遺伝子変異は、*ABC transporter*の機能不全により、血管壁にカルシウムが異常沈着することが報告されている。これは過剰な動脈硬化性変化をもたらし得る。今回の文献レビューからも、虚血性脳卒中との関連が示唆された（新大・小野寺）。

ALSP/HDLSは、特定医療費受給者証所持者数からみると増加していた。疾患の有病率が増加している可能性は否定できないが、診断基準の策定など疾患についての認知が高まり確定診断に至る症例が増えたことが、増加の要因だと思われた。令和4年度の診療報酬改訂で*CSF1R*遺伝学的検査が保険収載され、今後症例がさらに増加する可能性がある。

成人発症大脳白質脳症におけるHDLS/ALSPの比率は海外よりも高く、本邦において有病率が高い可能性がある。*CSF1R*部分欠失がALSP/HDLSの原因となることが示された。サンガー法により*CSF1R*配列に病的バリエントが同定されなくとも、ALSP/HDLSが疑われる場合には、*CSF1R*のCNVを検索することが推奨される。（新大・池内）。

E. 結論

CADASILの脳血管反応性研究については、CADASILにおける脳卒中発症とACZ負荷後の視床における脳血管反応性との間に有意な関連を認めた。ACZに対する血管反応性の定量評価はCADASILの経過を追うための有用なマーカーとなる可能性が示唆された

(京都府立医大・水野)。

CADASILの側頭白質病変研究は、側頭極白質病変の画像診断において、長径の大きさや病変内部のEPVSに着目することがCADASIL診断の特異性向上に寄与することが示唆された(三重大・富本)。

AMCAD試験と東アジア国際CADASILレジストリーにより、CADASILの新規治療法の開発に向けた研究開発を加速させていく予定である(NCVC・猪原)。

遺伝子パネルを用いた解析および皮膚病理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た(熊本大・植田)。

本研究班レジストリーで抽出されたABCC6変異陽性成人発症CSVDの検討では、従来の遺伝性脳小血管病との相違点が抽出された。すなわち、認知機能障害片頭痛などの遺伝性脳小血管病の重要な臨床症状を共通して認めるが、画像的特徴として、側頭極病変を欠くという点である。今後、ABCC6変異陽性例の蓄積により、その特徴をさらに浮き彫りにする必要がある(新大・小野寺)。

HDLS/ALSPの特定医療費の受給者は増加傾向にある。HDLS/ALSPは成人発症大脳白質脳症の主要な原因を占め、多彩なCSF1R病的バリエーションを原因とする(新大・池内)。

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) Uemura M, Hatano Y, Nozaki H, Ando S, Kondo H, Hanazono A, Iwanaga A, Murota H, Osakada Y, Osaki M, Kanazawa M, Kanai M, Shibata Y, Saika R, Miyatake T, Aizawa H, Ikeuchi T,

Tomimoto H, Mizuta I, Mizuno T, Ishihara T, Onodera O. High frequency of HTRA1 AND ABCC6 mutations in Japanese patients with adult-onset cerebral small vessel disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2023; 94: 74-81.

- 2) Kitahara S, Tsuboguchi S, Uemura M, Nozaki H, Kanazawa M, Onodera O. Patients with heterozygous HTRA1-related cerebral small vessel disease misdiagnosed with other diseases: Two case reports. Clin Neurol Neurosurg 2022; 223: 107502.
- 3) Mukai M, Hamano A, Mizuta I, Yokota I, Watanabe-Hosomi A, Matsuura H, Koizumi T, Matsuura J, Ohara T, Matsushima S, Teramukai S, Yamada K, Mizuno T. Association between cerebrovasoreactivity and stroke in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Front Neurol. 2023 Jan 9;13:1087220.
- 4) 水野 敏樹, 石井亮太郎, 亀田 知明. CADASIL からみた片頭痛. 日本頭痛学会誌 49:29-32; 2022
- 5) 渡邊 明子, 水田 依久子, 水野 敏樹. CADASIL(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). 脳神経内科 97:74-80; 2022
- 6) 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
- 7) 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
 - 8) Wada K, Ishikawa R, Ikeuchi T. Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia with diffuse cerebral microbleeds – case report. *Acta Neurologica Belgica* (in press) / doi: 10.1007/s13760-022-02110-z
 - 9) Ishiguro T, Konno T, Hara N, Zhu B, Okada S, Shibata M, Saika R, Kitano T, Toko M, Nezu T, Hama Y, Kawazoe T, Takahashi-Iwata I, Yabe I, Sato K, Takeda H, Toda S, Nishimiya J, Teduka T, Nozaki H, Kasuga K, Miyashita A, Onodera O, Ikeuchi T. Mutational analysis of patients with CSF1R-related leukoencephalopathy: report on novel partial deletions, frameshift and missense mutations of CSF1R. *European Journal of Neurology* (in press) / doi: 10.1111/ene.15796
 - 10) 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*. 2022; 14: 876437
 - 11) Ueda A, Nakajima M, Misumi Y, et al. Detection of vascular Notch3 depositis in unfixed frozen skin biopsy sample in CADASIL. *Front Neurol* 13:881528, 2022.
 - 12) Ishiyama H, Tanaka T, Saito S, Koyama T, Kitamura A, Inoue M, Fukushima N, Morita Y, Koga M, Toyoda K, Kuriyama N, Urushitani M, Ihara M. Plasma Mid-regional pro-adrenomedullin: A Biomarker of Ischemic Penumbra in Hyperacute Stroke. *Brain Pathol* 2023;33:e13110 (IF 7.611).
 - 13) Tanaka T, Fukuma K, Abe S, Matsubara S, Ikeda S, Kamogawa N, Ishiyama H, Hosoki S, Kobayashi K, Shimotake A, Nakaoku Y, Ogata S, Nishimura K, Koga M, Toyoda K, Matsumoto R, Takahashi R, Ikeda A, Ihara M. Association of cortical superficial siderosis with post-stroke epilepsy. *Ann Neurol* 2023 Feb;93(2):357-370 (IF 11.274).
 - 14) Ihara M, Yamamoto Y, Hattori Y, Liu W, Kobayashi H, Ishiyama H, Yoshimoto T, Miyawaki S, Clausen T, Bang OY, Steinberg GK, Tournier-Lasserre E, Koizumi A. Moyamoya disease: diagnosis and interventions. *Lancet Neurol* 2022; 21(8): 747-758 (IF 59.935).

- 15) Ihara M, Yamamoto Y. Transcriptomic mapping of the human cerebrovasculature. *Nat Rev Neurol* 2022;18(6):319-320 (IF 44.711).
- 16) Ihara M. Endothelial BACE1: Bridging the gap between hypertension and Alzheimer's disease. *Circ Res* 2022;130:1342-1344 (IF 23.218).
- 17) Yoshimura H, Tanaka T, Fukuma K, Matsubara S, Motoyama R, Mizobuchi M, Matsuki T, Manabe Y, Suzuki J, Kobayashi K, Shimotake A, Nishimura K, Onozuka D, Kawamoto M, Koga M, Toyoda K, Murayama S, Matsumoto R, Takahashi R, Ikeda A, Ihara M on behalf of the PROPOSE Study Investigators. Impact of seizure recurrence on one-year functional outcome and mortality in patients with post-stroke epilepsy. *Neurology* 2022;99:e376-e384 (IF 12.258).
2. 学会発表
- 1) 北原匠, 坪口晋太郎, 野崎洋明, 金澤雅人, 小野寺理. 進行性の認知機能低下を認めたヘテロ接合性 HTRA1 関連脳小血管病の 2 症例. 第 41 回日本認知症学会学術集会. 2022 年 11 月. 東京
- 2) 加藤泰介, 眞鍋理一郎, 五十嵐博中, 亀谷富由樹, 齊藤聡, 畠野雄也, 安藤昭一郎, 福永雅喜, 佐藤俊哉, 齋藤理恵, 豊島靖子, 河田浩敏, 村山繁雄, 柿田明美, 長谷川成人, 猪原匡史, 西澤正豊, 辻省次, 小野寺理. 遺伝性脳小血管病モデルから見えてきた matrisome の破綻と治療法の展望. 第 41 回日本認知症学会学術集会. 2022 年 11 月. 東京
- 3) Ando S, Kato T, Nozaki H, Kasahara K, Onodera O. The longitudinal evaluation of inflammatory cytokines expression in RVCL in vitro model. 第 41 回日本認知症学会学術集会. 2022 年 11 月. 東京.
- 4) Kitahara S, Ando S, Kato T, Nozaki H, Kasahara K, Onodera O. Aberrant immunity caused by RVCL-mutant TREX1 depends on nuclear localization and enzyme activity. *SFN* 2022. 2022 年 11 月. サンディエゴ.
- 5) Ando S, Uemura M, Kitahara S, Homma Y, Aizawa H, Iwanaga A, Murota H, Onodera O. Clinical characteristics of cerebral small vessel disease in pseudoxanthoma elasticum. 第 67 回日本人類遺伝学会学術集会. 2022 年 12 月. 横浜市.
- 6) 上村昌寛, 野崎洋明, 近藤初, 小坂田陽介, 大崎正登, 金澤雅人, 雑賀玲子, 相澤仁志, 富本秀和, 水野敏樹, 小野寺理. 日本における遺伝性脳小血管病のアプローチ. *STROKE*2023. 2023 年 3 月. 横浜市.
- 7) 北原匠, 加藤泰介, 小野寺理. 脳小血管病の危険因子である HTRA1 タンパク質の非精製活性測定法. *STROKE*2023. 2023 年 3 月. 横浜市.
- 8) 松浦 啓, 酒井 晃二, 渡邊-細見 明子, 芦田 真士, 小泉 崇, 向井 麻央, 尾原知行, 水田 依久子, 山田 恵, 水野 敏樹. 輝度分布ヒストグラム歪度の CADASIL 画像バイオマーカーとしての有用性. 第 12 回日本脳血管・認知

- 症学会総会（東京）. 2022.8.6.口頭発表.
- 9) 水田 依久子、渡邊-細見 明子、松浦 啓、尾原 知行、水野 敏樹. CADASIL における脳虚血イベント発症の自然歴. 第 63 回日本神経学会学術大会（東京）2022.5.21. ポスター発表.
- 10) 渡邊明子, 水田依久子, 松浦啓, 松浦潤, 井上亮, 内藤裕二, 水野敏樹. CADASIL 患者の食品・栄養素と脳梗塞発症の関連について. 第 63 回日本神経学会学術大会（東京）2022.5.21. ポスター発表.
- 11) Hiraku Matsuura, Koji Sakai, Akiko Watanabe-Hosomi, Shinji Ashida, Takashi Koizumi, Mao Mukai, Tomoyuki Ohara, Ikuko Mizuta, Kei Yamada, Toshiki Mizuno. Skewness of the histogram of white matter hyperintensity lesion is a novel MRI biomarker for CADASIL. 第 63 回日本神経学会学術大会（東京）2022.5.19. ポスター発表.
- 12) Toshiki Mizuno. Genetics of cerebral small vessel disease. 第 63 回日本神経学会学術大会（東京）2022.5.19. ホットトピックス口演発表.
- 13) 池内 健. Microglia dysfunction and new therapeutic opportunity in primary microgliopathy. グリア研究会. 2022 年 12 月 3 日. 名古屋コンベンションホール（名古屋市）
- 14) 江里口誠, 末次南月, 吉川正章, 井手俊宏, 池田宗平, 鈴山耕平, 池内 健, 原 英夫. Lamin B1 関連常染色体優性遺伝性成人発症白質脳症一家系の臨床的検討. 第 63 回日本神経学会学術大会. 口演発表. 2022 年 5 月 18 日. 東京国際フォーラム（東京都）
- 15) 朱 斌, Ady Fitrah Yusran, LIXIN LIU, 原 範和, 月江珠緒, 春日健作, 宮下哲典, 池内 健. HDLS/ALSP 関連 CSF1R 変異の病的機序の検討. 第 41 回認知症学会学術集会 第 37 回日本老年精神医学会 合同開催. 2022 年 11 月 25 日. 東京フォーラム（東京都）
- 16) 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の分析 日本脳血管・認知症学会総会 VAS-COG Japan 2022、2022/8/6
- 17) 植田明彦 CADASIL の典型画像例と非典型画像例の皮膚血管病理の検討 日本神経学会総会 2022
- 18) *Ihara M. Genome-based approach to moyamoya disease and *RNF213*-related vasculopathy. 28th ISGC Workshop, March 3, 2023 (Australia).
- 19) *Ihara M. A practical approach to the management of moyamoya diseases/syndrome and *RNF213*-related vasculopathy. Thai Stroke Conference. Jan 25, 2023 (Bangkok).
- 20) *Ihara M. Update Treatment of SVD patients and Role of Cilostazol in Cognitive Impairment after Stroke. Thai Stroke Conference. Jan 25, 2023 (Bangkok).
- 21) *Ihara M. A role of *Streptococcus mutans* in intracerebral hemorrhage—a potential target of preventive interventions.

Dementia in LMICs 2022. Dec 8, 2022
(Nairobi)

- 22) *Ihara M. Genetic causes of cerebral small vessel disease: an update with focus on CADASIL. Asia Pacific Stroke Conference 2022 (Web). Nov 26, 2022 (Kaohsiung)
- 23) *Ihara M. Identifying roles of bacterial and human genes in stroke. US-Japan Joint Workshop on the Neurovascular Unit 2023. Jan 7, 2023 (Tokyo).
- 24) *Ihara M. Linking Atrial Fibrillation with Alzheimer's Disease: Emerging Evidence. Korea-Japan Joint Stroke Conference 2022 (Web). Sept 7, 2022.
- 25) *Ihara M. Neurovascular approach for mild cognitive impairment. MCI forum (Web). Sept 3, 2022.
- 26) *Ihara M. Genetics of intracranial large artery disease. 企画シンポジウム : Cutting edge of stroke genetics: what to know & what to do. 日本神経学会総会 (東京). 2022年5月19日.
- 27) 猪原匡史. 東アジア固有の脳梗塞新病型 RNF213 関連血管症. Web Live シンポジウム. 日本脳卒中学会総会 (大阪). 2022年4月13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