

令和5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

本研究班の対象疾患は、CADASIL（指定難病124）、HTRA1関連脳小血管病（指定難病123）、LMNB1関連白質脳症（令和5年度に指定難病の新規申請）などが含まれる。各疾患について、以下の通り研究を実施した。

CADASILは、総説作成・MRI画像研究・遺伝学的検査の検討・アドレノメデュリンの医師主導治験および国際レジストリの構築を行った。

総説作成は、今後のCADASILの研究に際して基礎知識をまとめることを目的として、NOTCH3変異とCADASILの病態に関するこれまでの動物モデル、細胞実験などの基礎研究を中心に総説を作成した。最も一般的な病態仮説はNOTCH3細胞外ドメイン（N3ECD）の蓄積が細胞外基質の蓄積を進行させて小血管障害に至るというN3ECDカスケード仮説である。一方、Notchシグナル低下に着目した仮説も報告されており、現時点では、変異タンパクの蓄積とシグナル障害の両方のメカニズムがCADASILの病態に関係している可能性を考慮する必要がある。トランスジェニック/ノックインマウスではN3ECD蓄積やCADASILの病理所見であるGOM形成が再現され、これまでの基礎研究に貢献してきたが、まだ患者の症状を完全には再現できておらず、CADASILの病態解明を進めるためには、疾患モデルのさらなる最適化が必要である。（京都府立医大・水野）

MRI画像研究は、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CADASIL6例、高血圧性脳小血管病56例を認めた。CADASILの白質病変高頻度部位（側頭極、外包、内側前頭極）では高血圧性脳小血管病より白質病変は大径であったが、EPVSは側頭極のみで認められた。EPVSを伴う側頭極白質病変の診断的重要性が示された。（三重大・富本）

遺伝学的検査の検討は、脳小血管病の遺伝子診断において、NOTCH3のHot spot解析および次世代シーケンサーのパネル解析の有用性を検討した。190例中45例にNOTCH3 exon 3,4の病原性バリエントを認めた。NOTCH3 exon 3,4陰性例の145例中130例にパネル解析を行い、28例（21%）に病原性バリエントを認めた。15例がNOTCH3、7例がHTRA1、1例がCOL4A1、1例がCSF-1Rのバリエントであった。Hot spot解析と次世代シーケンサーのパネル解析は脳小血管病の遺伝子検索に有用であった。（熊本大・植田）

医師主導治験は、ペプチドホルモンであるアドレノメデュリンをCADASIL患者に投与する医師主導治験、AMCAD治験（Phase-II）を行い、世界で初めてアドレノメデュリンのCADASILに対するProof of Conceptを得た。また、国際レジストリは、韓国や台湾の研究者と共同で、1000人以上のCADASIL患者が登録される世界最大規模の「東アジアCADASILレジストリ」の構築を開始した。（NCVC・猪原）

HTRA1関連脳小血管病（HTRA1 related cerebral small vessel disease: HRSVeD）は、cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy（CARASIL）

とヘテロ接合性HTRA1病的バリエーションによる脳小血管病を含む新しい疾患概念である。我々はHRSVeDに特徴的な静脈異常を見出すことを目的に、静脈の検出能が高い、MRI susceptibility-weighted imaging (SWI) を用いて、HRSVeDと他の脳小血管病との比較を行った。結果、中脳周囲の点状低信号および深部髄質静脈の不明瞭化が、HRSVeDの特徴的な静脈異常である可能性が示された。これらの所見の再現性をより多くのHRSVeD症例でスタディする必要がある。(新潟大・小野寺)

LMNB1関連白質脳症は、常染色体顕性遺伝性を示す大脳白質変性症である (Autosomal dominant adult-onset leukodystrophy [ADLD]: OMIM 169506)。ADLDはlamin B1をコードするLMNB1のコピー数の異常が原因となる。LMNB1コピー数変化が同定された日本人ADLD症例を対象にADLDに特徴的な臨床・画像所見を抽出した。発症年齢は平均48±歳 (35~61歳) であった。初発症状は自律神経障害や錐体路徴候が多かったが、認知機能障害で発症する例もあった。経過中にみられる臨床徴候としては、自律神経徴候、錐体路徴候、失調、認知機能障害であった。発熱は感染症の合併により、一過性に症状の悪化を呈することがあった。脳MRI所見として両側大脳白質病変と中小脳脚病変 (MCPサイン) が特徴的であった。大脳白質病変は、初期には散在性であるが、進行の伴い病変が融合していく傾向があった。中小脳脚の変化は病初期から出現していたが、信号変化の程度は症例により異なっていた。これらの所見に基づき、LMNB1関連大脳白質脳症の診断基準案を作成した。(新潟大・池内)

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

本研究班の対象疾患は、CADASIL (指定難病124)、HTRA1関連脳小血管病 (指定難病123)、LMNB1関連白質脳症 (令和5年度に指定難病の新規申請) などが含まれる。各疾患について、以下の通り研究を実施した。

CADASILの根本的な治療法開発のためには、病態メカニズムの解明が必須である。1976年にヨーロッパで最初のCADASIL症例が同定され、特徴的な病理所見として電子顕微鏡で血管平滑筋基底膜内あるいは近接部位に認められる沈着物granular osmiophilic material (GOM) が同定に続き、1996年に原因遺伝子NOTCH3の同定に至り、精力的に研究が進められてきたが、まだ完全な病態解明には至っていない。本研究では、今後のCADASILの研究に際して基礎知識をまとめることを目的として、NOTCH3

変異とCADASILの病態に関するこれまでの動物モデル、細胞実験などの基礎研究を中心に総説を作成した。(京都府立医大・水野)

側頭極の白質病変はCADASIL診断の糸口になることが多いが、R75P変異では側頭極白質病変を欠くなど変異型によって多様性が指摘されている。昨年度、CADASIL側頭極病変は、高血圧性脳小血管病によるものと比較して長径が有意に大きく、白質病変内部の血管周囲腔拡大 (Enlarged perivascular space; EPVS) が高率であることを報告したが、後者に関して解剖学的理由から側頭極におけるIPADの脆弱性を指摘する報告もある。側頭極EPVSの意義を明らかにする目的で、他の白質病変高頻度部位 (外包、内側側頭極) における脳小血管病変を調べ、側頭極のそれと比較検討した。(三重大・富本)

CADASILなどの遺伝性脳小血管病の原因遺伝子は多様であり、サンガー法による個別の原因遺伝子解析では多くの労力を要する。近年、次世代シーケンサーを用いて、広範囲な遺伝子配列を迅速に解析することが可能になった。研究の目的は、遺伝性脳小血管病・白質脳症の原因遺伝子解析パネルを作成して、サンガー法によるHot spot解析およびパネル解析を組み合わせた遺伝子解析方法の有用性を検証することである。(熊本大・植田)

CADASIL(皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症)とは、NOTCH3遺伝子の病的バリエーションに起因する遺伝性脳小血管病である。片頭痛、気分障害、脳卒中(主に脳梗塞)、認知症を呈する難治性疾患であるが、未だ疾患特異的な治療法は開発されていない。我々はCADASILの制圧のため、(1)イメージングバイオマーカーの開発、(2)治験デザインのためのCADASILレジストリの確立が必要と考えた。(NCVC・猪原)

HTRA1関連脳小血管病(HTRA1 related cerebral small vessel disease: HRSVeD)は、cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL)とヘテロ接合性HTRA1病的バリエーションによる脳小血管病を含む新しい疾患概念である。Venous collagenosisに代表されるように、脳小血管病で静脈異常が指摘されている。しかしながら、HRSVeDにおける静脈異常の報告は存在しない。そこで、我々はHRSVeDに特徴的な静脈異常を見出すことを目的に、静脈の検出能が高い、MRI susceptibility-weighted imaging (SWI)を用いて、HRSVeDと他の脳小血管病との比較を行った。(新潟大・小野寺)

LMNB1関連白質脳症は常染色体顕性遺伝性を示す大脳白質変性症である(Autosomal dominant adult-onset leukodystrophy [ADLD]: OMIM 169506)。ADLDはlamin B1をコード

するLMNB1のコピー数の異常が原因となる。病理学的には大脳白質におけるミエリン脱落がみられる一方、オリゴデンドロサイトは比較的保たれ、炎症細胞浸潤やグリオシスは目立たない。本研究の目的は、ADLDの臨床・画像の特徴を抽出し、診断に有用な診断基準を策定することである。(新潟大・池内)

B. 研究方法

CADASILの病態解明研究に関する文献をPubMedを用いて収集し、電子書籍であるOMIM, GeneReviews、変異データベースHGMDも参考にした。(京都府立医大・水野)

2015年4月1日から2020年3月31日に三重大学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。側頭極白質病変は442例で存在し、長径が5mm以上のものが196例であった。この原因疾患としてCADASILが6例、高血圧性脳小血管病が56例であった。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。CADASIL群(6例)と高血圧性脳小血管病群(56例)の外包、内側側頭極病変についてMRI T2強調、FLAIR、磁化率強調画像(SWI)軸位断で、外包病変の長さ(短径)、血管周囲腔の拡大(EPVS)、脳微小出血の有無について検討した。(三重大・富本)

対象：組み入れ基準に該当する症例を対象とした。

1. CADASIL Score 10点以上
 2. TIA/脳卒中の初発年齢が40歳未満
 3. 3親等以内TIA/脳卒中50歳未満発症の家族歴
 4. 5個以上の微小出血/5個以上の皮質下梗塞
 5. PVH/DSWMHのグレード3以上の白質病変
- 除外項目：① 80歳以上、② 危険因子3個以上、③ 塞栓源が同定されている症例
- 実施期間：2021年4月~2023年10月
- 解析：NOTCH3 exon 3,4の解析
- NOTCH3 exon 3,4陰性例に対して、遺伝性白

質脳症の5遺伝子(*NOTCH3*, *HTRA1*, *COL4A1*, *COL4A2*, *CSF-1R*)の遺伝子診断パネル解析を実施した。(熊本大・植田)

(1)イメージングバイオマーカーの開発

我々は令和3年から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を60名のCADASIL患者に投与する医師主導治験、AMCAD治験(Phase-II)を開始した。本治験に先立ち、MRI Arterial spin labeling (ASL)法を用いた脳血流の測定方法を開発した。

AMCAD治験の概略は以下の通りである。

- ・実施区分：医師主導治験
- ・対象患者：CADASIL
- ・治験のデザイン：多施設共同単群試験
- ・対照の種類：対照なし
- ・盲検化のレベル：盲検化なし
- ・目標症例数：60症例
- ・治験治療：アドレノメデュリン(15ng/kg/min)の8時間持続静脈内投与を14日間繰り返す
- ・主要評価項目：治験薬投与前と比較した、投与開始28日後(投与終了14日後)におけるASL法により評価される前頭葉の脳血流変化率

CADASIL患者において、ASL法によって評価される脳血流量は、MoCAによって評価される認知機能と強く相関することが過去に報告されている。そしてこのASL法によって評価される脳血流量は、CADASIL患者において、6%/2年の割合で低下することがすでに明らかになっている。ASLの解析プログラムであるExploreASLは、MRIの高分解能を活かし、灰白質と白質に別のモデルを適用する最新のMRI-ASLプロトコールである。この方法は、核医学検査における脳血流定量のゴールドスタンダードである[15O]H₂O-PETと比べても遜色がないとみなされており、これまでにPETとASLをともに施行して比較した4研究では、すべての試験において、同一被験者内の変動係数がPETよりASLの方が低かった(優れていた)と報告されている。したがってAMCAD治験では、ASL法

で測定される脳血流の変化量を主要評価項目に設定した。

(2)治験デザインのためのCADASILレジストリの確立

本研究では、東アジア国際CADASILレジストリを構築する。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。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)。

対象は、HRSVeD群 8例、cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)群 12例、孤発性脳小血管病(sporadic cerebral small vessel disease: sCSVD)群 14例である。

SWIを用いて、深部髄質静脈(deep medullary vein: DMV)を含む各血管支配領域における静脈拡張の程度を3段階で評価した。また、中脳周囲の点状低信号変化の数を数えた。評価は2人の脳神経内科医により行い、κ係数が0.7以上の項目を解析対象とした。(新潟大・小野寺)

*LMNB1*コピー数変化が同定された日本人6家系8人を対象とした。ADLDに特徴的な臨床・画像所見を抽出し、診断基準案を策定した。(新潟大・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、各種法規に則り適切に遂行した。

C. 研究結果

CADASILの原因遺伝子*NOTCH3*がコードす

るNOTCH3タンパクはNotchシグナルの細胞膜貫通型受容体である。CADASILの原因となる変異はNOTCH3の細胞外ドメイン(N3ECD)内の34個のEGF様リピート (EGFr) のいずれかに位置し、殆どがシステインに関連するミスセンス変異である。NOTCH3は成体では主に壁細胞(血管平滑筋・ペリサイト)に発現しており、主なりガンドは壁細胞と血管内皮細胞のいずれにも発現するJagged-1 (JAG1)であると考えられている。N3ECDがリガンドに結合し、引き続き細胞内ドメイン(N3ICD)が膜から切り離されて核内に移行し、標的遺伝子の発現のスイッチをONにするというプロセスがNotchシグナルである。

これまでの多数の細胞・動物実験によると、リガンド結合部位である10-11番目のEGFr (EGFr 10-11) に存在する少数の変異を除いて、変異はNotchシグナルにはほとんど影響しないと報告されてきた。剖検組織やモデル動物の解析から、N3ECDの蓄積が細胞外基質の蓄積を引き起こし、蓄積が進行していくことにより小血管障害に至るというN3ECDカスケード仮説が提唱され(Joutel et al., *Neurol Clin Neurosci* 2015)、現在でも主流である。一方、変異がNotchシグナル障害に関連するという細胞実験の報告や、マウスモデルでは逆にシグナル増強を示唆するような報告もあり、さらに、3T3細胞を用いて様々な変異のNotch3シグナル強度を測定すると、その平均値は野生型よりも有意に低かった(Hack et al., *Brain* 2023)。変異がNotch3シグナルに及ぼす影響は従来考えられていたよりも複雑である可能性がある。Notchシグナル低下と脳小血管病との関連に注目しているグループの報告を詳細に読むと、両アレルに機能喪失型NOTCH3変異を持つ患者(Pippucci et al., *EMBO Mol med* 2015, 他) およびNOTCH3ノックアウトマウスは、いずれもGOMを認めないが血管平滑筋病理については数の減少や細胞間スペースの増大などある程度

CADASILとの共通点が認められる、と解釈できる。以上のことから、現時点では、変異タンパクの蓄積とシグナル障害、主に低下、の両方のメカニズムがCADASILの病態に関係している可能性を考慮する必要がある。(京都府立医大・水野)

両群の背景因子では高血圧、年齢が高血圧性脳小血管病群で有意に多かった。外包病変の長径はCADASIL群 33.3 ± 15.1 mm、高血圧性脳小血管病群 10.3 ± 9.9 mm ($p=0.013$)、幅(短径)はCADASIL群 3.6 ± 0.7 mm、高血圧性脳小血管病群 2.2 ± 1.6 mmであり ($p=0.002$)、CADASILでいずれも有意に大きかった。EPVSの有無はCADASIL群で5/6、高血圧性脳小血管病群34/56で有意差を認めなかった ($p=0.398$)。内側前頭極病変の長径はCADASIL群 19.7 ± 4.1 mm、高血圧性脳小血管病群 9.3 ± 5.4 mmでありCADASIL群で大きかった ($p=0.001$)。EPVSはCADASIL群で4/6、高血圧性脳小血管病群で32/56で有意差を認めなかった ($p=1.000$)。3領域で脳微小出血を認める症例は穿通枝領域に比べて少なく散発的で、側頭極3/6、外包 2/6、内側前頭極 1/6と分布に偏りはなかった。CADASIL群でシステイン非関連の変異型は認めなかった。(三重大・冨本)

NOTCH3 exon 3,4 (サンガー法) を190例(平均年齢 53.7 ± 14 、男性98例)に実施して、45例(24%) NOTCH3の病原性バリエントを検出、145例(76%) NOTCH3病原性バリエントは未検出であった(R75P 13例、R133C 8例、R169C 2例、R182C 2例、C212Y 2例、C87Y, R90C, C93G, R110C, C123Y, G131C, C134S, R141C, C144F, C146Y, R153C, C183S, C185R, C185Y, C224R 各1例)。また、NOTCH3 exon 3,4陰性例145例中130例にパネル解析を実施した。結果、19例(15%): NOTCH3システイン関連バリエント、7例(5%): HTRA1アミノ酸置換を伴うバリエント、1例: COL4A1/A2の

Gly-x-yの典型的バリエーション、2例：*CSF-1R*、16例：*NOTCH3*、*COL4A1/A2*、*HTRA1*、*CSF1R*の他のバリエーション、85例（65%）：*NOTCH3*、*COL4A1/A2*、*HTRA1*、*CSF-1R*のいずれのバリエーションなしであった。（熊本大・植田）

治験審査委員会での承認を経て、令和3年11月1日より治験を開始した。令和5年6月12日に60例目の症例の経過観察が終了となり、その後データ固定となる。令和6年3月総括報告書が完成した。本治験では、世界で初めてアドレノメデュリンのCADASILに対するProof of Conceptを得た（特許出願中）。本治験においてASLが成人発症白質脳症の治験における主要評価項目に足るイメージングバイオマーカーであることが示された。また、倫理委員会での承認を経て、令和5年春よりCADASILレジストリの登録を開始し、令和6年3月の時点で、90例の登録が完了した。令和6年7月までにJeju National University (Korea), Asan Medical Center (Korea), Taipei Veterans General Hospital (Taiwan), National Taiwan University Hospital (Taiwan) での登録も開始となる。いずれの施設も100例以上のCADASIL患者が定期的に通院している世界有数のhigh volume centerである。さらに令和6年1月に日本脳卒中学会CADASILレジストリワーキンググループの事業として日本全国の脳卒中学会会員に向け、CADASIL患者の診療状況に関する全国一斉調査をおこなった。今後日本全国の施設にCADASILレジストリへの登録と紹介を促していく予定である。なお本レジストリは世界最大規模のCADASILレジストリとなる見込みである。（NCVC・猪原）

HRSVeD群ではDMVが不明瞭化した（ $p=0.034$, Odds ratio 2.092 [1.056-4.142], HRSVeD群 vs. sCSVD群）。また、HRSVeD群では中脳周囲の点状低信号が多く、5個をカットオフとするとCADASIL群とsCSVD群を含む

非HRSVeD群との識別能が高かった（AUC=0.817 [0.624-1.000]）。この所見を”chocolate chip sign (CCS)”と命名した。（新潟大・小野寺）

発症年齢は平均48±歳（35～61歳）であった。発達に異常なく、発症前の社会生活はおおむね正常であった。初発症状は自律神経障害や錐体路徴候が多かったが、認知機能障害で発症する例もあった。経過中にみられる臨床徴候としては、自律神経徴候、錐体路徴候、失調、認知機能障害であった。発熱は感染症の合併により、一過性に症状の悪化を呈することがあった。遺伝学的検査では、*LMNB1*重複が5家系、*LMNB1*上流欠失が1家系同定された。重複、欠失とも、家系により範囲が異なっていた。遺伝子重複の範囲は*LMNB1*を含むゲノム領域（153～221kb）に及んでいた。重複を伴う症例の末梢血における*LMNB1* mRNA発現は上昇していた。*LMNB1*プロモーター領域含む249kbの欠失を一家系に認めた。脳MRI所見として両側大脳白質病変と中小脳脚病変（MCPサイン）が特徴的であった。大脳白質病変は、初期には散在性であるが、進行の伴い病変が融合していく傾向があった。中小脳脚の変化は病初期から出現していたが、信号変化の程度は症例により異なっていた。上記の所見に基づき、*LMNB1*関連大脳白質脳症の診断基準案を作成した。（新潟大・池内）

D. 考察

N3ECDカスケード仮説が最もコンセンサスの得られたCADASIL病態仮説であることに変わりはないが、変異N3ECDの蓄積およびGOMの沈着のみで血管平滑筋の変性を十分説明することは困難であり、また、最初のステップであるN3ECD蓄積に至るメカニズムについては依然として不明である。変異がNotchシグナル障害を経て病態に関与する可能性も示唆されている。CADASILの病態解明を進めるためには、疾患モデルのさらなる最適化が必要である。（京都府立

医大・水野)

CADASILでは側頭極病変EPVSが高率であることが指摘されており、前回の検討においても、側頭極病変は高血圧性脳小血管病に比較してCADASILでは有意に大きく、病変内部のEPVSがCADASILでは100%、高血圧性脳小血管病では23%とCADASIL群で高率であった。今回の結果で脳微小出血はCADASILの白質病変高頻度のいずれの部位でも一定の割合で認められた。白質病変はCADASILでは高血圧性脳小血管病よりいずれの部位でも大径であったが、EPVSは側頭極のみで認められる所見であり診断的重要性が示された。今後、側頭極のIPAD機能に着目する必要がある。(三重大・冨本)

サンガー法による*NOTCH3* exon 3,4の解析と次世代シーケンサーによる遺伝子診断パネルを組み合わせた解析方法は効率のよい解析方法であった。今後、さらに症例を蓄積していく必要がある。(熊本大・植田)

CADASIL研究における日本の強みは、有望な創薬シーズの存在である。上述のアドレノメデュリンのみならず、京都府立医科大学の水野らは、カルシウム拮抗剤であるロメリジンをCADASIL患者に投与する特定臨床研究LOMCAD研究を令和4年から開始している。これらの試験では、徐々に有望な結果が認められつつあるが、今後更なる大規模試験が必要となる可能性も想定しなければならない。日本国内におけるCADASIL確定診断例は約1200例と推定されてきたが、近年のゲノム研究の進歩によって、数万人のCADASIL未診断患者が国内に潜在することが明らかになった。しかしながら、それでも日本国内のみでCADASIL患者を対象とした大規模臨床試験を行うことは困難であると予想される。そのためにも韓国、台湾を含めた東アジアCADASILレジストリの確立が急務であり、この事業は日本、そして東アジア諸国の国際競争力の向上のために非常に重要である。CADASILの原因となる*NOTCH3*遺伝子の病的バリエーションは、

これまでに300種以上の報告があるが、バリエーションの種類による表現型や自然歴の差異、すなわちGenotype-Phenotype Correlationは未だ解明されていない。また、同一のバリエーションを有する家系内においても臨床経過は大きく異なりうる。(NCVC・猪原)

CCSとDMV不明瞭化は、HRSVeDの特徴的な静脈異常である可能性が示された。これらの所見の再現性をより多くのHRSVeD症例でスタディする必要がある。(新潟大・小野寺)

成人発症大脳白質脳症の一病型として、LMNB1関連大脳白質脳症の存在に留意すべきと思われた。臨床徴候としては自律神経障害と失調が特徴的であり、脳MRIでは大脳白質病変に加えMCPサインの存在が診断の契機となると思われた。遺伝学的にはLMNB1およびその周辺のゲノムコピー数を検索する必要がある。本疾患の指定難病への新規申請を行った。(新潟大・池内)

E. 結論

N3ECDカスケード仮説が最もコンセンサスの得られたCADASIL病態仮説であることに変わりはないが、変異N3ECDの蓄積およびGOMの沈着のみで血管平滑筋の変性を十分説明することは困難であり、また、最初のステップであるN3ECD蓄積に至るメカニズムについては依然として不明である。変異がNotchシグナル障害を経て病態に関与する可能性も示唆されている。CADASILの病態解明を進めるためには、疾患モデルのさらなる最適化が必要である。(京都府立医大・水野)

EPVSを伴う側頭極白質病変はCADASILに特徴的であり、その診断的重要性が示された。(三重大・冨本)。

サンガー法による*NOTCH3* exon 3,4の解析と次世代シーケンサーによる遺伝子診断パネルを組み合わせた解析方法は効率のよい解析方法であった。(熊本大・植田)

今回我々が、世界最大規模のCADASILレジストリを確立することで、Genotype-Phenotype Correlationの一端の解明が期待される。(NCVC・猪原)

HRSVeDの新規バイオマーカーとして、CCSとDMV不明瞭化という2つの静脈異常を見出した。これらの所見がHRSVeDで幅広く認められるかを、より大規模の患者数で調査する必要がある。また、2021年にカンデサルタンがHRSVeDの疾患修飾薬になり得ることが示された (Kato T et al. JCI 2021)。今後、同薬剤の治験を実施するにあたり、静脈異常所見が、疾患活動性や治療反応性マーカーになり得るかも検討が必要である。(新潟大・小野寺)

LMNBI関連白質脳症は希少性神経難病であり、診断基準の策定により、適切な診断が促進することが期待される。(新潟大・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, Kitahara S, Kato T, Nozaki H, Ando S, Ishihara T, Onodera O. Inappropriate interpretation of non-pathogenic HTRA1 variant as pathogenic. *Ann Clin Transl Neurol* 2023; 10: 1261-1262.
- 2) Akiyama N, Yamashiro T, Ninomiya I, Uemura M, Hattori Y, Ihara M, Onodera O, Kanazawa M. Neuroprotective effects of oral metformin before stroke on cerebral small-vessel disease. *J Neurol Sci* 2024; 456: 122812.
- 3) Uemura M, Tanaka N, Ando S, Yanagihara T, Onodera O. Missense Variants in COL4A1/2 Are Associated with Cerebral Aneurysms: A Case Report

and Literature Review. *Neurol Int* 2024; 16: 226-238

- 4) Mizuta I, Nakao-Azuma Y, Yoshida H, Yamaguchi M, Mizuno T. Progress to Clarify How NOTCH3 Mutations Lead to CADASIL, a Hereditary Cerebral Small Vessel Disease. *Biomolecules* 14(1):127; 2024.
- 5) 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* 30:1861-1870, 2023
- 6) Ishikawa R, Wada K, Ikeuchi T. Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia with diffuse cerebral microbleeds – case report. *Acta Neurologica Belgica* 123:739-741, 2023
- 7) Parapetropoulos S, Gelfand JM, Konno T, Ikeuchi T, Pontius A, Meier A, Foroutan F, Wszolek ZW. Clinical presentations and diagnosis of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia (ALSP): a literature analysis of case series. *Frontiers in Neurology* 15:1320663, 2024
- 8) 池内健. 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. 「希少疾患ライブラリー」. ケアネット・ドットコム URL: https://www.carenet.com/report/library/general/rare/cg002755_044.html

- 9) Ishiyama H, Ihara M, et al. Pro-hemorrhagic CADASIL associated with NOTCH3 p.R75P mutation with low vascular NOTCH3 aggregation property. *Ann Neurol* in press.
 - 10) Washida K, Saito S, Ihara M, et al. A multicenter, single-arm, phase II clinical trial of adrenomedullin in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Cereb Circ Cogn Behav* in press.
 - 11) Saito S, Ihara M, et al. Efficacy and safety of cilostazol in mild cognitive impairment: a randomized clinical trial *JAMA Netw Open* 2023; 6(12): e2344938.
 - 12) Hosoki S, Hansra G, Jayasena T, Poljak A, Mather KA, Catts VS, Rust R, Sagare A, Kovacic JC, Brodtmann A, Wallin A, Zlokovic BV, Ihara M, Sachdev PS. Molecular biomarkers for vascular cognitive impairment and dementia. *Nat Rev Neurol* 2023; 19(12): 737–753.
 - 13) Yamamoto Y, Liao YC, Lee YC, Ihara M, Choi JC. Update on the Epidemiology, Pathogenesis, and Biomarkers of Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *J Clin Neurol* 2023;19(1):12-27.
2. 学会発表
- 1) 石黒敬信, 今野卓哉, 原範和, 朱斌, 岡田聡, 柴田護, 雑賀玲子, 北野貴也, 都甲めぐみ, 濱由香, 川添僚也, 岩田育子, 佐藤恒太, 春日健作, 宮下哲典, 小野寺理, 池内健. CSF1R 関連白質脳症：部分欠失を含む新規CSF1R 変異の同定と臨床・画像的特徴. 第64回日本神経学会学術大会. 2023年6月. 千葉市.
 - 2) Ando S, Kitahara S, Uemura M, Onodera Q. The characteristics of cerebrovascular diseases in pseudoxanthoma elasticum, literature review. 第64回日本神経学科学術大会. 2023年6月. 千葉市.
 - 3) Kato T, Hatano Y, Onodera Q. Age-related changes in brain vessels of a cerebral small-vessel disease model and response to therapeutic agents as shown by scRNA-seq. *Cell symposia 2023: Conceptual Power of Single-Cell Biology*. 2023年8月. サンディエゴ.
 - 4) Ando S, Saito R, Uemura M, Kitahara S, Hatano Y, Watanabe M, Kato T, Ito Y, Nalini A, Murayama S, Kakita A, Igarashi H, Onodera Q. Venous Collagenosis in HTRA1-Related Cerebral Small Vessel Disease. *Asia Pacific Stroke Conference 2023*. 2023年12月. 香港.
 - 5) 加藤泰介, 廣川祥子, 田井中一貴, 小野寺理. 脳小血管へのマトリソーム蓄積に着目した HTRA1 関連脳小血管病の病態解明. *STROKE2024*. 2024年3月. 横浜市.
 - 6) 福永大幹, 尾原知行, 水田依久子, 渡邊一細見明子, 松浦啓, 酒井晃二, 山田恵, 水野敏樹. Histogram analysis: new methods for diagnosing CADASIL 第64回日本神経学会学術大会. 2023年6月. 千葉市. ポスター発表.
 - 7) 松浦啓, 水田依久子, 玉井知里, 安田怜, 渡邊一細見明子, 福永大幹, 小泉崇, 向井麻央, 尾原知行, 吉田誠克, 曾根淳, 水野敏樹. 未診断白質脳症における神経核内封入体病の頻度と画像的特徴 第64回日本神経学会学術大会. 2023年6月. 千葉市. ポスター発表.
 - 8) 水野敏樹, 藤川桂, 水田依久子, 渡邊一細見明子, 松浦啓, 福永大幹, 内藤あかり, 宇野葵, 岩見弥生, 尾原知行, 猪原登志子, 手良

- 向聡. ロメリジン塩酸塩による CADASIL 患者に対する脳虚血イベント再発抑制試験. 第 64 回日本神経学会学術大会. 2023 年 6 月. 千葉市. ポスター発表.
- 9) 松浦啓, 水田依久子, 玉井知里, 安田怜, 渡邊一細見明子, 福永大幹, 小泉崇, 向井麻央, 尾原知行, 吉田誠, 曾根淳, 水野敏樹. NOTCH3 陰性 CADASIL 疑い症例における神経核内封入体病の頻度と画像的特徴. 第 13 回日本脳血管・認知症学会. 2023 年 5 月. 東京. 口頭発表.
- 10) 水野敏樹, 尾原知行, 松浦啓, 中田美津子, 内藤あかり, 宇野葵, 岩見弥生, 猪原登志子, 手良向聡. ロメリジン塩酸塩による CADASIL 患者に対する脳虚血イベント再発抑制 (LOMCAD) 試験 第 41 回日本神経治療学会学術集会. 2023 年 11 月. 東京. 口頭発表.
- 11) 水野敏樹, 尾原知行, 水田依久子, 渡邊一細見 明子, 松浦啓, 福永大幹, 中田美津子, 内藤あかり, 宇野葵, 岩見弥生, 猪原登志子, 手良向聡. 第 42 回日本認知症学会学術集会 シンポジウム 20 遺伝性小血管障害の新規治療法の開発と未来 2023 年 11 月. 奈良市 口頭発表.
- 12) Toshiki Mizuno, Tomoyuki Ohara, Ikuko Mizuta, Akiko Watanabe-Hosomi, Hiraku Matsuura, Daiki Fukunaga, Akari Naito, Mitsuko Nakata, Aoi Uno, Yayoi Iwami, Toshiko Ito-Ihara, Satoshi Teramukai, and LOMCAD trial group. Effect of Lomerizine Hydrochloride on Preventing Recurrence of Cerebral Ischemic Events in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (LOMCAD) VasCog 2023 (Göteborg, Sweden) 2023.9.15. ポスター発表
- 13) Ihara M. Identifying roles of bacterial and human genes in stroke. Thai Stroke Conference. Jan 24, 2024 (Bangkok).
- 14) Ihara M. CADASIL, the leading genetic cause of small vessel disease. Asia Pacific Stroke Conference 2023. Dec 1, 2023 (Hongkong).
- 15) Ihara M. A peptide hormone adrenomedullin for CADASIL: AMCAD trial. 10th Korea-Japan Joint Stroke Conference (KJJSC 2023), (Busan), Nov 16, 2023.
- 16) Ihara M. AMCAD study: a multicenter randomized phase II study for CADASIL. VasCog 2023. Sep 16, 2023 (Gothenburg).
- 17) Ihara M. Hemorrhagic CADASIL caused by cysteine-sparing mutations- is this really CADASIL or not? The 3rd Jeju International CADASIL and VCI symposium, May 12, 2023 (Jeju).
- 18) Ihara M. The Japanese CADASIL experience. CADASIL GWAS Investigators Meeting, April 18, 2023 (Cambridge)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
CADASIL に対するアドレノメデュリンの有
用性 (出願書類 (明細書) 作成中)
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし