

## 論 文 要 旨

Microbleed clustering in thalamus sign in CADASIL patients  
with *NOTCH3* R75P mutation〔 *NOTCH3* R75P 変異の CADASIL における  
視床の微小出血集積徴候(MCT サイン) 〕

武井 潤

## 【序論及び目的】

皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体顕性脳動脈症 (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: CADASIL) は最も頻度の高い遺伝性脳小血管病である。CADASIL は、典型的には若年期から前兆を伴う片頭痛が先行、MRI 等の頭部画像で同定される大脳白質病変が徐々に進行、中年期から皮質下白質にラクナ梗塞を繰り返し発症し、多彩な神経脱落症状を呈し 60 歳前後で寝たきりとなる進行性の神経疾患である。現在までに日本で少なくとも 1200 人ほどと推定されており、有効な根治療法も確立されていないため厚生労働省の指定難病にも認定されている。遺伝学的には、*NOTCH3* 遺伝子の変異が原因であり、頭部 MRI では、皮質下の多発ラクナ梗塞と白質病変を呈し、特に側頭極の白質病変が特徴とされている。この側頭極病変は、CADASIL を疑うきっかけとなる重要な所見であるが、日本と韓国において、hot spot mutation として知られている、R75P 変異を有する CADASIL では出現頻度が少ないことが知られている。そのため本邦では、日常診療で少なからず CADASIL 患者が見逃されている可能性がある。さらに、CADASIL においては、脳微小出血 (Cerebral Microbleed; CMB) がみられることが知られているが、R75P 変異の CMB に関する知見は限られている。本研究の目的は、日本人の CADASIL 患者の臨床的特徴と画像的特徴を解析し、特に *NOTCH3* の R75P 変異を有する患者に焦点を当て、その特徴を明らかにすることで、CADASIL 患者の診断率向上を目指す。

## 【材料及び方法】

対象は 2006 年から 2021 年までの期間に、当科で *NOTCH3* 遺伝子解析が行われ、CADASIL と臨床診断された 47 家系 53 例のうち、本研究では臨床情報と頭部 MRI 画像の両方が入手可能であった 31 家系 32 例を対象とし、後方視的に解析を行った。なお、頭部 MRI 画像で T2 スター強調画像が得られなかった患者は本研究から除外した。遺伝子解析は、*NOTCH3* 遺伝子のエクソン 3 及びエクソン 4 を PCR で増幅し、サンガー法を用いて解析した。R607C 変異は全エクソーム解析を用いて同定され、サンガー法により再確認した。ヒト遺伝子変異データベース (HGMD) を用いて全ての変異の病原性を決定した。

臨床情報と画像情報は、R75P変異に関連する表現型を評価するために、R75P変異を有する群(R75P群)と、R75P以外の他の*NOTCH3*変異群(non-R75P群)の2つに分けた。頭部MRIの白質病変はFazekasスケール、Scheltensスケールを用いて、微小出血はMARS(微小出血解剖学的評価尺度)を用いて評価した。R75P変異の創始者効果の有無を調べるため、5つのマイクロサテライトマーカー(D19S840、D19S415、D19S923、D19S432、D19S885)と7つの一塩基多型(SNP)からなる合計12のマーカーを用いてハプロタイプ解析も行った。

## 【結果】

32例のCADASIL患者の内訳は、R75P群が24例、non-R75P群が8例であり、後者の変異内訳はR75Q(1例)、R110C(1例)、C134F(1例)、C144F(2例)、R169C(2例)、R607C(1例)であった。両群の臨床情報の比較では、R75P群はnon-R75P群と比較して、発症年齢(55.1±8.4歳 vs 50.9±8.4歳)、診断年齢(61.0±7.7歳 vs 54.5±10.4歳)がともに遅かった。また、脳梗塞発作(19/24例 vs 5/8例)と認知症(11/24例 vs 4/8例)は両群で観察された主な臨床症状であり、両群間にて出現頻度の有意差はなかった。脳出血発作はR75P群で多い傾向が見られた(5/24例 vs 0/8例)。

画像解析の比較では、側頭極病変の出現率はR75P群(4/24, 16.7%)がnon-R75P群(8/8, 100%)と比較して明らかに少なかった。一方、CMBの出現率は、R75P群(24/24, 100%)がnon-R75P群(5/8, 65.2%)と比較して多かった。また、患者一人あたりの平均CMB数が、脳全体(39.3個 vs 14.1個)と、特に視床(8.6個 vs 1.5個)においてR75P群に有意に多いことが明らかになった。さらに、R75P群24例中15例(62.5%)では、視床にCMBの顕著な集積があることを見出した。

R75P変異を有する16例の非血縁患者のハプロタイプ解析により、D19S923(GRCh37; chr19:15297088~15297432)とrs141521732(GRCh37; chr19:15319920)の間に約22.5kbpの共通するハプロタイプブロックが存在することを同定し、創始者効果の存在が明らかになった。

## 【結論及び考察】

本研究では、日本人CADASIL患者をR75P群とnon-R75P群に分け、臨床症状および脳MRI所見の特徴を明らかにした。R75P群ではnon-R75P群と比較して脳出血発作の出現頻度が高く、頭部MRIでは側頭極病変の出現率は低く、CMBの数が明らかに多いことが分かった。興味深いことに、R75P群では視床という解剖学的に狭い領域にCMBの顕著な集積があることを見出し、このMRIにおける特徴的な所見を、『**視床における微小出血集積徴候(Microbleed clustering in thalamus sign; MCTサイン)**』と命名した。

一方、頭部MRIにおけるCMBの存在は、高血圧性脳卒中との鑑別が必要となるが、先行研究と比較すると、高血圧性脳卒中とR75P群のCMBの分布は類似しているものの、患者一人あたりのCMB数は、R75P変異群が明らかに多かった。このことから学位申請者は、*NOTCH3*のR75P変異を有するCADASIL患者は、他の変異群と比較してCMBの数が著しく多く、MCTサインと命名した特徴的な画像パターンがR75P変異の特徴である可能性を明らかにした。側頭極病変を認めないR75P変異は、CADASILが疑われずに見逃されている可能性があることから、MCTサインが存在するか、CMBの総数が多い場合には、*NOTCH3*遺伝子の検索が必要であるだろう。