

論文審査の要旨

報告番号	総研第 735 号	学位申請者	武井 潤
審査委員	主査	花谷 亮典	学位
	副査	下堂 蘭 憲	副査
	副査	吉浦 敬	副査
			博士 (医学)
			中村 雅之
			久保田 龍二

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))

CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) は皮質下梗塞と白質脳症を特徴とする最も一般的な遺伝性脳小血管病である。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。また、R75P変異に関連する脳微小出血 (CMB)の特徴についての知見も限られている。本研究の目的は、日本人CADASIL患者におけるR75P変異の臨床的特徴と画像的特徴を明らかにし、CADASILの診断率向上に貢献することである。このため学位申請者らは臨床情報と頭部MRI画像が入手可能なCADASILと診断された32例を対象に、R75P変異群と他の変異群の2群に分けて解析を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) R75P変異群は、他の変異群と比較してCMBの総数が有意に多い (平均39.3個 vs 14.1個)
- 2) R75P変異群は、他の変異群と比較して視床のCMBの数が有意に多い (平均8.6個 vs 1.5個)
- 3) R75P変異群24例中15例 (62.5%)では、視床にCMBの顕著な集積を認めた
- 4) R75P変異群は、他の変異群と比較してやや高齢発症で、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い
- 5) R75P変異を持つ16例において、ハプロタイプブロックの存在を同定し、創始者効果が示唆された

NOTCH3遺伝子の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、興味深いことに、R75P変異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た。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、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ことを確認した。

本研究により、学位申請者らは日本人 CADASIL 患者における R75P 変異の臨床的特徴と画像的特徴を明らかにし、MCT サインを特徴とする新たな画像所見を提案した。これにより、側頭極病変以外に CADASIL を疑う切り口が提供されることで、CADASIL の診断精度向上に役立つ可能性を示した。この研究は今後の CADASIL の臨床診断や病態解明に大いに貢献しうるものと考えられる。

よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。