

## 最終試験の結果の要旨

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 博士 (医学)
	副査	下堂 蘭 恵	副査 中村 雅之
	副査	吉浦 敬	副査 久保田 龍二
<p>主査および副査の5名は、令和6年1月29日、学位申請者 武井 潤 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p><b>質問 1) 片頭痛だけで CADASIL と診断するのは難しいか。</b>  (回答) CADASIL は前兆を伴う片頭痛が典型的であるが、通常の片頭痛と差異がないため、片頭痛だけで診断するのは難しい。頭痛の精査で撮像された頭部 MRI で白質病変を認めたことで診断に至った症例が今回3例いた。</p> <p><b>質問 2) 今回の症例の中で抗血小板薬の投与がされていた症例がいたか。</b>  (回答) 投与時期は不定だが、抗血小板薬が17例/24例(70.8%)、無投薬が5例/24例(20.8%)であった。</p> <p><b>質問 3) R75P 変異とその他の変異で脳微小出血(CMBs)、白質高信号部位の違いがあるが、症候の違いはないか。</b>  (回答) 本研究においても過去の報告においても、症候の頻度に差はない。</p> <p><b>質問 4) 多発性脳梗塞、認知症、脳血管性パーキンソンニズムで受診するケースが多いか。</b>  (回答) 脳梗塞で受診するケースが多く、認知症・パーキンソンニズムで受診するケースはそれほど多くない。遺伝子検査時の診療情報提供書から解析すると、脳梗塞 75%(24/32)、認知症 9.4%(3/32)、頭痛+白質脳症 9.4%(3/32)、脳血管性パーキンソンニズム 6.3%(2/32)であった。</p> <p><b>質問 5) R75P 変異で臨床的に脳出血があった人は CT で分かるような脳出血か。</b>  (回答) 今回の微小出血とは別で、CT で検出可能な脳出血であった。</p> <p><b>質問 6) その脳出血も視床が多かったのか。</b>  (回答) 脳出血は全部で5例であり、全例 R75P 変異の患者であった。4例が視床(うち1例は皮質下出血も認めた)、1例が被殻出血であった。</p> <p><b>質問 7) 臨床的に視床に脳出血があったときも CADASIL を考えた方がいいのか。</b>  (回答) 視床に脳出血がある症例の中で、MRI で CMBs の数が多い場合、あるいは白質病変や脳卒中の家族歴がある場合は、CADASIL を疑い積極的に遺伝子検査を検討するのが良いと考える。</p> <p><b>質問 8) 論文 Table1 の R75P 群とその他の群の比較で、高血圧の頻度に統計学的な有意差はあったか。</b>  (回答) R75P 変異群とその他の群で有意差(<math>p &lt; 0.05</math>)はなかった。高血圧の <math>p</math> 値は 0.17 であった。</p> <p><b>質問 9) 2群間で脳室周囲と深部白質の高信号の分布に違いがあるなど感じるものはなかったか。</b>  (回答) 広範な白質病変を呈している症例が多数で、分布に違いを感じることはなかった。</p> <p><b>質問 10) 側頭極の高信号は他の白質病変と機序は同じで良いか。</b>  (回答) R75P 変異以外では基本的に同じと考えられており、GOM 沈着により Glymphatic system に支障をきたし、鬱滞や老廃物の蓄積から白質高信号になるのではと最近報告されている。なぜ側頭極かという点についてはまだ不明である。</p> <p><b>質問 11) 視床に CMBs が多い理由は何か。</b>  (回答) CADASIL 患者の剖検で、静脈壁のコラーゲン増殖の存在や、静脈鬱滞による微小出血の報告があり、微小出血に静脈の関与も疑われている。視床に多い理由は、脳深部の静脈が集まるガレン大静脈の近傍に視床が位置していることから、上述の静脈鬱滞と相まって微小出血を生じるのではないかと推測している。</p> <p><b>質問 12) R75P 変異は EGF 様リピートのどこにあって、他のシステインが関与しないものと比べて、何が違うのか。</b>  (回答) R75P 変異は第1 EGF 様リピートに位置し、他のシステインが関与しないものと比べて立体構造の変化を伴う点異なる。プロリンは構造破壊因子の一つでありシステインを介さない形で立体構造の変化を生じる。また正常多型と比べてある程度の凝集能を有していることが確認されている。</p> <p><b>質問 13) 白質病変を呈するアミロイドアンギオパチー(CAA)を疑うか。アミロイドβはどうだったか。</b>  (回答) 今回の研究ではアミロイドβは確認していない。CAA は皮質の CMBs が特徴で視床や基底核に認める場合は診断基準でも除外項目となっている。今回の R75P 変異において皮質のみの CMBs の症例はおらず、CAA の可能性は低いと判断している。臨床的には、CAA 関連炎症の場合は経過が急性～亜急性に進行することも加味すると、鑑別で迷うことは多くはないが、慢性経過症例や、脳出血症例では鑑別として重要である。</p>			

## 最終試験の結果の要旨

735

質問 1 4) MCT サインを呈する場合の、鑑別疾患は何か。

(回答) MCT サインを特徴的な所見として提唱している疾患の報告はないが、ANCA 関連血管炎と原発性中枢神経系血管炎と診断され、MRI で MCT サインを認めた 2 症例を経験していることから、血管炎が鑑別に挙がる。脳梗塞再発までの期間などで鑑別ができないか、現在解析をはじめている。

質問 1 5) 視床に CMBs が多い症例と全くない症例で臨床症状に差はないか。

(回答) MCT サイン陽性者と陰性者で臨床症状の頻度に差はなかった(認知症 46.7% vs 44.4%,  $p=0.92$ )。視床であれば認知症への影響が出やすいが、今回の研究では認知機能障害の質的評価をしていないため、その点は評価できていない。

質問 1 6) founder effect の解析で、鹿児島の方の出自は奄美地方ではなかったか。

(回答) 今回、出自の情報がなく居住地しかわからない。

質問 1 7) R75P 変異自体は日本全国で報告されている、頻度的には多い変異という認識で良いか。

(回答) 頻度のデータは明らかにされていないが、CADASIL 専門外来を日本で初めて開設された先生のお話によると、通院患者の 19% (22 例/117 例) が R75P 変異で一番多い変異であった。当研究室でも 2024 年 1 月現在 R75P 変異は 58% (53 例/91 例) を占めており、かなり多い変異という認識である。

質問 1 8) NOTCH3 R75P 変異と高血圧性ラクナ梗塞の比較で、視床の微小出血の数に差があるかを解析予定か。

(回答) 解析予定である。2 群間の条件を揃えて解析し、有意差があれば、脳梗塞は非常に患者数が多いので、更に有益な情報になると考えている。

質問 1 9) 一般的なラクナ梗塞と思うような症例でもルーチンで T2\* 画像を撮像すべきか。

(回答) T2\* はある程度の施設であれば比較的簡便に取れるため、ルーチンで撮像が望ましいと考える。

質問 2 0) 今まで考えられていた以上に NOTCH3 遺伝子変異の頻度が多いという報告は、CADASIL を起こす NOTCH3 変異が多いということか。

(回答) 全て CADASIL を起こす変異の頻度である。最近の報告では同じ NOTCH3 変異でも、EGF 様リピート 1-6 内の変異が重症、EGF 様リピート 7-34 内の変異であれば軽症の傾向も指摘されており、CADASIL の臨床的なスペクトラムも広がりを見せている。

質問 2 1) GOM は皮膚以外の全身の血管に沈着していると思われるが、他の臓器には症状は出ないのか。

(回答) 他臓器障害の報告はほとんどない。脳血管の血圧の自動調節能が特に障害されるため、自動調節能は脳固有の機能であることから、他臓器の障害が目立っていないものと考えている。

質問 2 2) 血管平滑筋以外に、内皮の病的変化は起こらないのか。

(回答) 内膜の肥厚も見られ、高血圧性の動脈硬化症との違いは難しい。唯一 GOM の沈着を伴う点だけが CADASIL の血管病理の特徴になっている。

質問 2 3) CADASIL の片頭痛は一側性か両側性か。

(回答) 文献を検索する範囲でははっきりしない。今回の患者情報を見直したが、頭痛の左右差の記載はなく不明であった(2 例に後頭部痛の合併記載あり)。前兆のある片頭痛が多いと考え、国際頭痛分類第 3 版 (ICHD-3) において「少なくとも 1 つの前兆症状は片側性である」という条件が含まれていることから推察すると、頭痛も片側性が多い可能性を考える。

質問 2 4) 本研究は、うつ頻度が少なく、発症年齢が高齢に感じるが、この患者群に特徴的な印象があるか。

(回答) 発症年齢は、熊本の報告でも R75P 変異は他の変異と比較して高齢の傾向が言われており (53.6 ± 6.9 歳 vs 44.2 ± 10.7 歳)、本研究 (55.1 ± 8.4 歳 vs 50.9 ± 8.4 歳) でも同様だった。うつに関しては、その他の変異は 8 例中 1 例出れば 12.5% になる、その幅を考慮すると、日本の先行研究のうつの頻度が 7.1% ~ 21.3% であることを鑑みても、明らかに低いとは言えないと判断した。2 群間で統計学的な差もなかった ( $p = 0.4$ )。

質問 2 5) 視床に CMBs が多い理由として静脈と考えると、線条体あたりの外側も灌流域であるが、その領域の CMBs が多いなどあったか。

(回答) 解析当時は静脈の灌流域の視点で見ておりません。改めてそういう視点で CMBs を解析すると、新たな知見が得られる可能性があるため今後検討したい。

質問 2 6) R75P 変異が視床の灌流にどう関与してくると推測されるか。仮説があるか。

(回答) R75P 変異群の微小出血の個数比較では総数も視床と同様に他の変異群よりも多い。このことから R75P 変異群では、他の変異群よりもより強い脳小血管の脆弱性、すなわち微小出血を起こしやすい病態基盤が存在し、この脆弱性は脳の広範囲で起こっており、そこに静脈鬱滞の要素が加わることで、R75P 変異群では視床に CMBs が増えるかと推測している。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。