

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：84404

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2020

課題番号：18H06219・19K21321

研究課題名(和文) 孤発性ラクナ梗塞患者におけるNOTCH3遺伝子変異の解析

研究課題名(英文) Prevalence and atypical clinical characteristics of NOTCH3 mutations among patients admitted for acute lacunar infarctions

研究代表者

鷲田 和夫 (Washida, Kazuo)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：60467488

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：近年、NOTCH3遺伝子変異が示された症例でもCADASILに典型的な臨床徴候を示さない例が存在することが明らかになってきた。2011年1月～2018年4月にラクナ梗塞の診断で国立循環器病研究センターに入院し、バイオバンクに血液検体を提供した全292例のうち、非典型的で脳小血管病の可能性が $g$ 高い、60歳未満の若年発症、高血圧がないにも関わらず中等度以上の白質病変を有するラクナ梗塞患者を対象を絞ってNOTCH3遺伝子変異を解析した。その結果、85名のうち3名(3.5%)にNOTCH3 R75P遺伝子変異を認めた。これは日本人一般の保有率と比べオッズ比が58.2と非常に高い結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CADASILはNOTCH3遺伝子変異により生じる代表的な遺伝性脳小血管病である。CADASIL患者では大脳白質病変が徐々に進行し、中年期からラクナ梗塞を繰り返し、徐々に認知症や運動機能障害が進行する。遺伝性脳小血管病では最も頻度の高い疾患で、欧州では10万人あたり4-15人の患者が存在するとされている。しかしながら近年、NOTCH3遺伝子変異が示された症例でもCADASILに典型的な臨床徴候を示さない例が存在することが明らかになってきた。本研究の結果、CADASILが予想以上にラクナ梗塞発症に関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) is the most common hereditary small vessel disease and reported with frequency of 2-5/100,000. Recently, it has been clarified that some of the patients with NOTCH3 gene mutations show atypical clinical symptoms of CADASIL. Assuming that NOTCH3 gene mutations may be involved in some cases of lacunar infarction, this study was designed to examine the prevalence of NOTCH3 gene mutations in patients who were initially admitted for lacunar infarctions. In patients hospitalized for lacunar infarctions, the prevalence of CADASIL may be higher than previously thought. The NOTCH3 mutation may be underdiagnosed in early-onset lacunar infarctions due to atypical clinical and neuroimaging features of CADASIL. Thus, early detection of underdiagnosed CADASIL patients might improve the prognosis of the patients.

研究分野：神経内科

キーワード：CADASIL CADASIL scale-J NOTCH3 R75P mutation lacunar infarction

様式 F-7-2

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）実績報告書（研究実績報告書）

所属研究機関名称		国立研究開発法人国立循環器病研究センター	機関番号	84404
研究代表者	部局	病院		
	職	医長		
	氏名	鷲田 和夫		

1. 研究種目名 研究活動スタート支援 2. 課題番号 19K21321

3. 研究課題名 孤発性ラクナ梗塞患者におけるNOTCH3遺伝子変異の解析

4. 補助事業期間 令和元年度～令和2年度

## 5. 研究実績の概要

CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) はNOTCH3遺伝子変異により生じる代表的な遺伝性脳小血管病である。CADASIL患者では大脳白質病変が徐々に進行し、中年期からラクナ梗塞を繰り返し、徐々に認知症や運動機能障害が進行する。遺伝性脳小血管病では最も頻度の高い疾患で、欧州では10万人あたり4-15人の患者が存在するとされている。しかしながら近年、NOTCH3遺伝子変異が示された症例でもCADASILに典型的な臨床徴候を示さない例が存在することが明らかになってきた。

NOTCH3遺伝子変異は予想以上に多く、潜在的CADASIL症例が多く存在する可能性がある。

ラクナ梗塞で入院となった症例におけるNOTCH3遺伝子変異の頻度を解析した。

2011年1月～2018年4月にラクナ梗塞の診断で国立循環器病研究センターに入院し、バイオバンクに血液検体を提供した全292例の内、非典型的で、遺伝性脳小血管病である可能性が高いと考えられる 60歳未満の若年発症および、高血圧がないにも関わらず中等度以上の白質病変を有するラクナ梗塞患者を対象を絞ってNOTCH3遺伝子変異を解析した結果、85名のうち3名 (3.5%)にNOTCH3 R75P遺伝子変異を認めた。これは日本人一般の保有率と比べオッズ比が58.2と非常に高い結果であり、CADASILが予想以上にラクナ梗塞発症に関与している可能性を強く示唆した

## 6. キーワード

CADASIL NOTCH3 R75P遺伝子変異 ラクナ梗塞

## 7. 研究発表

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Okada Takashi, Washida Kazuo, Irie Kenichi, Saito Satoshi, Noguchi Michio, Tomita Tsutomu, Koga Masatoshi, Toyoda Kazunori, Okazaki Shuhei, Koizumi Takashi, Mizuta Ikuko, Mizuno Toshiki, Ihara Masafumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Prevalence and Atypical Clinical Characteristics of NOTCH3 Mutations Among Patients Admitted for Acute Lacunar Infarctions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 130
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnagi.2020.00130	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1版

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鷲田 和夫、岡田 敬史、古賀 政利、豊田 一則、岡崎 周平、小泉 崇、水田 依久子、水野 敏樹、猪原 匡史
2. 発表標題 本邦のラクナ梗塞患者におけるNOTCH3遺伝子変異の保有率と臨床的特徴
3. 学会等名 第39回日本認知症学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

8. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

計0件（うち出願0件 / うち取得0件）

9. 科研費を使用して開催した国際研究集会

計0件

10. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

-

11. 備考

-

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Okada T, Washida K, Irie K, Saito S, Noguchi M, Tomita T, Koga M, Toyoda K, Okazaki S, Koizumi T, Mizuta I, Mizuno T, Ihara M	4. 巻 in press
2. 論文標題 Prevalence and atypical clinical characteristics of NOTCH3 mutations among patients admitted for acute lacunar infarctions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontier in Aging Neuroscience 2020 in press.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnagi.2020.00130	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Washida K
2. 発表標題 Prevalence and atypical clinical characteristics of NOTCH3 mutations among patients admitted for acute lacunar infarctions
3. 学会等名 The 9th Japan-Korea Joint Stroke Conference (Seoul, Korea) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okada T
2. 発表標題 Atypical clinical characteristics of patients with NOTCH3 mutations initially admitted to a stroke center for acute lacunar infarctions
3. 学会等名 The 9th Japan-Korea Joint Stroke Conference (Seoul, Korea) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Washida K
2. 発表標題 Prevalence and atypical clinical characteristics of NOTCH3 mutations among patients admitted for acute lacunar infarctions
3. 学会等名 The 2nd Jeju CADASIL symposium (Jeju, Korea). (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------