

遺伝性脳小血管病からみた 血管性認知症

Vascular dementia -considering from hereditary small vessel disease-

京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学

水野敏樹*

はじめに

遺伝性脳小血管病の中で常染色体優性遺伝形式の CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)¹⁾、常染色体劣性遺伝形式の CARASIL (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) は代表的な疾患である。両疾患は若年発症で脳小血管病から大脳白質病変、ラクナ梗塞、さらに血管性認知症を生じる点が共通しており、その原因遺伝子はそれぞれ *NOTCH3*²⁾ と *HTRA1*³⁾ が同定されている。また両疾患共に脳小血管病から認知機能が低下する重要な疾患であり、これらの疾患から我々は認知機能低下の進行過程、高次機能障害を詳細に観察することが可能で、その病態解析により血管性認知症を発症する機序を学ぶことができる。またこれらの疾患への治療法を開発することは弧発性血管性認知症の治療へ広げることができる可能性があり、また弧発性血管性認知症の治療をこれらの疾患で検証することも考えられる。本稿では CADASIL を中心に脳小血管病から認知症を生じる機序を考察する。

1. 発症機序

① Notch と CADASIL

Notch は 1930 年代にショウジョウバエのはねに突然変異をもたらす遺伝子として発見され、発生において細胞の運命を決定する遺伝子であると共に幹細胞の分化に関わることが知られている⁴⁾。Notch は細胞外ドメイン (NECD) として epidermal growth

factor (EGF) 様リピートにリガンドと応答する受容体を持つ 1 回膜貫通型の蛋白である。EGF 様リピートと共に Notch/Lin12 リピート、アンカリンリピートと 1 個の PEST ドメインを持ち、NECD は Golgi で切断され、細胞膜外で二量体を形成する (図 1)。Notch による信号伝達 (Notch シグナル) は、リガ

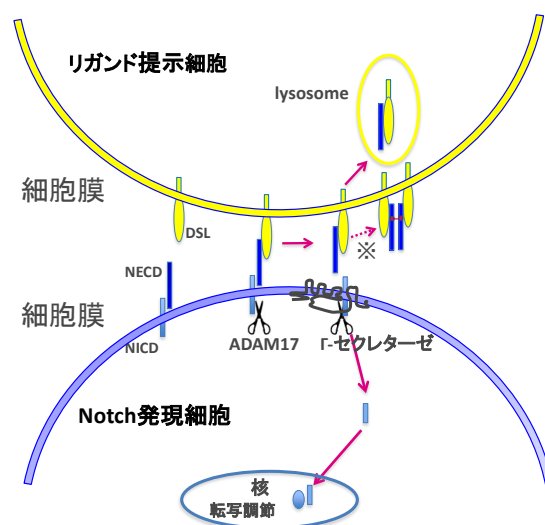


図 1 Transendocytosis の概念図⁴⁶⁾

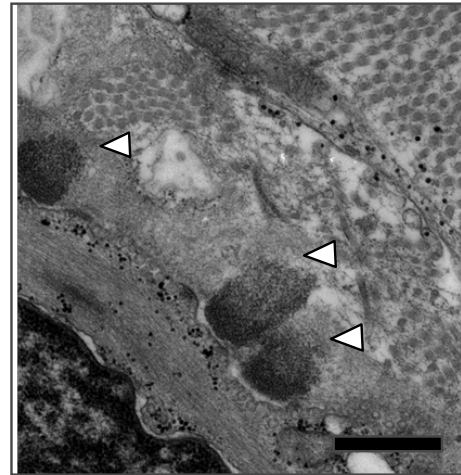
Notch はゴルジで furin により切断され、heterodimer として細胞膜表面に移動する。リガンド提示細胞で発現した DSL (Delta-Serrate-Lag2) リガンドは受容体である EGF 様リピートと結合すると、リガンド細胞内へ引き込む endocytosis により NOTCH3 細胞外ドメイン (NECD) を引き延ばし、メタロプロテアーゼ ADAM17 により切断、引き続いて細胞膜上の presenilin により切断を受け、細胞内ドメイン (NICD) は核内へ移動し、遺伝子発現を調節する。切断された NECD は DSL リガンドと結合したままりガンド発現細胞内へ引き込まれ、lysosome 内で分解される。変異型 NOTCH3 の場合にはリガンド細胞内への引き込みが障害され、細胞膜上または細胞外で凝集するのではないかと推測される。

* Toshiki Mizuno, MD,Ph.D: Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

ドが受容体と結合すると酵素的に二量体が切断され、さらに γ セクレターゼによる切断を受け、細胞内ドメイン (NICD) が遊離して核内へ移行し、Hes1 など神経発生に関わる遺伝子発現を調節すると考えられてきた。EGF 様リピートは 34 回の繰り返し配列を有し、各々2回の β sheet 構造とそれに続く hairpin 構造または短い sheet で構成される。そして EGF 様リピート内のシステイン残基 3 対が S=S 結合によって二つの β sheet 構造を安定化させていると想定されている。CADASIL における遺伝子変異の大多数は EGF 様リピート内のシステイン残基に関わるミスセンス変異である。従ってこの変異により各リピート内の 3 対のシステイン残基が偶数個から奇数個となって、余ったシステイン残基の S=S 結合が不安定になるため、EGF 様リピートの高次構造が変化すると想定されている。この推論からまず CADASIL における変異型 NOTCH3 では受容体の高次構造が変化するためリガンドと受容体との結合が変化し、シグナル伝達異常を生じる可能性が考えられた⁵⁾。しかしリガンドと結合する 10-11EGF リピートの変異ではシグナル異常を生じたとする報告^{6,7)}がある一方、異常を示さなかったとする報告⁸⁻¹⁰⁾もある。EGF 様リピートをコードするエクソンは 2-24 の範囲で、NOTCH3 変異はエクソン 3-6 に集中するという特徴があり¹¹⁾、エクソン 3-4 における変異ではシグナル異常を生じない報告が続いており、Notch シグナル異常では CADASIL の多くの症例を説明することは困難と思われる。

② 異常蛋白凝集から GOM の蓄積の過程

CADASIL 型変異を導入した細胞実験では細胞内での NOTCH3 蛋白の輸送、プロセッシングに異常を生じているという報告⁸⁾や、小胞体ストレスを増強させ細胞死に至る¹²⁾などの報告がされている。90年代には Notch シグナルは酵素分解により活性化されると考えられていたが、Notch シグナルの活性化はリガンドとの結合により NECD がリガンド細胞内へ引きこまれる張力により細胞外ドメインが引き延ばされることで分解を受け、引き続いて細胞表面で γ セクレターゼによる酵素分解を受け、NICD が核へ移行するとの新しい仮説が提唱されている(図2)¹³⁾。この仮説の興味ある点はリガンドと NECD が結合したままリガンド発現細胞内へエンドサイトーシス (endocytosis) され、リガンドは再利用、NECD はライソゾーム (lysosome) で分解されるとする点である。隣接する細胞間で notch 分子のエンドサイトーシスが生じることから、この現象はトランスエン



Arrowheads, GOM. Scale bars =400nm

図2 CADASIL 患者皮膚生検で認めた Granular Osmiophilic Material (GOM)⁴⁶⁾。

ドサイトーシス (transendocytosis) と命名されている¹⁴⁾。我々は NOTCH3 においても同様のトランスエンドサイトーシスが生じているかを NOTCH3 発現細胞とリガンド発現細胞を共培養して免疫染色で確認したところ、リガンド細胞内に野生型 N3ECD は移行したが CADASIL 型変異 N3ECD ではこの現象が障害されていることを見出した。さらに野生型と比較して変異型 N3ECD が細胞膜表面で分解されずに残存しやすいことを見出し、CADASIL の発症機序としてトランスエンドサイトーシスの障害を提唱している¹⁵⁾。Joutel らは CADASIL 患者と遺伝子改変マウスの脳と血管に蓄積している凝集物の生化学的解析から、細胞外基質の TIMP3 と VTN の二つの蛋白が重要であることを同定した。また彼らは細胞実験では変異型 NECD の増加は NECD-TIMP3 複合体を形成し、TIMP3 が蓄積、NECD-VTN 複合体形成も促進させ、CADASIL 患者脳と遺伝子改変マウスの血管にこれらが蓄積していることを示した。さらに彼らは変異型 NECD の過剰が TIMP3 と共に凝集物の seeds となり、VTN のような多くの蛋白質を巻き込んで雪だるま式に凝集が進行するのではないかと推定している。

電顕で認められる血管平滑筋および pericyte の基底膜周囲に蓄積する GOM が CADASIL では特徴的所見とされる(図3)。GOM は脳血管のみならず全身血管で認められることから、皮膚生検において GOM の蓄積が検索されている¹⁶⁾。また免疫染色では血管への NECD 蓄積を認め¹⁷⁾、皮膚生検でも血管壁に NECD を認めることから診断的意義が高いとさ

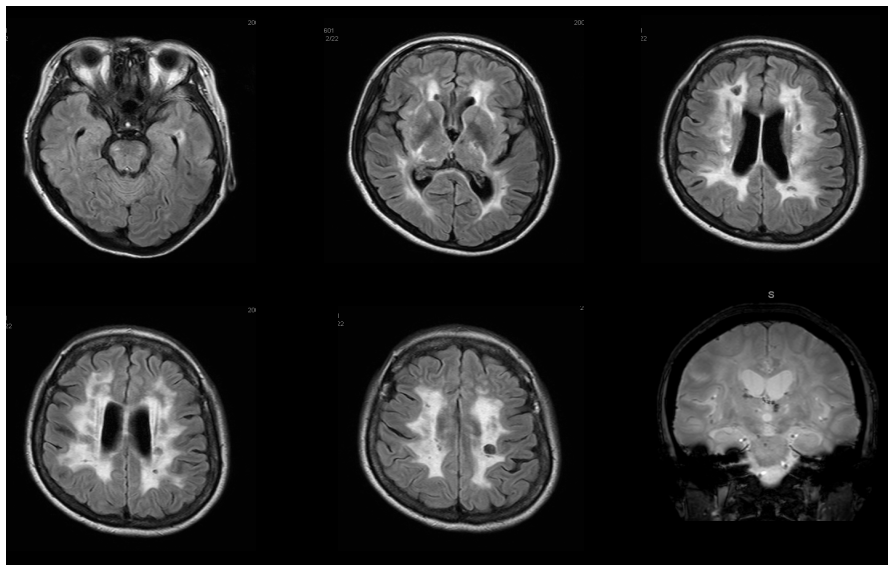


図3 R332C変異を認めた39歳女性CADASILにおけるFLAIR画像とT2*像。

れる¹⁸⁾。GOMの組成にNECDを含むかどうかの問題となっていたが、変異NECDがGOMの主成分であるとの報告がされ、変異NECDから異常凝集体を作ることが明らかとなった¹⁹⁾。従ってトランスエンドサイトーシスの障害によって膜表面に残存したNECDがTIMP3などの細胞外基質と相互作用し、最終的にGOMを形成することが推定され、これらは平滑筋細胞の外側に鎧を着けたような状態を引き起こすため、血管の収縮拡張を阻害してその生理的役割を障害することが予想される。

③ CADASILにおける血管病変

OkedaらはCADASIL脳の前頭葉髄質動脈11本を連続切片から再構成し、髄質動脈では全長に渡り平滑筋細胞消失、強い外膜の線維化と内膜の線維化またはヒアリン化を認めるが、内腔の閉塞は稀で、“earthen pipe state”土管様変化を生じていることを明らかにしている²⁰⁾。これらの変化はくも膜の小・大血管にも認めているが、くも膜の大血管・皮質動脈・皮質下髄質動脈では軽度である。この所見はCADASILにおいて血管反応性低下を裏付ける重要な病理学的所見である。

CADASIL型ヒトNOTCH3を過剰発現したマウスでは尾動脈平滑筋の変性とGOMの蓄積²¹⁾、CADASIL型ラットNOTCH3を4倍量過剰発現したマウスではGOMの蓄積を伴う脳血管病変と共に大脳白質に粗鬆化、脳血流低下を認め、血管自動調節能は破綻して血管反応性の低下、脳血流の低下を認めている²²⁾。従ってこれらの遺伝子改変マウスでは血管病変としてはCADASILのモデル病変が作成で

きており、CADASILでの特徴である血管反応性低下を示していると考えられる。我々もCADASIL患者で上腕の指尖脈波 reactive hyperemia peripheral arterial tonometry (RH-PAT) 法²³⁾により虚血後の血管反応性が優位に低下していることを認めている。

2. 血管反応性障害から大脳白質病変、微小出血、ラクナ梗塞、認知症への進展

大脳白質病変は病理学的には脱髄、軸索の消失、反応性アストサイトーシス、浮腫、マクロファージの反応など²⁴⁻²⁶⁾であり、その機序としては小血管病と関連して生じる白質の慢性低還流と血液脳関門の破綻が推定されてきた。CADASILはこれらのMRI所見、病理学所見を有していることから、小血管病からどのように白質病変、ラクナ梗塞、血管性認知症へと進展するかを知る糸口を与えてくれる疾患である。

① 血管反応性の障害

CADASILにおいて注目されるのは血管反応性が低下している点である。遺伝子改変マウスにおいて示された小血管周囲のNECDとGOM蓄積と平滑筋の変性から、血管閉塞は生じないものの、薬理的負荷による血管反応性が低下していることが示されており²⁷⁾、血管周囲に異常な沈着物が蓄積によって生じた血管の収縮拡張障害が大脳白質を障害する可能性を示唆している²²⁾。CADASIL剖検脳からも小血管周囲のNECD、GOM蓄積と平滑筋の変性から遠位血管での還流不全、血行動態不全から虚血性白質病変を生じることが推測されている²⁸⁻³⁰⁾。

CADASIL における脳血管反応性の低下は臨床的にも病初期より生じていることがアセタゾラミドおよび CO₂ に対する脳血管反応性が初期から低下し、血管の自動調節能に障害がみられることが MRI 還流画像²⁸⁾、SPECT 検査³¹⁾、経頭蓋超音波ドップラー法³²⁾で示され、血管平滑筋の変性による機能障害が CADASIL の最も早期の異常ではないかと推定されてきた。これらの知見は脳血管反応性低下から血液脳関門が破綻し、虚血性病変を生じている可能性が示唆される。

② 脳出血

小血管病で認めるもう一つの特徴が微小出血である。CADASIL でも約 30%で画像的に微小出血を認め、T2*により CADASIL の 30~70%では平均 6 個程度の微小出血を認める³³⁾。微小出血は皮質一皮質下領域、大脳白質、視床、脳幹部に多く、少数例ではあるが症候性出血^{34, 35)}も報告されている。Oberstein は多変量解析の結果から、微小出血は年齢と最も相関しており、加齢による因子が最も重視されている³⁶⁾。CAA (cerebral amyloid angiopathy: 脳アミロイドアンギオパチー)と比較すると CADASIL での脳出血の頻度は低いが、脳小血管病の共通の因子として高血圧負荷がなくとも、血管壁の脆弱性と血液脳関門の破綻から出血へ来す機序が働いていることが示唆される。

③ 白質病変とラクナ梗塞

脳血管性認知症の成因としては白質病変のみを認める症例でも潜在的な認知機能障害が報告されてからは、白質病変がその成因として注目されている³⁷⁾。また T2*により描出される微小出血も潜在的な認知機能障害と関連することが指摘されている³⁸⁾。CADASIL では疾患の進行と共に白質病変が拡大するため、一見白質病変の量的増大が認知機能低下と関連するよう見えるが、年齢など関連する要因で補正していくと、必ずしも白質病変の役割は高くはなく³⁹⁾、広範な白質病変を認めても認知機能が保たれている症例もある^{40, 41)}。従って白質病変は血管病変の重篤さを示すマーカーとはなるが、認知機能には直接関与していないことが推定される³⁹⁾。多変量解析からは認知機能低下と関連している因子はラクナ梗塞と microbleeds である³⁹⁾。ラクナ梗塞の認知機能低下に対する役割を考える場合には量的な要因が強いのか、発症部位がより関連するかを考慮する必要がある。

④ 皮質病変

意外な結果として画像と認知機能の関連の解析から CADASIL のような皮質下白質病変が主体の疾患でも認知機能低下にはラクナ梗塞よりも大脳皮質萎縮が重要であることが指摘されている⁴²⁾。Jouvent らは MRI 画像を 3 次的に再構成し、皮質構造、特に萎縮に伴い生じる脳溝幅の拡大と脳溝の深さを測定する方法を用いて⁴³⁾。約 2 年間の CADASIL 大脳皮質の形態学的変化とその間の臨床症状を検討し、脳溝の深さの減少が trail making test A, B, 皮質層の厚さが modified Rankin's scale と有意に関連しており、大脳皮質の形態学的変化が CADASIL の症状進行の指標であることを報告している。CADASIL においてラクナ梗塞領域量は白質高信号領域量よりも皮質形態学的変化への影響が大きく、ラクナ梗塞と関連して生じた大脳皮質障害が臨床症状の悪化を導いていることが推測されている⁴⁴⁾。7tesla MRI を用いた報告では CADASIL においても皮質梗塞をしばしば認めることも報告され⁴⁵⁾、皮質梗塞が皮質萎縮の原因となりうる可能性が指摘されている。従って脳小血管病から、血管反応性低下、大脳白質病変を形成し、脳梗塞・脳出血、さらに皮質萎縮を生じることから認知症を発症する機序が推定される。

3. 最後に

CADASIL の発症機序の解明はまだ十分とは言えないが、本疾患の病態生理の研究、時間的経過を明らかにすることは弧発性小血管病の病態生理を考える上で様々な示唆を与えてくれる。特に血管への異常凝集物沈着から小血管病を発症し、脳血管性認知症を生じる機序は CADASIL のみならず弧発性小血管病においても重要と思われる。希少疾患であるためまだ十分には自然歴の把握が行えていないため、全国的な症例の登録を行い自然歴を解析することがまず必要である。CADASIL の治療法開発は基礎的研究と臨床研究の緊密な連携が必要であり、その結果は小血管病の克服、脳血管性認知症の克服に役立つと思われる。

謝辞：貴重な症例を紹介頂いた各施設の先生方ならびに京都府立医科大学神経内科教室員、特に遺伝子解析に携わった水田依久子講師、濱野愛先生、細胞実験を行った渡邊明子先生、電顕写真を提供頂いた京都府立医科大学分子病態病理学伊東恭子教授に感謝する。

文 献

- 1) Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, Weissenbach J, Lathrop GM, Chabriat H, Mas JL, Cabanis EA, Baudrimont M, Maciazek J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet.* 1993;3:256-259
- 2) Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cécillion M, Marechal E, Maciazek J, Vayssiere C, Cruaud C, Cabanis EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. Notch3 mutations in cadasil, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature.* 1996;383:707-710
- 3) Hara K, Shiga A, Fukutake T, Nozaki H, Miyashita A, Yokoseki A, Kawata H, Koyama A, Arima K, Takahashi T, Ikeda M, Shiota H, Tamura M, Shimoe Y, Hirayama M, Arisato T, Yanagawa S, Tanaka A, Nakano I, Ikeda S, Yoshida Y, Yamamoto T, Ikeuchi T, Kuwano R, Nishizawa M, Tsuji S, Onodera O. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med.* 2009;360:1729-1739
- 4) Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: Cell fate control and signal integration in development. *Science.* 1999;284:770-776
- 5) Joutel A, Tournier-Lasserre E. Notch signalling pathway and human diseases. *Semin Cell Dev Biol.* 1998;9:619-625
- 6) Joutel A, Monet M, Domenga V, Riant F, Tournier-Lasserre E. Pathogenic mutations associated with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy differently affect jagged1 binding and notch3 activity via the rbp/jk signaling pathway. *Am J Hum Genet.* 2004;74:338-347
- 7) Peters N, Opherck C, Zacherle S, Capell A, Gempel P, Dichgans M. Cadasil-associated notch3 mutations have differential effects both on ligand binding and ligand-induced notch3 receptor signaling through rbp-jk. *Exp Cell Res.* 2004;299:454-464
- 8) Karlström H, Beatus P, Dannaeus K, Chapman G, Lendahl U, Lundkvist J. A cadasil-mutated notch 3 receptor exhibits impaired intracellular trafficking and maturation but normal ligand-induced signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:17119-17124
- 9) Haritunians T, Chow T, De Lange RP, Nichols JT, Ghavimi D, Dorrani N, St Clair DM, Weinmaster G, Schanen C. Functional analysis of a recurrent missense mutation in notch3 in cadasil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:1242-1248
- 10) Low WC, Santa Y, Takahashi K, Tabira T, Kalaria RN. Cadasil-causing mutations do not alter notch3 receptor processing and activation. *Neuroreport.* 2006;17:945-949
- 11) Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, Troesch A, Chabriat H, Vayssière C, Cruaud C, Maciazek J, Weissenbach J, Bousser MG, Bach JF, Tournier-Lasserre E. Strong clustering and stereotyped nature of notch3 mutations in cadasil patients. *Lancet.* 1997;350:1511-1515
- 12) Takahashi K, Adachi K, Yoshizaki K, Kunimoto S, Kalaria RN, Watanabe A. Mutations in notch3 cause the formation and retention of aggregates in the endoplasmic reticulum, leading to impaired cell proliferation. *Hum Mol Genet.* 2010;19:79-89
- 13) Klueg KM, Muskavitch MA. Ligand-receptor interactions and trans-endocytosis of delta, serrate and notch: Members of the notch signalling pathway in drosophila. *J Cell Sci.* 1999;112 (Pt 19):3289-3297
- 14) Nichols JT, Miyamoto A, Olsen SL, D'Souza B, Yao C, Weinmaster G. Dsl ligand endocytosis physically dissociates Notch1 heterodimers before activating proteolysis can occur. *J Cell Biol.* 2007;176:445-458
- 15) Watanabe-Hosomi A, Watanabe Y, Tanaka M, Nakagawa M, Mizuno T. Transendocytosis is impaired in cadasil-mutant notch3. *Exp Neurol.* 2012;233:303-311
- 16) Tikka S, Mykkänen K, Ruchoux MM, Bergholm R, Junna M, Pöyhönen M, Yki-Järvinen H, Joutel A, Viitanen M, Baumann M, Kalimo H. Congruence between notch3 mutations and gom in 131 cadasil patients. *Brain.* 2009;132:933-939
- 17) Joutel A, Andreux F, Gaulis S, Domenga V, Cecillon M, Battail N, Piga N, Chapon F, Godfrain C, Tournier-Lasserre E. The ectodomain of the notch3 receptor accumulates within the cerebrovasculature of cadasil patients. *J Clin Invest.*

- 2000;105:597-605
- 18) Joutel A, Favrole P, Labauge P, Chabriat H, Lescoat C, Andreux F, Domenga V, Cécillion M, Vahedi K, Ducros A, Cave-Riant F, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. Skin biopsy immunostaining with a notch3 monoclonal antibody for cadasil diagnosis. *Lancet*. 2001;358:2049-2051
 - 19) Yamamoto Y, Craggs LJ, Watanabe A, Booth T, Attems J, Low RW, Oakley AE, Kalaria RN. Brain microvascular accumulation and distribution of the notch3 ectodomain and granular osmiophilic material in cadasil. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013;72:416-431
 - 20) Okeda R, Arima K, Kawai M. Arterial changes in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (cadasil) in relation to pathogenesis of diffuse myelin loss of cerebral white matter: Examination of cerebral medullary arteries by reconstruction of serial sections of an autopsy case. *Stroke*. 2002;33:2565-2569
 - 21) Ruchoux MM, Domenga V, Brulin P, Maciazek J, Limol S, Tournier-Lasserre E, Joutel A. Transgenic mice expressing mutant notch3 develop vascular alterations characteristic of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Am J Pathol*. 2003;162:329-342
 - 22) Joutel A, Monet- Leprêtre M, Gosele C, Baron-Menguy C, Hammes A, Schmidt S, Lemaire-Carrette B, Domenga V, Schedl A, Lacombe P, Hubner N. Cerebrovascular dysfunction and microcirculation rarefaction precede white matter lesions in a mouse genetic model of cerebral ischemic small vessel disease. *J Clin Invest*. 2010;120:433-445
 - 23) Ding XQ, Hagel C, Ringelstein EB, Buchheit S, Zeumer H, Kuhlenbaumer G, Appenzeller S, Fiehler J. MRI features of pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy (PADMAL). *J Neuroimaging*. 2010;20:134-140
 - 24) Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993;43:1683- 1689
 - 25) Grinberg LT, Amaro Junior E, da Silva AV, da Silva RE, Sato JR, dos Santos DD, de Paula Pacheco S, de Lucena Ferretti RE, Paraizo Leite RE, Pasqualucci CA, Teipel SJ, Flatz WH, Heinsen H. Improved detection of incipient vascular changes by a biotechnological platform combining post mortem MRI in situ with neuropathology. *J Neurol Sci*. 2009;283:2-8
 - 26) Sze G, De Armond SJ, Brant-Zawadzki M, Davis RL, Norman D, Newton TH. Foci of MRI signal (pseudo lesions) anterior to the frontal horns: Histologic correlations of a normal finding. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;147:331-337
 - 27) Dubroca C, Lacombe P, Domenga V, Maciazek J, Levy B, Tournier-Lasserre E, Joutel A, Henrion D. Impaired vascular mechanotransduction in a transgenic mouse model of cadasil arteriopathy. *Stroke*. 2005;36:113-117
 - 28) Chabriat H, Pappata S, Ostergaard L, Clark CA, Pachot-Clouard M, Vahedi K, Jobert A, Le Bihan D, Bousser MG. Cerebral hemodynamics in cadasil before and after acetazolamide challenge assessed with MRI bolus tracking. *Stroke*. 2000;31:1904-1912
 - 29) Pfefferkorn T, von Stuckrad-Barre S, Herzog J, Gasser T, Hamann GF, Dichgans M. Reduced cerebrovascular CO₂ reactivity in cadasil: A transcranial doppler sonography study. *Stroke*. 2001;32:17-21
 - 30) Lacombe P, Oligo C, Domenga V, Tournier-Lasserre E, Joutel A. Impaired cerebral vasoreactivity in a transgenic mouse model of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy arteriopathy. *Stroke*. 2005;36:1053-1058
 - 31) Mellies JK, Bäumer T, Müller JA, Tournier-Lasserre E, Chabriat H, Knobloch O, Hackelöer HJ, Goebel HH, Wetzig L, Haller P. SPECT study of a german cadasil family: A phenotype with migraine and progressive dementia only. *Neurology*. 1998;50:1715-1721
 - 32) Singhal S, Markus HS. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in nondemented patients with cadasil (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). *J Neurol*. 2005;252:163-167
 - 33) Dichgans M, Holtmannspötter M, Herzog J, Peters

- N, Bergmann M, Yousry TA. Cerebral microbleeds in cadasil: A gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. *Stroke*. 2002;33:67-71
- 34) RagoSchke-Schumm A, Axer H, Fitzek C, Dichgans M, Peters N, Mueller-Hoecker J, Witte OW, Isenmann S. Intracerebral haemorrhage in cadasil. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1606-1607
- 35) Mizuno T, Muranishi M, Torugun T, Tango H, Nagakane Y, Kudeken T, Kawase Y, Kawabe K, Oshima F, Yaoi T, Itoh K, Fushiki S, Nakagawa M. Two japanese cadasil families exhibiting notch3 mutation r75p not involving cysteine residue. *Intern Med*. 2008;47:2067-2072
- 36) Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, van Houwelingen HC, Bakker E, Vollebregt E, Ferrari MD, Breuning MH, Haan J. Cerebral microbleeds in cadasil. *Neurology*. 2001;57:1066-1070
- 37) de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and cognitive function: The rotterdam scan study. *Ann Neurol*. 2000;47:145-151
- 38) Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, Losseff NA, Watt H, Cipolotti L, Brown MM, Jäger HR. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on t2*-weighted gradient-echo MRI. *Brain*. 2004;127:2265-2275
- 39) Viswanathan A, Gschwendtner A, Guichard JP, Buffon F, Cumurciuc R, O'Sullivan M, Holtmannspötter M, Pachai C, Bousser MG, Dichgans M, Chabriat H. Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in cadasil. *Neurology*. 2007;69:172-179
- 40) Lee YC, Yang AH, Soong BW. The remarkably variable expressivity of cadasil: Report of a minimally symptomatic man at an advanced age. *J Neurol*. 2009;256:1026-1027
- 41) 水野敏樹. Cadasil の診断, 病態, 治療の進歩 – 本邦における CADASIL 診断基準の作成 –. *臨床神経*. 2012;52:303-313
- 42) Viswanathan A, Godin O, Jouvent E, O'Sullivan M, Gschwendtner A, Peters N, Duering M, Guichard JP, Holtmannspötter M, Dufouil C, Pachai C, Bousser MG, Dichgans M, Chabriat H. Impact of MRI markers in subcortical vascular dementia: A multi-modal analysis in cadasil. *Neurobiol Aging*. 2010;31:1629-1636
- 43) Kochunov P, Mangin JF, Coyle T, Lancaster J, Thompson P, Riviere D, Cointepas Y, Régis J, Schlosser A, Royall DR, Zilles K, Mazziotta J, Toga A, Fox PT. Age-related morphology trends of cortical sulci. *Hum Brain Mapp*. 2005;26:210-220
- 44) Jouvent E, Mangin JF, Duchesnay E, Porcher R, Düring M, Mewald Y, Guichard JP, Hervé D, Reyes S, Zieren N, Dichgans M, Chabriat H. Longitudinal changes of cortical morphology in cadasil. *Neurobiol Aging*. 2012;33:29-36
- 45) Dubal S, Foucher A, Jouvent R, Nadel J. Human brain spots emotion in non humanoid robots. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2011;6:90-97
- 46) Mizuno T. [pathomechanisms and treatment of cadasil]. *Brain Nerve*. 2013;65:811-823

この論文は、平成 26 年 7 月 5 日 (土) 第 20 回近畿老年期認知症研究会及び、平成 26 年 7 月 26 日 (土) 第 28 回老年期認知症研究会で発表された内容です。