

出血型CADASILの疾患概念確立と大規模東アジアレジストリの構築

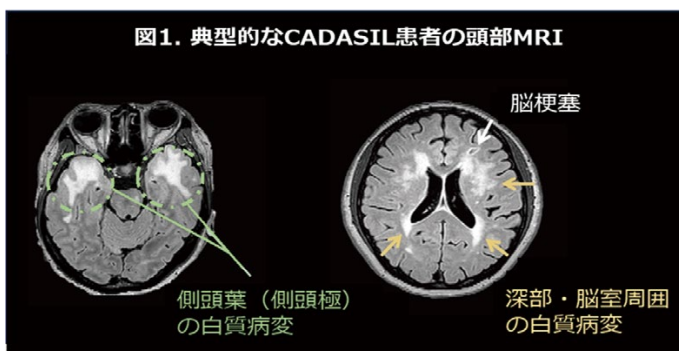


国立循環器病研究センター脳神経内科・医師 石山 浩之

■ 出血指向型CADASILの疾患概念確立

・背景

CADASILは、*NOTCH3*遺伝子の変異により、若年者における脳梗塞や認知症をきたす遺伝性の難病です（厚生労働省指定難病124）。CADASILでは、遺伝子変異によりアミノ酸が置き換わることで、変異した*NOTCH3*タンパク質が径の小さな血管（小血管）の壁に蓄積し、血管の伸縮性が失われることで、ラクナ梗塞や側頭葉を中心とした白質病変などの虚血性病変が引き起こされます（図1）。



一方、脳出血やその前駆病変の脳微小出血が目立つ症例も存在し、特に日本や韓国など東アジアでは欧米と比較してその頻度が高いことから、何らかの遺伝的背景の違いが考えられました。*NOTCH3*遺伝子変異は約300種類確認されていますが、東アジアで最も頻度の高い変異の一つであるp. R75P変異は、欧米の報告がありません。そこで、「*NOTCH3*遺伝子p. R75P変異はCADASILにおける脳出血病変と関連する」という仮説を立て、本研究で検証しました。



・研究方法と結果

① 臨床データ解析

国立循環器病研究センターを受診したCADASIL患者を*NOTCH3*遺伝子p. R75P変異とそれ以外の変異群で、p. R75P変異と症候性脳出血、多発する脳微小出血（脳微小出血6個以上）、側頭葉（側頭極）の白質病変との関連を調査しました。また、韓国のアサン病院のCADASILコホートで結果が再現されるか検証しました。

国立循環器病研究センターのCADASIL患者（63例）において、p. R75P変異（15例 [24%]）は、年齢・性別・高血圧症の有無・抗血栓薬内服の有無で調整後も、有意に症候性脳出血、多発脳微小出血、側頭極病変がないこと、と関連しました。同結果は、韓国のコホート（全体55例、p. R75P変異13例 [24%]）でも再現されました。（図2）

図2. p. R75P変異と脳出血、側頭極病変の関連

	日本コホート 		韓国コホート 	
	補正リスク比 (95% CI)	P 値	補正リスク比 (95% CI)	P 値
症候性脳内出血	9.56 (2.45–37.31)	0.001	8.11 (1.83–35.89)	0.006
多発脳微小出血	3.00 (1.34–6.71)	0.007	1.90 (1.01–3.56)	0.047
側頭極病変不在	4.91 (2.29–10.52)	< 0.001	2.32 (1.08–4.97)	0.031

年齢、性別、高血圧症、抗血栓療法で調整

② タンパク質構造解析

アルファフォールド2という、タンパク質構造を高精度に予測するソフトウェアを用い、典型的なCADASILの所見（側頭極の白質病変が必ず存在）を示す変異とp. R75P変異により引き起こされるNOTCH3タンパク質の構造変化の違いを比較しました。

典型的なNOTCH3変異例で

は、NOTCH3タンパク質内のアルギニン [R] から置き換わったシステイン [C] が外側に露出した構造を示しました（図3、黄矢印）。システインはお互いに結合して凝集するため、典型的なCADASILでは凝集体を形成しやすいと考えられました。一方、p. R75P変異では、システインの露出はありませんが、置き換わったプロリンが隣のシステインに影響を与え、典型的なCADASILより弱い凝集性を示すと考えられました（図3、赤*）

③ 病理学的解析

CADASILでは皮膚血管に変異したNOTCH3タンパク質が蓄積することが知られています。本研究では、皮膚病理検体を用いて、血管壁に蓄積した変異NOTCH3を検出する免疫染色を行い、染色の程度を4段階のグレードで分類し、p. R75P変異と他の変異での違いを検証しました。

p. R75P変異では、典型的変異例と比較して、変異NOTCH3の血管壁への蓄積は軽度（染色グレード中央値：0 vs. 2, $P < 0.001$ ）で（図4）、構造解析から予測されたp. R75P変異による凝集の弱さと一致していました。

図3. 典型的変異とp.R75P変異のNOTCH3タンパク質構造

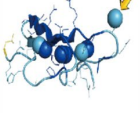
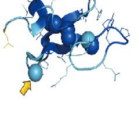
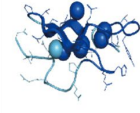
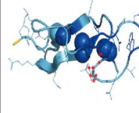
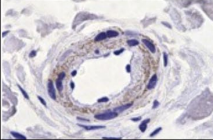
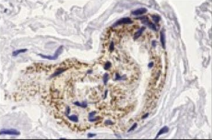
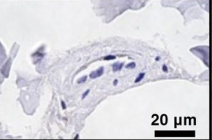
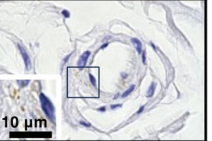
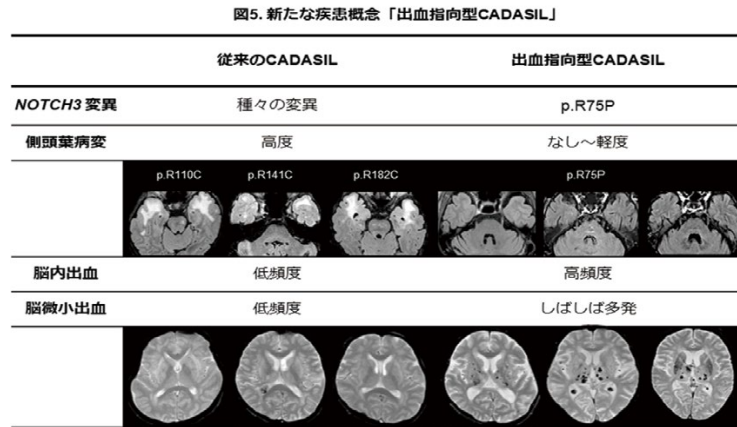
	典型的変異			p.R75P変異
	p.R110C	p.R141C	p.R182C	
予測構造				
システインの露出	+	+	+	-

図4. 皮膚血管における典型的変異とp.R75P変異のNOTCH3蓄積

NOTCH3変異	典型的変異		p.R75P	
	p.R141C	p.R182C		
病理像				
NOTCH3蓄積	中等度～高度		なし～軽度	

・本研究による知見

本研究で、東アジア特異的なNOTCH3 p. R75P変異を有するCADASILで、「脳出血性病変が目立つ一方で側頭極病変が乏しい」という、典型的なCADASILと大きく異なる臨床的特徴を示すことが示されました。さらに、この特徴の違いが、変異したNOTCH3タンパク質の構造的な違いと、その結果としての血管壁への蓄積性の違いに起因する可能性を見出しました。本知見により、我々はCADASILの新規亜型、「出血指向型CADASIL」を提唱しました(図5) (Ishiyama H, et al. *Annals of Neurology* 2024.)。出血指向型CADASILは、CADASILとしての認知が難しく、若年性脳出血例に相当数が潜因している可能性があります。今後、出血指向型CADASILの全貌を明らかにし、変異に応じた抗血栓療法を選択など、将来の個別化医療に繋がることを期待されます。



■ 大規模東アジアCADASILレジストリの構築

近年の報告で、東アジアでは一般の人口におけるCADASILの原因遺伝子NOTCH3を有する頻度が0.9%と非常に高いとされています。また、「出血指向型CADASIL」が多く、欧米のCADASILとは異なる変異群が多いと考えられています。欧米には大規模なCADASILレジストリが存在しますが、東アジアにおける大規模なCADASILレジストリはありません。本課題において、国立循環器病研究センター、埼玉医科大学附属病院、新潟大学附属病院、京都府立医科大学附属病院、韓国のアサン病院、済州大学病院、台湾の国立台湾大学病院、台北榮民総医院を含むレジストリ (CADREA) の構築を開始しました。今後、症例登録を進め、東アジアのCADASILの特徴を明らかにし、将来の国際治験へ繋げていくことを検討しています。

