

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Rare/Intractable Disease Project of Japan

研究開発課題名： (日本語) 遺伝性脳小血管病 CADASIL のデータベース構築と運用  
(英語) Construction and application of database for CADASIL, a hereditary small vessel disease.

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人三重大学 大学院医学研究科 神経病態内科学  
教授 富本秀和

所属 役職 氏名： (英語) Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine, Professor,  
Hidekazu Tomimoto

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

富本 秀和

分担研究 (日本語) CADASIL 患者データベースの構築と神経心理の解析

開発課題名： (英語) Development of CADASIL database and neuropsychological analysis.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人三重大学大学院医学研究科神経病態内科学 教授 富本秀和

所属 役職 氏名： (英語) Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine, Professor,  
Hidekazu Tomimoto

猪原 匡史

分担研究 (日本語) CADASIL 患者データベースの構築と病理診断

開発課題名： (英語) Development of CADASIL database and pathological diagnosis.

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 脳神経内科 部長 猪原匡史

所属 役職 氏名： (英語) Masafumi Ihara, Director, Department of Neurology, National Cerebral and  
Cardiovascular Center

長束 一行

分担研究 (日本語) CADASIL 患者データベースの構築と頸動脈エコー、生理機能検査

開発課題名 (英 語) Development of CADASIL database and neurophysiological study including carotid ultrasonography

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 脳神経内科 部長 (～平成 28 年 7 月) 長束一行

所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center Director, Nagatsuka Kazuyuki

宮本 恵宏

分担研究 (日本語) EDC システムを用いた CADASIL 患者データのリアルタイム解析

開発課題名 : (英 語) Real time analysis of the database from patients with CADASIL using EDC system.

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 予防医学疫学情報部 部長 宮本恵宏

所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Preventive Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center Director, Miyamoto Yoshihiro

卜部 貴夫

分担研究 (日本語) CADASIL 患者データベースの構築と生活習慣病の評価

開発課題名 : (英 語) Construction of database and evaluation of lifestyle-related disease for CADASIL patients.

研究開発分担者 (日本語) 学校法人順天堂大学大学院医学研究科神経学 (医学部附属浦安病院)

所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine (Juntendo University Urayasu Hospital), Professor, Takao Urabe

羽生 春夫

分担研究 (日本語) CADASIL 患者データベースの構築と脳血流 SPECT の解析

開発課題名 : (英 語) Construction and application of database for CADASIL and perfusion SPECT study

研究開発分担者 (日本語) 学校法人東京医科大学 高齢総合医学分野教授・羽生春夫

所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University, Professor, Haruo Hanyu

脇田 英明

分担研究 (日本語) CADASIL 患者データベースの構築と髄液バイオマーカーの探索

開発課題名: (英語) Construction of database and exploration of cerebrospinal fluid biomarker for CADASIL.

研究開発分担者 (日本語) 藤田保健衛生大学 医学部 内科 教授 脇田英明

所属 役職 氏名: (英語) Department of Internal Medicine, Fujita Health University, Professor

福山 秀直

分担研究 (日本語) 7 TeslaMRI と PET による CADASIL 患者の神経画像の評価

開発課題名: (英語) Evaluation of Neuroimaging findings in CADASIL using 7 tesla MRI and PET.

研究開発分担者 (日本語) 京都大学学際融合教育研究推進センター 特任教授 福山秀直

所属 役職 氏名: (英語) Kyoto University Center for the Promotion of Interdisciplinary Education and Research Professor Hidenao Fukuyama

平野 照之

分担研究 (日本語) CADASIL 患者データベースの構築と臨床症状の解析

開発課題名: (英語) Construction of CADASIL database and analysis of clinical symptoms

研究開発分担者 (日本語) 学校法人杏林学園 杏林大学医学部 脳卒中医学  
教授 平野照之

所属 役職 氏名: (英語) Department of Stroke and Cerebrovascular Medicine, Kyorin University  
Faculty of Medicine, Professor, Teruyuki Hirano

水野 敏樹

分担研究 (日本語) CADASIL 患者データベースの構築と遺伝子探索と診断基準の策定

開発課題名: (英語) Construction of CADASIL database, and search for responsible genes and diagnostic criteria

研究開発分担者 (日本語) 京都府立医科大学 大学院医学研究科 教授

所属 役職 氏名: (英語) Department of Neurology Kyoto Prefectural University of Medicine,  
Professor, Toshiki Mizuno

小野寺 理

分担研究 (日本語) CADASIL患者データベースの登録と診断基準の策定

開発課題名: (英語) Construction of CADASIL database and diagnostic criteria

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人新潟大学 脳研究所 教授 小野寺 理  
所属 役職 氏名: (英語) Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University Professor,  
Osamu Onodera.

安東 由喜雄  
分担研究 (日本語) CADASIL 患者データベースの構築と患者登録  
開発課題名: (英語) Construction of database for CADASIL

研究開発分担者 (日本語) 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野 教授 安東由喜雄  
所属 役職 氏名: (英語) Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto  
University, Chairman and Professor, Yukio Ando

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

わが国におけるCADASILの臨床報告では、諸外国と比較して比較的高齢発症のケースが目立ち、優性遺伝の家族歴を認めない場合が多い。また、頭部MRIにおけるラクナ梗塞や白質病変といった脳小血管病変の程度が軽度にとどまる傾向も指摘されている。このため、国際的に広く用いられている Davous の臨床診断基準をわが国の患者に適用すると、実に半数の患者が除外されてしまうことが明らかになっている。この点を鑑みると、わが国の実情にあった独自の CADASIL 診断基準が必要な状況があり、基本情報、画像所見、血液・脳脊髄液などの生体試料情報を網羅した患者レジストリーを構築し、効率的な診断基準を策定することが求められている。

2011 年、水野敏樹教授(京都府立医大)は本邦での感度が高い診断基準(案)を初期の症例 37 例から作成し、遺伝性脳小血管病に関する小野寺研究で報告した。本研究班の患者レジストリーは構築中であるため、今回は、2011 年以降に遺伝子診断した NOTCH3陽性例と陰性の CADASIL 類似症例 53 例を対象として診断基準(案)の妥当性を検証した。Davous の臨床診断基準を陽性群に適用すると感度は 52.0%であったが、新基準の感度は 97.1%と高かった。NOTCH3陰性の CADASIL 類似症例に対する特異性は 7.5%と低いが、遺伝子診断を行えば特異性が低い点は克服できることから、この診断基準を用いれば候補症例の的確な選択が可能と考えられた。このため、水野敏樹教授(京都府立医大)、小野寺理教授(新潟大学)、冨本秀和教授(三重大学 大学院医学研究科)らにより、診断基準試案は国際学術誌に投稿中となっている。さらに、本診断基準試案を中核として、CADASIL 診療ガイドラインを合同作成する方針について日本神経治療学会の承認を得た。現在、Minds「希少疾患など、エビデンスが少ない領域での診療ガイドライン作成」への提言に準拠して文案の作成を急いでいる。疾患啓発のため平成28年3月、29年3月に CADASIL 市民公開講座を開催し、家族会を組織した。REDCap への登録については30症例を超えたが、患者・家族への広報活動を通して、登録をさらに推進しており公開準備の段階にある。

In Japan, the patients with CADASIL have been reported to be relatively high-aged, and often lack autosomal dominant trait in family history. Moreover, there is a tendency to show relatively mild degree of small vessel diseases including lacunar infarction and white matter lesions. As a result, approximately half of CADASIL patients are erroneously excluded when the diagnostic criteria by Davous was applied to Japanese patients. Therefore, it is mandatory to establish a new diagnostic criteria suitable for Japanese patients and patients registry including baseline demographic data, neuroimaging findings and biomarker information of blood and cerebrospinal fluid, thus confounding an effective diagnostic criteria.

In 2011, Prof. Toshiki Mizuno (Kyoto Prefectural University) has proposed a tentative criteria based on 37 patients with CADASIL and reported in the study group of hereditary cerebral small vessel disease (Onodera, Niigata University). In the present study group, this diagnostic criteria has been applied to 53 patients which were diagnosed after 2011. The results showed a sensitivity of 52.0% and 97.1% with criteria by Davous and us, respectively. The specificity studied in the NOTCH3-negative patients was only 7.5%, however this criteria is expected to provide appropriate candidates for genetic testing. Therefore, Prof. Mizuno, Onodera and Tomimoto (Mie University) have submitted this new diagnostic criteria to an international journal. In addition, our study group obtained an agreement with Japanese Society of Neuroscience & Therapeutics (JSNT) to develop a clinical guideline for CADASIL which should be based on recommendation by Minds to develop guidelines for rare and intractable diseases. We held an open public lecture for CADASIL and organized a patients groups. The number of registered patients was over 30, and is increasing to prepare for common use in our study group.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 7 件、国際誌 47 件)

富本 秀和

1. Subcortical ischemic vascular disease: roles of oligodendrocyte function in experimental models of subcortical white-matter injury. Shindo A, Liang AC, Maki T, Miyamoto N, Tomimoto H, Lo EH, Arai K. J Cereb Blood Flow Metab. 2016;36(1):187-98
2. Neuropsychological Features of Microbleeds and Cortical Microinfarct Detected by High Resolution Magnetic Resonance Imaging. Ueda Y, Satoh M, Tabei K, Kida H, Ii Y, Asahi M, Maeda M, Sakuma H, Tomimoto H J Alzheimers Dis. 2016; 53(1): 315-25
3. Evaluation of NOTCH3 Pro167Ser Variation in a Japanese Family with Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. Mizuno T, Mizuta I, Tomimoto H. Dement Geriatr Cogn Disord Extra 2016; 6:183-184

4. Astrocyte-Derived Pentraxin 3 Supports Blood–Brain Barrier Integrity Under Acute Phase of Stroke. Shindo A, Maki T, Mandeville ET, Liang AC, Egawa N, Itoh K, Itoh N, Borlongan M, Holder JC, Chuang TT, McNeish JD, Tomimoto H, Lok J, Lo EH, Arai K. *Stroke*. 2016; 47(4): 1094-100
5. A longitudinal study of neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. Matsuura K, Maeda M, Tabei K, Umino M, Kajikawa H, Satoh M, Kida H, Tomimoto H. *Neuroscience Letters* 2016, 633: 112–117
6. Detection of Low-Signal Pulvinar Areas Using Diffusion-Weighted Imaging in Patients with Dementia Experiencing Visual Hallucinations. Sugiura M, Satoh M, Tabei KI, Saito T, Mori M, Abe M, Kida H, Maeda M, Sakuma H, Tomimoto H. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2016; 6(3): 458-464.
7. Detection of cerebral amyloid angiopathy by 3-T magnetic resonance imaging and amyloid positron emission tomography in a patient with subcortical ischaemic vascular dementia. Kida H, Satoh M, Ii Y, Fukuyama H, Maeda M, Tomimoto H. *Psychogeriatrics*. 2017; 17(1): 70-72.

猪原 匡史

1. Offner H, Ihara M, Schäbitz WR, Wong PT. Stroke and other cerebrovascular diseases. *Neurochem Int* 2017, in press.
2. Kalara RN, Ihara M. Medial temporal lobe atrophy is the norm in cerebrovascular dementias. *Eur J Neurol* in press
3. Yamamoto Y, Ihara M. Disruption of transforming growth factor- $\beta$  superfamily signaling: A shared mechanism underlying hereditary cerebral small vessel disease. *Neurochem Int*, in press
4. Ihara M. Comment: Autosomal dominant small vessel disease due to heterozygous HTRA1 mutations. *Neurology* 2016;86 (21): 1972.
5. Tojima M, Saito S, Yamamoto Y, Mizuno T, Ihara M, Fukuda H. CADASIL with a novel NOTCH3 Cys323Trp mutation presenting border zone infarcts: A case report and literature review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016, 25(8): e128-30

長束 一行

1. Yoshimura S, Sato S, Todo K, Okada Y, Furui E, Matsuki T, Yamagami H, Koga M, Takahashi JC, Nagatsuka K, Arihiro S, Toyoda K; Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators. Prothrombin complex concentrate administration for bleeding associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: The SAMURAI-NVAF study. *J Neurol Sci*. 2017 Apr 15;375:150-157.
2. Yasuno F, Kazui H, Kajimoto K, Ihara M, Morita N, Abe T, Tsuchi A, Yamamoto A, Matsuoka K, Takahashi M, Nakagawara J, Tsuji M, Iida H, Kishimoto, Nagatsuka K. Mutual effect of cerebral amyloid  $\beta$  and peripheral lymphocytes in cognitively normal older individuals. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017 Jan 23. doi: 10.1002/gps.4660. [Epub ahead of print]
3. Yasuno F, Kazui H, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, Abe T, Tsuchi A, Yamamoto A, Matsuoka K, Takahashi M, Nakagawara J, Iida H, Kishimoto, Nagatsuka K. Use of T1-weighted/T2-weighted magnetic resonance ratio to elucidate changes due to amyloid  $\beta$  accumulation in cognitively normal subjects. *Neuroimage Clin*. 2016 Dec 2;13:209-214.

宮本 恵宏

1. Turin TC, Okamura T, Afzal AR, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao Y, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. Hypertension and lifetime risk of stroke. *J Hypertens*. 2016 ;34(1): 116-22.
2. Turin TC, Okamura T, Rumana N, Afzal AR, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. Diabetes and lifetime risk of stroke and subtypes in an urban middle-aged population. *J Diabetes Complications*. 2017; 31(5): 831-835.
3. Tatsumi Y, Nakao YM, Masuda I, Higashiyama A, Takegami M, Nishimura K, Watanabe M, Ohkubo T, Okamura T, Miyamoto Y. Risk for metabolic diseases in normal weight individuals with visceral fat accumulation: a cross-sectional study in Japan. *BMJ Open*. 2017 ;7(1): e013831.
4. Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. Predicting Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories for a Japanese Urban Population, and Comparison with the Framingham Risk Score: The Suita Study. *J Atheroscler Thromb*. 2016 ;23(9) :1138-9.
5. Turin TC, Okamura T, Raheen Afzal A, Rumana N, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Nakai M, Takegami M, Nishimura K, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y. Impact of hypertension on the lifetime risk of coronary heart disease. *Hypertens Res*. 2016 Jul;39(7):548-51.

卜部 貴夫

1. Kuroki T, Tanaka R, Shimada Y, Yamashiro K, Ueno Y, Shimura H, Urabe T, Hattori N. Exendin-4 Inhibits Matrix Metalloproteinase-9 Activation and Reduces Infarct Growth After Focal Cerebral Ischemia in Hyperglycemic Mice. *Stroke*. 2016; 47(5): 1328-35.
2. Yamashiro K, Tanaka R, Urabe T, Ueno Y, Yamashiro Y, Nomoto K, Takahashi T, Tsuji H, Asahara T, Hattori N. Correction: Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke. *PLoS One*. 2017; 12(4): e0176062.

羽生 春夫

1. Hatanaka H, Hirose D, Hirao K, Shimizu S, Kanetaka H, Hanyu H. Longitudinal changes in peripheral oxidative markers in patients with AD, with or without CVD. *Geriatr Gerontol Int* (in press)
2. Hirose D, Hanyu H, Fukasawa R, Hatanaka H, Namioka N, Sakurai H. Frailty and sarcopenia in subjects with Alzheimer' s disease with or without cerebrovascular disease. *Geriatr Gerontol Int* 14:1235-1236, 2016.
3. Namioka N, Hanyu H, Hirose D, Hatanaka H, Sato T, Shimizu S: Oxidative stress and inflammation are associated with physical frailty in patients with Alzheimer' s disease. *Geriatr Gerontol Int* 2016 Jun 14 [Epub ahead of print]
4. Shimizu S, Hirao K, Kanetaka H, Namioka N, Hatanaka H, Hirose D, Fukasawa R, Umahara, T, Sakurai H, Hanyu H. Utility of the combination of DAT-SPECT and MIBG myocardial scintigraphy in differentiating dementia with Lewy bodies from Alzheimer' s disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016 ; 43:184-92

5. 羽生春夫 : 血管性認知症の BPSD と抑肝散。漢方医学 41:22-25,2017
6. 清水聰一郎、羽生春夫 : 認知症の perfusion SPECT 画像 86:438-443, 2017
7. 清水聰一郎、羽生春夫 : SPECT. 認知症。最新医学 71:139-146, 2016.
8. 羽生春夫 : 分子脳イメージングからみた認知症予防。分子脳血管病 15:31-35, 2016

脇田 英明

1. Mizutani K, Sonoda S, Wakita H, Okazaki H, Katoh Y, Chihara T, Shimpo K. Effects of exercise and bryostatins on serotonin dynamics after cerebral infarction. Neuroreport. 2016, 27, 659-64
2. 脇田英明, 富本秀和. 認知症の治療の進歩. 神経治療学. 2016, 33,506-9

福山 秀直

1. Aso T, Nishimura K, Kiyonaka T, Aoki T, Inagawa M, Matsushashi M, Tobinaga Y, Fukuyama H. Dynamic interactions of the cortical networks during thought suppression. Brain Behav. 2016 Jun 16;6(8):e00503.
2. Ishii T, Sawamoto N, Tabu H, Kawashima H, Okada T, Togashi K, Takahashi R, Fukuyama H. Altered striatal circuits underlie characteristic personality traits in parkinson's disease. J Neurol. 2016 Sep;263(9):1828-39.
3. Ono K, Mikami Y, Fukuyama H, Mima T. Motion-induced disturbance of auditory-motor synchronization and its modulation by transcranial direct current stimulation. Eur J Neurosci. 2016 Feb;43(4):509-15.
4. Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H, SEAD-J Study Group, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Prediction of alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment subtypes: Stratification based on imaging biomarkers. J Alzheimers Dis. 2016 Apr 12;52(4):1385-401.
5. Ueno T, Suzuki H, Hiraishi M, Amano H, Fukuyama H, Sugimoto N. In vivo magnetic resonance microscopy and hypothermic anaesthesia of a disease model in medaka. Sci Rep. 2016 Jun 2;6:27188.

平野 照之

1. 中枢神経限局性血管炎. 平野照之. Clinical Neuroscience. 2016, 34, 566-8.
2. 脳梗塞の画像診断. 平野照之. Medicina. 2016, 53, 250-4.

水野 敏樹

1. 水田依久子, 水野敏樹. 特集「認知症診療・研究の topics」脳小血管病からみた血管性認知症. 京都府立医科大学雑誌, 125(12): 805-812, 2016.
2. Nozaki H, Kato T, Nihonmatsu M, Saito Y, Mizuta I, Noda T, Koike R, Miyazaki K, Kaito M, Ito S, Makino M, Koyama A, Shiga A, Uemura M, Sekine Y, Murakami A, Moritani S, Hara K, Yokoseki A, Kuwano R, Endo N, Momotsu T, Yoshida M, Nishizawa M, Mizuno T, Onodera O. Distinct molecular mechanisms of HTRA1 mutants in manifesting heterozygotes with CARASIL. Neurology. 2016; 86(21): 1964-74.
3. Mizuno T, Mizuta I, Tomimoto H. Evaluation of NOTCH3 Pro167Ser Variation in a Japanese Family with Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. Dement Geriatr Cogn Disord Extra. 6: 183-184, 2016.



4. Tojima M, Saito S, Yamamoto Y, Mizuno T, Ihara M, Fukuda H. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy with a Novel NOTCH3 Cys323Trp Mutation Presenting Border-Zone Infarcts: A Case Report and Literature Review. *J stroke cerebrovasc dis.* 25(8): e128-130, 2016.
5. Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda S, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek Zbigniew, Ikeuchi T. Clinical and genetic characterization of Adult-onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia associated with CSF1R mutation. *European Neurology.* (in press)

小野寺 理

1. Ozawa T, Onodera O. Multiple system atrophy: clinicopathological characteristics in Japanese patients. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017; 93(5): 251-258
2. Kanazawa M, Miura M, Toriyabe M, Koyama M, Hatakeyama M, Ishikawa M, Nakajima T, Onodera O, Takahashi T, Nishizawa M, Shimohata T. Microglia preconditioned by oxygen-glucose deprivation promote functional recovery in ischemic rats. *Sci Rep.* 2017;7: 42582.
3. Koyama A, Sugai A, Kato T, Ishihara T, Shiga A, Toyoshima Y, Koyama M, Konno T, Hirokawa S, Yokoseki A, Nishizawa M, Kakita A, Takahashi H, Onodera O. Increased cytoplasmic TARDBP mRNA in affected spinal motor neurons in ALS caused by abnormal autoregulation of TDP-43. *Nucleic Acids Res.* 2016; 44(12): 5820-36.
4. Nozaki H, Kato T, Nihonmatsu M, Saito Y, Mizuta I, Noda T, Koike R, Miyazaki K, Kaito M, Ito S, Makino M, Koyama A, Shiga A, Uemura M, Sekine Y, Murakami A, Moritani S, Hara K, Yokoseki A, Kuwano R, Endo N, Momotsu T, Yoshida M, Nishizawa M, Mizuno T, Onodera O. Distinct molecular mechanisms of HTRA1 mutants in manifesting heterozygotes with CARASIL. *Neurology.* 2016; 86(21): 1964-74.
5. Konno T, Yoshida K, Mizuno T, Kawarai T, Tada M, Nozaki H, Ikeda SI, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Clinical and genetic characterization of adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia associated with CSF1R mutation. *Eur J Neurol.* 2017; 24(1): 37-45.
6. Konno T, Broderick DF, Mezaki N, Isami A, Kaneda D, Tashiro Y, Tokutake T, Keegan BM, Woodruff BK, Miura T, Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O, Wszolek ZK, Ikeuchi T. Diagnostic Value of Brain Calcifications in Adult-Onset Leukoencephalopathy with Axonal Spheroids and Pigmented Glia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017; 38(1): 77-83.

安東 由喜雄

1. Ando T., Goto Y., Mano K., Ueda A., Ando Y., Mizuta I., Mizuno T. CADASIL presenting as acute bilateral multiple subcortical infarcts without a characteristic temporal pole or any external capsule lesions. *Internal Med* 2016; 55: 2873-2876.
2. Yamashita T., Ueda M., Saga N., Naoto K., Tasaki M., Masuda T., Misumi Y., Oda S., Fujimoto A., Amano T., Takamatsu K., Yamashita S., Obayashi K., Matsui H., Ando Y. Hereditary amyloidosis with cardiomyopathy caused by the novel variant transthyretin A36D. *Amyloid* 2016;, 23: 207-208.

3. Okumura K, Yamashita T., Masuda T., Misumi Y., Ueda A., Ueda M., Obayashi K., Jono H., Yamashita S., Inomata Y., Ando Y. Long-term outcome of patients with hereditary transthyretin V30M amyloidosis with polyneuropathy after liver transplantation. *Amyloid* 2016; 23: 39-45.
4. Huang G., Ueda M., Tasaki M., Yamashita T., Misumi Y., Masuda T., Suenaga G., Inoue Y., Kinoshita Y., Matumoto S., Mizukami M., Tsuda Y., Nomura T., Obayashi K., Ando Y. Clinicopathological and biological findings of thyroid amyloid in hereditary transthyretin amyloidosis with and without liver transplantation. *Amyloid* 2017 in press

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

富本 秀和

1. 富本秀和、脳小血管病の病態と診断。口演、第41回日本脳卒中学会総会、2016.4.14-16、国内
2. 富本秀和、認知症抑制は可能か？ 口演、第5回臨床高血圧フォーラム 2016.5.14、国内
3. 富本秀和、大脳白質病変は何を反映しているのか；MRI 撮像法、評価法の比較による病態の理解。口演、第58回日本老年医学会学術集会、2016.6.8-10、国内
4. 富本秀和、血管性認知症診療の新展開。口演、第35回日本認知症学会学術集会。2016.12.1-3、国内
5. 富本秀和、「認知症の診断と治療はどこまで進んだか？」 口演、第34回日本神経治療学会総会、2016.11.3-5 国内
6. 富本秀和、脳小血管病の病態と診断～日本と欧米の違いも含めて。口演、第42回日本脳卒中学会、2017.3.16-19 国内

羽生 春夫

1. 深澤雷太、清水聡一郎、櫻井博文、石井賢二、島田斉、樋口真人、須原哲也、羽生春夫。糖尿病性認知症のアミロイド、タウPET。第7回日本脳血管・認知症学会学術集会。2016/8/6、国内
2. 畑中啓邦、廣瀬大輔、深澤雷太、波岡那由太、佐藤友彦、清水聡一郎、羽生春夫。脳血管病変を合併したアルツハイマー病患者におけるフレイルとサルコペニア。第7回日本脳血管・認知症学会学術集会。2016/8/6、国内
3. Hanyu H, Fukasawa R, Shimizu S, Sakurai H, Ishii K, Shimada H, Higuchi M, Suhara T. Amyloid and Tau PET in Diabetes-related dementia. Alzheimer Association International Conference. 2016/7/25、国際（トロント）
4. 金高秀和、廣瀬大輔、波岡那由太、畑中啓邦、深澤雷太、佐藤友彦、平尾健太郎、清水聡一郎、櫻井博文、羽生春夫。VSRAD advance 2 の新指標を用いたADとDLBの鑑別。第58回日本老年医学会学術集会。2016/6/9、国内
5. 金谷潔史、阿部晋衛、藤井弘子、深澤雷太、畑中啓邦、羽生春夫。レビー小体型認知症の脳血流低下部位—99mTc-ECD SPECTによる検討。第58回日本老年医学会学術集会。2016/6/9、国内

脇田 英明

1. 脇田英明, 認知症患者の運転行動の特徴と中止指導, 口頭, 認知症サミット in Mie, 2016/10/15, 国内

福山 秀直

1. 福山秀直 第 8 回 Neuroimaging Seminar 「神経変性疾患の画像診断」徳島大学病院 徳島県 2016. 10. 3
2. 福山秀直 第 9 回神経機能回復セミナー 「大脳皮質野の可塑性—resting state fMRI による検討—」 仙北市角館町交流センター 秋田県 2016. 10. 22-23
3. 福山秀直 認知症サポート医・相談医フォローアップ研修 「認知症の早期診断～画像診断などを中心にして～」 草津市立市民交流プラザ 滋賀県 2016. 10. 27
4. Fukuyama H. Keynote: Optical imaging and cerebral blood flow. Taiwan Society Of Clinical Neurophysiology 台大医院国際会議中心 Taiwan 2016. 5. 22
5. Fukuyama.H 「Cryogen-free 3T-MRI System for Human Brain Research using Bi 2223 High-Temperature Superconducting Taps」 International Symposium on Applied Brain Science. Beijing Hubei Building 北京理工大学 China 2016. 12. 9-10

平野 照之

1. 平野照之, 脳ドックの MRI で見つかる所見: 脳小血管病に注目して, 口頭, 第 24 回日本脳ドック学会総会集中読影講座, 2015/6/7, 国内.
2. 平野照之, Oral anticoagulant therapy for prevention of cardioembolism, 口演, 第 57 回日本神経学会学術大会シンポジウム, 2016/5/20, 国内
3. 平野照之, Acute stroke presentation - the difference between the East and the West, 口演, Asia Pacific Stroke Conference 2016, 2016/7/14, 国外

水野 敏樹

1. Mizuno T. How vascular dementia progress? Maastricht. 2016. 10. 11 国外
2. Genetic aspects of dementia. Mizuno T. 18th Euron Research & students days 2016. 10. 13. Lille 国外
3. Mizuno T, Ikuko Mizuta, Masahiro Makino, Hiroaki Nozaki, Taisuke Kato, Osamu Onodera. A case report of heterozygous Pro285Leu HTRA1 mutation. VAS-COG2016. 2016. 10. 13-15, Amsterdam 国外
4. Tamura A, Nagato Kuriyama, Etsuko Ozaki, Isao Watanabe, Yoichi Ohshima, Masaki Kondo, Kazuo Takeda, Kengo Yoshii, Kei Yamada, Atsuyuki Watanabe, Masanori Nakagawa, Toshiki Mizuno. Longitudinal 10-year follow-up of deep white matter hyperintensities in the elderly healthy subjects. VAS-COG2016. 2016. 10. 13-15, Amsterdam 国外
5. 水田依久子、東裕美子、戸田成美、吉田英樹、山口政光、水野敏樹. Strategy to elucidate pathogenesis of CADASIL using transgenic Drosophila models of human NOTCH3. 第 39 回日本分子生物学会年会. 2016/12/1 国内

6. 水野敏樹 CADASIL はどこまで解明されたか 第 57 回日本神経学会学術大会 ホットトピックス  
2016 年 5 月 18-20 日 神戸 国内
7. 水野敏樹 遺伝性の血管性認知症 —CADASIL と CARASIL—. 第 35 回日本認知症学会学術集会. シンポジウム 2 2016 年 12 月 1 日 東京 国内
8. 藤田恭平, 一條真彦, 横手裕明, 網野猛志, 鎌田智幸, 水野敏樹. NOTCH3 遺伝子の exon19 に塩基変異を認めた CADASIL の 1 例. 第 216 回日本神経学会関東・甲信越地方会. 2016 年 3 月 5 日 ; 東京 国内
9. 亀田知明, 林 夢夏, 直井為任, 安藤綾子, 水野敏樹, 川上忠孝. 脳幹出血で発症した CADASIL の 50 歳女性例. 第 216 回日本神経学会関東・甲信越地方会. 2016 年 3 月 5 日 ; 東京 国内
10. 上村昌寛, 野崎洋明, 関根有美, 水田依久子, 野田智子, 宮崎一秀, 垣内無一, 西本祥仁, 下江豊, 白田明子, 山根清美, 柳川宗平, 平山幹生, 田村正人, 水野敏樹, 西澤正豊, 小野寺理. HTRA1 ヘテロ接合体変異による脳小血管病における頭部 MRI 所見の検討. 第 41 回日本脳卒中学会総会. 2016 年 4 月 14-16 日 ; 札幌. 国内
11. 上村昌寛, 野崎洋明, 関根有美, 水田依久子, 野田智子, 小池亮子, 宮崎一秀, 垣内無一, 牧野雅弘, 福武敏夫, 水野敏樹, 西澤正豊, 小野寺理. Diagnostic criteria for cerebral small vessel disease with HTRA1 mutation. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016 年 5 月 18-21 日 ; 神戸 国内
12. 水田依久子, 東裕美子, 戸田成美, 吉田英樹, 山口政光, 水野敏樹. Strategy to elucidate pathogenesis of CADASIL using transgenic Drosophila models of human NOTCH3. 第 57 回日本神経学会学術大会. 2016 年 5 月 18-21 日 ; 神戸 国内
13. 前田珠希, 大柳有加, 奥村真佑, 石井 純, 細川嘉之, 本間裕士, 水野敏樹. 皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症(CADASIL)の一例. 第 112 回日本精神神経学会学術総会. 2016 年 6 月 3 日 ; 千葉. 国内
14. 小泉 崇, 向井麻央, 濱野 愛, 渡邊明子, 水田依久子, 水野敏樹. 日本人に即した CADASIL スケール作成およびその有効性の検討. 第 7 回日本脳血管・認知症学会学術大会. 2016 年 8 月 6 日 ; 金沢. 国内

#### 安東 由喜雄

1. 植田明彦, 植田光晴, 永利聡仁, 馬翊竝, 小阪崇幸, 安東由喜雄. 遺伝性脳血管障害 CADASIL の特異的病理所見 GOM の組織化学的検討. ポスター, 第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会, 2016/06/02, 国内.
2. 植田明彦, 植田光晴, 永利聡仁, 中島誠, 平野照之, 安東由喜雄. Diagnostic value of skin biopsy immunostaining with Notch3 antibody for CADASIL. ポスター, 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016/05/18, 国内
3. 植田明彦, 植田光晴, 永利聡仁, 中島誠, 平野照之, 安東由喜雄. 当院で診断した CADASIL 症例の遺伝子変異と臨床像の解析: 熊本大学における 18 年間の CADASIL の診療経験, 口演, 第 41 回日本脳卒中学会総会, 2016/04/15, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

富本秀和

1. 富本秀和 CADASIL 研究班について。~CADASIL 市民講座 CADASIL についてもっと知ろう~  
2017/3/20、国内
2. 富本秀和 認知症予防に役立つ生活習慣。認知症サミット in Mie 市民公開講座、2016/10/14-15、  
国内
3. 富本秀和 わかりやすい認知症のはなし；予防、早期介入の重要性と治療法の進歩。 第 34 回日本  
神経治療学会総会 市民公開講座、国内
4. 富本秀和 三重テレビ News ウィズ 2016 年 7 月 25 日(月)17：40-18：00、三重大学認知症新規診  
断法を開発

猪原 匡史

1. 猪原匡史 CADASIL の治療開発。~CADASIL 市民講座 CADASIL についてもっと知ろう~ 2017/3/20、  
国内

水野 敏樹

1. 水野敏樹 CADASIL の診断と治療。~CADASIL 市民講座 CADASIL についてもっと知ろう~ 2017/3/20、  
国内

(4) 特許出願

なし