

## 一般日本人集団における

### *NOTCH3* 遺伝子の稀なバリエーションの病的意義の解明

京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学では、いわて東北メディカル・メガバンク機構 (IMM)、東北大学東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) との共同研究により、ToMMo のバイオバンクを用いて、遺伝性脳小血管病 CADASIL の原因遺伝子である *NOTCH3* の稀なバリエーション (一般集団の大多数の人が持つ遺伝子配列とは異なる配列) の病的意義を明らかにする研究を実施しております。発表論文への問い合わせ等に対する再解析が必要となった場合は、京都府立医科大学と ToMMo が再解析を担当します。

実施にあたり京都府立医科大学医学倫理審査委員会の審査を受け、研究機関の長より適切な研究であると承認されています。

#### 研究の目的

1) 遺伝性脳小血管病 CADASIL (皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症) は *NOTCH3* という遺伝子の配列の変異が原因であることがわかっています。*NOTCH3* 遺伝子がタンパクに翻訳されると生物学的に非常に重要な NOTCH シグナルの伝達に関わる NOTCH3 受容体となります。これまで報告のあった CADASIL の原因変異の殆どは、NOTCH3 受容体の中の EGF リピートと呼ばれる部分のシステイン残基に関連するという特徴を持っています。

2) CADASIL の中核となる症状は脳卒中ですが、その経過や重症度には個人差が大きいです。一方、脳卒中の発症とは無関係に、脳 MRI 検査では早期から大脳白質病変 (FLAIR や T2 という方法で得られた MRI の像で大脳の深い部分が白くなる変化です) を認めます。言い換えれば、大脳白質病変は、CADASIL の有用なバイオマーカーと考えられます。

3) これまでの研究から、CADASIL の原因変異は NOTCH シグナル伝達とは殆ど関連せず、浸透率 (遺伝子変異を持っている集団中での発症者の割合) はほぼ 100%と言われていましたが、いずれも確実なエビデンス (根拠) はまだ得られていません。また、CADASIL の遺伝子検査を行うと、病的意義が不明 (疾患の原因であるのか、疾患と関係のない個人差なのか、の判断が困難) な *NOTCH3* の稀なバリエーション (一般集団で見られる頻度が非常に少ない配列) がみつかる場合があります。その場合、診断が非常に難しくなります。

私たちは、1) 2) を背景として、3) で述べた点を明らかにするために、いわて東北メディカル・メガバンク機構 (IMM) および東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) との共同研究により、ToMMo のバイオバンクの情報と試料を用いて、一般集団における *NOTCH3* のバリエーションと脳 MRI 画像を関連づける解析が必要であると考えました。

ToMMo のバイオバンクは、国内最大規模の 15 万人余りの地域住民コホート研究「東北メディカル・メガバンク計画 (TMM)」(研究参加に同意を頂いた健康な方の現在の生活習慣、環境を調べ、さらにゲノム解析、その後の病気の発症など健康状態に関する追跡調査を実施することにより、一人ひとりの体質 (ゲノム情報) を考慮した病気の予防法や治療法を開発するための基盤作りを目的とした研究計画) に基づいています。このバイオバンクには全ゲノムデータ、脳 MRI 画像、年齢・性別・高血圧などの既往歴・喫煙などの生活習慣歴を含む調査票の情報、血液データ、頸動脈エコー検査結果が含まれています。ToMMo のデータベースを用いて、全ゲノムデータと脳 MRI 画像の両方を持つ人を対象にして脳 MRI 画像と *NOTCH3* の稀なバリエーションとの相関解析を行います。大脳白質病変の解析にあたっては、CADASIL 以外に大脳白質病変に影響する因子である年齢や高血圧などを調査票から抽出して検討します。糖尿病や高脂血症も大脳白質病変に影響しますが、これらの重症度を考慮するために血液データを参考にします。また、大血管の病変と鑑別するために、頸動脈エコー検査の結果も検討します。なお、*NOTCH3* を含む複数の遺伝子が脳卒中に関連することが知られていますが、最近の研究から、これらの遺伝子の病原性があると考えられるバリエーションを持つ人が、一般集団にも存在することがわかりました。このことから、脳 MRI 画像と *NOTCH3* を含む脳卒中関連遺伝子 (*NOTCH3*, *HTRA1*, *GLA*, *COL4A1*, *COL4A2*, *TREX1*, *ABCC6*, *RNF213*) の病原性バリエーションとの相関解析も行います。

この研究により日本人における CADASIL の浸透率の推定やこれまで意義不明であった *NOTCH3* の稀なバリエーションの病的意義の検討が可能になり、CADASIL の病態解明が進展することが期待されます。さらに、CADASIL で障害される脳の細い血管の病理像 (顕微鏡で認められる病的な変化) は高血圧などを背景として発症する脳小血管病との類似点も多いので、この研究の成果は CADASIL のみならず脳小血管病全体の研究にも大きく貢献すると考えられます。また、*NOTCH3* を含む複数の脳卒中関連遺伝子と脳 MRI 画像との相関解析の結果は、一般集団の脳 MRI 画像に影響する遺伝要因の解明に貢献できると考えられます。

## 研究の方法

### ・対象となる方について

ToMMo のバイオバンクの登録者のうち全ゲノムデータと脳 MRI 画像の両方を持つ方を研究対象者とします。年齢は 20 歳以上とします。現時点で対象となる方は約 1000 人です。

・ **研究期間**： 医学倫理審査委員会承認後から 2027 年 3 月 31 日

・ **方法**

調査票の情報・血液データ・頸動脈エコー検査結果を考慮して研究対象者の脳 MRI 画像の  
大脳白質病変を解析します。また、研究対象者の全ゲノムデータから *NOTCH3* 遺伝子領域を  
抽出・解析し、*NOTCH3* の稀なバリエーション情報を得ます。脳 MRI 画像の解析結果と *NOTCH3* の  
稀なバリエーション情報を紐付けして、両者の相関を解析します。病的な大脳白質病変が認め  
られた場合は CADASIL のリスクを持つ可能性が高いと考えて、浸透率の推定やバリエーション  
の病的意義・NOTCH シグナルとの関連性を考察します。

*NOTCH3* を含む脳卒中関連遺伝子 (*NOTCH3*, *HTRA1*, *GLA*, *COL4A1*, *COL4A2*, *TREX1*, *ABCC6*,  
*RNF213*) の病原性バリエーションの情報も脳 MRI 画像と紐付けして両者の相関を解析します。  
稀なバリエーションの配列の確認は、京都府立医科大学神経内科学にてサングァー法による DNA  
シーケンス解析で行います。

・ **研究に用いる試料・情報について**

研究対象者の以下の試料・情報を用います。

(1) 脳 MRI 画像 (3D-FLAIR, 3D-T1WI, MRA)

(2) 調査票・健診 (年齢、性別、脳卒中・高血圧・糖尿病・高脂血症・高尿酸血症 (痛風)・  
心疾患・腎疾患・片頭痛・水頭症・頭部外傷・うつ・認知症・てんかんの既往歴と服薬・  
治療状況、自覚症状、BMI、日常動作、脳卒中の家族歴、喫煙などの生活習慣)、血液・尿  
データ (空腹時血糖値、HbA1C、コレステロール値、尿酸値、GFR、尿蛋白)、頸動脈エコー  
検査結果、眼底検査結果、認知機能検査結果、*NOTCH3* 遺伝子の多型 (バリエーション) 情報、  
*NOTCH3*, *HTRA1*, *GLA*, *COL4A1*, *COL4A2*, *TREX1*, *ABCC6*, *RNF213* 遺伝子の病原性バリエーション  
の情報

(3) DNA 100ng (バリエーションキャリアーのみ)

・ **個人情報の取り扱いについて**

ToMMo のバイオバンクの試料・情報は氏名、生年月日などの個人を直ちに特定できる情報  
は削除し研究用の番号を付けて (匿名化といいます) 取り扱われています。情報の抽出・  
解析は全て ToMMo のスーパーコンピュータ内で行われます。京都府立医科大学の研究担当  
は、生体認証にて入室可能な岩手医科大学の遠隔セキュリティルームもしくは東北大学の  
共用端末室から専用パソコン、専用回線を経て ToMMo のスパコンへアクセスしますが、デ  
ータのダウンロードはできません。*NOTCH3* の稀なバリエーションおよび *NOTCH3* を含む脳卒中関  
連遺伝子の病原性バリエーションと脳 MRI, 調査票、血液データ、頸動脈エコー検査結果、DNA  
試料との紐付けは ToMMo 内で行われます。ただし、MRI 画像解析の際に画像解析プログラム  
を用いる場合は、スーパーコンピュータ内で defacing (画像から顔の形が再現できないよう

に顔情報を削除すること)処理した画像を取り出し、岩手医科大学匿名化解析室の専用のオフライン PC (インターネットに接続されていないパソコン) にて解析を行うことがあります。なお、本学の研究者が画像解析のために岩手医科大学、東北大学へ頻回に出張することが難しくなった場合は、ToMMo から defacing (画像から顔の形が再現できないように顔情報を削除すること) 後の脳 MRI 画像のみの分譲を受けて本学にて解析する可能性があります。その場合の解析用 PC の仕様・設置条件は ToMMo のセキュリティポリシーに従います。さらに、画像および解析結果が本学と ToMMo の間で移動する際には、パスワードロックをかけた暗号化ファイルにして、本学の個人情報管理者がパスワードと匿名化 ID を管理することにより、情報漏洩を防ぎ個人情報を保護します。

なお、2026 年 4 月 1 日から 1 年間、スーパーコンピュータ内の本研究アカウントを継続 (休止) し、本研究の発表論文 (2026 年 2 月公表) への問い合わせ等に対してデータの再解析が必要になった場合、研究者は東北大学のセキュリティルームから本アカウントにアクセスし、再解析を行います。

## 研究組織

研究責任者：京都府立医科大学大学院 脳神経内科学・教授 尾原知行

研究担当者：

京都府立医科大学大学院 脳神経内科学・特任教授 水野敏樹

京都府立医科大学大学院 脳神経内科学・博士研究員 水田依久子

京都府立医科大学大学院 脳神経内科学・特任助教 渡邊明子

京都府立医科大学大学院 脳神経内科学・研修員 松浦啓

個人情報管理者：京都府立医科大学大学院 感染症態学・教授 中屋隆明

個人情報管理補助者：京都府立医科大学大学院 感染症態学・講師 西岡敬介

共同研究機関

東北大学／東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo)

研究責任者：教授／副機構長 布施昇男

## お問い合わせ先

私たちが ToMMo のバイオバンクの試料・情報を研究に使用することを「(試料・情報の)分譲を受ける」と表現します。ToMMo ではバイオバンクの試料・情報を別の研究機関に分譲するさいに、特定の研究課題名に限って、研究協力者 (TMM に参加した地域住民) がその分譲を拒否できる期限です。基本的には、この期限は、分譲が行われる少なくとも 1 か月前にホームページ上 (<https://www.megabank.tohoku.ac.jp/koukai>) に発表されます。研究協力者が分譲を拒否すれば、分譲は中止され、たとえ実際に分譲が行われたあとも、研究

に著しい支障をきたさない限りは、分譲された試料・情報について、破棄することができます。

問い合わせ先

試料・情報の分譲に関しては ToMMo 試料・情報分譲室 Tel 022-272-6955

研究内容に関しては京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経内科学

博士研究員・水田依久子、教授・尾原知行

Tel 075-251-5793 (医局) 平日 10:00-16:00