

報道機関 各位

【配信先】新潟県政記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会

新潟大学

HTRA1 関連脳小血管病における新たな頭部 MRI 所見として「Chocolate Chip Sign」を同定

新潟大学脳研究所脳神経内科学分野の安藤昭一朗助教、小野寺理教授らの研究グループは、HTRA1^{注1} 関連脳小血管病（HTRA1-related Cerebral Small Vessel Disease: HRSVD）の診断に有用な、新しい頭部 MRI 所見である「Chocolate Chip Sign」を見出し、その研究成果が 2025 年 2 月 26 日に米国神経学会発行の学術誌「Neurology® Genetics」にオンライン掲載されました。この所見は、Susceptibility-Weighted Imaging (SWI)^{注2} という撮像法において、中脳周囲に点在する多数の低信号がチョコチップのように散在して見えることから命名しました。本研究結果により、脳小血管病を呈する患者さんの中で HTRA1 遺伝子検査を行うべき方を、SWI で効率的に発見できる可能性が示されました。また、病理学的解析から、この所見が脳表の静脈拡張を反映していることが示唆され、HRSVD の新たな病態解明につながるものと期待されます。

【本研究成果のポイント】

- SWI における「Chocolate Chip Sign」が、HRSVD 特異的な新たな画像所見となることを明らかにしました。
- 「Chocolate Chip Sign」は、HRSVD と CADASIL^{注3} や孤発性脳小血管病とをよく弁別し、HTRA1 遺伝子検査を行うべき患者さんを効率的に発見できる可能性を示しました。
- 「Chocolate Chip Sign」の病理学的な背景として、脳表面の静脈拡張があることを示しました。

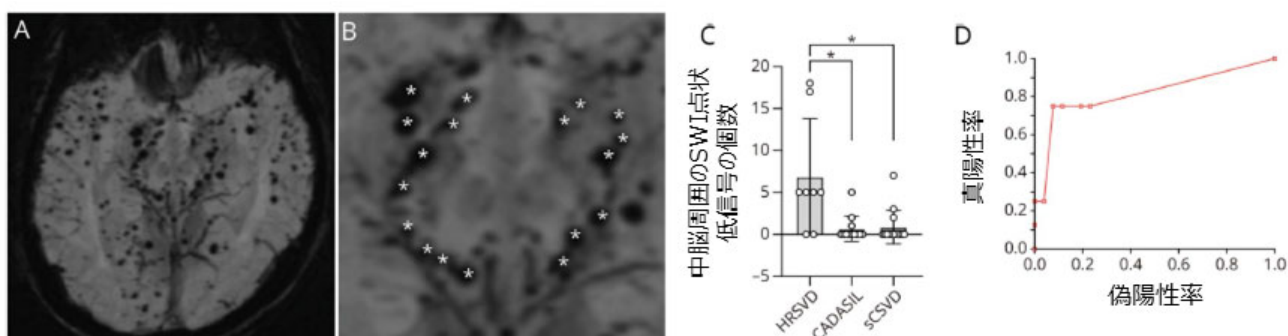
1. 研究の背景

脳小血管病（Cerebral Small Vessel Disease : SVD）は、脳内の細い血管に変性が起き、認知機能障害や歩行障害、脳卒中などを引き起こす疾患群です。加齢に伴い、SVD を呈する方は数多く存在します。なかでも HTRA1 変異によって生じる HTRA1 関連脳小血管病には、CARASIL^{注4} と、その軽症型であるヘテロ接合性^{注5} HTRA1 変異に伴う SVD が含まれます。HRSVD には、若年性の禿頭や脊椎症、頭部 MRI での arc sign という特徴的な所見があります。しかし、患者さんごとに重症度が非常に多様であり、数多く存在する SVD 症例から、HRSVD

を診断することが容易ではありません。本研究では、この問題を解決するために、頭部 MRI で HRSVD を画像的に捉える手がかりを探すことを目的に研究を進めました。

II. 研究の概要・成果

HRSVD 8 名、CADASIL 12 名、孤発性 SVD 14 名の合計 34 名の患者さんを解析対象とし、頭部 MRI の SWI を比較しました。その結果、HRSVD 患者群では、中脳周囲に点状の SWI 低信号が多数確認されました。点状の SWI 低信号が 5 個以上認める場合、「Chocolate Chip Sign」陽性と定義したところ、HRSVD と CADASIL や孤発性 SVD をよく弁別することが分かりました。



説明：(A) HRSVD患者さんのSWI所見。(B) (A)を拡大したもの。*が点状低信号陽性所見。(C) 各群での点状低信号の個数の平均値を比較。sCSVD: 孤発性SVD。(D) HRSVDとCADASILおよび孤発性SVDとの弁別に関する、点状低信号の個数のROC曲線。

(画像はAndo S et al. Neurol Genet 2025の図を改変)

この SWI 低信号が、3 次元再構成では線状の構造物として観察でき、7 テスラ MRI ^{注6} では脳実質外に認めていました。また、剖検をさせていただいた患者さんの脳血管を評価すると、CADASIL や孤発性 SVD の患者さんと比較して、HRSVD の患者さんの静脈が有意に拡張していました。以上から、「Chocolate Chip Sign」は静脈拡張を反映している所見であると結論付けました。

III. 今後の展開

対象患者さんの数が限られているため、より多くの HRSVD の患者さんで、「Chocolate Chip Sign」を認めるか評価する予定です。また、「Chocolate Chip Sign」が、疾患の重症度や進行予測の画像バイオマーカーとなり得るかも検討する予定です。

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2025 年 2 月 26 日付で米国神経学会発行の学術誌「Neurology® Genetics」にオンライン掲載されました。

【論文タイトル】“Chocolate Chip Sign” on Susceptibility-Weighted Imaging: A Novel Neuroimaging Biomarker for HTRA1-Related Cerebral Small Vessel Disease

【著者】Shoichiro Ando, Rie Saito, Sho Kitahara, Masahiro Uemura, Yuya Hatano, Masaki Watanabe, Taisuke Kato, Yosuke Ito, Atchayaram Nalini, Tomohiko Ishihara, Shigeo

Murayama, Hironaka Igarashi, Akiyoshi Kakita, and Osamu Onodera

【掲載誌】 *Neurology® Genetics*

【DOI】 10.1212/NXG.0000000000200237

V. 謝辞

本研究は、以下の助成・支援を受けて行われました。

- 日本学術振興会 科学研究費補助金(JP20K16595、JP22H00466、JP 22H04923、JP22K20882)
- 日本医療研究開発機構 (AMED) (JP21wm0425019)
- 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業 (JP21FC1007)

【用語解説】

(注 1) **High-Temperature Requirement A1 (HTRA1)** : 本遺伝子変異により酵素活性の低下または喪失が生じると、血管壁における特定のマトリックスタンパク質分解が阻害され、脳小血管の変性を引き起こします。

(注 2) **Susceptibility-Weighted Imaging (SWI)** : 磁化率の差を強調して血管や出血などを鮮明に描出する MRI 手法です。

(注 3) **Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL)** : *NOTCH3* 変異による、日本で最も多い遺伝性脳小血管病です。

(注 4) **Cerebral Autosomal Recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL)** : 両アレル性の *HTRA1* 変異による、遺伝性脳小血管病です。

(注 5) **ヘテロ接合性** : ヒトは同じ遺伝子を 2 つ 1 組もっています。このうち、1 つにのみ遺伝子変異があることを指します。

(注 6) **7 テスラ MRI** : 日常診療で用いられる MRI と比較して、高磁場で撮像できる MRI です。より微細な構造を解析することが可能となります。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学脳研究所脳神経内科

助教 安藤 昭一郎 (あんど う しょういちろう)

TEL : 025-227-0666

E-mail : andos@bri.niigata-u.ac.jp