

<特集「神経・精神疾患の基礎研究 Now」>

脳小血管障害におけるミクログリアの役割

小 泉 崇*

京都府立医科大学大学院医学研究科生体構造科学

Role of Microglia in Cerebral Small Vessel Dysfunction

Takashi Koizumi

Department of Anatomy and Neurobiology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

脳の血管は特殊な構造をしており、タイトジャンクションで密着している血管内皮細胞同士をさらにアストロサイト足が覆い血液脳関門を形成することで脳内環境は外界と隔てられている。脳血管の機能・構造が破綻すると様々な神経疾患を引き起こす。脳小血管障害の原因については、疫学的には高血圧や糖尿病、全身性炎症性疾患などとの関連性が明らかにされており、また遺伝的要因も複数報告されている。一方で発症機序はまだ不明な点が多いが、その中において脳内炎症との関連性が注目されている。脳内炎症は脳内免疫担当細胞であるミクログリアが引き起こしうる。ミクログリアは脳内環境を常時監視しており、異常や変化を検知すると、その部位へと遊走し、貪食やサイトカイン/ケモカイン等を放出することで障害・保護をする。近年ミクログリアの血管調整機能が注目されており、血管が破綻する以前からでも血管周囲へと遊走し働いている事が明らかにされつつある。脳小血管障害発症に対するミクログリアの関与を明らかにできれば、新たな治療法の開発が期待できる。

キーワード：脳小血管障害、ミクログリア、神経炎症。

Abstract

The cerebral vasculatures have a unique structural configuration, with the brain parenchyma isolated from the external environment by the blood-brain barrier (BBB). The BBB is constituted by astrocytic endfeet that envelop the endothelial cells, forming tight-junctions that are highly resistant to paracellular permeation. Epidemiological studies have indicated an association between the cerebral small vessel disease (CSVD) and several factors, including hypertension, diabetes mellitus, several genetic factors, and so on. Conversely, the pathogenesis of CSVD remains unclear, among which the association with neuro-inflammation is attracting attention. In the brain, microglia, the cells responsible for immunity, are in a state of constant monitoring of the brain. Upon detecting an abnormality in the surroundings, microglia migrate to the lesions. They either disrupt or protect the site through the phagocytosis or the release of cytokines and chemokines. This process gives rise to neuroinflammation. Recently, there has been a growing focus on the vasoregulatory function of microglia, with evidence that microglia interact with blood vessels even before the vessels undergo collapse. If the involvement of microglia in the

令和6年8月15日受付 令和6年9月10日受理

*連絡先 小泉 崇 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

syupic@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.133.10.673

development of CSVD would be clarified, microglia-vessel interaction could be a new therapeutic target.

Key Words: Cerebral small vessel disease, Microglia, Neuroinflammation.

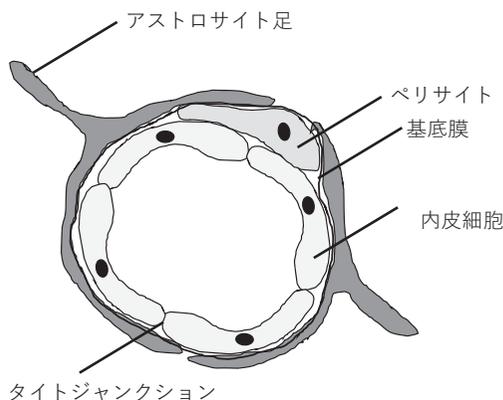
はじめに：脳小血管の構造と それを取り巻くグリア細胞の関係

脳血管は脳表動脈から分枝した穿通動脈が脳実質に入り込み、細動脈—毛細血管—細静脈となって脳実質を灌流する。脳内毛細血管は特殊な構造をしている。最内側の血管内皮層では隣接する内皮細胞同士がタイトジャンクションで結合し、その外側のペリサイトと内皮細胞は共通した基底膜で覆われ、さらにその外縁をアストロサイト足突起が囲んで血液脳関門 (Blood Brain Barrier: BBB) を構成する (図1：血液脳関門の構造)。このBBBによって様々な炎症性物質や細菌などの異物が体循環から脳内への流入を制限する事で、外界から隔てられた脳内環境が保たれると考えられている¹⁾。

細動脈や細静脈の中膜には血管平滑筋が存在し、また血管平滑筋とアストロサイト足の間には血管周囲腔が存在し、そこに血管周囲マクロファージが存在する。この血管平滑筋層内を流

れる組織液は特に動脈では血管駆動に伴って血液と逆流する形で移動しており、近年では intramural peri-arterial drainage pathway (IPAD) と称され、脳間質液排出に関するクリアランスシステムとして注目されている²⁾。また血管周囲腔内を流れる脳脊髄液は、アストロサイト足上に発現するアクアポリン4を介して脳実質内への出入りが調節されており、特に脳実質から静脈周囲へ輸送される系は Glymphatic pathway として近年市民権を得つつある³⁾。この血管周囲に存在する IPAD や Glymphatic pathway は脳内環境と脳外環境を結びつける重要な経路であり、脳小血管障害との関連も注目されている⁴⁾⁵⁾。

脳実質と血管の間の脳実質側の境界に相当するのはアストロサイト足を中心に構成されたグリア境界であり、血管から隔てられた脳実質内に神経細胞の他にグリア細胞であるミクログリア・アストロサイト・オリゴデンドロサイトが存在する。脳循環組織の機能を考える際、血管



内皮細胞が血管内腔を裏打ちし、内皮細胞同士はタイトジャンクションで密着している。その周囲をペリサイト、基底膜が覆い、さらに最外縁をアストロサイト足が取り囲み、グリア境界を形成する。

図1. 血液脳関門の構造

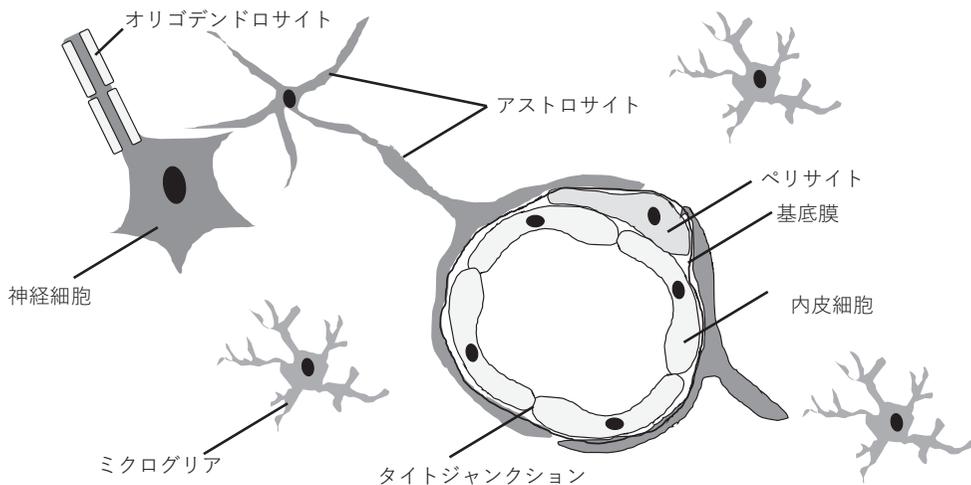
と神経細胞のみならずグリア細胞を含めて一つの機能的単位としてとらえる神経血管ユニット (neurovascular unit: NVU) という概念が2001年のStroke Progress Review Groupの第1回会議にて提唱され、現在では広く浸透している⁶⁾ (図2)。

ミクログリアと脳小血管障害

ミクログリアは脳内免疫担当細胞であり、自身の周囲環境を逐次監視しており、変化を感知すると大きく性質を変化させ脳内恒常性維持のために働く。従来ミクログリアの働きは、胎生期では神経シナプスの剪定や新生血管・髄鞘形成の促進といった正常脳組織形成、成人期では死細胞の除去や脳組織炎症の制御、といった脳内生理現象に注目が集められていた。これまではミクログリアと血管障害については血管透過性の機能異常や血管の破綻が生じて初めて語られてきた。それは先述した通り、ミクログリアはグリア境界によって血管とは隔たれて存在しているからである。例えば高度な炎症や脳卒中などにより、血管透過性の亢進や血管構造が破壊されると血管周囲にいるミクログリアは、異

常を感知して血管周囲へと遊走し、その遊走してきた血管周囲ミクログリアが血管破綻を増長させると考えられてきた⁷⁾⁸⁾。

しかし近年、和氣らのグループによりミクログリアは、全身炎症によるBBBの変化を早期に検知し保護する作用がある事が報告された⁹⁾。マウスへのリポ多糖類の腹腔内投与により全身性炎症を誘導した際に、BBB透過性が亢進する以前から脳血管内皮細胞からCCL5が放出され、それに反応したミクログリアが血管周囲へ遊走した。単離したミクログリアの遺伝子発現を網羅的に解析したところ炎症早期には血管周囲のミクログリアには密着結合の関連分子Claudin 5の発現が増加していた。電子顕微鏡を用いた解析ではミクログリアはClaudin 5が発現した突起をアストロサイト足間に侵入させさらに内皮細胞と接触させて新たな密着結合を形成し、BBBを補強することによってBBB透過性の亢進を抑制させていた。すなわちミクログリアは、全身炎症によるBBBの障害を防いでその機能恒常性の維持に貢献する。ただし、炎症が持続性である場合にはミクログリアの貪食作用が誘導され、アストロサイト足突起障害



神経細胞、内皮細胞、アストロサイト、ミクログリア、ペリサイト、オリゴデンドロサイトらの細胞はお互いに複雑かつ密接に関わり合い、脳機能に影響を与えている。

図2. Neuro-vascular Unit (NVU) の概念

に次いで BBB の障害が発生する。これは、ミクログリアの BBB に対する保護・障害の二面的な作用現象を示唆している。また慢性高血圧モデルを用いた筆者らの研究では、血圧上昇過程でまだ脳小血管破綻が生じていない時期から血管周囲のミクログリア数が増加する事を見出した。興味深い事に、その時期に血管周囲へと集まってきたミクログリアは増殖能を有するものの、いわゆる抗炎症性や炎症誘導性のいずれの形質も有していなかった。さらに高血圧にさらされる時期が続くと、血管周囲のミクログリアは炎症性形質が優位となり、最終的に血管が破綻し脳内出血を起こすという経時的变化を認めた¹⁰⁾。最近の研究からはミクログリアの血管周囲への遊走を早期から抑制すると、血管周囲のミクログリアの活性化抑制およびアストロサイト足の構造保護による血管破綻の抑制がみられること見出した。我々の研究結果から高血圧性脳小血管障害発症過程においても、血管破綻以前からミクログリアは血管の機能変化を検知しており、構造変化に関与している事が示唆された。

脳小血管障害を考える際の注意点

脳小血管障害の原因・分類については Pantoni による Review に詳細に記載されているが¹¹⁾、ミクログリアによる脳小血管障害を考える際に、原因が脳局所にあるのか、全身性にあるのかを考える必要がある。

脳局所に起因する代表例としてはアルツハイマー型認知症におけるアミロイドβの蓄積や脳卒中などでみられる自己組織由来の炎症惹起因子 (Damage-associated molecular patterns: DAMPs) が挙げられる¹²⁾¹³⁾。これらの因子がミクログリアを活性化させて、IL-6 などの炎症性サイトカインを誘導することでアストロサイト足活性化や、血管内皮透過性亢進をもたらす¹⁴⁾。

一方で全身性に炎症を引き起こしうる代表例としては感染、自己免疫疾患等があるが、高血圧症¹⁵⁾ や糖尿病¹⁶⁾ などのいわゆる生活習慣病によっても炎症が引き起こされる。これらの疾

患で引き起こされた炎症は体循環に乗り、まず脳血管内皮細胞へと影響を及ぼしうる。これまでこのような全身疾患でなぜ脳小血管の透過性が亢進するのかわかっていなかったが、前項で述べたように全身性炎症早期で血管内皮構造が保たれている時期からでもミクログリアは作用し、血管保護または血管破綻作用がある事が明らかになりつつある⁹⁾。

脳小血管障害発症の原因が脳局所にある場合と全身性にある場合共にミクログリアの関与が考えられるが、まだその機序が共通するのかわかっているわけではない。将来ミクログリアをターゲットとした脳血管保護治療を開発する為にも、原因が脳局所にあるのか、全身性にあるのかを念頭に置いた機序を考慮する事が重要である。

遺伝性脳小血管病とミクログリア

脳小血管病の原因の一つとして遺伝性疾患が挙げられる。Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leukoencephalopathy (CADASIL) は NOTCH3 遺伝子変異による遺伝性脳小血管病の代表例であり、NOTCH3 タンパクが血管壁に蓄積する。NOTCH3 タンパクの蓄積は脳だけでなく、皮膚や心臓、腎臓などの小血管の平滑筋細胞の周辺にも確認されるが、脳以外の臓器に心筋梗塞や腎障害などの異常を起こしたという報告はない。脳にだけ特異的に異常をもたらす理由は明らかではないが、脳血管の特徴的な点を考慮すると、BBB の機能異常やグリア細胞の関与があるのではないかと想定される。しかしながら活性化ミクログリアを検出できるトレーサー (TSPO) を用いたヒトでの PET 研究では CSVD 患者と比較して、CADASIL 患者脳ではトレーサーの取り込み増加は見られず、かつ血管透過性亢進も見られなかった¹⁷⁾。一方で神経炎症を引き起こしうるラクナ梗塞を繰り返す CADASIL 患者脳では血管反応性が低下しているという SPECT 研究もある¹⁸⁾。まだ血管障害の観点から CADASIL とミクログリアの関連性を見た報告は数が少ないのが現状ではあるが、

この結果は遺伝性脳小血管病が孤発性小血管病とはまた発症機序が異なることを示唆している。

脳血管障害と 中枢神経境界関連マクロファージ

脳小血管障害と免疫担当細胞の関連性を考える時、中枢神経境界関連マクロファージ (CNS-associated macrophages: CAMs, CNS border-associated macrophages: BAMs) の存在も忘れてはならない。CAMs/BAMs には以下の3種類がある事が知られている (図3)。

- ・ 脳血管周囲マクロファージ (Perivascular macrophage: PVMs)
血管基底膜とアストロサイト足の間の血管周囲腔に存在する。
- ・ 髄膜マクロファージ (Meningeal macrophages)
くも膜下腔や硬膜下腔に存在する。硬膜下腔は硬膜静脈洞といった脳からの排出された系と接している。
- ・ 脈絡叢マクロファージ (Choroidal macrophage)
脈絡叢内に存在する。脈絡叢は血液脳脊髄液関門が形成されており、脳内のような血液脳関門が存在しない。

ミクログリアは中枢性マクロファージとも呼ばれ、中でも髄膜マクロファージ、血管周囲マクロファージと共に発生学的起源が卵黄囊の前駆細胞であるという共通性がある¹⁹⁾。また Iba-1 や Cx3CR1 等の多くの細胞マーカー分子が共通している。そのため血管周囲ミクログリアと PVMs の機能を評価する際に、組織学的評価では区別する事が困難であり解析に苦慮する事が多く、両者を分けて解析した報告は少なかつた。血管周囲のミクログリア/マクロファージは 1990 年台より注目され始めたが、2016 年の single cell 解析を用いた Goldmann らの Fate mapping の報告がなされるまでは、その区別・名称に混乱を極めていた¹⁹⁾²⁰⁾。この間における論文報告で Perivascular microglia (PVM) が実際には perivascular macrophage (PVM) の事を示している論文も散見される (逆もある)。また例えば Cx3cr1 を標的とした遺伝子改変マウスを用いて血管周囲ミクログリアの解析が行われてきたが、それも CAMs の機能を“ミクログリアの機能”として混同されている可能性もあり文献検索の際は注意が必要である。

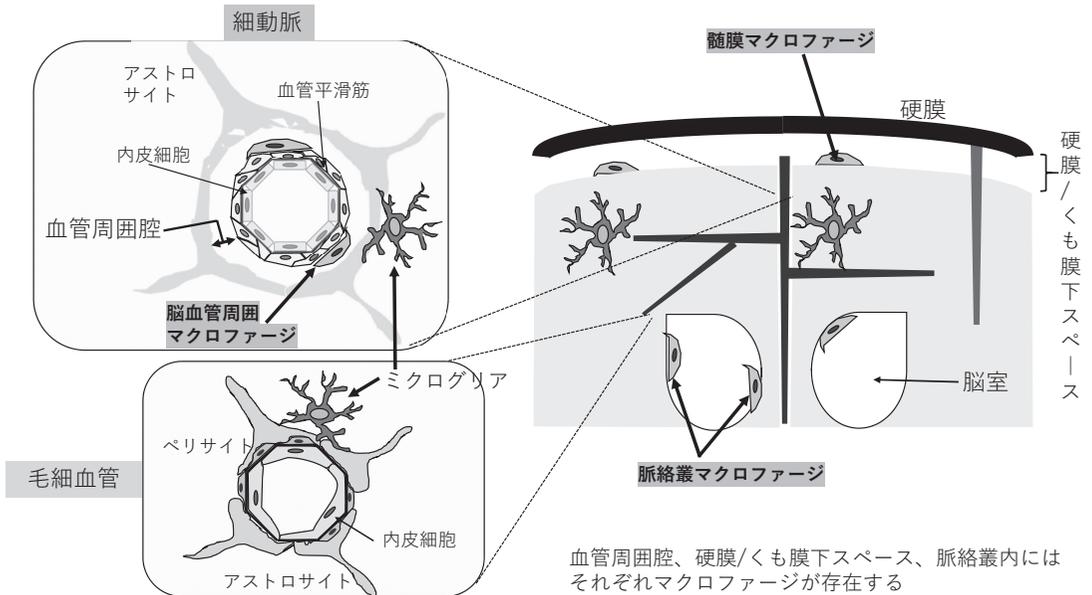


図3.

ミクログリアと比べて CAMs の機能や存在意義はまだ明らかになっていないのが現状であるが、その中でも PVMs は先述の *Glymphatic pathway* に存在しており、PVMs は血管透過性や内皮細胞の障壁構造を調節・制御する機能を保持していると考えられる²¹⁾。実際に、虚血性脳卒中モデルの血管漏出性、顆粒球の走化誘導性、高血圧症に関連した認知機能低下および BBB の機能障害、アルツハイマー病における神経血管機能障害において、PVMs が強く関与することが報告されている²²⁾。これら PVMs と病態関連性の報告は、PVMs と NVU および BBB の機能が密接に関係することを示唆している。近年では NVU に PVMs を含んで神経疾患を考えようという *Glial-Vascular Unit (GVU)* という概念も提唱されている²³⁾。

今後さらにミクログリアと CAMs とを区別した詳細な解析を進めることで、ミクログリア

の血管障害との関連性より明らかにされることが期待される。

終 わ り に

本稿では脳小血管障害とグリア細胞、特にミクログリアを中心にその関連性を概説した。近年、ミクログリアの脳内環境の恒常性維持機能が脳実質に限らず周囲の血管にも及ぶことが明らかにされつつあり、これまで発症機序が不明な点が多かった脳小血管病発症にミクログリアが関連する可能性が出てきた。さらにミクログリアとマクロファージ (CAMs/BAMs) を区別して考えることで、これらの免疫担当細胞と脳血管障害に関わる知見が蓄積する事により、疾患病態の解明や新規治療法開発への応用に結びつくことが期待される。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Yamazaki Y., Kanekiyo T. Blood-Brain Barrier Dysfunction and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*, 18, 2017.
- 2) Kelly L., Brown C., Michalik D., Hawkes C. A., Aldea R., Agarwal N., Salib R., Alzetani A., Ethell D. W., Counts S. E., de Leon M., Fossati S., Koronyo-Hamaoui M., Piazza F., Rich S. A., Wolters F. J., Snyder H., Ismail O., Elahi F., Proulx S. T., Verma A., Wunderlich H., Haack M., Dodart J. C., Mazer N., Carare R. O. Clearance of interstitial fluid (ISF) and CSF (CLIC) group-part of Vascular Professional Interest Area (PIA). updates in 2022-2023. *Cerebrovascular disease and the failure of elimination of Amyloid- β from the brain and retina with age and Alzheimer's disease: Opportunities for therapy. *Alzheimers Dement*, 20: 1421-1435, 2024.*
- 3) Rasmussen M. K., Mestre H., Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*, 17: 1016-1024, 2018.
- 4) Inoue Y., Shue F., Bu G., Kanekiyo T. Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 18: 46, 2023.
- 5) Xu J., Su Y., Fu J., Shen Y., Dong Q., Cheng X. Glymphatic pathway in sporadic cerebral small vessel diseases: From bench to bedside. *Ageing Research Reviews*, 86: 101885, 2023.
- 6) Schaeffer S., Iadecola C. Revisiting the neurovascular unit. *Nat Neurosci*, 2021.
- 7) Hu X., Li P., Guo Y., Wang H., Leak R. K., Chen S., Gao Y., Chen J. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia. *Stroke*, 43: 3063-3070, 2012.
- 8) Jolivel V., Bicker F., Biname F., Ploen R., Keller S., Gollan R., Jurek B., Birkenstock J., Poisa-Beiro L., Bruttger J., Opitz V., Thal S. C., Waisman A., Bauerle T., Schafer M. K., Zipp F., Schmidt M. H. Perivascular microglia promote blood vessel disintegration in the ischemic penumbra. *Acta Neuropathol*, 129: 279-295, 2015.
- 9) Haruwaka K., Ikegami A., Tachibana Y., Ohno N., Konishi H., Hashimoto A., Matsumoto M., Kato D., Ono R., Kiyama H., Moorhouse A. J., Nabekura J., Wake H. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat Commun*, 10: 5816, 2019.
- 10) Koizumi T., Taguchi K., Mizuta I., Toba H., Ohigashi

- M., Onishi O., Ikoma K., Miyata S., Nakata T., Tanaka M., Foulquier S., Steinbusch H. W. M., Mizuno T. Transiently proliferating perivascular microglia harbor M1 type and precede cerebrovascular changes in a chronic hypertension model. *J Neuroinflammation*, 16: 79, 2019.
- 11) Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*, 9: 689-701, 2010.
 - 12) Serna-Rodríguez M. F., Bernal-Vega S., de la Barquera J. A. O.-S., Camacho-Morales A., Pérez-Maya A. A. The role of damage associated molecular pattern molecules (DAMPs) and permeability of the blood-brain barrier in depression and neuroinflammation. *Journal of Neuroimmunology*, 371: 577951, 2022.
 - 13) Singh D. Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*, 19: 206, 2022.
 - 14) Ronaldson P. T., Davis T. P. Regulation of blood-brain barrier integrity by microglia in health and disease: A therapeutic opportunity. *J Cereb Blood Flow Metab*, 40: S6-S24, 2020.
 - 15) Zhang R. M., McNerney K. P., Riek A. E., Bernal-Mizrachi C. Immunity and Hypertension. *Acta Physiol (Oxf)* 231: e13487, 2021.
 - 16) Tsalamandris S., Antonopoulos A. S., Oikonomou E., Papamikroulis G. A., Vogiatzi G., Papaioannou S., Deftereos S., Tousoulis D. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol*, 14: 50-59, 2019.
 - 17) Walsh J., Tozer D. J., Sari H., Hong Y. T., Drazyk A., Williams G., Shah N. J., O'Brien J. T., Aigbirhio F. I., Rosenberg G., Fryer T. D., Markus H. S. Microglial activation and blood-brain barrier permeability in cerebral small vessel disease. *Brain*, 144: 1361-1371, 2021.
 - 18) Mukai M., Hamano A., Mizuta I., Yokota I., Watanabe-Hosomi A., Matsuura H., Koizumi T., Matsuura J., Ohara T., Matsushima S., Teramukai S., Yamada K., Mizuno T. Association between cerebrovasoreactivity and stroke in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Front Neurol*, 13: 1087220, 2022.
 - 19) Goldmann T., Wieghofer P., Jordão M. J. C., Prutek F., Hagemeyer N., Frenzel K., Amann L., Staszewski O., Kierdorf K., Krueger M., Locatelli G., Hochgerner H., Zeiser R., Epelman S., Geissmann F., Priller J., Rossi F. M. V., Bechmann I., Kerschensteiner M., Linnarsson S., Jung S., Prinz M. Origin, fate and dynamics of macrophages at central nervous system interfaces. *Nature Immunology*, 17: 797-805, 2016.
 - 20) Koizumi T., Kerkhofs D., Mizuno T., Steinbusch H. W. M., Foulquier S. Vessel-Associated Immune Cells in Cerebrovascular Diseases: From Perivascular Macrophages to Vessel-Associated Microglia. *Front Neurosci*, 13: 1291, 2019.
 - 21) Drieu A., Du S., Storck S. E., Rustenhoven J., Papadopoulos Z., Dykstra T., Zhong F., Kim K., Blackburn S., Mamuladze T., Harari O., Karch C. M., Bateman R. J., Perrin R., Farlow M., Chhatwal J., Hu S., Randolph G. J., Smirnov I., Kipnis J. Parenchymal border macrophages regulate the flow dynamics of the cerebrospinal fluid. *Nature*, 611: 585-593, 2022.
 - 22) Uchikawa H., Uekawa K., Hasegawa Y. Perivascular macrophages in cerebrovascular diseases. *Experimental Neurology*, 374: 114680, 2024.
 - 23) Yao D., Zhang R., Xie M., Ding F., Wang M., Wang W. Updated Understanding of the Glial-Vascular Unit in Central Nervous System Disorders. *Neurosci Bull*, 39: 503-518, 2023.

著者プロフィール



小泉 崇 Takashi Koizumi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科生体構造科学・助教

略 歴：2007年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

2007年4月 大阪府済生会吹田病院 研修医

2009年4月 京都府立医科大学付属病院脳神経内科 専攻医

2010年4月 京都第二赤十字病院脳神経内科

2013年4月 京都府立医科大学付属病院脳神経内科

2014年4月 公立南丹病院（現 京都中部総合医療センター）

2015年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科（医学博士取得）

2018年9月 Maastricht University, Dept. of Pharmacology and Toxicology.
（Ph.D. 取得）

2019年9月 京都府立医科大学付属北部医療センター

2021年4月～現職

専門分野：神経内科学一般

- 主な業績：1. T. Koizumi, K. Taguchi, I. Mizuta, H. Toba, M. Ohigashi, O. Onishi, K. Ikoma, S. Miyata, T. Nakata, M. Tanaka, S. Foulquier, H. W. M. Steinbusch and T. Mizuno. Transiently proliferating perivascular microglia harbor M1 type and precede cerebrovascular changes in a chronic hypertension model. *J of Neuroinflammation*, **16**: 79, 2019.
2. T. Koizumi, D. Kerkhofs, T. Mizuno, H. W. M. Steinbusch and S. Foulquier. Vessel-Associated Immune Cells in Cerebrovascular Diseases: From Perivascular Macrophages to Vessel-Associated Microglia. *Front Neurosci*, **13**: 1291, 2019.
3. T. Koizumi, I. Mizuta, A. Watanabe-Hosomi, M. Mukai, A. Hamano, J. Matsuura, et al. The CADASIL Scale-J, A Modified Scale to Prioritize Access to Genetic Testing for Japanese CADASIL-Suspected Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, **28**: 1431-1439, 2019.
4. T. Koizumi, Y. Yamamoto, Y. Nagakane, Y. Tomii and T. Mizuno. The anterior one third of the posterior limb of the internal capsule is also supplied by the anterior choroidal artery. *J Neurol Sci*, **406**: 126455, 2019.
5. T. Mizuno, I. Mizuta, A. Watanabe-Hosomi, M. Mukai and T. Koizumi. Clinical and Genetic Aspects of CADASIL. *Front Aging Neurosci*, **12**: 91, 2020.
6. M. Mukai, I. Mizuta, A. Watanabe-Hosomi, T. Koizumi, J. Matsuura, A. Hamano, et al. *J Hum Genet*, **65**: 637-646, 2020.
7. A. Watanabe-Hosomi, I. Mizuta, T. Koizumi, I. Yokota, M. Mukai, A. Hamano, et al. Effect of Lomerizine Hydrochloride on Preventing Strokes in Patients With Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Clin Neuropharmacol*, **43**: 146-150, 2020.