症例報告

# 大脳石灰化病変を契機に診断に至った*TREX1*遺伝子変異に伴う retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy の１例

小牧　遼平[1)2)]*　上田　健博[1)]　辻　佑木生[1)]　宮脇　統子[1)]
楠原仙太郎[3)]　原　重雄[4)]　戸田　達史[1)5)]

要旨：症例は 40 歳女性．来院２年前に腎機能障害，来院４ヶ月前から頭痛，両側大脳半球に一部石灰化と造影効果を伴う白質病変を認めた．網膜病変と腎病理で血栓性微小血管症を認めた．Three-prime repair exonuclease-1（*TREX1*）遺伝子のシークエンス解析において既知の１塩基挿入変異を認めたため，*TREX1* 遺伝子変異に伴う retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy と診断した．シロスタゾール内服後，臨床所見の悪化なく経過した．

（臨床神経 2018;58:111-117）
Key words：TREX1，RVCL，大脳石灰化，白質病変

## 前　文

Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy（RVCL）は，three-prime repair exonuclease-1（*TREX1*）遺伝子の変異で生じる常染色体優性遺伝性疾患である．これまで別の病態と考えられていたCRV（cerebroretinal vasculopathy），HERNS（hereditary endotheliopathy retinopathy nephropathy and stroke），HVR（hereditary vascular retinopathy）を統合した概念である[1)]．網膜病変，石灰化を伴う白質病変，腎障害を特徴とし，比較的若年で発症する．病理像では血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy; TMA）を認め，発症から10年程度で死に至る予後不良な疾患である．文献を渉猟した限りで本邦でのRVCLとしての報告例はない．今回我々は，大脳石灰化病変を契機に精査を行い，*TREX1*遺伝子変異を確認したRVCLの症例を経験した．貴重な症例と考え報告する．

## 症　例

症例：40 歳，女性

主訴：下腿浮腫，頭痛

既往歴：尋常性ざ瘡．

家族歴：母 30 歳代に腎臓病，40 歳代に脳梗塞，57 歳で死去．近親婚なし（Fig. 1）．

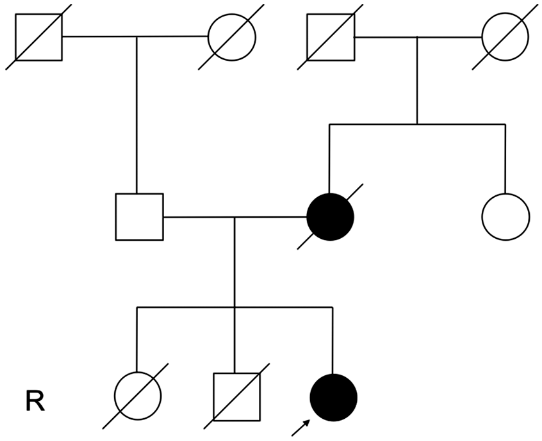


Fig. 1　Pedigree of the family.
Black symbols indicated renal dysfunction and brain lesions in younger age. Arrow indicated this patient with diagnosed to RVCL associated with *TREX1* mutation.

生活歴：出生や発育に問題はなかった．最終学歴：高卒．職業：菓子製造ライン業務．

現病歴：2008 年頃から両下腿の浮腫，蛋白尿を認めた．2013

*Corresponding author: 神戸大学大学院医学研究科神経内科学〔〒 650-0017　兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2〕
1) 神戸大学大学院医学研究科神経内科学
2) 北播磨総合医療センター神経内科
3) 神戸大学大学院医学研究科外科系講座眼科学分野
4) 神戸大学医学部附属病院病理診断科
5) 東京大学大学院医学系研究科神経内科学

（Received September 4, 2017; Accepted December 26, 2017; Published online in J-STAGE on January 31, 2018）
doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001096

年腎機能障害を指摘され，慢性糸球体腎炎として経過観察された．2015 年 6 月右後耳介部から後頭部にかけて頭痛が出現した．頭部 CT で右側脳室前角周囲白質に石灰化を認め，頭部 MRI では同部位にわずかの造影効果を伴う白質病変，右頭頂葉・左側脳室後角周囲にも白質病変を認めた．また，同時期から高血圧を認めカンデサルタン 4 mg が開始された．同年 10 月，頭部 MRI で白質病変の拡大と新規白質病変を認めたため，精査目的に当科入院した．

入院時現症：身長 169 cm，体重 58 kg，血圧 128/64 mmHg．一般身体所見では，下腿に圧痕性浮腫を認めた．矯正視力は右（1.2），左（1.5），右側網膜出血，左側網膜耳側に萎縮を認めた．ハンフリー視野検査（中心 30 度）で両眼ともに網膜病変に対応した暗点を認めた．Raynaud 現象や膠原病を示唆する皮疹は認めなかった．

神経学的所見：意識清明で脳神経では右側鼻唇溝が軽度浅い他，異常は認めなかった．運動系，反射，協調運動，起立歩行に異常は認めず，感覚系では胸骨，尺骨茎状突起，肋骨弓，上前腸骨棘，膝蓋，内果で左右ともに 4 秒程度に振動覚の低下を認めた．改訂長谷川式簡易知能評価スケールは 30 点だった．Frontal Assessment Battery では類似性で 2 点減点し 16/18 点，ウェクスラー成人知能検査（WAIS-III）では全体的な知的水準は IQ = 72 であり，言語性 IQ = 70，動作性 IQ = 79 と共に平均以下の水準であったが，特に言語理解において 69 と低下し，知覚統合は 85，作動記憶は 88，処理速度は 84 と比較的保たれていた．下位検査では数唱は相対的に強く，知識・理解は相対的に弱い結果だった．

入院時検査所見：尿量は 2,076 m*l*/ 日と保たれていた．尿検査では蛋白尿 342 mg/ 日と上昇していた．血算に異常なく，凝固では D-dimer が 2.2 μg/m*l* と軽度上昇，第 VIII 因子は 120％以上（基準値 70％以上），フォン・ヴィレブランド因子（vWF）活性は 171％（基準値 50～150％）と上昇，ADAMTS13 活性は 66％（基準値 70～120％）と軽度低下を認めた．生化学では，Alb 3.9 mg/d*l*，肝機能に異常なく，CK 280 U/*l* と軽度上昇しており，Cre 1.54 mg/d*l*，BUN 28.7 mg/d*l* と腎機能障害を認めたが，電解質は Ca，P を含め異常なかった．副甲状腺ホルモン（intact PTH）は 109 pg/m*l*（基準値 15～65 pg/m*l*）と軽度上昇していた．抗核抗体，抗 DNA 抗体，抗 SS-A/B 抗体，抗カルジオリピン抗体，抗アクアポリン 4 抗体は陰性だった．プロテイン C 活性，プロテイン S 活性，白血球中 α ガラクトシダーゼ活性，乳酸，ピルビン酸，可溶性 IL-2 レセプターはいずれも基準範囲内だった．

脳脊髄液は，細胞数 0/μ*l*，蛋白 36 mg/d*l*，糖 64 mg/d*l*，IgG インデックス 0.54，オリゴクローナルバンド陰性と異常は認めなかった．

胸部レントゲンでは心胸郭比 51％と軽度心拡大があり，経胸壁心エコーで全周性に軽度の左室肥大，左房拡大を認めたが左室収縮能は LVEF（left ventricular ejection fraction）69％と保たれていた．

胸腹部 CT では子宮と冠動脈に軽度の石灰化を認め，頭部 CT では右側脳室前角周囲白質に石灰化病変を認めた（Fig. 2a）．

頭部 MRI では，DWI で両側側脳室前角・後角周囲白質，右頭頂葉白質に高信号域を認め（Fig. 3a, b），一部 ADC map で低信号を呈した（Fig. 3c, d）．FLAIR では右側脳室前角周囲白質の石灰化病変周囲，右頭頂葉白質，両側側脳室後角周囲白質に高信号域を認めた（Fig. 3e, f）．前医（2015 年 6 月）の頭部 MRI では石灰化病変の周囲は ring 状に造影された（Fig. 3g）．SWI では石灰化部位が低信号を呈した（Fig. 3h）．頭部 MRA では特記事項はなかった（Fig. 3i）．脳血流 SPECT（IMP）では，左前頭葉・両側後頭葉の白質病変の近傍に皮質血流低下を認めた（Fig. 4）．

神経伝導検査では，末梢神経障害を示唆する異常は認めなかったが，短潜時体性感覚誘発電位（脛骨神経刺激）では，N21 潜時は 23.6 msec，23.6 msec と軽度の伝導遅延を認めた．P38 潜時は 40.1 msec，40.2 msec であり，中枢伝導時間の延

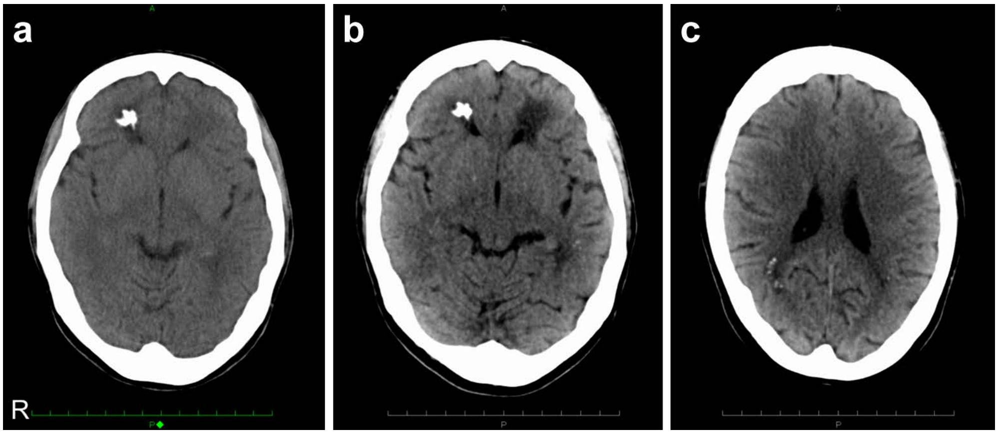


Fig. 2　Brain CT scan of this patient on admission and after treatment.
(a) Nodular calcification localized in the right frontal white matter around anterior horns of ventricle without edema. (b, c) Brain CT scans after treatments (10 months after admission) showed some calcifications located in white matter around posterior horns of ventricle.

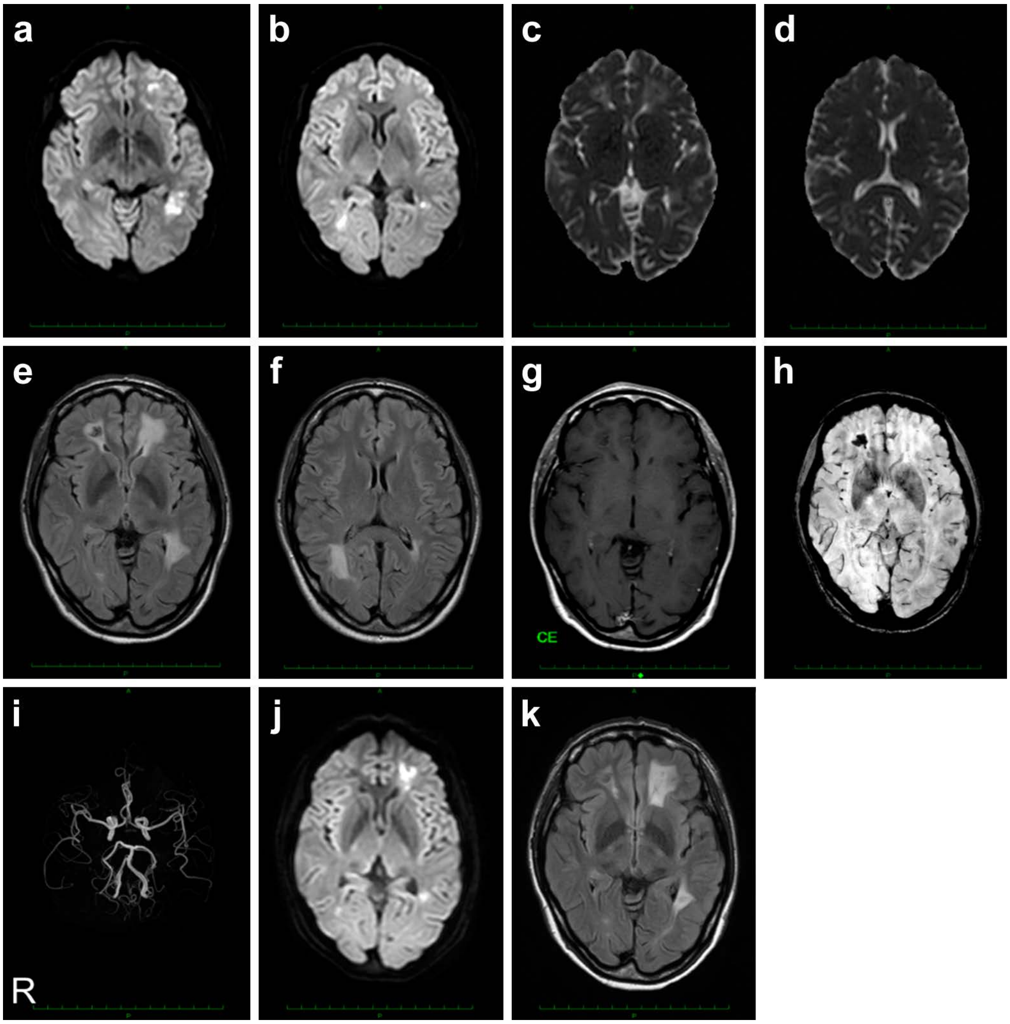


Fig. 3 Brain MRI on admission and after treatment.
(a, b) DWI images (TR 4,500 ms/TE 58 ms) showed multiple hyperintense lesions especially around the posterior horns of ventricle. (c, d) ADC map images showed hypointense lesions partially in DWI hyperintensity. (e, f) FLAIR images (TR 11,000 ms/TE 125 ms) showed multiple hyperintense lesions especially around the both anterior and posterior horns of ventricle without edema. (g) Gadolinium-enhanced $T_1$-weighted image (TR 502 ms/TE 10 ms) showed slightly enhancement around calcificated lesion around the anterior horns of ventricle. (h) SWI image (TR 23 ms/TE 35 ms) didn't show any microbleeds and iron depositions. (i) MR angiography image (TR 25 ms/TE 3 ms) didn't show any irregular vessels, and aneurysms. (j) The lesions on DWI images continued to hyperintense after treatments (10 months after admission) (TR 4,671 ms/TE 67 ms). (k) The sizes of some hyperintense lesions on FLAIR images decreased after treatments (10 months after admission) (TR 11,000 ms/TE 125 ms).

長は認めなかった.

腎生検では，13個の糸球体のうち2個は荒廃糸球体だった. PAS染色ではメサンギウム基質，メサンギウム細胞の増殖は明らかでなかった（Fig. 5a）．細動脈に硝子化を中等度認めた（Fig. 5b）．PAM染色では，半数程度の糸球体で全節性あるいは分節性に係蹄壁が二重化していた（Fig. 5c）. Elastica Masson Trichrome染色では，小葉間動脈及び弓状動脈の内膜線維性肥厚を認めた（Fig. 5d）．蛍光免疫法では，係蹄壁にIgM，C1qの沈着を認めた．電子顕微鏡では，係蹄壁に沿ってメサンギウム嵌入, 新生基底膜を認めた. 内皮下の浮腫状拡大, fenestraの消失も伴っていた．慢性型のTMAと考えた.

*TREX1*遺伝子のシークエンス解析において, c.703_704insG（p.Val235GlyfsX6）の1塩基挿入変異をヘテロ接合で認めた（Fig. 6, Transcript variant TREX1-008 (www.ensembl.org)）．これはRVCLに対する既知の遺伝子変異であり，本症例の原因であると診断した（MIM *606609）.

臨床経過：以上から，*TREX1*遺伝子変異に伴うRVCLと診断した．カンデサルタンに加えて，シロスタゾール，プラバスタチン内服を開始した．退院後10ヶ月経過した時点では，腎機能の悪化や新たな神経学的異常の出現はなく両側側脳室

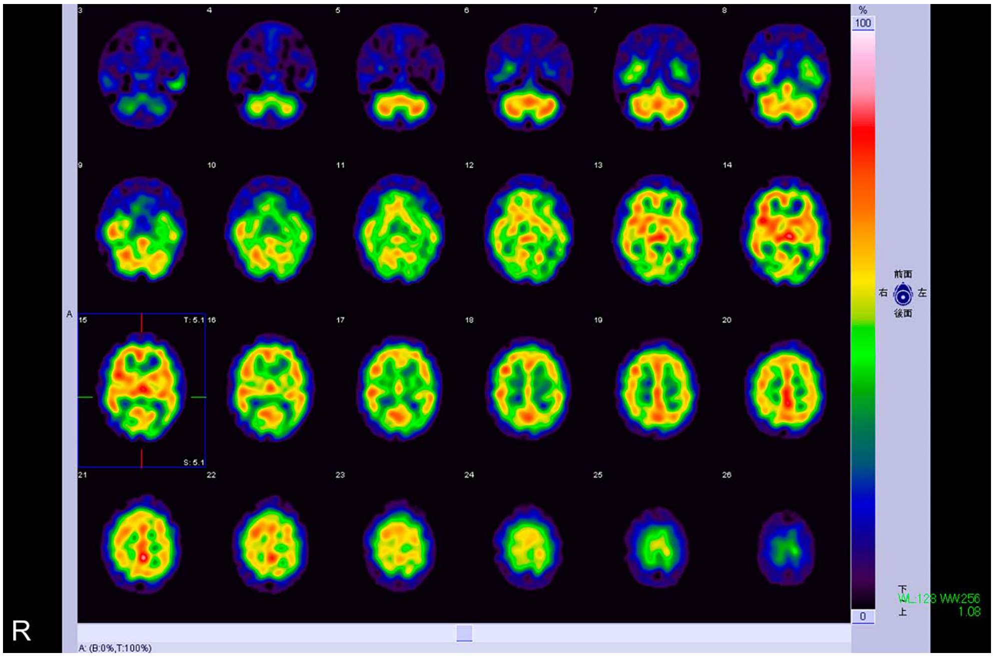


Fig. 4　$^{123}$I-IMP-SPECT.

$^{123}$I-IMP-SPECT revealed hypoperfusion in the left frontal regions, the bilateral temporo-parietal regions.

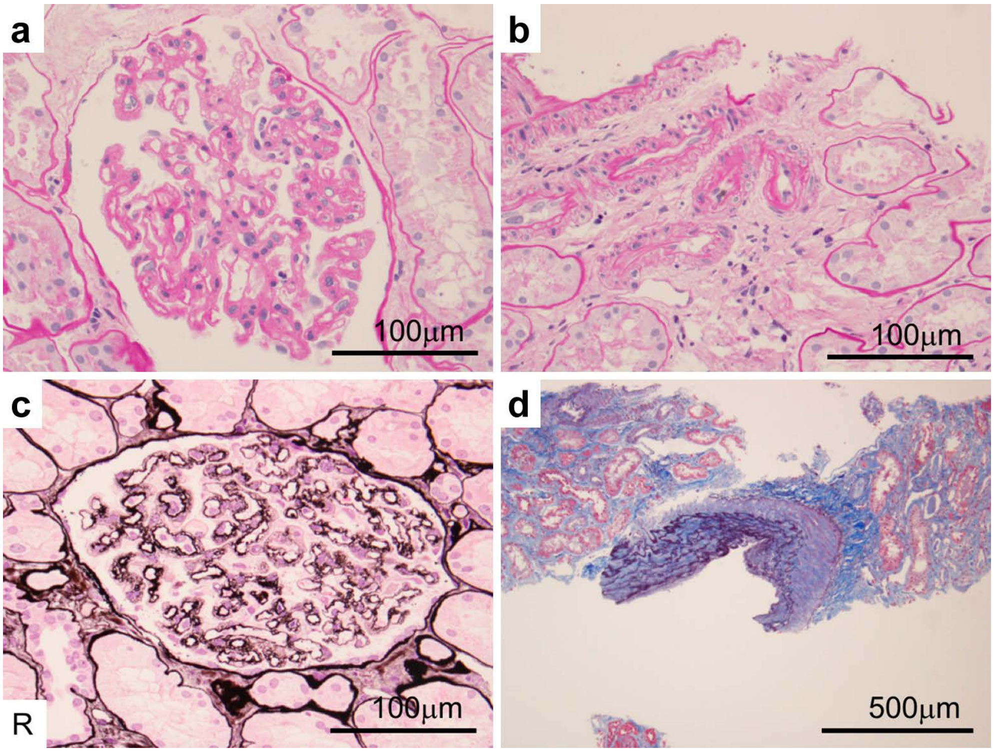


Fig. 5　Histopathologic findings in the kidney.

(a) There were no intraglomerular mesangial substrate and mesangium proliferation (PAS stain) (Bars = 100 μm). (b) Arteriole had a moderate hyaline deposits (PAS stain) (Bars = 100 μm). (c) Capillary wall duplicated globally or segmentally in glomeruli (PAM stain) (Bars = 100 μm). (d) Interlobular arteries and arcuate arteries showed moderate to severe intimal thickening (Elastica Masson's trichrome stain) (Bars = 500 μm).

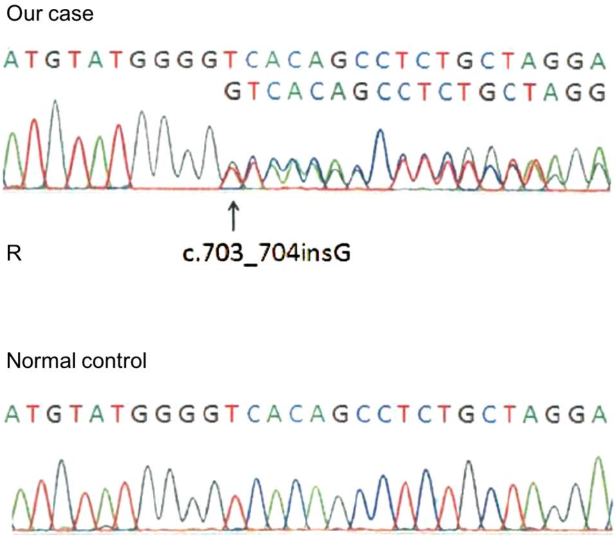


Fig. 6　*TREX1* gene analysis.
Sequence chromatogram indicated heterozygous mutation of the c.703_704insG (p.Val235GlyfsX6) of *TREX1* gene.

前角・後角周囲白質病変は DWI で高信号を呈していたが（Fig. 3j），FLAIR で一部縮小し（Fig. 3k），新たな石灰化病変の出現を認めた（Fig. 2b, c）．眼症状は認めず，フルオレセイン蛍光眼底造影検査にて散在する無灌流領域と毛細血管および異常網膜血管からの色素漏出を認めた（Fig. 7）．

## 考　察

RVCL はこれまで別の病態と考えられていた CRV，HERNS，HVR が，*TREX1* 遺伝子の C 末端のフレームシフト変異で生じる常染色体優性遺伝性疾患であると判明し，統合された概念である[1]．RVCL-S（retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systematic manifestations）と提唱する意見もある[2]．比較的若年で，網膜症，石灰化を伴う白質脳症，腎障害などの多臓器病変をきたす予後不良の疾患である．病理像では TMA を認める．*TREX1* 遺伝子変異は，これまでに RVCL の他，Aicardi-Goutieres 症候群（AGS），家族性凍瘡状エリテマトーデス，全身性エリテマトーデス，Cree encephalitis の原因遺伝子または疾患感受性遺伝子として報告がある[3)4]．RVCL はこれまでに世界でも少数の報告のみであり，本邦でも家族性凍瘡状エリテマトーデスに脳血管障害を合併した報告がある[5]が，渉猟した限り本邦での *TREX1* 遺伝子変異に伴う RVCL の報告例はない．

TREX1 蛋白質は主要な 3'-5' DNA エキソヌクレアーゼであり，DNA 修復機構において逆転写の結果生じた異常な DNA を分解する．N 末端に酵素活性をもち，C 末端に小胞体とアンカリングをするドメインを持つ．TREX1 蛋白質は，通常小胞体に局在しているが，DNA 障害が生じた時に核内移動し DNA 修復に寄与する[6)7]．また，C 末端は，oligosaccharyltransferase（OST）と相互作用し自然免疫を調整する[8]．

*TREX1* 遺伝子変異による RVCL 発症メカニズムは不明である．AGS や家族性凍瘡状エリテマトーデスでは，酵素部位に変異があり酵素活性が大幅に消失している[9]．対して，C 末端のフレームシフト変異では，酵素活性は保たれている[1]．しかし，C 末端の欠失により，細胞内局在が変化し核内移動が妨げられる事で，DNA 修復が障害される可能性がある[10]．また，OST の機能不全により血管新生を抑制する CXCL10 が増加し，血管内皮障害を引き起こすと考えられている[8)11]．

次に RVCL の臨床像を記す．比較的若年（42.9 ± 8.3，平均 ± 標準偏差）に眼症状で発症し，53.1 ± 9.6 歳で死亡する[2]．

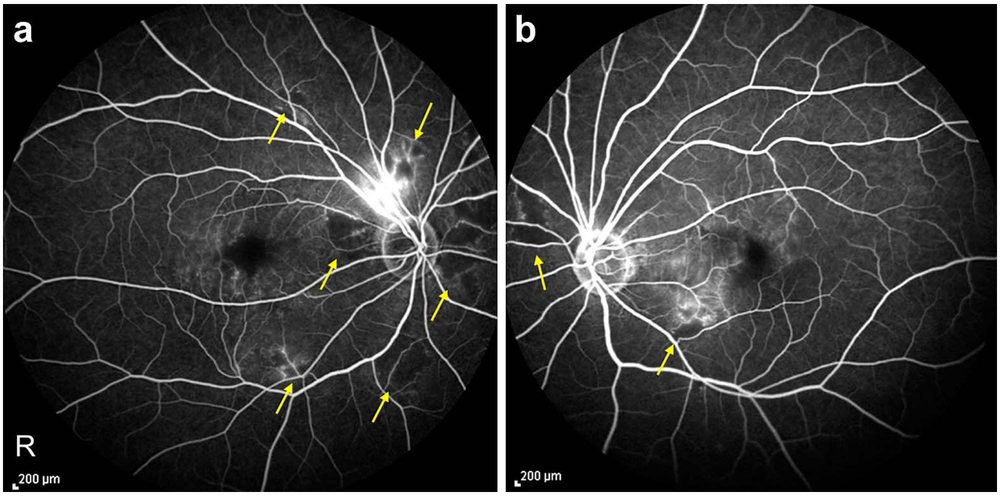


Fig. 7　Fundus fluorescein angiography.
Fluorescein angiography showed multiple non-perfusion areas (arrows) and dye leakage (fuzzy hyper fluorescence) from abnormal vessels in both eyes. (a) fluorescein angiogram of the right eye (6 min after dye injection). (b) fluorescein angiogram of the left eye (10 min after dye injection).

眼病変としては網膜病変が最も多い(84%)．初期には血管拡張，微小動脈瘤などを認め，晩期には網膜毛細血管閉塞，視神経乳頭の新生血管などを認める．本症例では，フルオレセイン蛍光眼底造影検査における無血管領域として網膜毛細血管閉塞が確認された．無血管領域の周囲に異常網膜血管を認め，慢性的な経過を辿った網膜症と考えた．神経症候として，巣症状（56%），片頭痛（53%），認知機能低下（47%）などを認める．診断時に神経学的局所徴候を有する症例は26%で，本症例でも頭痛は認めたが，明らかな神経学的局所徴候は認めなかった．本疾患の認知機能低下には精神緩慢，無感情，記憶障害などを伴う症例が多いが[2]，本症例では認めなかった．知識・理解の低下を本症例では認めていたが，皮質下性認知症で一般的に障害される処理速度の低下ではなく，むしろ回答への諦めが早かったことなどは皮質性を示唆する所見と考えた．全体的な知的水準の低下に加えて，言語理解という特定の領域で低下を認めた点からは後天的に障害をうけた可能性も考えられた．その他，本疾患では肝障害(70%)，貧血（74%），腎障害（49%），高血圧（58%），Raynaud現象(42%)，消化管出血（22%）などを認める．

頭部画像所見では，大小様々な白質病変を認める（92%）．ほぼ全ての症例でテント上の皮質下白質に病変がある．辺縁に造影効果があり浮腫性変化を伴う腫瘍様病変が特徴である(71%)．

特徴的な所見である石灰化は本疾患の52%で認め，点状から結節状までサイズは様々であり，白質に生じる．本症例も白質病変の内部に石灰化を生じていた．鑑別診断としてカルシウム・リン代謝異常（特に副甲状腺機能低下症）やミトコンドリア病，その他，COL4A1-related disordersや家族性特発性基底核石灰化症，AGSでも脳内石灰化をきたしうるが，いずれの疾患も基底核石灰化が特徴的である[12][13]．また，adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroidsでは小さく対称性な石灰化が脳梁周囲に生じることがあるが，本疾患のパターンとは異なる．稀ではあるが，脳梗塞後に変性部位や壊死部位に石灰化をきたした報告があるが石灰化の機序は定まっていない[14]．

脳病理では，灰白質は保たれ白質において血管障害が生じる．小から中等度の血管壁が肥厚，硝子化，内腔が狭小化し，微小血栓や局所的な微小石灰化を認める[15]．腎病理でも血管内腔の狭小化がありTMAを呈する．本症例の腎生検は既報告と同一の病理像を呈していた[16]．

また本症例では，既報告と同様に，D-dimer，第VIII因子，vWF活性が増加していた[16]．ADAMTS13活性は軽度低下していたが有意ではなく，血栓性血小板減少性紫斑病は否定的だった．これら血液検査所見と病理像からRVCLにおいて微小血管内皮障害が病態に関与している可能性が示唆された．

RVCLに対する有効な治療法は確立していない．抗血小板薬であるアスピリンが効果を認めたとの報告もある[17]．本症例では血管内皮保護作用を期待して[18]シロスタゾールを開始した．無治療でも18ヶ月を超えて頭蓋内病変が増悪なく経過した報告もあり[19]，今後も経過を追う必要があるが，本症例では，頭蓋内病変の増悪は10ヶ月に渡って認めていない．一方，低用量のステロイド療法，シクロフォスファミド，アザチオプリン，メトトレキサートなどの免疫抑制療法，免疫グロブリン静注療法がこれまで試みられているが有効という報告はない[19]．インターフェロンシグナル経路の下流を抑制するtofacitinibやhydroxychloroquineの使用例があるが合併症のため中断されている[20]．AclacinomycinがCXCL10のmRNA総量を減少させることから[8]，現在aclarubicinのRVCL患者における第一相治験が進行中である[21]．

網膜病変，石灰化を伴う白質病変，腎障害などの多臓器障害を若年で認めた場合には，*TREX1*遺伝子変異に伴うRVCLも考慮する必要がある．

**謝辞**：本症例の治療方針決定に尽力して頂いた神戸大学大学院医学研究科神経内科学 関口兼司先生，古和久朋先生，苅田典生先生，同腎臓内科学 渡邊周平先生，藤井秀毅先生に深謝いたします．また，本症例の遺伝子検査を施行して頂いた神戸大学大学院医学研究科分子脳科学 安藤祐子先生，小林千浩先生に深謝いたします．

※本論文に関連し，開示すべきCOI状態にある企業，組織，団体はいずれも有りません．

## 文　献

1）Richards A, van den Maagdenberg AM, Jen JC, et al. C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. Nat Genet 2007;39:1068-1070.
2）Stam AH, Kothari PH, Shaikh A, et al. Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy and systemic manifestations. Brain 2016;139:2909-2922.
3）Crow YJ, Black DN, Ali M, et al. Cree encephalitis is allelic with Aicardi-Goutiéres syndrome: implications for the pathogenesis of disorders of interferon alpha metabolism. J Med Genet 2003;40:183-187.
4）Rice GI, Rodero MP, Crow YJ. Human disease phenotypes associated with mutations in TREX1. J Clin Immunol 2015;35:235-243.
5）Yamashiro K, Tanaka R, Li Y, et al. A TREX1 mutation causing cerebral vasculopathy in a patient with familial chilblain lupus. J Neurol 2013;260:2653-2655.
6）Miyazaki T, Kim YS, Yoon J, et al. The 3'-5' DNA exonuclease TREX1 directly interacts with poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) during the DNA damage response. J Biol Chem 2014;289:32548-32558.
7）Chowdhury D, Beresford PJ, Zhu P, et al. The exonuclease TREX1 is in the SET complex and acts in concert with NM23-H1 to degrade DNA during granzyme A-mediated cell death. Mol Cell 2006;23:133-142.
8）Hasan M, Fermaintt CS, Gao N, et al. Cytosolic nuclease TREX1 regulates oligosaccharyltransferase activity independent of nuclease activity to suppress immune activation. Immunity 2015;43:463-474.
9）Lehtinen DA, Harvey S, Mulcahy MJ, et al. The TREX1 double-stranded DNA degradation activity is defective in dominant

mutations associated with autoimmune disease. J Biol Chem 2008;283:31649-31656.
10）Chowdhury D, Beresford PJ, Zhu P, et al. The exonuclease TREX1 is in the SET complex and acts in concert with NM23-H1 to degrade DNA during granzyme A-mediated cell death. Mol Cell 2006;23:133-142.
11）Taylor KL, Leaman DW, Grane R, et al. Identification of interferon-beta-stimulated genes that inhibit angiogenesis in vitro. J Interferon Cytokine Res 2008;28:733-740.
12）Paul GI, Brent C, Janice H, et al. Diseases of movement and system degenerations. In: Seth L, David L, David WE, editors. Greenfield's neuropathology. 8th ed. London: Arnold; 2008. p. 974-975.
13）Ayrignac X, Nicolas G, Carra-Dallière C, et al. Brain calcifications in adult-onset genetic leukoencephalopathies: A review. JAMA Neurol 2017;74:1000-1008.
14）Parisi J, Place C, Nag S. Calcification in a recent cerebral infarct—radiologic and pathologic correlation. Can J Neurol Sci 1988;15:152-155.
15）Craggs LJ, Yamamoto Y, Deramecourt V, et al. Microvascular pathology and morphometrics of sporadic and hereditary small vessel diseases of the brain. Brain Pathol 2014;24:495-509.
16）Winkler DT, Lyrer P, Probst A, et al. Hereditary systemic angiopathy (HSA) with cerebral calcifications, retinopathy, progressive nephropathy, and hepatopathy. J Neurol 2008;255:77-88.
17）Weil S, Reifenberger G, Dudel C, et al. Cerebroretinal vasculopathy mimicking a brain tumor: a case of a rare hereditary syndrome. Neurology 1999;53:629-631.
18）Oyama N, Yagita Y, Kawamura M, et al. Cilostazol, not aspirin, reduces ischemic brain injury via endothelial protection in spontaneously hypertensive rats. Stroke 2011;42:2571-2577.
19）Mateen FJ, Krecke K, Younge BR, et al. Evolution of a tumor-like lesion in cerebroretinal vasculopathy and TREX1 mutation. Neurology 2010;75:1211-1213.
20）Vodopivec I, Oakley DH, Perugino CA, et al. A 44-year-old man with eye, kidney, and brain dysfunction. Ann Neurol 2016;79:507-519.
21）ClinicalTrials.gov. [Internet]. U.S: U.S. National Institutes of Health; 2017 Mar 31. [cited 2017 Apr 1]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02723448. English.

**Abstract**

## Retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy carrying *TREX1* mutation diagnosed by the intracranial calcification: a case report

Ryouhei Komaki, M.D.[1)2)], Takehiro Ueda, M.D., Ph.D.[1)], Yukio Tsuji, M.D.[1)], Toko Miyawaki, M.D.[1)], Sentaro Kusuhara, M.D., Ph.D.[3)], Shigeo Hara, M.D., Ph.D.[4)] and Tatsushi Toda, M.D., Ph.D.[1)5)]

[1)]Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine
[2)]Department of Neurology, Kita-Harima Medical Center
[3)]Department of Surgery, Division of Ophthalmology, Kobe University Graduate School of Medicine
[4)]Department of Diagnostic Pathology, Kobe University Hospital
[5)]Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

A 40-year-old woman with renal dysfunction for 2 years was admitted to our hospital suffering from a headache. Family history revealed that her mother had a headache, renal dysfunction, and brain infarction in younger age. She had a retinal hemorrhage, a retinal atrophy, pitting edema in her lower extremities. Her neurological findings were unremarkable. Brain imaging showed multiple white matter lesions accompanied with calcifications and slightly enhancement. Kidney biopsy showed the thrombotic microangiopathy, Gene analysis demonstrated a causative mutation in three-prime repair exonuclease-1 (*TREX1*) gene, c.703_704insG (p.Val235GlyfsX6), thereby we diagnosed her as retinal vasculopathy with cerebral leukoencephalopathy (RVCL). RVCL is an autosomal dominant condition caused by C-terminal frame-shift mutation in *TREX1*. TREX1 protein is a major 3' to 5' DNA exonuclease, which are important in DNA repair. While *TREX1* mutations identified in Aicardi-Goutieres syndrome patients lead to a reduction of enzyme activity, it is suggested that mutations in RVCL alter an intracellular location of TREX1 protein. There are no treatments based evidences in RVCL. We administered cilostazol to protect endothelial function, and her brain lesions and renal function have not become worse for 10 months after. It is necessary to consider RVCL associated with *TREX1* mutation if a patient has retinal lesions, white matter lesions accompanied with calcifications, and multiple organ dysfunction.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:111-117)

**Key words:** TREX1, RVCL, cerebral calcification, leukoencephalopathy