

## CADASIL の病態と治療

内野 誠

(臨床神経 2011;51:945-948)

Key words : CADASIL, 白質脳症, 片頭痛, Notch3, GOM

CADASIL とは Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leukoencephalopathy の略称であり、皮質下梗塞と白質脳症をともなう常染色体優性遺伝性脳動脈症と訳される。Notch3 遺伝子が病因遺伝子であることが明らかにされ、遺伝子座は 19p13.1~13.2 に局在する<sup>1)</sup>。Notch3 はヒトで 4 種類知られている Notch 型受容体の 1 つで、全身の血管平滑筋の形質膜に局在し、細胞外ドメインでリガンドと結合して情報伝達に関与すると考えられるが詳しい機能はわかっていない。欧米を中心に 400 家系以上の報告がある。近年我が国でもその報告が増しており、脳小血管病の病態解明や治療法開発につながる疾患として注目されている。

## I. 診断, 治療

## a) 診断

現在 CADASIL の診断は臨床的に、1)10~30 歳代で前兆をともなうあるいはともなわない片頭痛発作がみられる。2) 高血圧、糖尿病、高脂血症などの脳卒中のリスクファクターをもたずに 40~50 歳代と比較的若年で TIA やラクナ型脳梗塞発作をくりかえす。3)60 歳を過ぎる頃にはしだいに進行して仮性球麻痺や認知症症状を呈する。4) 家族に類似症状(常染色体性優性遺伝)をみる。以上のようなばあいに CADASIL をうたがって診断を確定するための検査を進めることになる。一般に脳卒中のリスクファクターなしに、比較的若年で TIA やラクナ梗塞をくりかえすことが CADASIL をうたがう一つの有力な手掛かりになる。ただ本邦の症例数の増加にともない、高血圧、脂質異常などのリスクファクターを有する例もあり、50 歳以降に発症する例も少なくないこと、また特徴的な MRI 画像所見などを重視して厚労省遺伝性脳小血管病の病態機序の解明と治療法の開発班より欧米の診断基準より感度、特異度の高い本邦の CADASIL 診断基準案が提唱されている (Table 1)。

検査上では、1)MRI 上、FLAIR 画像や T<sub>2</sub>強調画像で両側側頭極、外包、内側前頭極の高信号域は本症に特徴的で、とくに側頭極の病変は特異性が高いとされる<sup>2)</sup>。2) 電顕で患者の脳・骨格筋・皮膚の細小動脈の平滑筋の基底膜層がその周辺に GOM をみとめる。光顕レベルでは Notch3 に対する免疫染

色で 1 $\mu$ m 以下の顆粒状物質として染色される。3)DNA 解析にて Notch3 遺伝子変異を証明する。

当科では、臨床像と家族歴がある症例で、頭部 MRI で両側の大脳側頭極、外包の高信号域病変をみとめる症例では、まず Notch3 変異の hot spot の exon3, 4 について遺伝子解析をおこない、変異をみとめないばあいは皮膚/筋生検にて、凍結切片による Notch3 細胞外ドメインに対する抗体をもちいた免疫染色ならびにヘマトキシリン-PAS 染色により GOM の沈着の検索をおこない、GOM が確認できれば CADASIL と診断している<sup>3)</sup>。さらに exon3, 4 以外の全 exon を検索し変異部位を確認している (Fig. 1)。

## b) 治療

治療は欧米では抗血小板療法が一般的におこなわれており、一部抗凝固療法がおこなわれている。ただ、脳血管中膜平滑筋周囲に GOM が蓄積し、amyloid angiopathy と同様、脳梗塞のみならず、脳出血もきたしうる。自験例では抗血小板薬や抗凝固薬を使用中に、罹病期間が 2~3 年と短くても脳出血をきたしており、抗血小板薬、抗凝固薬の投与は慎重を要する<sup>4)~6)</sup>。このほか治療に関して、lomerizine hydrochloride で脳血流や高次脳機能の改善がえられたとの報告<sup>7)</sup>、donepezil hydrochloride による若干の認知機能の改善についての報告がなされている<sup>8)</sup>。ただ病態の進行を抑止するためには GOM の産生・蓄積を防止する治療法の開発が求められ、変異 Notch3 の産生を抑制する RNA 干渉などの有効性の検討が必要と思われる。

## II. 本邦の CADASIL 例の特徴

1997~2010 年に Notch3 変異ないし GOM が確認された本邦の 62 家系 83 例の CADASIL 例の臨床像について検討した<sup>9)</sup>。発症年齢は 15 歳から 71 歳にまたがり (平均発症年齢 43.6 $\pm$ 11.7 歳)、血圧は 65 例は正常、6 例で高血圧があった。初発症状としては TIA/脳虚血発作が 30 例 (45.5%) でもっとも多く、ついで浮動性めまいや回転性めまいが 8 例 (12.1%)、片頭痛が 5 例 (7.6%)、うつが 3 例 (4.5%) となっており、てんかん発作が初発症状となっている例もある。経過中に、片頭痛は 45.9% にみられ、TIA/脳虚血発作は 80.6%、認知症は

Table 1 CADASIL 診断基準案.

遺伝性脳小血管病の病態機序の解明と治療法の開発班

1. 55 歳以下の発症 (大脳白質病変もしくは 2 の臨床症候)
  2. 下記のうち、二つ以上の臨床症候
    - a. 皮質下性認知症, 錐体路障害, 偽性球麻痺の 1 つ以上.
    - b. 神経症候をともなう脳卒中様発作. c. うつ症状. d. 片頭痛.
  3. 常染色体優性遺伝形式
  4. MRI/CT で、側頭極をふくむ大脳白質病変
  5. 白質ジストロフィーを除外できる (ALD, MLD)
- Definite
- 3, 4 を満たし (側頭極病変の有無は問わない), *Notch3* 遺伝子の変異, または皮膚などの組織で電子顕微鏡で GOM をみとめる.
- 注 : 1) *Notch3* 遺伝子の変異は EGF 様リピートの Cysteine のアミノ酸置換をともなう変異. その他の変異に関しては, 原因とするためには, 家系内での解析をふまえて判断する.
- 2) 凍結切片をもちいた, 抗 *Notch3* 抗体による免疫染色法では, 血管壁内に陽性の凝集体をみとめる. 本方法は, 熟練した施設では有用な方法であり, 今後 GOM に代わる可能性もある.
- Probable
- 上記の 5 項目をすべて満たすが, *Notch3* 遺伝子の変異の解析, または電顕で, GOM の検索がおこなわれていない.
- Possible
- 4 を満たし (側頭極病変の有無は問わない), 1 もしくは 2 の臨床症候の最低 1 つを満たし, 3 が否定できないもの (両親の病歴が不明など)

\*注意事項 : 発症年齢は 55 歳を越えることもある. 認知症は皮質性がめだつこともある.

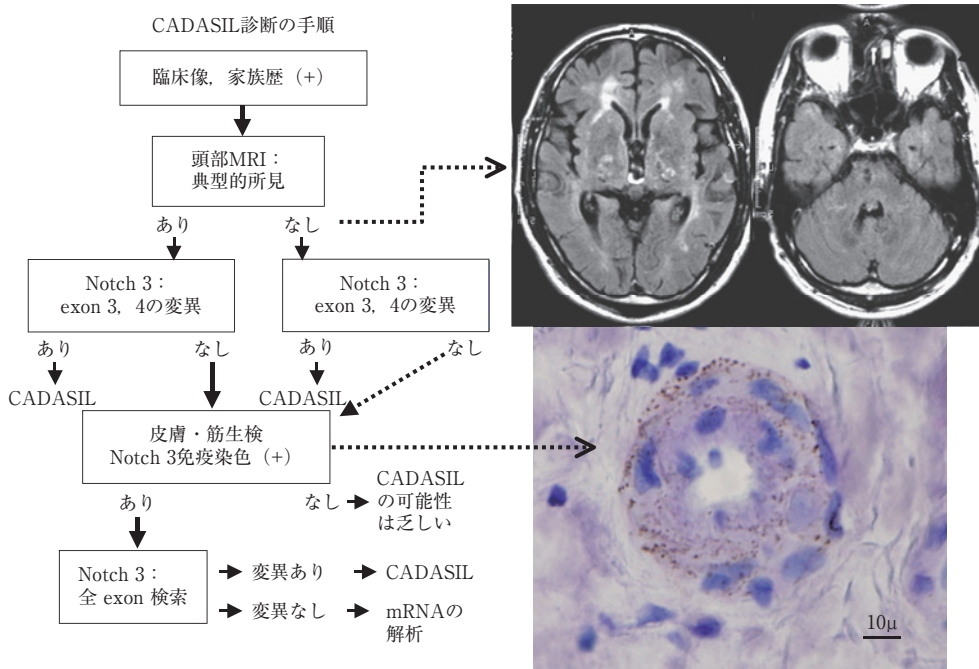


Fig. 1 CADASIL の診断手順と実例提示.

リスクファクターなく, 脳梗塞を反復し, 家族歴もある症例で, MRI 検査にて側頭極や外包の高信号域病変がみられない症例に対して, まずホットスポットの Exon 3, 4 の変異の有無を検査し, 異常がみられない場合は CADASIL の可能性は少ないと判断している. ただ皮膚生検組織が入手できれば, 凍結切片で *Notch3* の免疫染色をおこない, 提示した症例のように GOM の沈着が確認できれば, CADASIL と診断でき, さらに Exon 3, 4 以外の Exon についても順次変異の有無を検索することにより, 変異がみつかる (提示した例では Exon 8 の R449C 変異が確認された).

41.8% で, うつ症状などの情動異常は 29.7% にみられている. 62 家系中 52 家系で *Notch3* 変異がみつかっており, 10 家系では GOM が確認されている.

### III. 発症機序

CADASIL において、もっとも特徴的な病理変化は脳の細小動脈を始めとする全身の血管平滑筋基底膜部の GOM の沈着であり、Notch3 の変異がシグナル伝達そのものには障害をきたしていない可能性が高いこと、GOM が Notch3 の細胞外ドメインの凝集塊そのものであるとするという最近の知見を重視すれば、GOM の沈着自身が血管平滑筋の変性崩壊に大きくかかわっている可能性がある。病理学的にみられる脳表の髄膜動脈は平滑筋層がほとんど完全に変性崩壊し、これから分枝する皮質下動脈、皮質動脈、髄質動脈に血栓形成、内弾性板の断裂、微小出血を生じ、皮質直下から病変が顕著である。Notch3 の正確な代謝についても少しずつ全容が明らかにされつつある<sup>10)</sup>が、CADASIL においては、リガンドと結合した Notch3 の細胞外ドメインはアミノ酸変異により 3 次元構造に変化を生じるためリガンド側の細胞の endocytosis に障害をきたし、細胞外に蓄積して GOM となり、平滑筋細胞の物質代謝が阻害されて変性崩壊に繋がると推定される。

### おわりに

まだ症例数が少なかった 2003 年頃までの集計では、本邦の CADASIL は片頭痛の有症率は少なく、診断時には認知症症状を呈する例が多かった。その後の 7 年間に全国的に CADASIL の報告例数が増えて、2010 年の時点で片頭痛の有症率は 46% 程度になり、欧米なみの成績となってきている。また、本症に対する認識の深まりとともに偶発的に MRI 検査で発症前に発見される例も増える傾向にある。CADASIL の発症機序については Notch3 が全身の血管平滑筋細胞に局在し、CADASIL では細胞外ドメインがクリアランスを受けず平滑筋細胞膜周辺に GOM として蓄積していることが重要と思われる。変異型 Notch3 の代謝については CADASIL の病態

が明らかになる過程で、病状の進行抑制につながる治療法の開発に展望が開けることが期待される。

### 文 献

- 1) Joutel A, et al. *Notch3* mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996;383:707-710.
- 2) O'Sullivan M, et al. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology* 2001;56:628-634.
- 3) Ueda A, et al. Detection of granular osmiophilic material of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy by light microscopy in frozen sections. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009;35:618-622.
- 4) Choi JC, et al. Intracerebral hemorrhages in CADASIL. *Neurology* 2006;67:2042-2044.
- 5) Lesnik Oberstein SAJ, et al. Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology* 2001;57:1066-1070.
- 6) Viswanathan A, et al. Blood pressure and haemoglobin A1c are associated with microhaemorrhage in CADASIL: a two-centre cohort study. *Brain* 2006;129:2375-2383.
- 7) Mizuno T, et al. Cognitive impairment and cerebral hypoperfusion in a CADASIL patient improved during administration of lomerizine. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:113-116.
- 8) Dichgans M, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomized double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol* 2008;7:310-318.
- 9) 内野 誠. CADASIL. *Brain Nerve* 2008;60:1224-1234.
- 10) Roca C, et al. Regulation of vascular morphogenesis by notch signaling. *Genes & Dev* 2007;21:2511-2524.

**Abstract****The pathomechanism and treatment of CADASIL**

Makoto Uchino

Department of Neurology, Faculty of Life Science, Kumamoto University

Present Address: Department of Neurology, Japan Hospital

CADASIL has been reported notably in Europe, has recently been found to occur in Japan and, with the increase in the number of reported cases, has been attracting attention. Currently, the diagnosis of CADASIL is established clinically if the patient: (1) develops the condition at a relatively young age (40-50 years), (2) is not at risk for stroke, (3) has repeated attacks of lacunar infarction with gradual progression to pseudobulbar paralysis and dementia, and (4) has other family members with similar symptoms. The diagnosis is also established by imaging and laboratory studies if: (1) MRI reveals leukoaraiosis and multiple small infarcts in the deep white matter, basal ganglia, thalamus, and pons, with hyperintensities of the temporal pole and external capsule bilaterally; (2) electron microscopy demonstrates granular osmiophilic material (GOM) around vascular smooth muscles in the brain, skeletal muscle, and skin; and (3) DNA analysis shows notch3 mutations.

The mechanism of development of CADASIL due to notch3 mutations is still unknown. However, a recent study revealed that Notch3 ectodomain is a major component of GOM. On binding to the ligand, Notch3 normally undergoes proteolytic cleavage, with the resulting clearance of the extracellular domain. However, in CADASIL, it accumulates as GOM and potentially inhibits normal metabolism in smooth muscle cells. It is necessary to suppress the production of GOM for fundamental therapy of CADASIL.

(Clin Neurol 2011;51:945-948)

**Key words:** CADASIL, leukoencephalopathy, migraine, Notch3, GOM

---