

## CADASIL の診断, 病態, 治療の進歩 —本邦における CADASIL 診断基準の作成—

水野 敏樹\*

要旨 : CADASIL に関する病態生理, 発症機構に関する知見は臨床研究, 画像診断, 病理学的解析, 細胞実験, 遺伝子改変動物によりこの 10 年間進歩してきた。われわれはこの 10 年間で遺伝子診断により 33 家系 37 例の CADASIL を確定診断し, 本邦例では片頭痛以外の臨床症状の発症年齢は 60 歳以上の高齢発症例が多いこと, 高血圧, 糖尿病, 脂質代謝異常, 喫煙のいずれかの危険因子を有する率が高いこと, 明らかな家族歴が確認できないことをみいだした。このため Davous により提唱された CADASIL の診断基準をもちいると感度が低く, 本邦の実態に即して診断を見逃さないため新しい診断基準を作成し, その妥当性を確認した。

(臨床神経 2012;52:303-313)

Key words : CADASIL, NOTCH3, 診断基準, 病態生理, 治療

### 1. はじめに

遺伝性脳小血管病には常染色体優性遺伝形式, 劣性遺伝形式, 伴性劣性遺伝形式があるが, CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) は優性遺伝形式の代表的疾患である。この疾患は脳小血管病から大脳白質病変, ラクナ梗塞を生じる機序, 脳小血管病から血管性認知症を生じる機序を考える上でモデルとなる重要な疾患である。CADASIL が提唱され<sup>1)</sup>, その原因遺伝子として NOTCH3 が同定されてからすでに 10 年以上が経過した<sup>2)</sup>, この間片頭痛発作が先行して中年期からラクナ梗塞をくりかえし, うつ症状, 脳血管性認知症にいたる特徴的な臨床像が認識されるようになり, 本邦でもすでに 100 例前後の報告がなされている。われわれはこの 10 年間で遺伝子診断により 33 家系 37 例の CADASIL を確定診断し, 本邦での特徴として次の 3 点をみいだした。第一に片頭痛以外の臨床症状の発症年齢幅は広く, 60 歳以上の高齢発症例が 8 例 (22%) を占めること。第二に高血圧, 糖尿病, 脂質代謝異常, 喫煙のいずれかの危険因子を有する率が 24 例 (65%) と高いこと, 第三に 8 例 (22%) では明らかな家族歴が確認できないことである。Davous により提唱された CADASIL の診断基準をもちいると, その感度は低く, 高齢発症, 高血圧の危険因子, 家族歴がないため除外される症例が 24% あった。このため本邦の実態に即して診断を見逃さないため, 厚生労働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で新しい CADASIL の診断基準 (厚労基準) を作成した。本稿で

はこの 10 年間で明らかにされた発症機序などに関する進展, CADASIL の本邦自験例での特徴, 新しく提唱する診断基準とその妥当性, 治療の問題点について述べる。

### 2. 臨床像

#### ①自然歴

自然歴については初期には文献例からの解析で平均脳卒中発作発症が 41.2 歳, 死亡が平均 54.8 歳と, CADASIL での脳卒中が若年で発症し急速に進行することが強調された<sup>3)</sup>。しかしその後イギリスの 124 家系 200 症例の検討では 51% が脳梗塞を発症し, その発症年齢は 46.0 歳, 認知症は 17% で発症し, 発症年齢は 54.6 歳と報告されている<sup>4)</sup>。さらにドイツからの 215 家系 411 症例の大規模な調査では脳梗塞の平均発症年齢は男性 50.7 歳, 女性 52.5 歳, 寝たきりとなるのが男性 62.1 歳, 女性 66.5 歳, 死亡が男性 64.6 歳, 女性 70.7 歳と報告され, 脳梗塞発症は 50 歳前後とこれまでの報告より遅く, 脳梗塞発症後 15 年から 20 年にわたり身体症状, 認知機能障害が進行して死亡することが明らかにされた<sup>5)</sup>。またイギリス症例の横断的検討で脳梗塞発症がその後の ADL 低下と認知症発症のリスクであること<sup>4)</sup>, 2 年間の縦断的検討でも年齢と新規の脳梗塞発症が予後予測因子として挙げられ<sup>6)</sup>, 脳梗塞発症がその後の予後に影響している。ドイツ症例では脳梗塞発症, 寝たきり, 死亡の各段階で有意な男女差が指摘され, 約 2 年から 6 年の差をみとめている<sup>5)</sup>。男女差はドイツとフランス症例を併せた大規模な検討がされ, 脳梗塞平均発症年齢は男性 48.2 歳, 女性 49.2 歳と有意差をみとめていないが, 発症率は男性

\*Corresponding author: 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学 [〒602-8566 京都市上京区河原町広小路上る梶井町 465]  
京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学  
(受付日: 2011 年 12 月 26 日)

が74.5%と女性57.6%より有意に高く、女性ホルモンの保護的役割が推定されている<sup>7)</sup>。

## ②大脳白質病変, 微小出血, ラクナ梗塞と脳血管性認知症

脳血管性認知症の成因としてはラクナ梗塞が単発性でも多発性でも重視されてきたが, MRIなどの画像検査で白質病変のみをみとめる症例でも潜在的な認知機能障害が報告されてからは, 白質病変がその成因として注目されている<sup>8)</sup>。さらにT<sub>2</sub>\*により描出される微小出血も潜在的な認知機能障害と関連することが指摘されている<sup>9)</sup>。これらの病変はいずれも病理学的には脳小血管病変を基盤としているが, 認知機能障害に対する役割や時間的経過を追うことは弧発性のばあい長時間かつ多数の症例の解析が必要である。CADASILではこれらの病理所見, 画像所見を有していることから<sup>10)</sup>、CADASILの研究を通じて脳小血管病から白質病変, 微小出血, ラクナ梗塞を生じ, 脳血管性認知症へ進展する機序が推定されている。

CADASILでは疾患の進展と共に白質病変の広がりが拡大するため, まず白質病変と認知機能低下の関連が評価されている<sup>11)</sup>。白質病変の量的増大が認知機能低下と関連することは単変量解析では明らかだが, 年齢など関連する要因で補正していくと, 必ずしも白質病変の役割は高くはない。T<sub>2</sub>\*によりCADASILの30~70%では平均6個程度の微小出血がみとめられる<sup>10)</sup>。微小出血は皮質-皮質下領域, 大脳白質, 視床, 脳幹部に多く, 加齢と障害範囲の拡大と相関しており, 少数例ではあるが症候性出血<sup>12)13)</sup>も報告されている。微小出血も白質病変と同様に量的増大と共に認知機能低下と関連するが, 年齢などの補正によりその重要性は低下する<sup>11)</sup>。多変量解析で他の因子と独立して認知機能低下と関連しているのはラクナ梗塞である<sup>11)</sup>。ラクナ梗塞も量的な要因が強いのか, 発症部位がより認知機能低下に関連するかを考慮する必要がある。

Dueringらは215名のCADASIL患者の認知機能とMRIを解析し, ラクナ梗塞と白質病変の両者は, 即時記憶, 遅延再生, 注意力とは関連せず, trail making test Bで評価した処理速度で評価される遂行機能ともっとも関連していることを述べている<sup>14)</sup>。さらに処理速度と関連する特異的な部位として, ラクナ梗塞では両側視床前部から右内包膝部, 内包前脚, 左脳梁膝部, 左放線冠前部, 白質病変では両側脳梁膝部, 内包前脚, 放線冠前部を挙げている。彼らの解析からは, 視床から前頭葉への投射線維と両側前頭葉間の投射線維間の梗塞病変がもっとも遂行機能に関連した重要な因子である<sup>14)</sup>。

画像と認知機能の関連の解析からラクナ梗塞よりもさらに強い因子として, CADASILのような皮質下白質病変が主体の疾患でも大脳皮質萎縮が重要であることが指摘されている<sup>15)</sup>。7tesla MRIをもちいた報告ではCADASILにおいても皮質梗塞をしばしばみとめることが報告され<sup>16)</sup>、皮質梗塞が皮質萎縮の原因となりうる可能性が指摘されている。KochunovらはMRI画像を3次元的に再構成し, 皮質構造, とくに萎縮にともない生じる脳溝幅の拡大と脳溝の深さを測定する方法を開発し, 加齢と共に幅の拡大と深さが浅くなることを示している<sup>17)</sup>。Jouventらは同様の方法で約2年間のCADASIL大脳皮質の形態学的変化とその間の臨床症状を検討

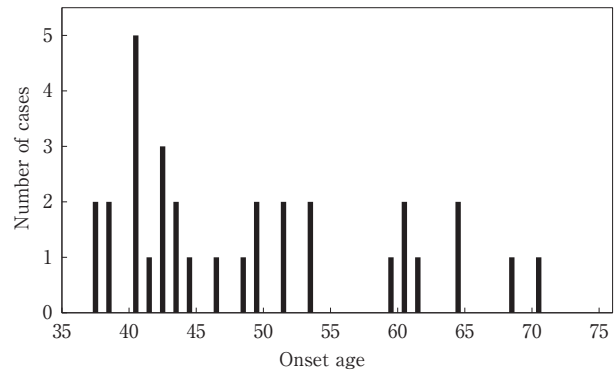


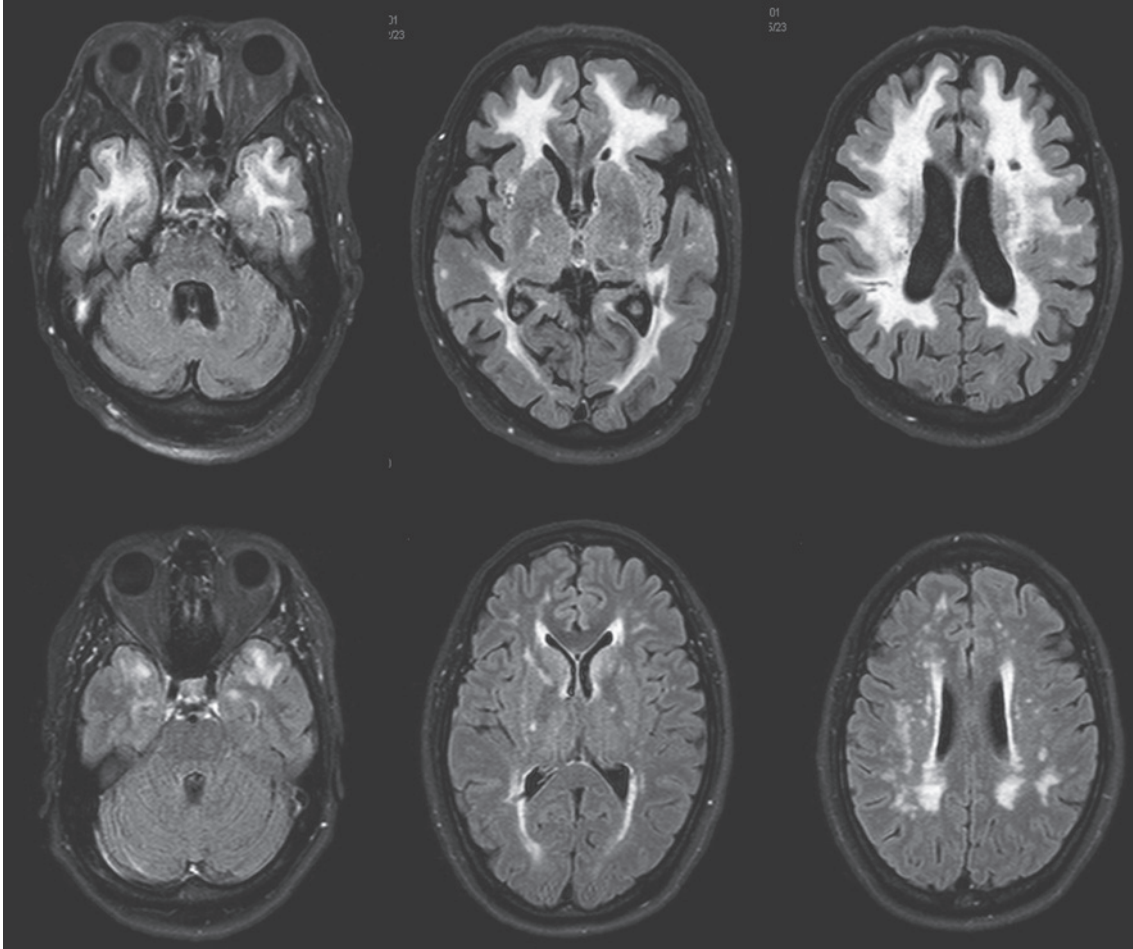
Fig. 1 The onset age of clinical symptoms except migraine in our genetically diagnosed 37 CADASIL cases. The onset of symptoms was later than age 60 in 22% of cases.

し, 脳溝の深さの減少が trail making test A, B, 皮質層の厚さが modified Rankin's scale と有意に関連しており, 大脳皮質の形態学的変化がCADASILの臨床症状の進行のもっとも独立した指標であることを報告している。同様にCADASILだけでなく弧発性皮質下性認知症でも大脳皮質萎縮と認知機能低下の関連が指摘されている<sup>18)19)</sup>ことから興味深い。またCADASILにおいてラクナ梗塞領域量は白質高信号領域量よりも皮質形態学的変化への影響が大きく, ラクナ梗塞と関連して生じた大脳皮質障害が臨床症状の悪化を導いていることが推測されている<sup>20)</sup>。

## 3. 診断

### ① Davous らの診断基準への疑問

CADASILの診断基準は1998年Davousらが提唱し<sup>21)</sup>、広くもちいられている。当時はNOTCH3遺伝子異常が同定された時期であり, 特徴的な疾患概念の形成には大きな役割を果たしたと思われる。しかしその後遺伝子診断により診断されたCADASILには必ずしも定型な臨床徴候を示さない例も多数報告されるようになってきた。まずこの基準では発症年齢は50歳以下とされ, 70歳以上は除外基準として省かれる。しかし本邦自験例の解析でも片頭痛以外の発症年齢は37歳から74歳と幅広く, 40歳代にピークがあるものの, 約20%は60歳以上である(Fig. 1)。74歳ではじめて脳梗塞を発症した症例(Fig. 2)や, 認知機能障害だけで発症した例, 68歳でもMRIの白質病変のみの症例(Fig. 3)など, 本邦では発症年齢が高い患者群や無症候例が存在する。またこの診断基準では家族歴は必須とされているが, 欧米<sup>22)</sup>でも, 自験例でもde novo発症例をみとめている。また68歳で無症候である例のように浸透率が100%でない家系では, 家族歴を重視すると見逃されてしまう危険性がある。このため家族内に発症者がいないことを除外基準にすべきではない。本来CADASILでは脳卒中危険因子を有さずにくりかえし脳梗塞を発症することが特徴であり, 軽度の高血圧合併はpossibleでみとめら



**Fig. 2** Upper: A 75-year-old male could not remember a new way, calculate a simple task and brain CT showed asymptomatic old lacunar infarction at 70 years of age. He was admitted to the another hospital due to a right lower leg palsy at 74 years of age. Brain axial fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI showed diffuse hyperintensity lesions dominantly at the bilateral frontal and temporal lobe and old lacunar infarctions at the periventricular white matter. Genetic examination revealed R141C mutation in *NOTCH3*. Lower: the proband was his 45-year-old daughter, having recurrent migraine attacks. Brain FLAIR MRI showed patchy and confluent hyperintensity lesions at the anterior temporal pole and the subcortical white matter.

れているが、高度の高血圧を合併するばあいは除外基準とされている。ところが最近ではCADASILでも高血圧や喫煙などの脳卒中危険因子合併が臨床症状の進展に影響しているとの報告<sup>4)</sup>もあり、脳卒中危険因子を有さないことはCADASILの必須条件ではないことが明らかとなっている。

#### ②本邦での診断基準作成 (Table 1)

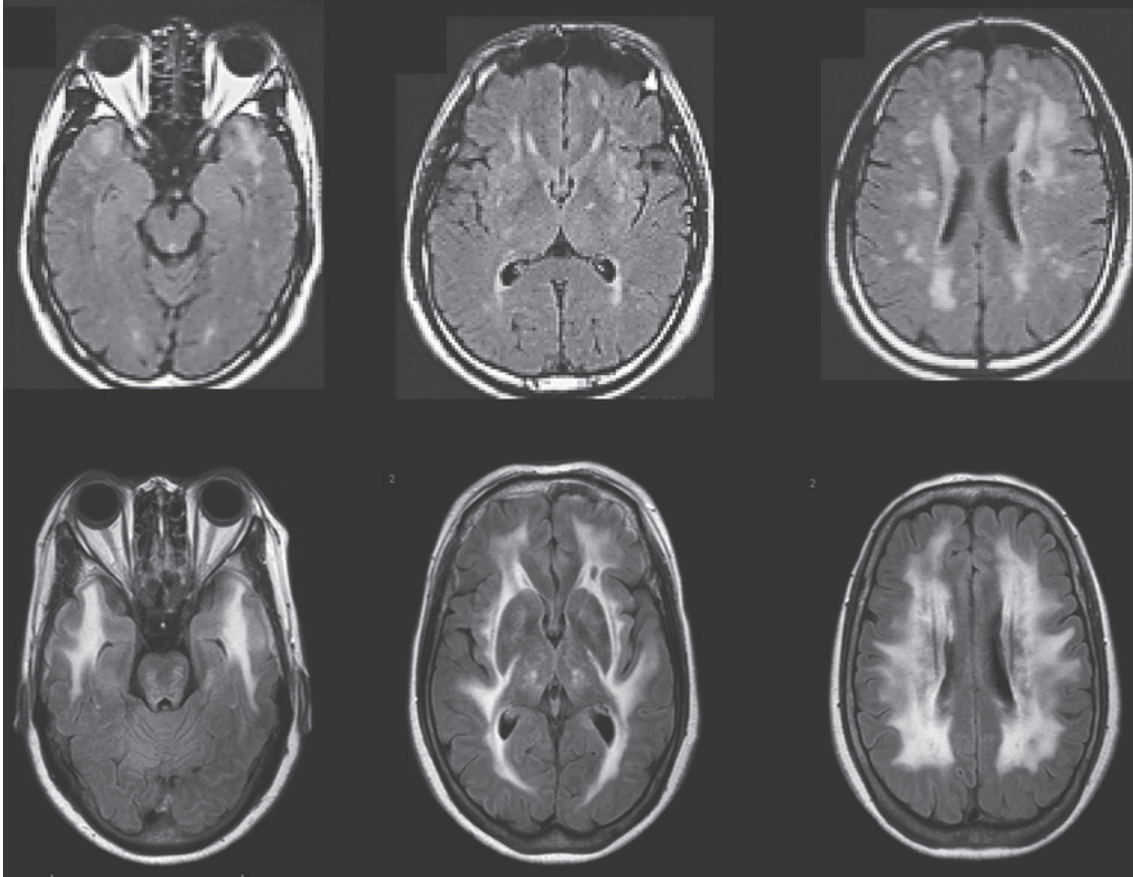
これらの問題点を考慮して、遺伝性脳小血管病の病態機序の解明と治療法の開発班ではスクリーニングの段階で見落としが生じないように、うたがい例を積極的に遺伝子診断または皮膚生検をおこなう方向で診断基準を作成した。Davousらのprobable基準でもちいている発症年齢を55歳以下へ変更すると共に、臨床症状だけでなく画像診断での大脳白質病変の発症でも可能とし、年齢による除外規定を外した。臨床症状には頻度が高い錐体路徴候、偽性球麻痺、皮質下性認知症をまとめ、脳卒中様発作、うつ症状、片頭痛はそのままもちいた。

高血圧をふくめた脳梗塞危険因子の合併については問わず、項目から除いた。常染色体優性遺伝形式の項目は疾患概念上重要な項目のため、probableの規定では残したが、possibleの規定では家族歴の有無は問わず、弧発性のばあもふくめてCADASILの可能性を考慮することとした。画像診断上の診断への特異性が高い側頭極病変の有無はprobableにはふくめたが、みとめない症例も多いことからpossibleの規定では白質病変を有することだけとし、白質病変の部位は問わないこととした。したがってprobableでは従来の特徴的症狀を有することを求めたが、possibleでは特異性は低下するが、幅広く疾患を網羅して感度を下げないように配慮した。

#### ③診断基準の妥当性 (Table 2)

当科で遺伝子診断した自験例37例でDavousの基準と厚労基準の妥当性を検討した。Davous基準では遺伝子診断で確定している症例にもかかわらず、除外基準で24%が脱落





**Fig. 3** Upper: A 44-year-old male has migraine and worsening of white matter lesions without family history of stroke. Genetic examination revealed C106R mutation in *NOTCH3*. Brain FLAIR MRI showed patchy and confluent hyperintensity lesions at the anterior temporal pole and the subcortical white matter, and old asymptomatic lacunar infarctions at the periventricular white matter. Lower: Brain FLAIR MRI of his mother at 68 years of age showed diffuse confluent asymptomatic hyperintensity lesions at the anterior pole, external capsule, and subcortical white matter. Genetic examination also revealed C106R mutation in *NOTCH3*.

し、probable を満たす症例は 11%、possible を満たす症例は 51% で、併せても 62% とその感度は低かった。一方厚労基準では、年齢の基準は大脳白質病変または臨床症状とすることで、Fig. 3 下段に示す 1 例を除いた 36 例が probable または possible の基準を満たした。臨床症状は脳卒中様発作を約 2/3、片頭痛を約 55%、うつ症状を約 15%、皮質下性認知症を約半数でみとめた。遺伝形式については常染色体優性遺伝形式と考えられた家系は 21 家系、家族内の脳卒中歴が確認できた症例は 8 家系、家族内の脳卒中歴が確認できなかった症例が 8 家系あり、厳密に遺伝形式を求めた probable では感度が低下するが、家族歴の有無を問わない possible では感度を低下させなかった。Definite の診断で問題となる *NOTCH3* 変異と granular osmiophilic materials (GOM) については後述する。5 項目の基準をすべて満たす probable の基準は感度 19% と高くはないが、広くスクリーニングをかけるために設定した possible の基準は感度 78% と高く、併せると Fig. 3 に示す 1 例を除いて 97% で診断基準を満たしており、診断基準として

は妥当と考えられる。

#### 4. 遺伝子変異

##### ① 遺伝子変異の特徴

これまで CADASIL の原因遺伝子 *NOTCH3* 変異は 178 種類以上報告されているが、すべて細胞外ドメイン (NECD) の epidermal growth factor (EGF) 様リピート内に存在する。EGF 様リピートをコードするエクソンは 2~24 の範囲で、*NOTCH3* 変異はエクソン 3~6 に集中するという特徴がある<sup>23)</sup>。自験例でも 37 例中 35 例 (95%) の変異がエクソン 3~6 にみとめられ、残りの 3 例はエクソン 11 に変異をみとめた (Table 3)。エクソン 3~6 から遠く離れると変異の報告は減少する傾向があるが、EGF 様リピートの末端であるエクソン 24 にも変異が報告されている<sup>24)</sup>。したがって遺伝子検査においてはエクソン 3~6 に変異をみとめないばあいはさらにエクソン 2~24 にわたり解析が必要である。CADASIL におけ

**Table 1** Clinical criteria for CADASIL proposed by Japanese Research Committee for Hereditary Cerebral Small Vessel Disease.

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. 神経症候をとまなう脳卒中様発作
c. うつ症状
d. 片頭痛
3. 常染色体優性遺伝形式
4. MRIあるいは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 など)
<b>Definite</b>
4 (側頭極病変の有無は問わない), 5を満たし, <i>NOTCH3</i> 遺伝子の変異, または皮膚などの組織で電子顕微鏡でGOMを認める.
注: 1) <i>NOTCH3</i> 遺伝子の変異はEGF様リピートのCysteineのアミノ酸置換をとまなう変異. その他の変異に関しては, 家系内での解析をふまえ, 原因となる遺伝子変異となるか否かを判断する.
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.
<b>Probable</b>
上記の5項目をすべて満たすが, <i>NOTCH3</i> 遺伝子の変異の解析, または電子顕微鏡でGOMの検索がおこなわれていない.
<b>Possible</b>
4を満たし (側頭極病変の有無は問わない), 1もしくは2の臨床症状の最低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)

る *NOTCH3* 変異の特徴として, 大多数がシステイン残基に関連していることが知られている. 自験例で同定された15個の変異のうち6個が新規変異であったが, すべてシステイン残基の変化をとまなうものであった. 例外としてわれわれ<sup>13)</sup>の他 Korea 家系の報告<sup>25)</sup>もある R75P 変異と, イタリアから報告された第2EGF様リピート内の4アミノ酸欠失家系<sup>26)</sup>がある. われわれが報告した R75P 家系では疾患発症と変異が連鎖していることを確認し, 皮膚生検でも GOM をみとめている<sup>13)</sup>. 遺伝子多型であるか病的変異であるかはまだ結論がでていないものとして A1020P 変異がある<sup>27)</sup>. システインに関連しない変異の評価に関しては家系内解析と病理所見 GOM の確認が必要であり, 疾患感受性多型の可能性も考慮して慎重に判断することが必要である.

②表現型との対応

これまでの報告では遺伝子変異と臨床症状の遺伝子型表現型の関連は薄いといわれている<sup>28)</sup>. 比較的多数例での検討をおこなった Opherk ら<sup>5)</sup>は他の変異とくらべて C117F と C174Y 変異の発症年齢が有意に若いことを報告しているが, これらの結果も二つの大家系の影響が大きいため, 結果の解釈には慎重であるべきだと述べている. また R153C 変異で微小出血が多いことが報告された<sup>29)</sup>が, この関連も Opherk らの検討では否定されている<sup>5)</sup>. リガンドの結合部位とされる 10~11 EGF リピートにおける変異症例では MMSE や Mattis 認知機能スケールでの評価から臨床症状が軽微であるとされている<sup>30)</sup>. 本邦からはめまいのみを呈した例<sup>31)</sup>や側頭葉

**Table 2** Validity of clinical criteria proposed by Japanese Research Committee for Hereditary Cerebral Small Vessel Disease in genetically proven Japanese CADASIL cases.

項目	人数 (%)*
発症年齢 ≤55 歳	29 (78.3)
皮質下性認知症	18 (48.6)
錐体路徴候	19 (51.4)
偽性球麻痺	7 (18.9)
脳卒中様発作	24 (64.9)
うつ症状	6 (16.2)
片頭痛発作	20 (54.1)
遺伝形式	21 (72.9)
白質病変 (すべて)	37 (100)
白質病変 (側頭極病変ふくむ)	24 (64.9)
Probable 基準を満たす	7 (18.9)
Possible 基準のみ満たす	29 (78.3)
Possible 基準を満たす	36 (97.3)

\*全症例数 37 例中の割合

**Table 3** *NOTCH3* mutation in our 37 CADASIL cases.

mutation	exon	EGFrepeat	Number of cases
R75P	3	1	5
C106R*	3	2	2
R110C	3	2	1
R141C	4	3	10
C146W*	4	3	1
R169C	4	4	2
S180C	4	4	1
R182C	4	4	7
C233S	5	5	1
C245Y*	5	6	1
C260F*	5	6	1
C329Y**	6	8	1
C332C	6	8	1
C542R*	11	13	1
R607C	11	15	2

\*, \*\*新規変異. \*同じ部位で別のアミノ酸への変異は報告されている (C106W, C146R/Y, C245R/S, C260Y, C542Y).  
\*\*新規の変異部位である.

てんかんのみを呈した例<sup>32)</sup>などの臨床症状が報告されているが, いずれも単一症例のみの報告であり, 遺伝子型と表現型の関連を述べるには今後の症例蓄積が必要である.

5. 発症機序

① notch シグナル異常仮説

Notch は 1930 年代にショウジョウバエのはねに突然変異をもたらす遺伝子として提唱され, この遺伝子は発生において細胞の運命を決定する遺伝子であると共に幹細胞の分化にかかわることが知られている<sup>33)</sup>. notch は細胞外にリガンドと応答する受容体を持つ 1 回膜貫通型の蛋白で, notch 遺伝子は

受容体をコードする EGF 様リピート, Notch/Lin12 リピート, アンカリンリピートと 1 個の PEST ドメインを持つ. Notch による信号伝達 (notch シグナル) は, リガンドが受容体と結合すると notch 蛋白のプロセッシングが開始され, 細胞内ドメイン (NICD) が遊離して核内へ移行し, 遺伝子発現を調節すると考えられてきた. CADASIL においては EGF 様リピート内のシステイン残基にかかわるミスセンス変異により, 各リピートにふくまれる 3 対のシステイン残基が偶数個から奇数個となり, システイン残基相互の S-S 結合状態が変わるため, 受容体としての EGF 様リピートの高次構造が変化すると想定された. この推論から CADASIL における変異型 NOTCH3 ではリガンドと受容体との結合が変化し, シグナル伝達異常を生じる可能性がまず考えられた<sup>34)</sup>. しかしリガンドと結合するエクソン 10~11 の変異を細胞へ導入しシグナル異常を生じた報告<sup>35)39)</sup>と, 異常を示さなかった相反する報告<sup>37)~39)</sup>がなされ, 一方 CADASIL でもっとも頻度が高いエクソン 3~4 における変異ではシグナル異常を生じない報告が続いたため, notch シグナル異常仮説には疑問が持たれるようになっていく.

## ②細胞実験

CADASIL 型変異を導入した細胞実験では細胞内での NOTCH3 蛋白の輸送, プロセッシングに異常を生じているという報告<sup>37)</sup>や, 小胞体ストレスを増強させ細胞死にいたる<sup>40)</sup>などの報告がされている. われわれも同様に HEK293 細胞への CADASIL 型変異を導入した細胞実験をおこなったが, NOTCH3 を過剰発現したばあいには恒常発現細胞を作成することが難しく, 変異型 NOTCH3 を 1 コピーだけ HEK293 へ導入する Flp-In T-REx をもちいて発現細胞を樹立した. この細胞をもちいると NOTCH3 蛋白の輸送, プロセッシングには異常がみとめられず, 小胞体ストレスの増強もみとめなかった<sup>41)</sup>.

90 年代には notch シグナルは酵素分解により活性化されると考えられていたが, notch シグナルの活性化は酵素分解ではなく, リガンドとの結合により NECD がリガンド細胞内へ引きこまれ, 細胞膜表面に残った notch 蛋白が  $\gamma$  セクレターゼによる酵素分解を受け, NICD が核へ移行すると新しい仮説が提唱されている<sup>42)</sup>. この仮説の興味ある点はリガンド, notch は共に常にエンドサイトーシスされ, 必要な時期に細胞膜表面へ移動し, シグナル伝達が終了するとふたたびエンドサイトーシスされ, 細胞内に貯蔵されて, 再利用されるという点である. Nichols らはリガンドと NECD が結合したままリガンド発現細胞へエンドサイトーシスされ, リガンドは再利用, NECD は分解されると述べ, 隣接する細胞間で notch のエンドサイトーシスが生じることから, この現象をトランスエンドサイトーシスとして提唱している<sup>43)</sup>. われわれは NOTCH3 においても同様のトランスエンドサイトーシスが生じているかを NOTCH3 発現細胞とリガンド発現細胞を共培養して免疫染色で確認したところ, リガンド細胞内に野生型 N3ECD が移行しているのに対し, CADASIL 型変異 N3ECD ではこの現象が障害されていることをみいだした.

さらに野生型と比較して変異型 N3ECD が細胞膜表面で分解されずに残存されやすいことをみだし, CADASIL の発症機序としてトランスエンドサイトーシスが障害されていると考えている<sup>41)</sup>.

## ③病理像

CADASIL の病理所見としては脳内および軟髄膜小動脈壁の肥厚と内腔の著明な狭小化と共に, 電顕でみとめられる血管平滑筋基底膜周囲に蓄積する GOM が特徴的所見とされる. GOM の診断的意義については Markus の感度, 特異度が低いという報告<sup>44)</sup>がある一方 Tikka らがおこなった GOM と NOTCH3 変異の網羅的解析ではその一致率は高く, 感度は 100% と報告されている<sup>45)</sup>. また免疫染色では脳血管へ NECD の蓄積をみとめ<sup>46)</sup>, 皮膚生検でも血管壁に NECD をみとめることから診断的意義が高いとされる<sup>47)</sup>. GOM の組成は未だ議論が続いているが, 免疫染色での NECD の分布は GOM とは独立して存在しているため, その構成成分でないとの報告<sup>46)</sup>と, 免疫電顕で GOM に NOTCH3 をみとめたという報告<sup>48)</sup>がある.

Okeda らは CADASIL 脳の前頭葉髄質動脈 11 本を連続切片から再構成し, 髄質動脈では全長にわたり平滑筋細胞消失, 強い外膜の線維化と内膜の線維化またはヒアリン化をみとめるが, 内腔の閉塞はまれで, いわゆる “earthen pipe state” 土管様変化を生じていることを明らかにしている<sup>49)</sup>. これらの変化はくも膜の小・大血管にもみとめているが, くも膜の大血管・皮質動脈・皮質下髄質動脈では軽度である. また CADASIL に特異度の高い病変として白質病変は側頭葉, 前頭葉, 外包で強く, とくに下側頭極に MRI で病変をみとめることが報告されている<sup>50)</sup>. 本邦例でも下側頭極病変の特異度は 100% であり<sup>51)</sup>, 20~40 歳代の検討でも側頭葉病変が早期からみとめられることから側頭極病変を有する家族例は CADASIL の可能性が高く, 家族歴が不明なばあいでも側頭極病変は診断の契機となることが多い. なぜ CADASIL の白質病変が側頭極に強いのかは大きな疑問であったが, その病理変化は連続切片を重ね併せると, 拡張した血管周囲腔の拡大とミエリンの脱落で, ラクナ梗塞ではないことが明らかにされた. また同部位の白質内では血管周囲腔の拡大と共に小血管はヒアリン化と動脈硬化が強いことが明らかにされている<sup>52)</sup>.

## ④動物モデル

マウス NOTCH3 をノックアウトしたマウス<sup>53)~55)</sup>では血管の発達異常に関連することは報告されているが, 脳血管に GOM の蓄積をともなう血管変化も, 虚血性病変も生じておらず, NOTCH3 の機能欠失が CADASIL の主な病因ではないことが示唆される. CADASIL 型変異をマウス notch3 に knock-in したマウス<sup>56)</sup>では, 変異導入が hetero または homozygote のいずれでも脳血管病変をみとめていない. CADASIL 型ヒト NOTCH3 を過剰発現したマウスでは尾動脈平滑筋の変性と GOM を作成することはできているが<sup>57)</sup>, 脳実質内の病変はみとめていない. CADASIL 型ヒト NOTCH3 を 4 倍量過剰発現したマウスでは GOM の蓄積をともなう脳血管病変と共に大脳白質に粗鬆化をみとめたが, 梗塞病変は

みとめていない<sup>58)</sup>。したがって血管病変としてはCADASILのモデル病変が作成できているが、CADASILと同様の脳虚血病変は再現できたモデルは現在のところまだない。

#### ⑤血管反応性

CADASILにおける脳血管反応性の低下は病初期より生じているとされる。アセタブラミドおよびCO<sub>2</sub>に対する脳血管反応性が初期から低下し、血管の自動調節能に障害がみられることがMRI 還流画像<sup>59)</sup>、SPECT 検査<sup>60)</sup>、経頭蓋超音波ドプラー法<sup>61)</sup>で示され、血管平滑筋の変性による機能障害がCADASILのもっとも早期の異常ではないかと推定されてきた。ヒト変異型 NOTCH3 を過剰発現させた遺伝子改変マウスでは、血管閉塞は生じないが血管平滑筋の変性を生じており<sup>57)</sup>、このマウスは薬理的負荷による血管反応性が低下していることが示されている<sup>62)</sup>。アセタブラミド静注前後の脳血流量と脳血管反応性をMRIでしらべた縦断的な研究では、研究開始時の脳血管反応性低値が7年後の白質病変進展と関連しており、白質病変の成因上小血管病の脳血管反応性が重要であることを述べている<sup>63)</sup>。一方脳血流量は白質病変との明瞭な関連はなく、脳血管反応性が病態生理上より重要な因子であることが示唆される。またラクナ梗塞や微小出血症と脳血管反応性または脳血流量には関連がなかったことから、これらの発症にはさらに別の因子がかかわっていることが示唆される<sup>63)</sup>。

ヒトの皮下動脈でも脳動脈と同様に組織学的にはGOMの蓄積と平滑筋変性が生じ<sup>64)</sup>、上腕動脈のflow-mediated vasodilation (FMD) 法<sup>65)</sup>や橈骨動脈のドプラー法<sup>66)</sup>では末梢血管においても血管反応性低下が報告されている。われわれはFMD法よりも正確に測定が可能とされる虚血後の指尖脈波反応を測定するreactive hyperemia peripheral arterial tonometry (RH-PAT) 法<sup>67)</sup>と定量的IMP-SPECT法をもちいて、脳血管と同様に四肢末梢血管でも血管反応性が低下していることを示しており<sup>68)</sup>、継続的に経過観察するのに有用と思われる。

## 6. 治療

CADASILはその自然歴から三段階に分けて治療を考える必要がある。まず脳梗塞の初回発作を予防する点である。脳梗塞発症はその後のADL、認知機能に大きな影響を与えるため、初発発作を予防することが通常の脳梗塞治療よりもさらに重要と思われる。また先に述べたように脳梗塞発症までの期間には同一家系内でも大きな個人差があり、遺伝学的要因以上に環境要因が強く働いている可能性がある。脳梗塞発症には喫煙などの生活習慣、高血圧合併が影響することから<sup>4)</sup>、これらの厳密な管理が、通常の脳梗塞治療よりもさらに求められる。初回発作を遅らせる根本治療はもっとも重要な課題であるが、現在アルツハイマー病に対するdisease modifying therapyでの問題点<sup>69)</sup>を常に考慮する必要がある。すなわちこれらの変性疾患と同様に初回発作を予防するためには、疾患の自然歴を十分に把握し、病気の進行を評価できる適切な

バイオマーカーをもちいた長期的試験が必要である。最後に脳梗塞の再発予防であるが、自験例でも一旦脳梗塞を発症すると通常の抗血小板剤の投与では再発予防することは難しく、短期間に再発をくりかえす症例も多い。微小出血、症候性脳出血を合併することもあるため、脳梗塞再発をくりかえすからといって、抗血小板剤の過剰投与には注意を要する。われわれは片頭痛予防薬で、カルシウム拮抗剤塩酸ロメリジンの脳血流増加作用と、脳虚血時の神経細胞保護作用に着目して、CADASIL患者12例にもちいてきた<sup>70)</sup>。その結果SPECTによる評価で脳血流の有意な増加をみとめるとともに、6年間再発を抑制できた症例をみとめ、症例によっては再発抑制が可能な症例もあると思われる<sup>71)</sup>。認知機能の改善についてはドネペジルの投与が試みられているが、trail making testをもちいた評価以外には残念ながら有意な効果を見られなかった<sup>72)</sup>。しかしこのアプローチは重要で、CADASILのような脳血管性認知症のモデル疾患で、脳血管性認知症全体に役立つ治療法を試みていくことは今後他の薬剤でも必要と思われる。

## 7. 最後に

CADASILの発症機序の解明はまだ十分とはいえないが、本疾患の病態生理の研究、時間的経過を明らかにすることは弧発性小血管病の病態生理を考える上で様々な示唆を与えてくれ、小血管病から脳血管性認知症を生じる機序を明らかにできる可能性がある。CADASILの診断がまだ十分にはおこなえていないため、まず新たな診断基準をもちいて適切なスクリーニングがおこなわれ、症例を蓄積することが必要である。CADASILの治療法開発は基礎的研究と臨床研究の緊密な連携が必要であるが、これらもまた必ず小血管病の克服、脳血管認知症の克服に役立つと思われる。

謝辞：貴重な症例を紹介いただいた各施設の先生方ならびに医局員の先生方、診断基準作成にかかわられた“厚生労働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”主任研究者小野寺理先生ならびに班員の先生方、遺伝子解析に携わった水田依久子先生、濱野愛先生、細胞実験をおこなった渡邊明子先生に深謝する。

※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) Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet* 1993;3:256-259.
- 2) Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature* 1996;383:707-710.
- 3) Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, et al. The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously pub-

- lished cases. *Stroke* 1999;30:1230-1233.
- 4) Adib-Samii P, Brice G, Martin RJ, et al. Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke* 2010;41:630-634.
  - 5) Opherk C, Peters N, Herzog J, et al. Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain* 2004;127:2533-2539.
  - 6) Peters N, Herzog J, Opherk C, et al. A two-year clinical follow-up study in 80 CADASIL subjects: progression patterns and implications for clinical trials. *Stroke* 2004;35:1603-1608.
  - 7) Gunda B, Chabriat H, Bereczki D. Cadasil and other hereditary small vessel diseases of the brain—increasingly diagnosed conditions underlying familial ischaemic stroke and dementia. *Ideggyogy Sz* 2011;64:88-100.
  - 8) de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000;47:145-151.
  - 9) Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2\*-weighted gradient-echo MRI. *Brain* 2004;127:2265-2275.
  - 10) Dichgans M, Holtmannspotter M, Herzog J, et al. Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. *Stroke* 2002;33:67-71.
  - 11) Viswanathan A, Gschwendtner A, Guichard JP, et al. Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL. *Neurology* 2007;69:172-179.
  - 12) Ragoeschke-Schumm A, Axer H, Fitzek C, et al. Intracerebral haemorrhage in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1606-1607.
  - 13) Mizuno T, Muranishi M, Torugun T, et al. Two Japanese CADASIL families exhibiting Notch3 mutation R75P not involving cysteine residue. *Intern Med* 2008;47:2067-2072.
  - 14) Duering M, Zieren N, Herve D, et al. Strategic role of frontal white matter tracts in vascular cognitive impairment: a voxel-based lesion-symptom mapping study in CADASIL. *Brain* 2011;134:2366-2375.
  - 15) Viswanathan A, Godin O, Jouvent E, et al. Impact of MRI markers in subcortical vascular dementia: a multi-modal analysis in CADASIL. *Neurobiol Aging* 2010;31:1629-1636.
  - 16) Jouvent E, Poupon C, Gray F, et al. Intracortical infarcts in small vessel disease: a combined 7-T postmortem MRI and neuropathological case study in cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke* 2011;42:e27-e30.
  - 17) Kochunov P, Mangin JF, Coyle T, et al. Age-related morphology trends of cortical sulci. *Hum Brain Mapp* 2005;26:210-220.
  - 18) Swartz RH, Stuss DT, Gao F, et al. Independent cognitive effects of atrophy and diffuse subcortical and thalamico-cortical cerebrovascular disease in dementia. *Stroke* 2008;39:822-830.
  - 19) Muller M, Appelman AP, van der Graaf Y, et al. Brain atrophy and cognition: interaction with cerebrovascular pathology? *Neurobiol Aging* 2011;32:885-893.
  - 20) Jouvent E, Mangin JF, Duchesnay E, et al. Longitudinal changes of cortical morphology in CADASIL. *Neurobiol Aging* 2012;33:1002e29-1002e36.
  - 21) Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurol* 1998;5:219-233.
  - 22) Joutel A, Dodick DD, Parisi JE, et al. De novo mutation in the Notch3 gene causing CADASIL. *Ann Neurol* 2000;47:388-391.
  - 23) Joutel A, Vahedi K, Corpechot C, et al. Strong clustering and stereotyped nature of Notch3 mutations in CADASIL patients. *Lancet* 1997;350:1511-1515.
  - 24) Valenti R, Bianchi S, Pescini F, et al. First report of a pathogenic mutation on exon 24 of the NOTCH3 gene in a CADASIL family. *J Neurol* 2011;258:1632-1636.
  - 25) Kim Y, Choi EJ, Choi CG, et al. Characteristics of CADASIL in Korea: a novel cysteine-sparing Notch3 mutation. *Neurology* 2006;66:1511-1516.
  - 26) Mazzei R, Conforti FL, Lanza PL, et al. A novel Notch3 gene mutation not involving a cysteine residue in an Italian family with CADASIL. *Neurology* 2004;63:561-564.
  - 27) Quattrone A, Mazzei R. Cysteine-sparing notch3 mutations: cadasil or cadasil variants? *Neurology* 2009; 72: 2135-2136; author reply 2136.
  - 28) Dichgans M, Filippi M, Bruning R, et al. Quantitative MRI in CADASIL: Correlation with disability and cognitive performance. *Neurology* 1999;52:1361.
  - 29) Lesnik Oberstein SA, van den Boom R, van Buchem MA, et al. Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology* 2001;57:1066-1070.
  - 30) Monet-Lepretre M, Bardot B, Lemaire B, et al. Distinct phenotypic and functional features of CADASIL mutations in the Notch3 ligand binding domain. *Brain* 2009;132:1601-1612.
  - 31) Matsumoto H, Tsumoto M, Yamamoto T, et al. A case of early stage CADASIL showing only dizziness and vertigo with a novel mutation of Notch 3 gene. *Rinsho Shinkeigaku* 2005;45:27-31.
  - 32) 大崎裕亮, 後藤和也, 南波明子ら. 側頭葉てんかんを初発徴候としたCADASILの一例. *臨床神経* 2010;50:358.
  - 33) Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signal-



- ing: cell fate control and signal integration in development. *Science* 1999;284:770-776.
- 34) Joutel A, Tournier-Lasserre E. Notch signalling pathway and human diseases. *Semin Cell Dev Biol* 1998;9:619-625.
  - 35) Joutel A, Monet M, Domenga V, et al. Pathogenic mutations associated with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy differently affect Jagged1 binding and Notch3 activity via the RBP/JK signaling Pathway. *Am J Hum Genet* 2004;74:338-347.
  - 36) Peters N, Opherck C, Zacherle S, et al. CADASIL-associated Notch3 mutations have differential effects both on ligand binding and ligand-induced Notch3 receptor signaling through RBP-Jk. *Exp Cell Res* 2004;299:454-464.
  - 37) Karlstrom H, Beatus P, Dannaeus K, et al. A CADASIL-mutated Notch 3 receptor exhibits impaired intracellular trafficking and maturation but normal ligand-induced signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:17119-17124.
  - 38) Haritunians T, Chow T, De Lange RP, et al. Functional analysis of a recurrent missense mutation in Notch3 in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1242-1248.
  - 39) Low WC, Santa Y, Takahashi K, et al. CADASIL-causing mutations do not alter Notch3 receptor processing and activation. *Neuroreport* 2006;17:945-949.
  - 40) Takahashi K, Adachi K, Yoshizaki K, et al. Mutations in NOTCH3 cause the formation and retention of aggregates in the endoplasmic reticulum, leading to impaired cell proliferation. *Hum Mol Genet* 2010;19:79-89.
  - 41) Watanabe-Hosomi A, Watanabe Y, Tanaka M, et al. Trans-endocytosis is impaired in CADASIL-mutant NOTCH3. *Exp Neurol* 2011;233:303-311.
  - 42) Klueg KM, Muskavitch MA. Ligand-receptor interactions and trans-endocytosis of Delta, Serrate and Notch: members of the Notch signalling pathway in *Drosophila*. *J Cell Sci* 1999;112:3289-3297.
  - 43) Nichols JT, Miyamoto A, Olsen SL, et al. DSL ligand endocytosis physically dissociates Notch1 heterodimers before activating proteolysis can occur. *J Cell Biol* 2007;176:445-458.
  - 44) Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, et al. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002;59:1134-1138.
  - 45) Tikka S, Mykkanen K, Ruchoux MM, et al. Congruence between NOTCH3 mutations and GOM in 131 CADASIL patients. *Brain* 2009;132:933-939.
  - 46) Joutel A, Andreux F, Gaulis S, et al. The ectodomain of the Notch3 receptor accumulates within the cerebrovasculature of CADASIL patients. *J Clin Invest* 2000;105:597-605.
  - 47) Joutel A, Favrole P, Labauge P, et al. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet* 2001;358:2049-2051.
  - 48) Ishiko A, Shimizu A, Nagata E, et al. Notch3 ectodomain is a major component of granular osmiophilic material (GOM) in CADASIL. *Acta Neuropathol* 2006;112:333-339.
  - 49) Okeda R, Arima K, Kawai M. Arterial changes in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in relation to pathogenesis of diffuse myelin loss of cerebral white matter: examination of cerebral medullary arteries by reconstruction of serial sections of an autopsy case. *Stroke* 2002;33:2565-2569.
  - 50) Chabriat H, Levy C, Taillia H, et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. *Neurology* 1998;51:452-457.
  - 51) Tomimoto H, Ohtani R, Wakita H, et al. Distribution of ischemic leukoaraiosis in MRI: a difference from white matter lesions in CADASIL. *No To Shinkei* 2005;57:125-130.
  - 52) Yamamoto Y, Ihara M, Tham C, et al. Neuropathological correlates of temporal pole white matter hyperintensities in CADASIL. *Stroke* 2009;40:2004-2011.
  - 53) Krebs LT, Xue Y, Norton CR, et al. Characterization of Notch3-deficient mice: normal embryonic development and absence of genetic interactions with a Notch1 mutation. *Genesis* 2003;37:139-143.
  - 54) Arboleda-Velasquez JF, Zhou Z, Shin HK, et al. Linking Notch signaling to ischemic stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:4856-4861.
  - 55) Kitamoto T, Takahashi K, Takimoto H, et al. Functional redundancy of the Notch gene family during mouse embryogenesis: analysis of Notch gene expression in Notch3-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;331:1154-1162.
  - 56) Lundkvist J, Zhu S, Hansson EM, et al. Mice carrying a R142C Notch 3 knock-in mutation do not develop a CADASIL-like phenotype. *Genesis* 2005;41:13-22.
  - 57) Ruchoux MM, Domenga V, Brulin P, et al. Transgenic mice expressing mutant Notch3 develop vascular alterations characteristic of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Am J Pathol* 2003;162:329-342.
  - 58) Joutel A, Monet-Lepretre M, Gosele C, et al. Cerebrovascular dysfunction and microcirculation rarefaction precede white matter lesions in a mouse genetic model of cerebral ischemic small vessel disease. *J Clin Invest* 2010;120:433-445.
  - 59) Chabriat H, Pappata S, Ostergaard L, et al. Cerebral

- hemodynamics in CADASIL before and after acetazolamide challenge assessed with MRI bolus tracking. *Stroke* 2000;31:1904-1912.
- 60) Mellies JK, Baumer T, Muller JA, et al. SPECT study of a German CADASIL family: a phenotype with migraine and progressive dementia only. *Neurology* 1998;50:1715-1721.
- 61) Singhal S, Markus HS. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in nondemented patients with CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). *J Neurol* 2005;252:163-167.
- 62) Dubroca C, Lacombe P, Domenga V, et al. Impaired vascular mechanotransduction in a transgenic mouse model of CADASIL arteriopathy. *Stroke* 2005;36:113-117.
- 63) Liem MK, Lesnik Oberstein SA, Haan J, et al. Cerebrovascular reactivity is a main determinant of white matter hyperintensity progression in CADASIL. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1244-1247.
- 64) Ruchoux MM, Guerouaou D, Vandenhautte B, et al. Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995;89:500-512.
- 65) Stenborg A, Kalimo H, Viitanen M, et al. Impaired endothelial function of forearm resistance arteries in CADASIL patients. *Stroke* 2007;38:2692-2697.
- 66) Gobron C, Vahedi K, Vicaut E, et al. Characteristic features of in vivo skin microvascular reactivity in CADASIL. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27:250-257.
- 67) Ding XQ, Hagel C, Ringelstein EB, et al. MRI features of pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy (PADMAL). *J Neuroimaging* 2010;20:134-140.
- 68) Fujiwara Y, Mizuno T, Okuyama C, et al. Simultaneous Impairment of Intracranial and Peripheral Artery Vasoreactivity in CADASIL Patients. *Cerebrovasc Dis* 2011;33:128-134.
- 69) Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011;377:1019-1031.
- 70) Mizuno T, Kondo M, Ishigami N, et al. Cognitive impairment and cerebral hypoperfusion in a CADASIL patient improved during administration of lomerizine. *Clin Neuropharmacol* 2009;32:113-116.
- 71) 水野敏樹, 細見明子, 近藤正樹ら. CADASIL に対する lomerizine HCl の検討. *神経治療* 2011;28:560.
- 72) Dichgans M, Markus HS, Salloway S, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol* 2008;7:310-318.

**Abstract****Diagnosis, pathomechanism and treatment of CADASIL**

Toshiki Mizuno, M.D.

Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

During the past 10 years, our understanding of the pathomechanism and pathophysiology of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) has improved through clinical examination, imaging studies, pathological studies, cell experiments and the development of transgenic mice. Although epidemiological studies of CADASIL in Japan have been limited, more than 100 cases of this condition have been diagnosed in Japan. In our laboratory, we diagnosed 37 CADASIL cases genetically and identified three features common to Japanese cases. One is the wide distribution of onset age for clinical symptoms other than migraine, with the onset of symptoms being later than age 60 in 22% of cases. Second, the majority (65%) of Japanese CADASIL cases have stroke risk factors, such as hypertension, hyperlipidemia, or smoking. Third, in 22% cases there was no definite family history of stroke. However, the previous diagnostic criteria proposed by Dabous excluded several definite cases in our cohort. Therefore, to avoid missing undiagnosed cases of CADASIL, we have generated new diagnostic criteria for Japanese CADASIL based on the knowledge accumulated during the past 10 years, and compared sensitivity of two criteria. In our diagnosed Japanese CADASIL cases, the sensitivity of the new criteria was 19% and 78% for probable and possible cases, respectively, and only one case was (Fig. 3) missed when using the new criteria. In comparison, the sensitivity of Dabous's was 11% and 51% for probable and possible cases, respectively, and 24% cases were excluded due to hypertension, elderly onset or no family history, although these cases showed recurrent strokes, white matter lesions and NOTCH3 mutations. Using our new criteria, diagnosis of CADASIL can be made even in cases with elderly onset, stroke risk factors, and obscure family history.

(Clin Neurol 2012;52:303-313)

**Key words:** CADASIL, NOTCH3, criteria, pathomechanism, treatment

---