

***NOTCH3* バリアントの臨床的意義と 情報提供のあり方に関する提言**

第 1 版

2026 年 5 月

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）

難治性疾患実用化研究事業「遺伝性脳小血管病 CADASIL の診療ガイドライン
作成と新規治験プロトコル作成」班

革新的医療技術研究開発推進事業（産学官共同型）「希少難病 CADASIL の画期的
新薬創生のための国内研究拠点の構築」班

合同班 *NOTCH3* 遺伝子プロジェクト ワーキンググループ

合同班 *NOTCH3* 遺伝子プロジェクト ワーキンググループ

委員長： 猪原匡史（国立循環器病研究センター）

副委員長： 齊藤聡（国立循環器病研究センター）

委員： 安藤昭一郎（新潟大学）

石山浩之（国立循環器病研究センター）

尾原知行（京都府立医科大学）

須田智（日本医科大学）

田中智貴（島根大学）

水田依久子（京都府立医科大学）

利益相反

安藤昭一郎：公益財団法人かずさ DNA 研究所かずさ遺伝子検査室より、遺伝学的検査の報告書作成業務の対価として報酬を受領している。

その他の本ワーキンググループ委員に、申告すべき利益相反はない。

目次

1	はじめに	1
2	<i>NOTCH3</i> 遺伝子とタンパク質	2
3	<i>NOTCH3</i> バリエントとその病的意義	3
4	<i>NOTCH3</i> 遺伝子の病的バリエントの位置および種類は、CADASIL の臨床像の多様性と関連するか。	4
5	<i>NOTCH3</i> 遺伝学的検査の適応は？	5
6	<i>NOTCH3</i> 遺伝学的検査の結果を患者にどのように伝えるか。	6
7	CADASIL 患者の血縁者に対する発症前遺伝学的検査は、どのように実施するのが適切か？	7
8	<i>NOTCH3</i> バリエントの妊娠・出産への影響	8
9	CADASIL の治療と管理	9
10	おわりに	11
11	参考文献	12

1 はじめに

CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) は、片頭痛、気分障害、脳梗塞、認知機能低下などの多彩な臨床像を呈する、本邦で最も頻度の高い遺伝性脳小血管病である。[1] その原因は *NOTCH3* 遺伝子の病的バリエーションであり、本邦においては 2022 年度より *NOTCH3* 遺伝学的検査が保険収載されている。

近年、*NOTCH3* 遺伝子の病的バリエーションは従来の想定以上に高頻度かつ多様であり、その臨床的意義の解釈も一律ではないことが明らかとなった。[2][3][4] この知見は、臨床現場における診断および情報提供のあり方に再検討を迫るものである。従来は、常染色体顕性遺伝形式の脳梗塞の家族歴に加え、側頭極の白質病変など、CADASIL を示唆する典型的な異常所見が頭部 MRI 検査で認められた際に *NOTCH3* 遺伝学的検査が検討されることが多かった。しかし現在では、臨床経過や画像所見が非典型的な CADASIL、例えば脳梗塞の家族歴が明らかでない例や進行が緩やかな例も多く診断されるようになり、CADASIL の疾患概念の再構築が求められるに至った。さらに本邦を含めた東アジアでは、地域集積性を示す特徴的な病的バリエーションが報告されるようになった。システイン残基の置換を伴わない *NOTCH3* 遺伝子 p. Arg75Pro バリエーションは、日本と韓国を中心に報告されているが、本バリエーションは脳内の出血性病変が前景に立つ亜型（出血指向型 CADASIL）と関連することが示されている。[5] また *NOTCH3* 遺伝子 p. Arg544Cys バリエーションは韓国（特に済州島）や台湾で高頻度に認められるが、本バリエーションも脳出血との関連が報告されている。[6] なお多くの、特に欧米の CADASIL 患者においては、脳出血は脳梗塞に比して稀である。[7] これらの発見は、CADASIL の疾患概念を拡大させる重要な発見ではあるが、医療者の臨床判断や、脳卒中や認知症を発症していない患者や CADASIL 患者の家族への遺伝学的情報の提供において、従来以上に慎重な検討を要する状況をもたらした。

そこで本提言では、①CADASIL の原因となる *NOTCH3* 遺伝子の病的バリエーションの定義とその臨床的意義を、バリエーションの位置、システイン残基の置換の有無、集団頻度などの観点から整理し、②患者・家族に対する情報提供と遺伝カウンセリングの実務上の論点を明確化し、③検査・診断・治療における現時点での推奨を示すことを目的とした。臨床・研究の進歩に伴い、本領域は更新が速い。したがって本提言は、現時点での合理的な標準化案として位置づけ、継続的な改訂を前提に用いるべき提言として作成された。

2 *NOTCH3* 遺伝子とタンパク質

要点

- NOTCH3 は主に血管平滑筋細胞に発現し、その恒常性維持に関与する。
- CADASIL は *NOTCH3* 遺伝子の病的バリエーションにより生じる遺伝性脳小血管病である。

NOTCH3 は、血管平滑筋細胞に発現し、その分化と成熟、そして血管壁の恒常性維持に関与する膜貫通型受容体タンパク質である。[8][9] 2321 個のアミノ酸から成り、細胞外ドメインと細胞内ドメインの 2 つに切断された後に、細胞外ドメインの C-端と細胞内ドメインの N-端の間の非共有結合によりヘテロダイマー (heterodimer) を形成し、細胞膜 1 回貫通型の NOTCH3 受容体として機能する。細胞外ドメインは 34 回の EGF 様リピート (epidermal growth factor-like repeat, EGFr) を含み、10-11 番目の EGFr 領域がリガンド結合部位であると考えられている。各 EGFr 内にシステイン残基が 6 個存在し、3 対のジスルフィド結合 (S-S 結合) を形成してタンパク質の高次構造を保っている。NOTCH3 受容体に結合するリガンドとして、Jagged (Jag)-1、Jag-2、Delta-like (D11)-1、D11-3、D11-4 などが報告されている。そのうち血管の発生に関与するのは Jag-1、Jag-2、D11-4 であり、いずれも内皮細胞に発現するが Jag-1 のみが血管平滑筋細胞にも発現し、さらに成人の血管平滑筋細胞において NOTCH3 と Jag-1 の共発現を認めたことから、CADASIL の病態におけるリガンドとしては通常 Jag-1 に焦点が当てられる。[10]

NOTCH3 をコードする *NOTCH3* 遺伝子は全長約 42kb で常染色体 19p13 に位置し、その病的バリエーションは CADASIL の原因となる。

3 *NOTCH3* バリエントとその病的意義

要点

- *NOTCH3* 遺伝子の EGF-like repeat (EGFr) 領域内のシステイン関連バリエント (cysteine-altering variant) は、CADASIL の原因となる病的バリエントである。
- *NOTCH3* 遺伝子の p.Arg75Pro バリエントは、システイン非関連バリエント (cysteine-sparing variant) であるが、CADASIL の原因となる病的バリエントであることが確認されている。

CADASIL 患者で報告されている病的バリエントの多くは、*NOTCH3* の細胞外領域に存在する 34 個の EGFr 領域におけるミスセンス変異である。ほとんどのバリエントは、単一の EGFr に位置するが、隣接する 2 つの EGFr の間に位置するバリエントもあり、いずれの場合もシステイン残基の数の変化（システイン残基が 1 つ減る、あるいは 1 つ増える）をもたらすシステイン関連バリエント (cysteine-altering variant) である。[1][6] システイン関連バリエントによって、3 対のジスルフィド結合（第 2 項「*NOTCH3* 遺伝子とタンパク質」参照）によって保たれていた EGFr の高次構造が崩れ、これが血管壁への *NOTCH3* 細胞外ドメイン (*NOTCH3* extracellular domain, N3ECD) の異常沈着や GOM (granular osmiophilic material) と呼ばれる凝集物の形成に関連し、小血管機能障害を介して白質病変・ラクナ梗塞などを惹起すると考えられている。

NOTCH3 遺伝子 p.Arg75Pro バリエントは、システイン残基の数が変化しないシステイン非関連バリエント (cysteine-sparing variant) であるが、本邦の CADASIL 患者で最も多くみられる病的バリエントの一つである。p.Arg75Pro 以外のシステイン非関連バリエントにおいても、CADASIL の原因として報告されている例は散見されるが、現時点で病的バリエントであるとの世界的なコンセンサスが得られているシステイン非関連バリエントは p.Arg75Pro のみである。[11][12] したがって、病原性の判断が困難であるシステイン非関連バリエントが認められた場合は、皮膚生検を行い、N3ECD の異常沈着や GOM の有無について評価を行うことが必要となる。

CADASIL 患者における *NOTCH3* 遺伝子の病的バリエントは、ほとんどの場合ヘテロ接合性バリエントであるが、まれにホモ接合性バリエント（複合ヘテロ接合性バリエントは極めて稀）のケースが確認されている。ホモ接合性バリエントの症例の中には、ヘテロ接合性バリエントの症例より重症の経過をとる症例もある一方で、臨床的にはヘテロ接合性バリエントのスペクトラム内に収まる、比較的軽症のホモ接合性バリエントの例もあり、現時点においては、「ホモ接合であること」が必ずしも顕著な重症化を意味するわけではないと考えられている。[11][12]

なお *NOTCH3* 遺伝子の両アレルに機能喪失型バリエント (null variant, frameshift variant, nonsense variant など) がある場合に、若年発症の白質脳症が報告されているが、CADASIL とは異なる病像を呈するため、別の病態であると考えられている。[13] 現時点ではヘテロ接合性の機能喪失型バリエントの病的意義は不明であるが、脳小血管病との関連を示唆する報告もある。[14]

4 *NOTCH3* 遺伝子の病的バリエーションの位置および種類は、CADASIL の臨床像の多様性と関連するか。

要点

- *NOTCH3* 遺伝子の病的バリエーションの位置 (EGFr 1-6/7-34) は、重症度・脳卒中の発症年齢の重要な規定因子である。
- *NOTCH3* 遺伝子の非典型的なバリエーション (cysteine-sparing、EGFr 境界部位など) は、個別エビデンスと臨床像の統合解釈が必要である。

CADASIL は臨床的には、若年～中年期発症の皮質下梗塞、進行性白質脳症、片頭痛（しばしば前兆を伴う）、気分障害、認知機能低下などを特徴とするが、発症年齢・症状の組み合わせ・進行速度は症例によって大きく異なる。[1] この差異の説明因子として、*NOTCH3* 遺伝子の病的バリエーションの位置が重要であることが示されている。たとえば、N3ECD の EGFr 1-6 領域のシステイン関連バリエーションの保有者では、EGFr 7-34 領域のシステイン関連バリエーションの保有者に比して、脳卒中発症の平均年齢が早く、生命予後が不良であることが多い。[4][9] したがって、*NOTCH3* 遺伝学的検査の結果を解釈する際には、「病的バリエーションが存在する」だけでなく、病的バリエーションの位置や既報の臨床像・病理像との整合性を評価することが重要である。

かつて臨床現場では CADASIL が疑われた際に、病的バリエーションのホットスポットである、Exon 3 から Exon 6 を中心に検査が行われており、EGFr 1-6 領域のシステイン関連バリエーション、もしくは p.Arg75Pro バリエーションが検出されることが多かった。しかし、2022 年度に *NOTCH3* 遺伝学的検査が保険収載されてからは、*NOTCH3* 遺伝子の全 Exon の検査が行われることが一般的になり、結果として EGFr 7-34 領域のシステイン関連バリエーションが同定されることが多くなり、軽症もしくは非典型例が診断される機会が増加した。ただし、EGFr 7-34 領域のシステイン関連バリエーション保有者がすべて軽症ということではなく、EGFr 1-6 領域のシステイン関連バリエーションの保有者と同様の予後を呈することもあるため、注意を要する。

日本や韓国で主にみられる p.Arg75Pro バリエーションは、システイン置換を伴わない。本バリエーションを有する CADASIL 患者においては、脳内出血や脳微小出血などの出血性病変が目立ち、側頭極病変が乏しい。したがって、システイン関連バリエーションが原因の、いわゆる古典的な CADASIL の臨床像とは異なる特徴を示すことが多い。[5] また韓国（特に済州島）や台湾では、隣接する EGFr 13 と EGFr 14 の間に位置する p.Arg544Cys バリエーションが非常に多く、これらの地域に集積を示す CADASIL の代表的バリエーションとみなされている。[6] こうした地域差は、表現型の差（虚血優位か、出血性病変が目立つか等）や検査陽性率に影響するため、*NOTCH3* 遺伝学的検査にあたっては、背景集団を意識することが望ましい。なお、p.Arg544Cys バリエーションに関連する CADASIL も、p.Arg75Pro バリエーションと同様に、出血性病変が目立ち、側頭極病変の頻度が少ない。

2019 年に EGFr 1-6/7-34 の 2 分法の重症度分類ではなく、high-risk variant/medium-risk variant/low-risk variant の 3 分法がオランダの研究グループから報告された。[15] しかしながら、本分類の日本国内における妥当性は未だ検証されていない。

5 *NOTCH3* 遺伝学的検査の適応は？

要点

- 脳卒中や一過性脳虚血発作、もしくは認知機能障害を発症し、CADASIL が疑われた例では、*NOTCH3* 遺伝学的検査を検討すべきである。
- 脳卒中や認知機能障害を発症していないが、片頭痛や気分障害を認める症例では、家族歴や画像所見などをふまえた上で、慎重な遺伝学的検査の適応判断が必要である。

NOTCH3 遺伝学的検査は、CADASIL 診断の中核となる検査であり、臨床像や画像所見から CADASIL が疑われる場合には積極的に検討されるべきである。[16] 特に、若年～中年期発症の脳卒中（脳梗塞／脳出血を含む）や一過性脳虚血発作、認知機能障害、前兆を伴う片頭痛、気分障害に加えて、MRI での原因不明の白質病変、ラクナ（空洞性病変）、脳微小出血を認める症例では遺伝学的検査の適応が考慮される。本邦で頻度の高い p.Arg75Pro バリエントについては、CADASIL に特徴的な側頭極病変が乏しく、出血性病変が目立つことから、専門医でなければ CADASIL を疑うことが困難であることも多いため、注意が必要である。また、常染色体顕性遺伝を示唆する家族歴は、CADASIL 診断の重要な手がかりとなるが、家族歴がないだけで CADASIL を否定することはできない点にも注意する必要がある。

脳卒中や認知機能障害を発症していない症例では、*NOTCH3* 遺伝学的検査の適応を慎重に判断する必要がある。CADASIL 患者では、青年期から壮年期にかけて片頭痛や気分障害を認めることがあるが、これらは一般診療で頻度の高い非特異的な症候であり、片頭痛や気分障害のみを根拠として CADASIL を疑い、直ちに遺伝学的検査へ進むことは推奨されない。しかし、CADASIL を示唆する家族歴や上述の頭部 MRI 所見、他の鑑別疾患、生活背景や心理社会的影響を総合的に評価し、検査の利益と不利益を比較衡量した上であれば、*NOTCH3* 遺伝学的検査の適応となりうる。ただし、この場合については、CADASIL の診療経験が豊富な施設もしくは、そのような施設と連携した施設において *NOTCH3* 遺伝学的検査が実施されることが望ましい。なお、脳卒中、認知機能障害、MRI 異常などを認めない完全な無症状者、特に血縁者で *NOTCH3* 遺伝子の病的バリエントが指摘されている場合の、発症前診断目的の *NOTCH3* 遺伝学的検査については、別項（第 7 項「CADASIL 患者の血縁者に対する発症前遺伝学的検査は、どのように実施するのが適切か？」）に記載する。

6 *NOTCH3* 遺伝学的検査の結果を患者にどのように伝えるか。

要点

- CADASIL は常染色体顕性遺伝形式をとるため、家族への情報共有と意思決定支援が重要である。ただし、結果の開示・共有は患者本人の自律的同意と守秘義務を原則とし、知る権利と知らないでいる権利を尊重しなければならない。
- *NOTCH3* 遺伝学的検査の結果の解釈は、病的バリエーションの位置やシステイン置換の有無のみならず、臨床症状・画像所見・家系内表現型を含む総合評価に基づいて行う。その上で、確定診断としての意義や予後予測について具体的に説明する。
- EGFr 7-34 領域のシステイン関連バリエーションや p.Arg75Pro バリエーション、Variant of Uncertain Significance (VUS) については、不確実性を丁寧に扱い、過度な不安や不適切な自己制限を避ける。
- *NOTCH3* 遺伝学的検査の結果の告知は、継続的な支援の開始点として位置づけ、就労・保険・結婚・妊娠など生活上の課題を見据えて、遺伝カウンセリング・多職種連携・患者会等の社会資源への接続を検討する。

CADASIL は常染色体顕性の遺伝形式をとる。即ち *NOTCH3* 遺伝子の病的バリエーションの保有者の子は、50%の確率で同一バリエーションを保有する。[11] 従って、患者本人への診断告知においては、血縁者への影響を見据えた情報提供が求められる。ただし、結果の開示・共有は、患者本人の自律的同意と守秘義務を原則とし、知る権利と同時に、結果の開示を拒否する権利を含む知らないでいる権利を尊重する必要がある。また、開示の範囲・時期・開示の相手については、患者本人の価値観や家族関係等を踏まえた意思決定を支援する姿勢が求められる。

EGFr 1-6 領域のシステイン関連バリエーションは一般に高浸透率で、全生涯における CADASIL 発症のリスクは極めて高い。しかし、脳卒中や認知症の発症年齢には個人差があり、脳卒中や認知症の重症度の個人差については、未だ不明な点が多い。[4][12] また、EGFr 7-34 領域のシステイン関連バリエーションや、p.Arg75Pro バリエーションの浸透率についても、未だ不明な点が多い。

結果説明にあたっては、同一バリエーションの保有者間でも臨床表現型には個人差があり、病的バリエーションのみで予後を一義的に規定することはできない、ということに留意する必要がある。よって、*NOTCH3* 遺伝学的検査の結果を患者に伝える際は、「発症する／しない」の二分法ではなく、発症年齢・重症度を含むリスクの幅として、現在の症状・画像所見・家系内表現型と合わせて個別的に説明することが適切である。[4][12] 具体的には、結果説明が過度な不安を招かないよう、現在の症状・画像所見・家系内表現型と合わせて、丁寧に説明する必要がある。また、VUS が検出された場合は、「現時点では病的とも良性とも判断できない」ことを明示し、知見の蓄積に応じて将来再分類される性質のものであることを伝えた上で、臨床経過のフォローアップの必要性を提示することが妥当である。

遺伝学的情報は就労・保険・結婚・妊娠など生活上の意思決定に影響しうるため、本人の価値観、家族関係、社会的背景を踏まえて丁寧に説明する。慢性疾患であるため、結果説明は、生涯にわたる長期かつ継続的な支援の開始点として位置づけるべきである。必要に応じて、CADASIL の診療経験が豊富な施設、専門的な遺伝カウンセリング、患者会等への紹介や多職種連携も検討する。

7 CADASIL 患者の血縁者に対する発症前遺伝学的検査は、どのように実施するのが適切か？

要点

- *NOTCH3* 遺伝学的検査の医学的利益と、検査結果に応じた心理社会的な負担を評価・共有するなど、発症前遺伝学的検査を希望するクライアントの自律的意思決定を支援することを原則とする。
- 検査前説明では、家系内の発症者が有している病的バリエントの詳細を説明するとともに、自然歴予測の不確実性、遺伝学的検査の限界、社会的影響（就労・保険等）を明確にし、結果判明後のフォロー計画まで事前にクライアントと共有する。

無症候の CADASIL 患者の血縁者が、*NOTCH3* 遺伝学的検査を希望した場合は、まず家系内発症者において、*NOTCH3* 遺伝子の病的バリエントが、信頼性の高い遺伝学的検査で同定されているかを確認する。次に、検査希望者であるクライアントの症候の有無や各種の検査結果に基づき、*NOTCH3* 遺伝学的検査を、診断目的の検査として扱うべきか、発症前検査として扱うべきか整理する。評価の過程で発症前検査から診断目的の検査へと位置づけが変わる場合もあるが、そもそも発症前検査として *NOTCH3* 遺伝学的検査を希望していたクライアントは、その転換自体を予期していないことが多いため、心理的負担が生じやすい。従って、切り替えにあたっては、その意味と理由を丁寧に説明し、十分な支援体制を確認したうえで、改めて *NOTCH3* 遺伝学的検査を説明することが求められる。なお未成年者に対する発症前検査は、本疾患が基本的に成人期発症であることを踏まえると、研究として行われる特別なケースを除き、本人が成人して自律的に判断する機会が確保されるまでは、その判断を留保することが妥当である。[17]

発症前 *NOTCH3* 遺伝学的検査の医学的利益として、適切な危険因子管理や生活設計、経過観察計画の立案が可能となる点が挙げられる。一方病的バリエントが検出された場合は、不安の増大や、家族関係・就労などへの影響の可能性といった心理社会的負担が生じ得る。従って、検査実施の判断は、これらの両面性を非指示的なカウンセリングのアプローチのもとで評価・共有し、クライアントの自律的意思決定を尊重することが重要である。このような背景から、CADASIL 患者の血縁者に対する発症前 *NOTCH3* 遺伝学的検査は、CADASIL の診療経験が豊富な脳神経内科専門医の診察と遺伝カウンセリングの両方が可能な施設で、多職種連携のもとで実施されることが望ましい。検査前の説明では、家系内の発症者が有している病的バリエントの詳細（第 3 項「*NOTCH3* バリエントとその病的意義」参照）とともに、①CADASIL の自然歴と不確実性、②*NOTCH3* 遺伝学的検査の限界（VUS が検出された場合は、「現時点では病的とも良性とも判断できない」と言わざるを得ない、など）、③就労や保険加入等への社会的影響、などを説明する。また、結果判明後のフォロー計画も、事前にクライアントと共有する。

結果説明においては、十分な時間と十分な質問機会を確保する。病的バリエントが検出された場合は、定期的な専門医の診察や危険因子の管理の他に、心理社会的なサポートを計画する。バリエントが検出されなかった場合でも、サバイバー・ギルトに代表されるように心理社会的な支援が必要になることがある。予期せぬ VUS が検出された場合は、将来的な臨床的意義の更新を見据え、継続的な支援が必要となる。すなわち、ライフステージの各局面で、遺伝カウンセリングが反復的に提供されることが検討されるべきである。

8 *NOTCH3* バリエントの妊娠・出産への影響

要点

- 子への遺伝確率（一般に 50%）が主要論点で、表現型の幅と不確実性の説明が必要である。
- 出生前／着床前検査は倫理と価値観が関与するため、遺伝カウンセリングを前提に個別判断とする。
- 妊娠管理は、片頭痛、血管危険因子、脳卒中既往などの有無を考慮しつつ、産科・脳神経内科が連携して対応する。

CADASIL そのものが妊娠・出産において、流産や早産などのリスクを増加させるという明確なエビデンスは現時点で認められていない。一方で、*NOTCH3* 遺伝子の病的バリエント保有者の妊娠・出産においては、CADASIL が常染色体顕性遺伝形式をとることから、子への遺伝確率（一般に 50%）が主要な論点となりうる。ただし、システイン残基の変化を伴う *NOTCH3* 遺伝子の EGFr 1-6 領域のバリエントは、今なお CADASIL の原因として位置付けられ、高い浸透率でメンデル遺伝形式を示すと捉えられているが、EGFr 7-34 領域のバリエントの一部については、浸透率が低い可能性を指摘されており、[15] このようなバリエントについては、脳卒中や脳小血管病、そして血管性認知機能障害のリスクバリエントとして捉えるべきなのかもしれない。したがって「遺伝＝重大な疾患」として固定的に理解されないよう十分な配慮が必要である。また病的バリエント保有者とそのパートナーに、CADASIL 患者の予後が以前よりも改善しつつあることや、日本国内では様々な治療薬の開発が進行中であることを情報提供することも、時として有用である。[18][19][20]

本人・パートナーから出生前診断や着床前遺伝学的検査の希望がある場合は、遺伝カウンセリングを含めた慎重な対応が必要である。なお、重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査の適応については、日本産婦人科学会審査小委員会で審議されるが、疾患別ではなく個別の審議となる。[21]

妊娠中の管理に関しては、EGFr 3 の p.Arg133Cys バリエント保有者 25 例における計 43 回の妊娠を対象に、構造化質問票および診療録に基づいて調査された後方視的解析が報告されている。同研究では、17 件の神経学的症状が、妊娠中または産褥期に母体で認められたと報告されているが、多くの症例で MRI 検査が施行されておらず、本結果は慎重に解釈される必要がある。[22] また、93 回の妊娠を対象とした別の研究では、妊娠中に脳虚血イベントの発症はなかったと報告されている。[23] このように、現時点では、妊娠・出産における病的バリエントの影響に関する質の高いエビデンスは存在しない。したがって妊娠管理は産科・脳神経内科が連携して、片頭痛、血管危険因子、脳卒中既往などの有無を考慮しつつ、症例ごとの個別対応が推奨される。

9 CADASIL の治療と管理

要点

- CADASIL に対する根本治療薬は現時点で確立されておらず、危険因子の管理、脳卒中の再発予防、症状緩和が治療の中心となる。
- *NOTCH3* 遺伝子の病的バリエーションごとに確立された特異的な治療法は未だ存在しないが、症例ごとに重症度や出血リスクなどを考慮する必要がある。
- EGF α 1-6 領域のシステイン関連バリエーションや p.Arg75Pro バリエーションの保有者では、進行リスクを念頭に、早期より神経精神学的な評価に加え、頭部画像検査を定期的に行う。
- EGF α 7-34 領域のシステイン関連バリエーション保有者の臨床経過は個人差が大きい。そのため、過度な医療化を避けつつ、必要十分なフォローを個別に設定する。
- 画像検査は MRI (T1 強調画像/FLAIR 画像/T2*強調画像もしくは磁化率強調画像) を基本とし、脳血流は arterial spin labeling (ASL)、必要に応じて SPECT/PET を定期的に行う。

CADASIL に対する根本治療は確立しておらず、治療と管理の中心は抗血小板薬による脳卒中再発予防、血圧やその他の危険因子の管理、片頭痛等の症状の緩和、生活機能と生活の質の維持である。[9] したがって、*NOTCH3* 遺伝学的検査の結果のみに基づき治療薬が決定されるということは稀ではあるが、遺伝学的検査の結果は、重症度および進行リスクの層別化や、フォロー強度の調整に用いられる。[4]

EGF α 1-6 領域のシステイン関連バリエーションの保有者は、一般的に EGF α 7-34 領域のシステイン関連バリエーション保有者よりも重症で、初回脳卒中発症年齢が早く、認知症リスクも高いことから、早期から厳密な血圧管理、禁煙、認知機能や精神症状の密な評価に加えて、頭部画像検査を計画的に行うことが望ましい。p.Arg75Pro バリエーションの保有者も、出血に注意しながら、同様の管理が妥当と考えられる。EGF α 7-34 領域のシステイン関連バリエーションの保有者では、臨床経過の個人差が大きいことを考慮し、過度な医療化を避けつつ、症状・画像・生活背景に応じた必要十分なフォローを個別に設定する必要がある。[4] 基本となる検査は認知機能検査と MRI 検査であり、認知機能検査としては、日常診療で広く用いられている Montreal cognitive assessment (MoCA) の有用性が報告されている。[24] MRI 検査としては、T1 強調画像および FLAIR 画像で脳萎縮の程度、ラクナ（空洞）の増加、白質病変の進展を追跡し、T2*強調画像もしくは磁化率強調画像 (susceptibility-weighted imaging, SWI) で、脳微小出血を含む出血性病変を評価する。血行動態の把握には、造影剤を用いない arterial spin labeling (ASL) が反復測定に適し、脳血流レベルや血管反応性低下の経時変化を捉える手段になる。[25][26] single photon emission computed tomography (SPECT) や positron emission tomography (PET) も脳血流および代謝評価に有用であり、研究・臨床の両面で病態把握に用いられてきたが、被ばくを伴うため適応と頻度を慎重に判断する必要がある。[19]

NOTCH3 遺伝子の病的バリエーション保有者においても、一般的な脳小血管病管理として高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙など修飾因子の是正は重要である。「遺伝だから防げない」ではなく修飾因子の管理が将来リスクを下げ得ることを患者に伝える必要がある。[16] 片頭痛、抑うつ・不安などの臨床症状については、通常の特効薬が中心となるが、血管収縮作用を有する薬剤につい

ては、その適応を慎重に判断する。CADASIL 患者においては、認知機能障害、歩行障害、嚥下障害などの多彩な症状が出現しうるので、多診療科・多職種連携（脳神経内科、精神科、心理的支援・カウンセリング、リハビリテーション、認知症ケア等）が推奨される。

10 おわりに

CADASIL は、近年の遺伝学的解析技術の進歩と大規模集団ゲノムデータの蓄積により、その概念が大きく拡張されている。システイン残基の変化を伴う *NOTCH3* 遺伝子の EGFr 1-6 領域のバリエーションは、今なお CADASIL の原因として位置付けられ、高い浸透率でメンデル遺伝形式を示すと捉えられているが、EGFr 7-34 領域のバリエーションの一部については、浸透率が低い可能性を指摘されている。[15] 言い換えれば、*NOTCH3* バリエーションの臨床的意義は、‘from rare to common’ —すなわち希少難病である CADASIL との関連にとどまらず、より一般的な脳卒中や脳小血管病、認知症との関連へと広がりつつある。こうした流れの中で、CADASIL は一様な臨床像を前提とする疾患ではなく、連続的な臨床スペクトラムとして理解される段階にある。さらに、p.Arg75Pro バリエーションや p.Arg544Cys バリエーションに代表される地域集積性を有するバリエーションの存在は、CADASIL の臨床像と疫学的背景にさらなる多様性をもたらしている。

このような疾患概念の拡張は、従来の CADASIL 診断の枠組みのみならず、*NOTCH3* 遺伝学的検査の位置づけ、結果の解釈と情報提供のあり方、さらには医療提供体制や社会的支援の設計にまで影響を及ぼしている。本提言では、現時点で得られている科学的知見と臨床経験を整理し、本邦における *NOTCH3* 遺伝学的解析の意義とその適切な活用の方角性を明確化することを目的として取りまとめた。

本領域は今なお発展途上にあり、その理解は今後も更新され得る。したがって、本提言は固定的な結論ではなく、継続的な検証と改訂を前提とするものである。同時に、今後のさらなる研究の進展によって、早期に CADASIL の根本的な治療法が開発されること、さらには、CADASIL 患者と家族の尊厳と自律を支える社会的基盤が一層整備されることを期待する。

11 参考文献

(本文中の[]番号に対応)

- [1] Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. CADASIL. *Lancet Neurol* 2009;8:643-653.
- [2] Rutten JW, Dauwerse HG, Gravesteijn G, et al. Archetypal *NOTCH3* mutations frequent in public exome: implications for CADASIL. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;3:844-853.
- [3] Cho BPH, Nannoni S, Harshfield EL, et al. *NOTCH3* variants are more common than expected in the general population and associated with stroke and vascular dementia: an analysis of 200 000 participants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:694-701.
- [4] Rutten JW, Van Eijdsden BJ, Duering M, et al. The effect of *NOTCH3* pathogenic variant position on CADASIL disease severity: *NOTCH3* EGFr 1-6 pathogenic variant are associated with a more severe phenotype and lower survival compared with EGFr 7-34 pathogenic variant. *Genet Med* 2019;21:676-682.
- [5] Ishiyama H, Kim H, Saito S, et al. Pro-hemorrhagic cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy associated with *NOTCH3* p.R75P mutation with low vascular NOTCH3 aggregation property. *Ann Neurol* 2024;95:1040-1054.
- [6] Tang SC, Chen YR, Chi NF, et al. Prevalence and clinical characteristics of stroke patients with p.R544C *NOTCH3* mutation in Taiwan. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:121-128.
- [7] Gravesteijn G, Rutten JW, Cerfontaine MN, et al. Disease severity staging system for *NOTCH3*-associated small vessel disease, including CADASIL. *JAMA Neurol* 2025;82:49-60.
- [8] Yamamoto Y, Liao YC, Lee YC, et al. Update on the epidemiology, pathogenesis, and biomarkers of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Clin Neurol* 2023;19:12-27.
- [9] Mizuta I, Nakao-Azuma Y, Yoshida H, et al. Progress to clarify how *NOTCH3* mutations lead to CADASIL, a hereditary cerebral small vessel disease. *Biomolecules* 2024;14:127.
- [10] 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.
- [11] Hack RJ, Rutten J, Lesnik Oberstein SAJ. CADASIL. 2000 Mar 15 [Updated 2019 Mar 14]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1500/>
- [12] Mizuno T, Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, et al. Clinical and genetic aspects of CADASIL. *Front Aging Neurosci* 2020;12:91.

- [13] Iruzubieta P, Alves CAPF, Al Shamsi AM, et al. Clinical and neuroradiological spectrum of biallelic variants in *NOTCH3*. EBioMedicine 2024;107:105297.
- [14] van Asbeck JS, Gravesteijn G, Cerfontaine MN, et al. Small vessel disease phenotype associated with monoallelic *NOTCH3* loss-of-function variants. Neurology 2025;105:e214021.
- [15] Hack RJ, Gravesteijn G, Cerfontaine MN, et al. Three-tiered EGFr domain risk stratification for individualized NOTCH3-small vessel disease prediction. Brain 2023;146:2913-2927.
- [16] 齊藤聡, 猪原匡史. CADASIL の多様性の解明を目指した CADREA 研究. 神経治療学 2025;42:408-412.
- [17] 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. 2022 年 3 月改訂版. Available from: https://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis_2022.pdf
- [18] Sukhonpanich N, Koohi F, Jolly AA, Markus HS. Changes in the prognosis of CADASIL over time: a 23-year study in 555 individuals. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2025;96:690-696.
- [19] Washida K, Saito S, Tanaka T, et al. A multicenter, single-arm, phase II clinical trial of adrenomedullin in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. Cereb Circ Cogn Behav 2024;6:100211.
- [20] Mizuno T, Ohara T, Mizuta I, et al. Study protocol for LOMCAD trial: effect of lomerizine hydrochloride to prevent recurrence of cerebral ischemic events in CADASIL patients. J Stroke Cerebrovasc Dis 2024;33:108042.
- [21] 日本産科婦人科学会. 「重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査 (PGT-M)」に関する見解／細則. 日本産科婦人科学会雑誌 2026;78:65-72.
- [22] Roine S, Pöyhönen M, Timonen S, et al. Neurologic symptoms are common during gestation and puerperium in CADASIL. Neurology 2005;64:1441-1443.
- [23] Donnini I, Rinnoci V, Nannucci S, et al. Pregnancy in CADASIL. Acta Neurol Scand 2017;136:668-671.
- [24] Brookes RL, Hollocks MJ, Tan RY, et al. Brief screening of vascular cognitive impairment in patients with cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy without dementia. Stroke 2016;47:2482-2487.
- [25] Moreton FC, Cullen B, Dickie DA, et al. Brain imaging factors associated with progression of subcortical hyperintensities in CADASIL over 2-year follow-up. Eur J Neurol 2021;28:220-228.
- [26] Ihara M, Saito S, Fujiwara S, et al. Arterial spin labeling MRI in CADASIL: implications for cerebral small vessel disease and therapeutic trials. Cereb Circ Cogn Behav 2026;10:100542.