
慢性脳虚血と認知症： 慢性脳低灌流モデルを用いた解析

Chronic cerebral ischemia and cognitive impairment: an analysis using a chronic cerebral hypoperfusion model.

三重大学・神経内科/教授

富本 秀和*

1. はじめに

明らかな脳梗塞を伴わないにもかかわらず、脳循環の慢性的機能不全に伴って、めまいや浮動感がみられることをしばしば経験する。従来、脳動脈硬化症と呼ばれてきたこのような病態は、保険病名の使用の停止とともに顧みられることが無くなった。また、過去には上記の病態を対象として厚生労働省研究班が組織され「慢性脳循環不全症」として診断基準が作成された経緯がある。

われわれは脳循環が慢性的に低下した際に、病理学的・行動学的に生じる変化について新しい観点から解明することを目的として研究を行ってきた。本稿では、慢性脳低灌流が白質障害を遅発性に引き起こす機序について考察し、慢性脳低灌流が虚血性白質障害とワーキングメモリ障害の直接の原因となりうること、さらにアルツハイマー病理にも影響する可能性があることを報告する。

2. ヒト虚血性大脳白質病変の病理について

ヒト剖検脳を用いて脳血管障害、アルツハイマー病の患者脳を非神経疾患対照例と比較した。白質病変の程度を0、1、2、3の4段階に分類したところ、いずれの基礎疾患においても白質病変が強いほどミクログリア活性化、アストログリアの反応性変化が顕著となる傾向が認められた。同様に、白質病変部位で血管外漏出した免疫グロブリン(IgG, IgM)を免疫組織化学的に検出し、血液脳関門(BBB)機能の指標として用いた。この

結果、基礎疾患に関わらず、白質病変が顕著な部位では免疫グロブリンを取り込んだアストログリア、神経細胞が多く分布する傾向を認めた。

3. 慢性脳低灌流モデルの作成

両側頸動脈結紮術をラットに行った場合、脳血流は正常の30–50%程度に低下する。このような慢性脳低灌流負荷では、2週間以上の長期観察後に脳梁などの大脳白質に粗化が認められ、これに先行する術後3–7日後の時点で血液脳関門の障害、ミクログリア活性化、アストログリアの反応性変化などの所見が認められる。以上の変化は剖検脳で認められた所見と共通しており、白質病変の形成機序に本質的に関与しているものと思われる。

白質病変があっても認知機能が正常であることはしばしば経験するところであるが、縦断的な研究では白質病変の進行・増悪に一致して認知機能の低下がみられ、白質病変によって実行機能・ワーキングメモリの障害がおこることが知られている。慢性脳低灌流モデルで認知機能を評価する場合、ラットでは頸動脈結紮によって眼動脈の血流低下がおこり、高度の視神経萎縮をきたすため信頼性に問題があった。この点を解決する目的でわれわれはマウス慢性脳低灌流モデルを作成している。マウスの後交通動脈はラットに比べて発達が悪いため、両側頸動脈の適度な狭窄で眼動脈血流を遮断することなく脳血流を低下させることが可能である(図1)。われわれは0.16–0.24mmの範

* Hidekazu Tomimoto: Professor, Department of Neurology, Mie University.

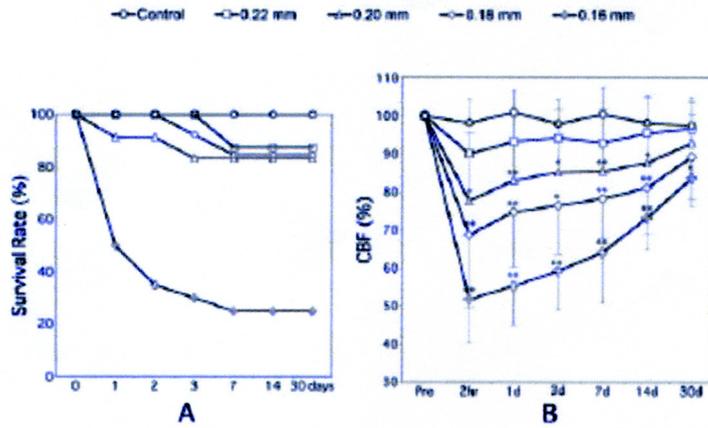


図1 慢性脳低灌流モデルの生存率曲線と脳血流の変化。脳血流は術前値に対する相対値を示す。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (Dunnett multiple comparison test)

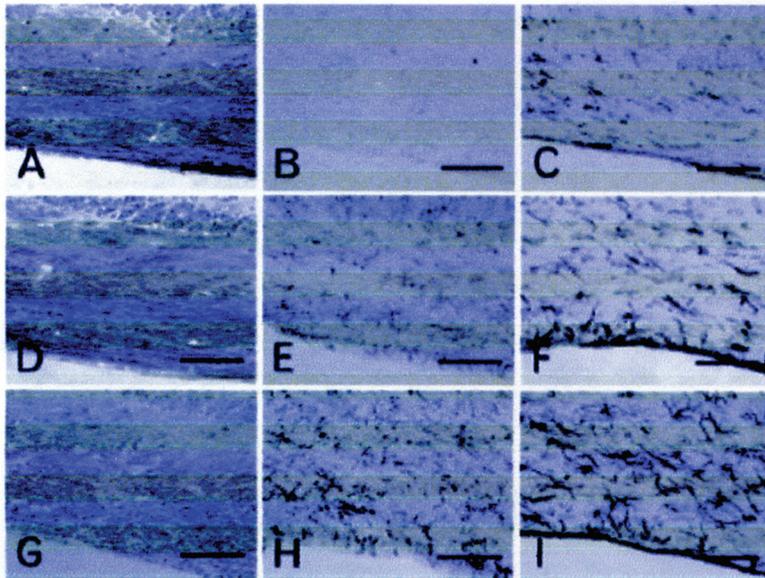


図2 Kluver-Barrera染色 (A, D, G)、MHC class II免疫組織化学 (B, E, H)、GFAP免疫組織化学 (C, F, I) 写真を示す。両側総頸動脈に0.18mmマイクロコイル装着直後 (A, B, C)、7日後 (D, E, F)、30日後 (G, H, I) の脳梁を示す。スケールは60 μ m。

囲で0.02mm刻みで内径を変化させたマイクロコイルを作成し、後交通動脈の発達が悪く最も悪い系統であるC57BL/6の両側頸動脈に装着し、脳血流および組織の変化を調べた。この結果、0.16mmのマイクロコイルでは脳血流の低下が高度であり、海馬・大脳皮質などの灰白質に神経細胞死が生じること、0.18mmのマイクロコイルでは障害は脳

梁、線条体白質、内包などの白質領域に遅発性の変性が生じることを見出した。即ち、白質髄鞘の変化は慢性脳低灌流負荷後7日目では認めなかったが、ミクログリア、アストログリアの活性化を認めた。30日後には白質髄鞘の蛇行、空胞変性が出現し、白質変性が明らかとなった (図2)。

4. 慢性脳虚血による認知機能障害

慢性脳虚血と認知機能の関連を明らかにするため、マウス慢性脳低灌流モデルを対象に網羅的行動解析を行った。慢性脳低灌流動物では偽手術群と比較してWire hang, Rotar rod test, Hot plate testなどの運動知覚機能に有意差を認めなかった。また、8-arm radial maze testで餌のあるアームを記憶する参照記憶タスクでは有意差を認めなかったものの、全アームに置かれた餌を効率的に採取する作業記憶タスクの負荷において、慢性脳低灌流マウスは明らかな低下を示した（図3）。

5. 慢性脳虚血とアルツハイマー病の血管因子説

近年、高血圧、高脂血症、糖尿病などの血管因子がアルツハイマー病の発症に関与するとの疫学調査の結果や、脳梗塞の存在がアルツハイマー病の発症リスクを増大させるとの臨床病理学的データ（Nun study）に基づきアルツハイマー病の血管因子説が提唱されている。

我々は慢性脳虚血が β 蛋白の産生や分解に及ぼ

す影響についてAPP過剰発現マウスを用いて検討した。5、8、11ヶ月の変異型アミロイド前駆体蛋白（APP^{SwInd}）過剰発現マウスに両側総頸動脈狭窄を行い、各々1ヶ月後に $A\beta$ の沈着を調べた。9、11ヶ月齢の慢性脳低灌流群では偽手術群に比べ神経細胞、軸索に $A\beta$ 40、42免疫反応性の亢進を認め、特に $A\beta$ 42で顕著であった。Western blotで $A\beta$ は増加傾向を示し、Filter trap assayで細胞外分画の $A\beta$ fibrilが有意に増加した（ $P < 0.05$ ）。

6. おわりに

慢性脳虚血が脳白質病変やワーキングメモリを中心とした認知機能障害の原因となることを、マウス慢性脳低灌流モデルを用いて明らかにした。さらに、今回の検討で明らかになった慢性脳虚血後の $A\beta$ 凝集性亢進現象は、最近問題となっているアルツハイマー病における血管因子の問題や、混合型認知症の病態解明にひとつの回答を与えるものと思われる。

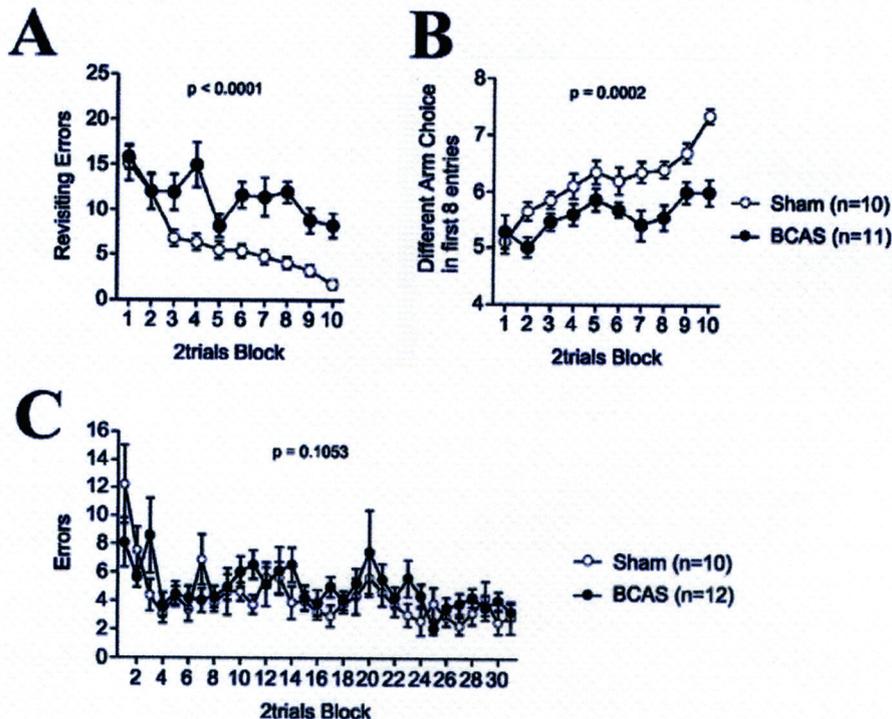


図3 作業記憶タスク (A, B) と参照記憶タスク負荷 (C) 後の結果比較。慢性脳低灌流群 (BCAS) は偽手術群 (Sham) に比較して成績の低下を認めた。

文献

- 1) Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I and Kimura J, Glial activation and white matter changes in the rat brain induced by chronic cerebral hypoperfusion: An immunohistochemical study, *Acta Neuropathol (Berl)*, 87(5) (1994) 484-492
- 2) Tomimoto, H., Akiguchi, I., Akiyama, H., Kimura, J. and Yanagihara, T., T cell infiltration and expression of MHC class II antigen by macrophage/microglia in a heterogeneous group of leukoencephalopathy, *Am J Pathol*, 143 (1993) 579-586
- 3) Tomimoto H, Akiguchi I, Suenaga T, Nishimura M, Wakita H, Nakamura S and Kimura J; Alterations of the blood-brain barrier and glial cells in white matter lesions in cerebrovascular and Alzheimer's disease patients. *Stroke*, 27 (1996) 2069-2074
- 4) Ueno M, Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H, Sakamoto H; Blood-brain barrier is disrupted in the white matter lesions in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 22 (2002) 97-104
- 5) Shibata M, Ohtani R, Ihara M, Tomimoto H; White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke*, 35 (2004) 2598-2603
- 6) Shibata M, Yamasaki N, Miyakawa T, Ohtani R, Ihara M, Takahashi R and Tomimoto H; Selective impairment of working memory in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke* 38 (2007) 2826-2832
- 7) 北口浩史、冨本秀和、猪原匡史、植村健吾、木原武士、浅田めぐみ、木下彩栄、高橋良輔。慢性脳虚血はA β 沈着を促進する。第49回日本神経学会総会

この論文は、平成20年6月14日(土)第17回九州老年期痴呆研究会で発表された内容です。