

---

---

# 脳小血管病の分子病態機序： CARASIL からのアプローチ

## Molecular pathogenesis of cerebral small vessel disease

新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野／教授

小野寺 理\*

---

---

### 始めに

近年、脳小血管病 (small vessel disease; SVD) が注目を集めている<sup>1)</sup>。SVD は脳の小血管を主体とする疾患概念として提唱されている。しかし、その概念は十分には確立されていない<sup>1, 2)</sup>。また、脳血管性認知症という概念も再度構築し直されつつある<sup>2)</sup>。またアルツハイマー病や、筋萎縮性側索硬化症などの変性疾患でも、脳小血管の関与が疑われるようになっており、脳小血管の機能、病態は、神経疾患を語る上で、避けて通れない物となりつつある<sup>2)</sup>。人の脳の血管系は、その脳の大きさ故に、特殊な発達を遂げており、現在まで、その解析を困難としてきた<sup>3)</sup>。このような小血管を首座とする病態解明の糸口となったのは、遺伝性の脳小血管病の存在と、その病態機序の解明である。Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) の存在と、その遺伝子の単離は、単一遺伝子異常で、脳小血管病が起こることを、明確に示し、本症が大血管とは異なる分子病態機序によることを明らかにした<sup>1)</sup>。しかし、孤発性の脳小血管病の病態解明の手がかりとなるようなメカニズムは明らかとはなっていないかった。

### CARASIL と孤発性脳小血管病

CARASIL (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) は本邦で、疾病概念が確立された疾患である<sup>4)</sup>。本症を単一疾患とする根拠は、禿頭と、変形性腰椎症の合併で

ある。しかし、遺伝子異常が認められても、禿頭を伴わない例もあり、本症には、臨床的に不全型が存在する<sup>5, 6)</sup>。本症の原因遺伝子である HTRA1 は<sup>7)</sup>、プロテアーゼ活性をもち、その活性依存性に細胞間のシグナル伝達の一つである TGF- $\beta$  シグナルを抑制する<sup>8)</sup>。TGF- $\beta$  シグナルは小血管との関連が示唆されていたサイトカインで有る<sup>9)</sup>。さらに脱毛、変形性脊椎症なども TGF- $\beta$  ファミリーシグナルとの関連が示されていた。また孤発性脳小血管病の最大の危険因子は高血圧であるが、高血圧と TGF- $\beta$  シグナルとの関連も指摘されてきた。さらに病理学的には CARASIL では CADASIL のような異常構造物の蓄積は認めず、内皮細胞の増殖、平滑筋細胞層の消失、内弾性板の断裂と、孤発性に類似した血管病理所見を示す<sup>10)</sup>。このことから、我々は、本症の背景に TGF- $\beta$  ファミリーシグナルの亢進があれば、孤発性の病態機序の解明に繋がると考え、検討を進めた。

### CARASIL での TGF- $\beta$ シグナルの亢進

その結果、疾患関連変異型 HTRA1 では、TGF- $\beta$  ファミリーシグナルの抑制効果が失われていた。さらに患者脳小血管、内皮細胞にて TGF- $\beta$  により誘導される ED-フィブロネクチンの増加、内膜への蓄積を認めた<sup>7, 11)</sup>。さらに中膜に相当する部位に TGF- $\beta$  の蓄積を認めた<sup>7, 11)</sup>。これらより、患者小血管にて、TGF- $\beta$  の産生が亢進し、シグナルが亢進していることが示された。しかし HTRA1 が、TGF- $\beta$  シグナルを抑制する機序は明かではなかった。

---

\* Osamu Onodera, MD, PhD: Department of Molecular Neuroscience, Resource Branch for Brain Disease, Brain Research Institute, Niigata University.

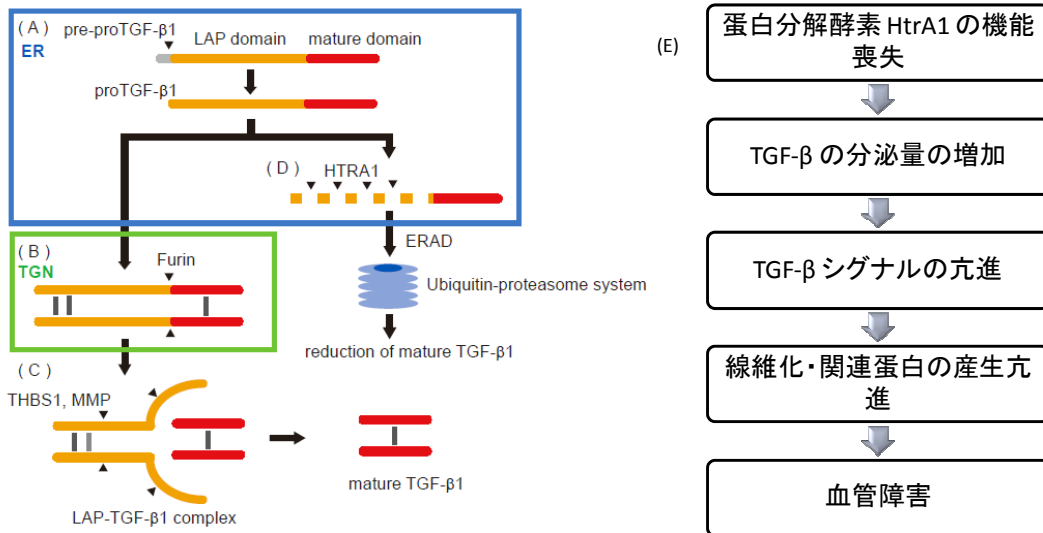


図 1 HTRA1 を介した TGF-β 制御機構と、CARASIL の病態機序

左 HTRA1 を介した TGF-β の制御機構 (A) ER (小胞体) にて前駆体 TGF-β (pro-proTGF-β1) はシグナルペプチドを切り取られ (pro-TGF-β1) となる。(B) pro-TGF-β1 はトランスゴルジネットワーク (TGN) で二量体を形成し、Furin によるプロセッシングを受ける (矢頭)。(C) C 末は活性型 TGF-β となり、N 末がそれを取り囲む (LAP)。LAP を THBS1 や MMP が切断し、活性化 TGF-β を放出する。(D) HTRA1 は小胞体で proTGF-β1 を分解する。分解された残りは、小胞体関連蛋白質分解機構で、ユビキチンプロテアソーム系を介して分解される。これにより活性型 TGF-β は減少する。右 (E) CARASIL における分子病態機序。(Shiga *et al.* 2011 より一部改変)

TGF-β は前駆体として産生され、細胞内でプロテアーゼによるプロセッシングを受け、C 末が 2 量体を形成し、活性型 TGF-β となる。一方、N 末にて、活性型 TGF-β をクルミの殻のように覆い、不活性型として、細胞外に放出し、細胞外基質に貯留し、必要に応じて、その覆いを分解して、活性型を放出する。我々は HTRA1 が、細胞内で、TGF-β のプロセッシングを阻害し、その産生を抑制することで TGF-β シグナルを抑制することを見いだした (図 1)<sup>11)</sup>。従来、TGF-β シグナルは細胞外で制御されており、細胞内で、制御する経路は、全く新しい TGF-β シグナルの制御経路である。

おわりに

CARASIL は脳小血管病の分子病態機序を、明らかにした疾患である (図 1)。明らかにされた機序は、従来血管の発達と維持に深い関係があるとされた TGF-β シグナルであった。これは治療方法の開発に大きな意義を持つ。TGF-β シグナルはアンジオテンシン I 型受容体を介し誘導される機序が示されている<sup>12)</sup>。実際 TGF-β シグナルの亢進が背景にある Marfan 症候群では、アンジオテンシン I 型受容体の拮抗薬の有効性が示されている<sup>12,13)</sup>。今後、本症のモデル動物、さらに患者さんでも、同薬剤の検討が期

待される。さらに、本症の病理所見は、孤発性の脳小血管病と類似しており、孤発性脳小血管病と TGF-β シグナルとの関連も注目される。

文献

- 1) Pantoni, L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* **9**, 689-701, 2010.
- 2) Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E. *et al.* Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation* **42**, 2672-2713, 2011.
- 3) Onodera, O. What is cerebral small vessel disease? *Rinsho shinkeigaku* **51**, 399-405, 2011.
- 4) Fukutake, T. Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CARASIL): From Discovery to Gene Identification. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **20**, 85-93, 2011.
- 5) Nishimoto, Y., Shibata, M., Nihonmatsu, M. *et al.* A novel mutation in the HTRA1 gene causes

- CARASIL without alopecia. *Neurology* **76**, 1353–1355, 2011.
- 6) Yanagawa, S., Ito, N., Arima, K. *et al.* Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurology* **58**, 817–820, 2002.
  - 7) Hara, K., Shiga, A., Fukutake, T. *et al.* Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *The New England journal of medicine* **360**, 1729–1739, 2009.
  - 8) Oka, C., Tsujimoto, R., Kajikawa, M. *et al.* HtrA1 serine protease inhibits signaling mediated by Tgf $\beta$  family proteins. *Development* **131**, 1041–1053, 2004.
  - 9) ten Dijke, P. & Arthur, H. M. Extracellular control of TGF $\beta$  signalling in vascular development and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **8**, 857–869, 2007.
  - 10) Oide, T., Nakayama, H., Yanagawa, S. *et al.* Extensive loss of arterial medial smooth muscle cells and mural extracellular matrix in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL). *Neuropathology* **28**, 132–142, 2008.
  - 11) Shiga, A., Nozaki, H., Yokoseki, A. *et al.* Cerebral small-vessel disease protein HTRA1 controls the amount of TGF- $\beta$  1 via cleavage of proTGF- $\beta$  1. *Human Molecular Genetics* **20**, 1800–1810, 2011.
  - 12) Holm, T. M., Habashi, J. P., Doyle, J. J. *et al.* Noncanonical TGF $\beta$  signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice. *Science* **332**, 358–361, 2011.
  - 13) Habashi, J. P., Judge, D. P., Holm, T. M. *et al.* Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* **312**, 117–121, 2006.

この論文は、平成23年11月26日（土）第19回東北老年期認知症研究会で発表された内容です。