

図 1. PROGRESS における相対リスクの低下：脳卒中病型別、おもな心血管事故、死亡に与えた治療の影響 (PROGRESS Collaborative Group, 2001<sup>4)</sup>より引用)

に高率に脳卒中を発症することが知られており、脳卒中の最大の危険因子である高血圧をいかにコントロールするかは、慢性期の脳卒中患者の治療上きわめて重要な問題である。したがって、これまでもこの問題についていくつかの研究結果が報告されているが、その結果は必ずしも一致していなかった。これには、心血管系イベントの発症予防効果を検討した欧米の各種臨床介入試験では脳出血と脳梗塞の区別などの脳卒中の病型分類すら充分にはなされてこなかったことがかかわっているものと思われる<sup>10)</sup>。また、脳梗塞の場合も臨床病型により脳卒中発症率や同じ臨床病型での再発率が大きく異なることも知られており<sup>11)</sup>、降圧の意義も病型ごとに異なるものと予想される。事実、Irieら<sup>12)</sup>は後ろ向き研究ではあるが、脳卒中後の血圧と再発率との関係には、病型による違いが顕著であることを報告している。しかしながら、つい最近まで、この問題に明確な解答を与える前向きの大規模臨床試験はほとんど報告されておらず、脳卒中既往例

の血圧コントロールの効果について9つの臨床試験 [Carter, HSCSG (Hypertension-Stroke Cooperative Study Group trial), EWPHE (European Working Party on High blood pressure in the Elderly trial), Coope, HDFFP (Hypertension Detection and Follow-up Program), MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), STOP (Swedish Trial in Old Patients), PATS (Polymorphic Amplified Typing Sequences)] をまとめたINDANA (INDividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaboratorsによるメタアナリシス<sup>13)</sup>による有意な28%の再発抑制効果が示唆されていたのみであり、この際にも脳卒中の統一した病型分類がなされていないことが問題であった。その意味で、著者らを含むわが国の研究者も多数参加して、この問題に正面から取り組んだ初の大規模臨床試験であるPROGRESS試験<sup>13)</sup>



の結果はきわめてインパクトの強いものといえる。

PROGRESS 試験は、脳卒中慢性期における ACE 阻害薬の効果について研究する国際共同研究である。本研究ではわが国や中国の東洋と欧州諸国や豪州などの西洋が共同して同じプロトコールで研究するという画期的な手法がとられており、遺伝素因についてもインフォームドコンセントを得て検索している。試験薬としては T/P 比が高く、脳血管障害患者の血圧を確実に低下させるが脳血流量に影響を及ぼさないことなどが報告されている ACE 阻害薬のペリンドプリルが選定された。患者登録条件は、脳梗塞、脳出血、一過性脳虚血発作など、くも膜下出血を除く何らかの脳卒中を無作為化前2ヵ月以上～5年以内に経験した症例で、外来診療が可能な程度の ADL を有する症例であり、1996年から1997年にかけて6,105例が登録された。年齢は原則として80歳未満で、血圧値に関する規定はない。試験方法は、対象を①ペリンドプリル投与群、②プラセボ投与群の二群に無作為に分類して4年間以上追跡、一次評価項目としては脳卒中の再発を、二次評価項目として、①心血管系事故、②痴呆・認知機能、③身体障害、ADL を評価するものである。なお、ペリンドプリル以外の ACE 阻害薬を除けば、併用薬や補助療法には何らの制限がなく、わが国でも815例がランダム化されている。

本研究の一次評価項目である脳卒中の再発については、図1に提示するごとくペリンドプリル群ではプラセボ群に比し28%もの有意な脳卒中発症抑制および26%の心血管系事故発症抑制効果が観察されている。また、脳卒中の臨床病型別の検討もなされており、脳出血が0.50、虚血性脳卒中が0.76と脳出血例での再発抑制効果がより強いものの病型にかかわらず抑制できることが示されている。さらに、虚血性脳卒中の3つの臨床病型であるラクナ梗塞、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞についても検討されており、どの臨床病型の脳梗塞例についてもそれぞれ33%、33%、39%の再発抑制効果が得られることが明らかとされている。また、興味深いことに脳卒中発症例における痴呆・高度の認知機能障害、ADL 障害の発現頻度も有意に抑えられることが示されている。以上の結果は、エントリー時の血圧値である147/86 mmHg から従来の治療に加えてペリンドプリル

(4 mg/日) や降圧利尿薬であるインダパミド (2 mg/日) の追加投与により血圧を138/82 mmHg 程度に持続的に降下させることにより、平均年齢64歳の患者で4～5年間で28%ものさらなる再発抑制効果が得られることを実証し、慢性期の脳卒中患者における降圧の重要性を示している。また、開始時血圧が高血圧であった症例(開始時159/94 mmHg から終了時145/88 mmHg) のみならず非高血圧であった症例(開始時136/79 mmHg から終了時122/73 mmHg) でも降圧療法によりそれぞれ有意な再発予防効果(リスク減少率32%および27%)が実証されており、脳血管障害合併例の降圧治療の目標値は高血圧治療ガイドラインの140～150/90 mmHg 未満から130/80 mmHg 前後に改められる必要があると思われる。ただし、当初エントリー予定であった7,121例中の1,016例(14%)が4週間の薬剤忍容性のテスト期間に脱落しており、そのおもな理由としてめまいや低血圧症状(3.4%)、咳(2.7%)などが筆頭にあげられていることにも注意を要する。つまり、PROGRESS 試験により、JSH 2000 の脳血管障害合併例の降圧治療の内、降圧目標値や推奨使用薬剤は一部改められる必要があるものと思われるが、個々の降圧薬の特徴を把握し、個々の患者の血圧日内変動や臨床病型に配慮した緩徐な降圧を心がけることの重要性は変わらないものと思われる。

## ◆ BEST CHOICE は

脳血管障害合併高血圧の治療に適した降圧薬として JSH 2000 では Ca 拮抗薬(ジヒドロピリジン系)と ACE 阻害薬を推奨しているが、脳卒中一次予防に有効な降圧療法に関する WHO/ISH のメタアナリシスの結果や PROGRESS 試験の結果を勘案すると、24 時間にわたる緩徐な降圧を示しうる Ca 拮抗薬や ACE 阻害薬(または AII 受容体拮抗薬)に加えて降圧利尿薬(とくにインダパミド)との併用などが推奨される。また、脳循環不全症状を示さず降圧治療に忍容性のある症例では従来の降圧目標よりもより低値にコントロールするべきであると思われる。

文 献

- 1) 松本昌泰ほか：カレントセラピー17：1496, 1999
- 2) 山口武典：脳卒中 23：261, 2001
- 3) Adams HP Jr *et al*：Stroke 25：1901, 1994
- 4) Adams HP Jr *et al*：Stroke 27：1711, 1996
- 5) 藤井清孝ほか：超急性期の脳卒中診療, 中山書店, 東京, 1999, pp. 370
- 6) 日本脳卒中学会 Stroke Scale 委員会：脳卒中 19：1, 1997
- 7) Horn J *et al*：Stroke 32：570, 2001
- 8) Broderick JP *et al*：Stroke 30：905, 1999
- 9) Powers WJ *et al*：Neurology 57：18, 2001
- 10) 入江克美ほか：EBM ジャーナル 2：296, 2001
- 11) Yamamoto H *et al*：J Neurol Neurosurg Psychiatry 64：771, 1998
- 12) Irie K *et al*：Stroke 24：1844, 1993
- 13) The INDANA project collaborators：Stroke 28：2557, 1997
- 14) PROGRESS Collaborative Group：Lancet 358：1033, 2001
- 15) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration：Lancet 356：1955, 2000

# Attention

## 脳血管障害と高血圧

～一次予防・二次予防と血圧のコントロール～

# 4. 脳血管障害慢性期の 降圧療法

松本 昌泰 (広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科(第三内科)教授)

日常臨床において脳血管障害を伴う高血圧例に遭遇する機会は多く、脳血管障害の罹病率の増加(2020年には300万人に達すると予測されている)とともに、今後ますます増加するものと予想される。従来より脳血管障害例の降圧療法については、降圧の是非やその程度などについての議論が数多くなされてきたが、具体的な降圧手順、再発予防のための降圧レベルの設定などに関して、臨床試験に基づく確固とした基準はなく、個々の担当医の判断に任せざるを得ない状態が続いていた。しかしながら、脳血管障害の病態診断法の長足の進歩により、脳卒中の各臨床病型の診断が確実になされるようになり、各臨床病型の脳循環動態を踏まえた降圧治療が可能となってきている。本稿では、まず脳血管障害の主な病型を紹介し、脳循環動態臨床評価の意義についてまとめ、脳血管障害慢性期の降圧療法の実際について、最近のガイドラインや臨床試験を踏まえた解説を試みる。

### 脳血管障害の分類

国際的に広く用いられている米国NINDSによる脳血管障害の分類(CVD-Ⅲ)<sup>1)</sup>では、脳卒中は①脳出血、②クモ膜下出血、③脳動静脈奇形に伴う頭蓋内出血、④脳梗塞の4タイプに分けられている。このうち、脳出血、クモ膜下出血、脳梗塞は3大脳卒中とよばれるが、脳梗塞はさらにアテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラク

ナ梗塞の3つの臨床病型に分けられている。脳卒中はそのタイプや病巣の局在、重症度や病期により多様な病態を呈する疾病であり、脳卒中を合併する高血圧症例の治療に際して、当該患者の脳卒中がどのような病型に属しているのかを知ることは必須の前提条件である。したがって、脳卒中の臨床病型や発症要因が判然としない慢性期症例の場合は、脳卒中を専門とする神経内科医や脳血管内科医など(総称してStrokologistとよぶことが提唱されている<sup>2)</sup>)にまずはじめにコンサルトすることが望ましい。

高血圧は、細小動脈の高血圧性病変の進行による小血管病 (small vessel disease) を土台として発症する高血圧性脳出血やラクナ梗塞などの臨床病型に密接に関わっている。また、高血圧は糖尿病や高脂血症などととも、アテローム性動脈硬化病変の進展による大血管病 (large vessel disease) を基盤として発症するアテローム血栓性脳梗塞の危険因子でもある。したがって、これらの病型の脳卒中を伴う高血圧患者の降圧は再発予防を図るうえでも欠かせないが、その際には脳循環動態と血圧との関係を熟知しておく必要がある。

## 脳血流自動調節能と脳循環予備能

脳血流は体血圧変化の影響を受けにくいように自動調節されており、これを脳血流自動調節能という(図1)。すなわち、血圧上昇時には脳内細動脈などの抵抗血管が収縮し、逆に血圧低下時には抵抗血管が拡張して脳血流を一定に保っている。脳血管障害急性期には大半の症例でこの自動調節能が障害され、脳血流は血圧依存性に変化する。この障害は通常発作3日以降急速に回復し<sup>3)</sup>、1ヵ月以内に正常化することが多いが、その持続時間も脳卒中の種類や、病巣部位、大きさなどにより異なるとされ、下部脳幹梗塞例などでは1ヵ月以上にわたることもまれではない<sup>4)</sup>。また、長期に高血圧が持続した例や慢性期の脳血管障害例では脳血管の拡張能が低下し、自動調節能のカーブが右下方に偏位しており、降圧により脳虚血をきたしやすい状態にある<sup>5,6)</sup>。

Matsushitaら<sup>7)</sup>はCT上の傍側脳室低吸収域 (PVL) のみられる症例では自動調節能

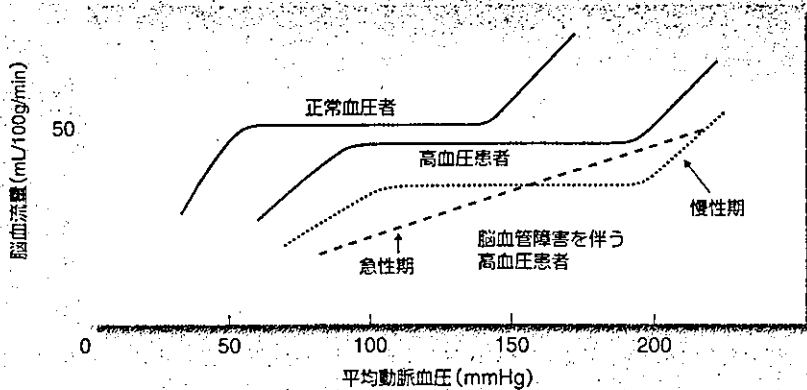


図1 脳血流自動調節能と病態による変化

の障害が高率にみられることを明らかとしている。最近では、脳循環代謝計測法の進歩により多数の臨床例で脳血管の拡張能（これを脳循環予備能と称している）を評価することも可能となってきた<sup>9)</sup>、慢性期の脳血管障害例での脳循環予備能の低下が明らかとされているが、なかでも頭蓋内外の脳主幹動脈に閉塞性病変を有する症例では顕著な脳循環予備能の低下が観察されている<sup>9-12)</sup>。

## 慢性期の降圧療法

脳卒中を既往に有する高血圧症例は、有さない例に比しはるかに高率に脳卒中を発症することが知られており、脳卒中の最大の危険因子である高血圧をいかにコントロールするかは慢性期の脳卒中患者の治療上きわめて重要な問題である。したがって、これまでもこの問題についていくつかの研究結果が報告されているが、その結果は必ずしも一致していなかった<sup>13,14)</sup>。これには、脳出血と脳梗塞の区別などの脳卒中の病型分類すら十分にはなされてこなかったことが関わっているものと思われる。また、脳梗塞の場合も臨床病型により脳卒中発症率や同じ臨床病型での再発率が大きく異なることも知られており<sup>15)</sup>、降圧の意義も病型ごとに異なるものと予想される<sup>16)</sup>。事実、Irieら<sup>17)</sup>は後ろ向き研究ではあるが、脳卒中後の血圧と再発率との関係には、病型による違いが顕著であることを報告している。しかしながら、つい最近まで、この問題に明確な解答を与える前向きの大規模臨床試験はほとんど報告されておらず、脳卒中既往例の血圧コントロールの効果について9つの臨床試験(Carter, HSCSG, EWPHE, Coope, HDFFP, MRFIT, SHEP, STOP, PATS)をまとめたINDANA Project Collaboratorsによるメタアナリシス<sup>18)</sup>による有意な28%の再発抑制効果が示唆されていたのみであり、この際にも脳卒中の統一した病型分類がなされていないことが問題であった。その意味で、著者らを含むわが国の研究者も多数参加して、この問題に正面から取り組んだ初の大規模臨床試験であるPROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) 試験<sup>19)</sup>の結果はきわめてインパクトの強いものといえる。以下に本試験の概要と意義<sup>20)</sup>について解説する。

## PROGRESS試験のインパクト

### 1. 意義と概要

PROGRESS試験は脳卒中慢性期におけるACE阻害薬の効果について研究する国際共同研究である。これには世界で7地域の9ヵ国、172施設が参加し、日本や中国の東洋と欧州諸国や豪州などの西洋が共同して同じプロトコルで研究するという画期的な手法がとられており、遺伝素因についてもインフォームドコンセントを得て検索している。試験薬としては、T/P比が高く脳血管障害患者の血圧を確実に低下させるが、脳血流量に影響を及ぼさないことなどが報告されているACE阻害薬のペリンドプリルが選定された。患者登録条件は、脳梗塞、脳出血、一過性脳虚血発作など、クモ膜下出血を除く何らかの脳卒中を無作為化前2ヵ月以上～5年以内に経験した症例で、外来診療が可能な程度のADLを有する症例であり、1996年から1997年にかけて6,105例

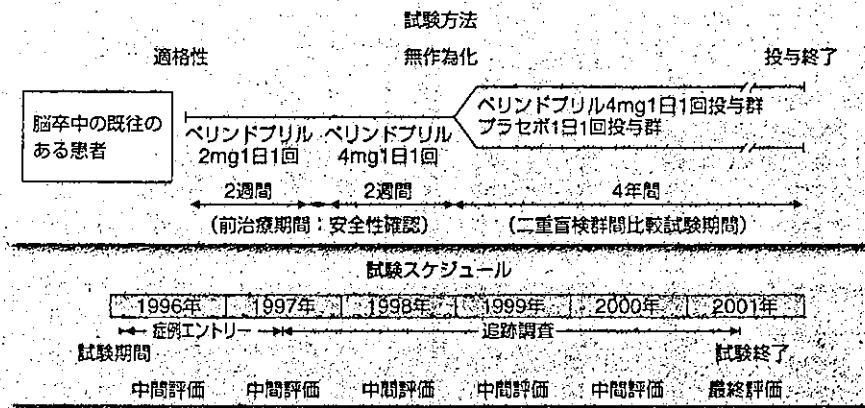


図2 PROGRESSの試験方法とスケジュール (文献19より引用)

が登録された。年齢は原則として80歳未満で、血圧値に関する規定はない。試験方法は、対象を①ペリンドプリル投与群、②プラセボ投与群の2群に無作為に分類して4年間以上追跡、1次評価項目としては脳卒中の再発を、2次評価項目として、①心血管系事故、②痴呆・認知機能、③身体障害、ADLを評価するものである(図2)<sup>19)</sup>。また、その他にも各種のサブスタディが実施されており、わが国ではCTによる無症候性脳梗塞に関する研究が実施されている。なお、ペリンドプリル以外のACE阻害薬を除けば、併用薬や補助療法には何らの制限がなく、わが国でも815例がランダム化されている。

## 2. 結果

本研究の結果は2001年の6月の欧州高血圧学会を皮切りとして各種の関連国際会議でも報告され、大きな注目を集めた。1次評価項目である脳卒中の再発については、図3<sup>19)</sup>に提示するごとくペリンドプリル群ではプラセボ群に比し28%もの有意な脳卒中発症抑制および26%の心血管系事故発症抑制効果が観察されている。また、脳卒中の臨床病型別の検討もなされており、脳出血が0.50、虚血性脳卒中が0.76と脳出血例での再発抑制効果がより強いものの病型にかかわらず抑制できることが示されている。さらに、虚血性脳卒中の3つの臨床病型であるラクナ梗塞、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞についても検討されており、論文には記載されていないもののどの臨床病型の脳梗塞例についてもそれぞれ33%、33%、39%の再発抑制効果が得られることが明らかとされている。また、興味深いことに脳卒中発症例における痴呆・高度の認知機能障害、ADL障害の発現頻度も有意に抑えられることが示されている。

## 3. 考察

以上の結果は、エントリー時の血圧値である147/86mmHgから従来の治療に加えてペリンドプリル(4mg/日)や降圧利尿薬であるインダパミド(2mg/日)の追加投与により血圧を138/82mmHg程度に持続的に降下させることにより、平均年齢64歳の

図3 PROGRESSにおける相対リスクの低下；脳卒中病型別、主な心血管事故・死亡に与えた治療の影響

(文献19より引用)

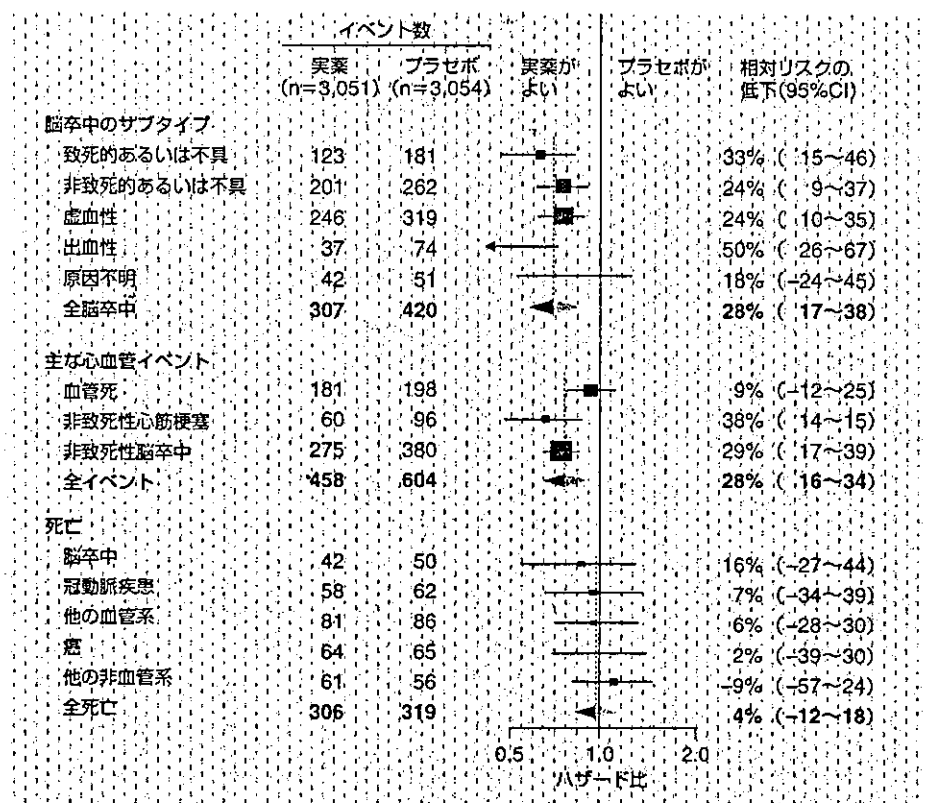


表1 各種降圧薬の特徴と適用

(文献23より改変引用)

種類	適用	留意点
利尿薬	○	脱水、脂質、糖代謝悪化に注意
β遮断薬	○	ISAを有するものは脳血流を増加させる
Ca拮抗薬	○-○	脳血流増加（夜間の過降圧に注意）
ACE阻害薬	●	脳血流自動調節能改善作用、QOLを上げる
アンジオテンシン受容体拮抗薬	○?	ACE阻害薬と同等の臓器保護効果、QOL改善効果が期待される
α遮断薬	○-○	脳血流自動調節能改善作用（起立性低血圧に注意）

ISA：内因性交感神経刺激作用、QOL：quality of life

患者で4～5年間で28%ものさらなる再発抑制効果が得られることを実証し、慢性期の脳卒中患者における降圧の重要性を示している。ただし、当初エントリー予定であった7,121例中の1,016例(14%)が4週間の薬剤忍容性のテスト期間に脱落しており、その主な理由としてめまいや低血圧症状(3.4%)、咳嗽(2.7%)などが筆頭にあげられていることにも注意を要する。つまり、PROGRESS試験により、高血圧治療ガイドライン<sup>21)</sup>の脳血管障害合併例の降圧治療のうち、降圧目標値や推奨使用薬剤は一部改められる必要があるものと思われる。事実、最近報告された老年者高血圧治療ガイドラインの改訂版<sup>22)</sup>では、PROGRESS試験の結果に基づき、脳血管障害慢性期の最終



降圧目標は140/90mmHg未満が妥当とされ、ACE阻害薬と降圧利尿薬の併用も積極的適応としている。ただし、個々の降圧薬の特徴(表1)を把握し<sup>23,24)</sup>、個々の患者の血圧日内変動<sup>25,26)</sup>や臨床病型に配慮した緩徐な降圧を心がけることの重要性<sup>21,22,23,26)</sup>は変わらないものと思われる。

#### 参考文献

- 1) National Institute of Neurological Disorders and stroke Ad Hoc Committee: Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21: 637-676, 1990
- 2) 藤島正敏: 脳血管障害の位置づけと脳卒中学(Strokeology). *脳卒中* 19: 421-425, 1997.
- 3) Paulson OB, Olesen J, Christensen MS: Restoration of autoregulation of cerebral blood flow by hypocapnia. *Neurology* 22: 286-293, 1972.
- 4) Ebihara S, Gotoh F, Okayasu H, et al: Dysautoregulation in lower brainstem infarction. in "Cerebral Vascular Disease 3" (Meyer JS, Lechner H, Reivich M, et al, eds), Excerpta Medica, Amsterdam, 1981, p154-159.
- 5) Strandgaard S, Paulson OB: Cerebral blood flow and its pathophysiology in hypertension. *Am J Hypertens* 2: 486-492, 1989.
- 6) Shinohara Y: Management of blood pressure in acute and chronic cerebral blood flow. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 4: 80-83, 1994.
- 7) Matsushita K, Kuriyama Y, Nagatsuka K, et al: Periventricular white matter lucency and cerebral blood flow autoregulation in hypertensive patients. *Hypertension* 23: 565-568, 1994.
- 8) 奥直彦, 松本昌泰, 堀正二: 脳血流測定—超音波, MRI, RI—. *総合臨床* 47: 268-273, 1998.
- 9) Maeda H, Matsumoto M, Handa N, et al: Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in various types of ischemic cerebrovascular disease: Evaluation by the transcranial Doppler method. *Stroke* 24: 670-675, 1993.
- 10) Oku N, Matsumoto M, Hashikawa K, et al: Carbon dioxide reactivity by consecutive technetium-99m-HMPAO SPECT in patients with a chronically obstructed major cerebral artery. *J Nucl Med* 35: 32-40, 1994.
- 11) Hashikawa K, Matsumoto M, Moriwaki H, et al: Split dose iodine-123-IMP SPECT: Sequential quantitative regional cerebral blood flow change with pharmacological intervention. *J Nucl Med* 35: 1226-1233, 1994.
- 12) Moriwaki H, Matsumoto M, Hashikawa K, et al: Hemodynamic aspect of cerebral watershed infarction: Assessment of perfusion reserve using iodine-123-iodoamphetamine SPECT. *J Nucl Med* 38: 1556-1562, 1997.
- 13) Hypertension, Detection, and Follow-up Program Cooperative Group: I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 242: 2562-2571, 1979.
- 14) Meissner I, Whisnant JP, Garraway WM: Hypertension management and stroke recurrence in a community (Rochester, Minnesota, 1950-79). *Stroke* 19: 459-463, 1988.
- 15) Yamamoto H, Bogousslavsky: Mechanisms of second and further strokes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 771-776, 1998.
- 16) 入江克美, 井林豊郎: 降圧薬治療は脳卒中中の再発予防にも有効か? *EBMジャーナル* 2: 296-302, 2001.
- 17) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, et al: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 24: 1844-1849, 1993.
- 18) The INDANA project collaborators: Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke: Gathering the evidence. *Stroke* 28: 2557-2562, 1997
- 19) PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358: 1033-1041, 2001.
- 20) 松岡博昭, 尾前照雄, 松本昌泰: 「PROGRESS」発表の意義. *血圧* 8: 1311-1322, 2001.
- 21) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン2000年版(JSH2000). 日本高血圧学会, 東京, 2000.
- 22) 厚生労働省長寿科学総合研究班(荻原俊男, ほか): 高齢者高血圧治療ガイドライン—2002年改訂版—. *日老医誌* 39: 322-351, 2002.
- 23) 北川一夫, 松本昌泰, 堀正二: 合併症を伴う高血圧—個別治療の実際—脳血管障害. *Medicina* 37: 418-421, 2000.
- 24) 清水義臣, 寶學英隆, 松本昌泰, 堀正二: 脳血管障害からみた降圧薬の選択. *血圧* 5: 49-53, 1998.
- 25) Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al: Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 38: 852-857, 2001.
- 26) 松本昌泰, 堀正二: 早朝の心血管イベント③脳血管障害. *血圧* 8: 133-139, 2001.

# <Special Article> 脳梗塞の病型と発症機序

北川 一夫      松本 昌泰  
堀      正二\*

## はじめに●

脳血管障害の臨床病型分類として、現在国際的にもっとも広く用いられているのは National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)分類III (Table 1)<sup>1)</sup>であり、その中で脳梗塞は臨床的カテゴリーとして、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、その他に分類され、発症機序のメカニズムとしては、血栓性、塞栓性、血行力学性の3つが想定されている (Fig. 1)。

本稿では、各病型について代表的な症例を呈示しつつそのメカニズムを解説する。

## アテローム血栓性脳梗塞●

脳を灌流する動脈のアテローム硬化を基盤として発症するため、中高年以上で動脈硬化危険因子である高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙を有している場合が多い。NINDS 分類の3つの発症メカニズムである血栓性、塞栓性、血行力学性のすべてが考えられる<sup>1)</sup>。またこれ以外に、branch atheromatous disease<sup>2)</sup>(メカニズムは血栓性)、大動脈原性<sup>3)</sup>(メカニズムは塞栓性)などの発症形式もある。しかし個々の症例で、必ずしも単一のメカニズムではなく複数の要因が絡んでいると考えられる場合も多い。

脳を灌流する主幹動脈でアテローム硬化の好発部位は、頸動脈分岐部、内頸動脈サイフォン部、中大脳動脈水平部、脳底動脈、椎骨動脈起始部などが知られている<sup>4)</sup>。頸動脈分岐部の評価には頸

Table 1. 脳梗塞の分類(NINDS 分類III)

臨床病型	1. アテローム血栓性脳梗塞(atherothrombotic) 2. 心原性脳塞栓症(cardioembolic) 3. ラクナ梗塞(lacunar) 4. その他
発症機序	1. 血栓性(thrombotic) 2. 塞栓性(embolic) 3. 血行力学性(hemodynamic)

動脈超音波検査が非侵襲的かつ有用である。また、大動脈弓部で総頸動脈、腕頭動脈、鎖骨下動脈を分岐する部位も動脈硬化の好発部位である。

以下に各発症メカニズムと代表的な症例を呈示したうえで解説する (Fig. 1)。本病型ではアテローム硬化が基盤にあるため、虚血性心疾患で昨今注目を集めている炎症機転の関与が想定される<sup>5)</sup>。われわれも、脳を灌流する動脈の中でもっともアテローム硬化の好発する頸動脈分岐部で、高感度CRP測定値が既知の危険因子とは独立して動脈硬化の進展に関連していることを明らかにしている<sup>6)</sup>。

### 1. 血栓性メカニズム

アテローム硬化病変が基盤に存在し、そのうえで形成された血栓が血管を閉塞することによって末梢の灌流領域に虚血を引き起こす。血栓形成はプラーク破綻、プラーク内出血などに起因する。脳血栓症の特徴とされる症状の段階的増悪は、本メカニズムに起因する場合が多い。また、branch atheromatous disease<sup>2)</sup>は、中大脳動脈水平部や脳底動脈など穿通動脈枝が分岐している部位でアテローム硬化がある場合に、血栓形成などで親動

\* K. Kitagawa(医学部講師), M. Matsumoto(助教授), M. Hori(教授): 大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学。

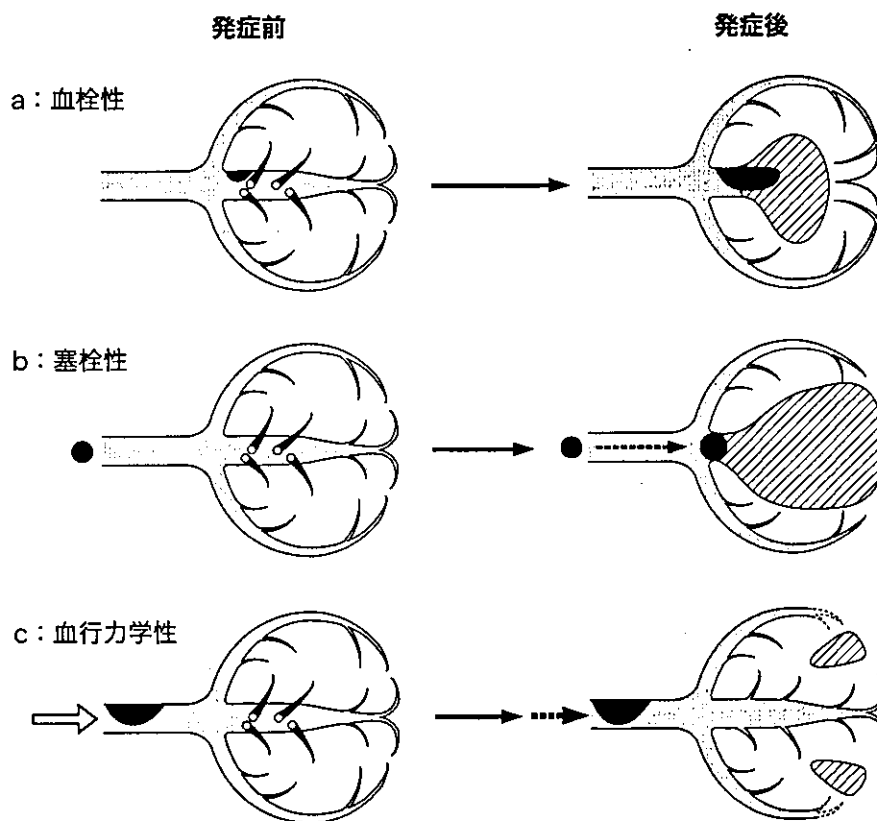


Fig. 1. 血栓性, 塞栓性, 血行力学性メカニズムのシェーマ

脳へ流入した太い動脈(例:内頸動脈)が3本の主幹動脈(例:中大脳動脈)に分岐し, 穿通枝動脈を出したのち脳表面を灌流し脳軟膜動脈吻合を介して, 他の主幹動脈(例:前大脳動脈)の灌流領域と交わっている様子を示す。

- a: 血栓性メカニズム. 主幹動脈に発症前から存在するアテローム硬化病変が粥腫破裂, 粥腫内出血を契機として拡大進展し, 狭窄, 閉塞をきたす. 穿通動脈起始部(○)の閉塞も伴うことが多く, その場合は同領域の梗塞(斜線部分)を伴う. しかし脳表面は, アテローム病変が発症前から存在し, その末梢部の灌流圧の低下の持続などにより脳軟膜動脈吻合を介した側副血行路が発達している場合が多く, 主幹動脈起始部が閉塞しても, その灌流領域の大脳皮質は梗塞から免れることが多い.
- b: 塞栓性メカニズム. 主幹動脈より近位部(例:内頸動脈)に塞栓源(●)が存在し, それが剝がれて流れ, 主幹動脈を栓塞する. 血栓性とは異なり, 脳組織は突然重度の虚血に曝されることとなり; 早期の血流再開通がない限り, 主幹動脈の支配領域全域に及ぶ広範な梗塞を呈することとなる.
- c: 血行力学性メカニズム. 発症前から脳へ灌流する太い動脈に狭窄性病変が存在し, 普段は脳への高い灌流圧により脳血流は保たれているが, 血圧低下, 心拍出量低下などを契機として, 脳灌流圧のもっとも低下する境界域に梗塞を発生する.

脈を閉塞しなくとも, 穿通動脈開口部の閉塞により大脳基底核, 橋底部に梗塞を発症するものであり, 臨床的にはラクナ梗塞との鑑別が必要となる.

Fig. 2 に 66 歳男性でゴルフ終了後に左片麻痺

で発症し, 右中大脳動脈の血栓性閉塞により右前頭葉, 頭頂葉白質に広範な脳梗塞を呈し, 血栓性メカニズムが考えられる症例を呈示した. 血栓性メカニズムでは, もともとアテローム硬化病変の

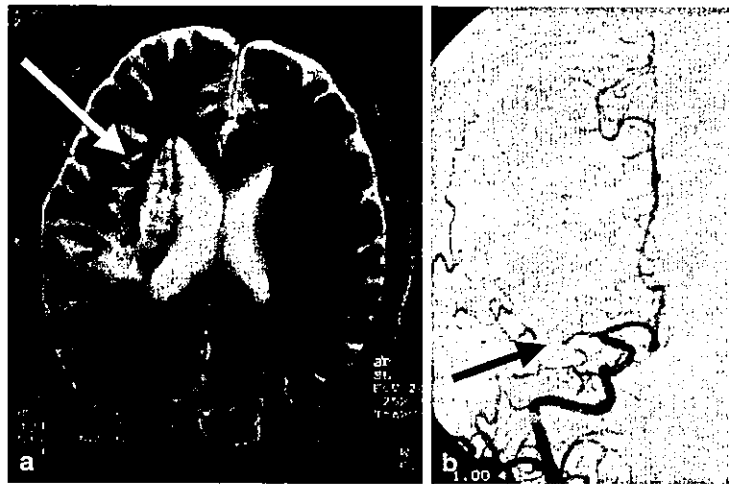


Fig. 2. 血栓性メカニズムで発症した症例(66歳, 男性)  
a: MRI(T<sub>2</sub>強調画像), b: 右頸動脈造影  
ゴルフ終了後に左片麻痺で発症した。MRI(T<sub>2</sub>強調画像; a)では右前頭葉, 頭頂葉白質, 放線冠に梗塞(白矢印)を認めるが, 大脳皮質の大部分の領域は梗塞を免れている。後日施行した右頸動脈造影(b)では右中大脳動脈の閉塞(矢印)が確認された。

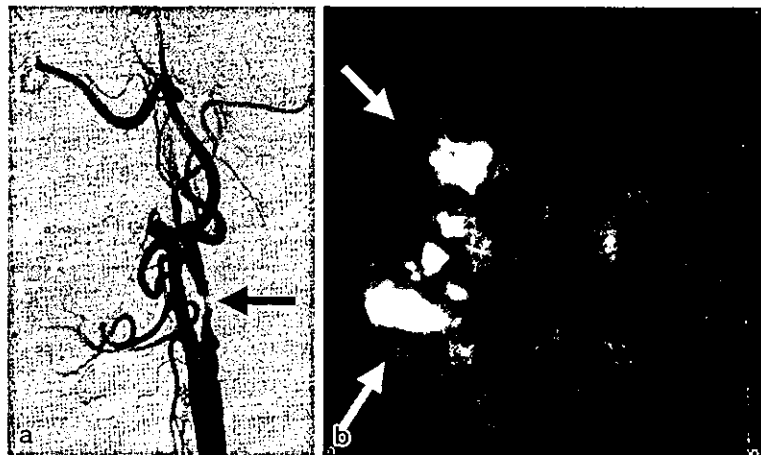


Fig. 3. 塞栓性メカニズムで発症した症例(62歳, 男性)  
a: 右頸動脈造影, b: MRI 拡散強調画像  
左片麻痺, 呂律困難を呈した症例である。右頸動脈造影(a)で頸動脈分岐部に高度狭窄病変(矢印)を認め, MRI 拡散強調画像(b)にて右大脳半球に多発性の大小さまざまな梗塞病変を認めた。

ある血管での血栓形成, プラーク破綻が原因なので, その末梢の灌流領域, とくに皮質はある程度側副血行路が発達している場合が多い。したがって虚血の重度が塞栓性に比べると軽度であり, 神経細胞障害の進行もゆっくり起こる場合が多いと考えられる。もう一つ留意すべき点は, 血栓その

ものが進展, 拡大して脳梗塞を増大する可能性があることである。

## 2. 塞栓性メカニズム

アテローム硬化病変に付着した血栓やプラーク断片が剝がれ, 遠位脳動脈での塞栓による動脈閉塞で生じる。潰瘍形成したアテローム硬化病変や

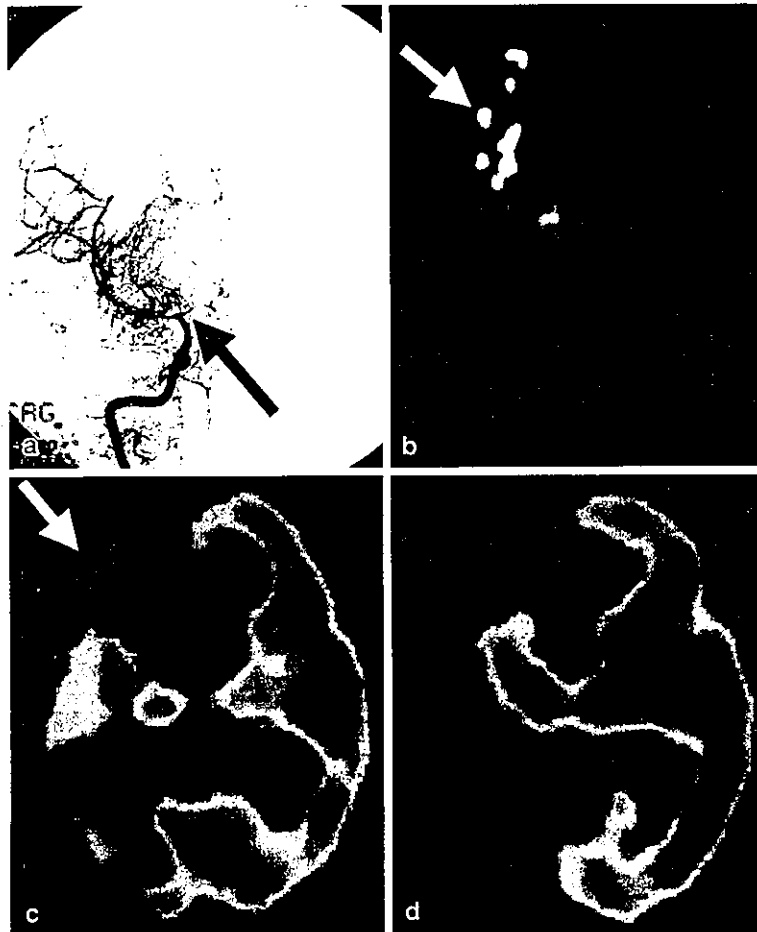


Fig. 4. 血行力学性メカニズムで発症した症例(66歳, 女性)  
a: 右頸動脈造影, b: MRI 拡散強調画像, c: IMPSPECT-Rest,  
d: IMPSPECT-ACZ

歩行時の左下肢脱力にて発症した。右頸動脈造影(a)で右中大脳動脈起始部に高度狭窄, 右前大脳動脈閉塞(矢印)を認めた。MRI 拡散強調画像(b)では右前頭葉に梗塞病変(矢印)を認めた。 $^{123}\text{I}$ -IMPを用いた脳血流 SPECT 検査(IMPSPECT; c)では安静時に右前頭葉の血流低下, acetazolamide(ACZ)負荷(d)では右脳半球の広範な領域で血流増加率の低下(脳循環予備能の低下)が観察された。

粥腫内出血などで急性閉塞をきたした際に、とくに塞栓子が剥がれ遠位部に流されやすいと考えられている。動脈閉塞部位は塞栓子の大きさによりさまざまであり、ある程度の大きさ以上の栓子が脳動脈を閉塞した場合に脳梗塞を発症する。したがって発症形式としては、心原性脳塞栓症のように突発発症の形式をとる場合が多く、臨床症状だけでは後述の心原性脳塞栓症との鑑別がむずかしい場合もある。しかし飛来する塞栓子は心原性脳

塞栓症の場合に比べ、小さめで数が多い傾向にある。心原性脳塞栓症では単一の比較的大きな梗塞の場合が多いが、本メカニズムでは散在性に大小さまざまなサイズの梗塞病変がみられることが多い。

Fig. 3 には、62歳男性で右頸動脈分岐部の高度狭窄病変からの塞栓症により大脳半球に多発性梗塞病変を発症した症例を呈示した。大動脈の動脈硬化性粥腫からの塞栓子に起因する大動脈原性脳

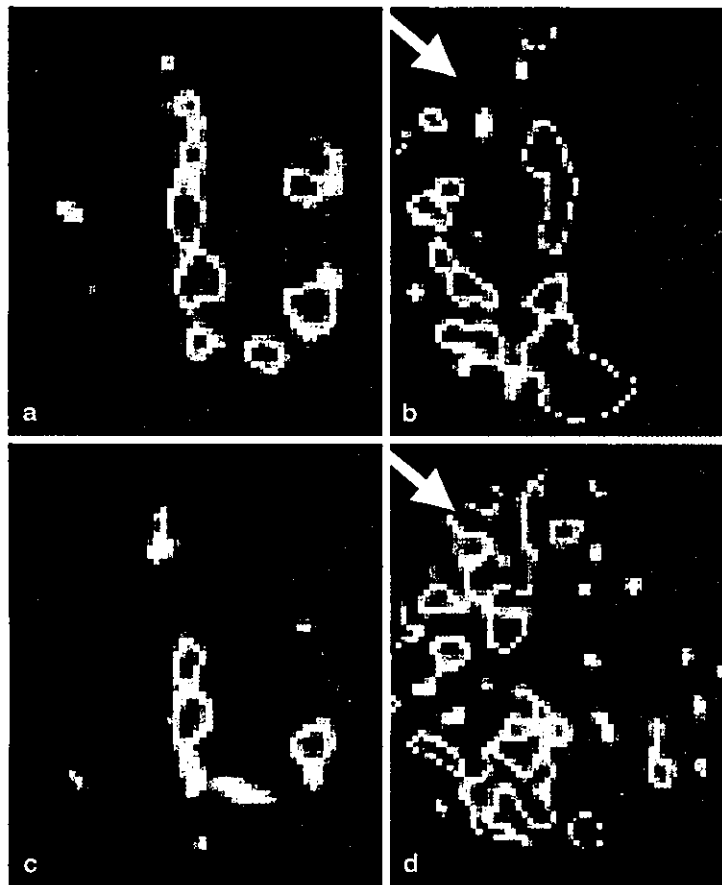


Fig. 5. 血行力学性メカニズムで発症した症例の脳循環代謝動態  
a : 脳血流量(CBF), b : 脳血液容量(CBV), c : 脳酸素代謝率  
(CMRO<sub>2</sub>), d : 脳酸素摂取率(OEF)

Fig. 4 と同一例. 患側である右脳半球では CBF は低下, CBV は増加  
(矢印)しているが, CMRO<sub>2</sub>は保たれている. その結果, OEF が上昇(矢  
印)して貧困灌流症候群(misery perfusion)を呈している.

塞栓症も, 広義には塞栓性カテゴリーに含まれる. メカニズムが塞栓性であるので自然再開通を起こし, 出血性脳梗塞を呈することもある. また, 本メカニズムでは経頭蓋ドプラ法(TCD)で微小塞栓子シグナル(HITS)が捉えられることが多く, ticlopidine や aspirin といった抗血小板薬が, 急性期から再発予防を目的に使用されることが多い.

### 3. 血行力学性メカニズム

主幹脳動脈にアテローム硬化による狭窄, 閉塞がすでに存在するため, 周辺領域からの側副血行路がある程度発達しているが, 血圧低下や心拍出

量の低下などの原因で脳灌流圧が低下した際に, 狭窄閉塞部より遠位側でもっとも灌流圧の低下しやすい部位が虚血に陥り発症する脳梗塞である. もっとも多いのが内頸動脈閉塞または中大脳動脈が閉塞した例である. 内頸動脈閉塞例では, 隣接する主幹脳動脈灌流域の境界部や前頭葉・頭頂葉深部白質に, 中大脳動脈閉塞例では皮質枝と穿通枝の境界領域に梗塞が発生する.

血管閉塞・狭窄部位以下の末梢脳灌流圧の低下によって生じる脳虚血は, 血行力学的に安静時脳血流量の維持と脳循環予備能の低下を認める stage I と, 安静時脳血流量の低下と脳循環予備

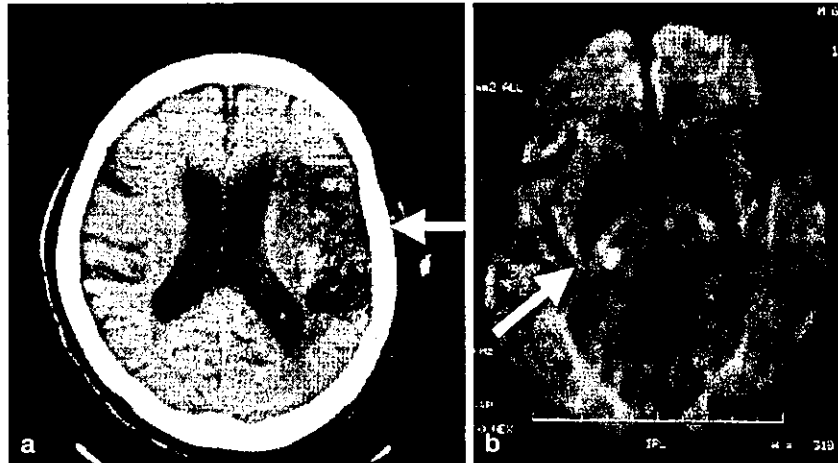


Fig. 6.

- a : 心房細動を基礎疾患として心原性脳塞栓症を発症した症例(74 歳, 女性). 右片麻痺, 失語で発症した. 左前頭葉から側頭葉にかけて広範な低吸収域を認める.
- b : ラクナ梗塞症例(63 歳, 男性). 左上下肢のしびれ, 不全麻痺にて発症し, MRI 拡散強調画像にて右視床に径 7 mm 大のラクナ梗塞を認める.

能の喪失がみられる stage II に分類される<sup>7)</sup>. stage II は, PET では脳血流量が低下しているが脳酸素代謝率が保たれ, 酸素摂取率の上昇がみられる貧困灌流症候群(misery perfusion)の状態に相当し, 頭蓋外内血管吻合術の適応が考えられる. 現在, わが国では血行力学的な脳梗塞予防を目的とした extracranial-intracranial (EC-IC) バイパス術の有効性を検討している JET (Japanese EC/IC bypass Trial) が進行中である.

Fig. 4 は, 66 歳女性で左下肢脱力を主訴とし, 右中大脳動脈高度狭窄, 右前大脳動脈閉塞により, 右前頭葉に脳梗塞病変を認めた症例である. SPECT による脳血流検査で右大脳半球の血流低下, acetazolamide 負荷による脳循環予備能の低下を認めた. PET (Fig. 5) にても脳血流量の低下, 脳血液容量の増加がみられ, 脳酸素代謝は保たれ, 脳酸素抽出率が上昇し, 血行力学的に stage II と判断された症例である.

#### 心原性脳塞栓症●

脳梗塞の病型の中では, もっとも重篤な状態を呈しうる疾患である. 発症メカニズムは病型名の

とおり塞栓性である. 心腔内に生じた血栓が剥がれ, 大動脈に流れ込み脳動脈を急激に塞栓するため, 血管支配領域の脳実質に重度の虚血を呈することが多い. 臨床的には突発する脳塞栓症では本病型を第一に考える必要があるが, 動脈硬化の進展した例ではアテローム血栓性脳梗塞の塞栓性メカニズムによる発症との鑑別が必要となる. 飛来する塞栓子の頻度は低く, TCD で HITS として捉えることは, アテローム血栓性脳梗塞の塞栓性メカニズムの場合と異なりまれである. しかし塞栓子の大きさは大きい場合が多く, 頭蓋内内頸動脈, 中大脳動脈起始部, 脳底動脈といった頭蓋内主幹動脈を急激に閉塞することが多い. また, 塞栓子が小さい場合でも皮質領域の脳梗塞を呈するのが典型的とされる. しかし塞栓子が穿通枝領域に流入して小梗塞を呈した場合は, ラクナ梗塞との鑑別が必要となる.

Fig. 6 a には, 心房細動を有する 74 歳女性で, 突然, 右片麻痺, 失語を発症した症例の脳 CT 像を示す. 左前頭葉から側頭葉の中大脳動脈領域に広範な低吸収域を認める. 心疾患を基礎疾患 (Table 2) として有する場合が大部分であり, 中で

Table 2. 心原性脳塞栓症の基礎心疾患

1. 心房細動
2. 洞不全症候群
3. リウマチ性弁膜症
4. 心筋梗塞
5. 人工弁(とくに機械弁)
6. 心筋症
7. 心内膜炎(感染性, 非細菌性血栓性)
8. 心房粘液腫
9. 卵円孔開存
10. 先天性心疾患(右左シャントを有する場合)
11. 僧帽弁逸脱症
12. 心房中隔瘤
13. 心臓ペースメーカー

も半数近くを非弁膜症性心房細動が占めている。心房細動には持続性と発作性があるが、両者とも脳塞栓症の危険因子であり、60歳以上の高齢者、高血圧・糖尿病の既往、冠動脈疾患、うっ血性心不全を認める例ではとくに血栓が生じやすく、積極的な抗凝固療法または抗血小板療法が一次予防に用いられる<sup>8)</sup>。わが国での aspirin の非弁膜症性心房細動症例での脳梗塞一次予防の有効性を検討した JAST (Japanese Atrial Fibrillation and Stroke Trial) が現在進行中である。また、下肢静脈血栓症などにより発生した血栓が、心臓内の右左シャント(卵円孔開存など)を有する症例において、肺循環を介さず大動脈に流入して脳動脈を栓塞する場合を奇異性脳塞栓症と呼んでいる。心臓内の血栓の検索、心臓内シャントの有無の検索には、通常の経胸壁心エコーでは不十分であり、経食道心エコー検査が必要となる。

### ラクナ梗塞●

脳内穿通枝動脈の動脈硬化により血管が閉塞し、その灌流領域に生じる小梗塞である。発症メカニズムは血栓性である。脳表面を灌流する皮質枝動脈間には、脳軟膜動脈吻合が豊富なため、1つの小血管が徐々に閉塞しても側副血行路のため梗塞を生じることがまずないが、脳内穿通枝動脈は側副血行を有さない終末枝動脈であるため、その

閉塞により梗塞をきたすこととなる。大きさは1.5 cm 以下であり、脳梗塞の3病型の中では、もっとも軽症であり予後がよく、意識障害を呈することはなく、失語、失認といった大脳皮質症状を呈することもまずない。

穿通枝動脈の動脈硬化には、加齢、高血圧を基盤として直径200 μm以下の穿通枝末梢部に lipohyalinosis (細動脈硬化) をきたす場合と、穿通枝が主幹動脈から分岐した直後から比較的近位部にかけての直径400~900 μmの太い穿通枝に microatheroma と呼ばれるアテローム硬化性変化をきたす場合が存在する。前者は梗塞サイズが通常5 mm以下であり、無症候性脳梗塞は大部分が細動脈硬化に起因する。後者は梗塞サイズが5~15 mmであり、臨床的に神経症候を呈し、ラクナ梗塞と診断されるものは大部分が後者である。

Fig. 6 b には、左上下肢のしびれ、左不全麻痺で発症し右視床にラクナ梗塞を認めた症例を示す。microatheroma の発生には、加齢、高血圧に加えてアテローム硬化の危険因子である高脂血症、糖尿病、喫煙などの関与が考えられている。また、穿通枝の入口部が主幹動脈のアテローム硬化により閉塞する場合は、アテローム血栓性脳梗塞と診断すべきであり、また、心臓または頸動脈病変由来の微小塞栓子が穿通枝に流れ込み閉塞した場合も、脳梗塞サイズは小さくとも心原性脳塞栓症またはアテローム血栓性脳梗塞と診断すべきと考えられる。ラクナ梗塞の急性期ではアテローム血栓性脳梗塞、とくにその血栓性メカニズムによる発症との鑑別がむずかしい場合もあり、発症当初、臨床症状からラクナ梗塞と考えられても、1~2日かけて神経症状が重篤化し、頭蓋内主幹動脈に動脈硬化性病変を有するアテローム血栓性脳梗塞である場合がある。

### その他●

脳梗塞は高齢者に多く発生する疾患であり、その大部分は、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞に分類されるが、とくに若年



者に脳梗塞が発生した場合、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞は考えにくく、心原性脳塞栓症またはその他の疾患を考慮する必要がある。

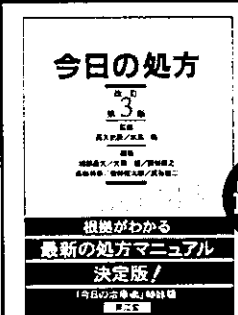
まず高安動脈炎、側頭動脈炎などの血管炎、頸部内頸動脈、椎骨動脈、頭蓋内主幹動脈に多発性狭窄と、隣接部の拡張により数珠状(string of beads)の血管病変を呈する線維筋性異形成(fibromuscular dysplasia)、内頸動脈終末部を含むウィリス動脈輪の閉塞(もやもや病)、頸部内頸動脈、椎骨動脈での特発性解離病変などは、若年者での脳梗塞の原因として念頭に置く必要がある。血液凝固障害による血栓症では、深部静脈血栓症がもっとも多いが、脳梗塞も発症しうる。プロテインC、S、AT IIIの遺伝的な機能低下、欠損症以外に、抗リン脂質抗体症候群も脳梗塞の原因疾患として重要である。

#### おわりに●

脳梗塞の病型とその発症機序について把握することは、一次予防、急性期治療手段の選択や内科的管理、慢性期の再発予防を考えるうえで、必須事項である。

#### 文 献●

- 1) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee: Classification of cerebrovascular disease III. Stroke 21: 637, 1990
- 2) Caplan LR: Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. Neurology 39: 1246, 1989
- 3) Amarenco P et al: The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. N Engl J Med 326: 221, 1992
- 4) 桑原敬介ほか: 脳血管の動脈硬化(血管壁の石灰化). 最新・分子動脈硬化学, 森崎信尋ほか(編), メディカルレビュー社, 東京, p 115-126, 2000
- 5) Ridker PM et al: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 342: 836, 2000
- 6) Hashimoto H et al: C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. Circulation 104: 63, 2001
- 7) Powers WJ et al: Physiological responses to focal cerebral ischemia in humans. Ann Neurol 15: 546, 1984
- 8) 日本循環器病学会学術委員会合同研究班: 心房細動治療(薬物)ガイドライン. Jpn Circ J 65 [Suppl V]: 931, 2001



## 今日の処方 改訂第3版

●監修 高久史磨 自治医科大学学長・水島 裕 聖マリアンナ医科大学名誉教授

各疾患ごとに、薬剤の投与量・投与方法など具体的な処方例を、病型や病態、また、重症度に応じて段階的に解説したハンディな処方マニュアル。救急療法、対症療法も含め、一般医家が日常診療する疾患はもれなく収載し、薬剤名はすぐに役立つよう商品名を用いた。今改訂では、最新の処方に切りかえ、各疾患の処方の前に簡潔な病態についての解説を加えた。「今日の治療薬」の姉妹書。

■B6判/990頁 定価(本体6,500円+税) 2002.1改訂第3版

**南江堂**

## アポトーシス関連遺伝子

北川一夫 松本昌泰\* 堀 正二

KITAGAWA Kazuo, MATSUMOTO Masayasu, HORI Masatsugu

大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学 \*広島大学大学院病態探究医科学 (第三内科)

Key Words

アポトーシス, Bcl-2 遺伝子ファミリー, カスパーゼ, シトクロームC, Fas

細胞死のメカニズムとくにアポトーシスに関する分子の同定, そのメカニズムの解明には, 飛躍的な進歩がみられる。各種疾患時にも, アポトーシスの分子機構が関与することが明らかとなり, 脳虚血時にも多くのアポトーシス関連遺伝子の発現や活性が変動することが示されてきている。なかでも, 主としてミトコンドリアのシトクロームC遊離を介したカスパーゼの活性化, ミトコンドリア膜への作用によりアポトーシスを促進したり抑制したりする Bcl-2 遺伝子ファミリーの動態が虚血性神経細胞死において重要な役割を果たすことが明らかになってきている。

### はじめに

アポトーシスの虚血性神経細胞死への関与は, 当初, 虚血脳でのアポトーシスの生化学的なマーカーである DNA ladder の報告<sup>1) 2)</sup> にはじまり, 形態学的にはアポトーシスの典型的な特徴を有さないことがその後報告されたものの<sup>3)</sup>, アポトーシスにかかわる重要な因子であるカスパーゼが, 虚血侵襲を受けた神経細胞で活性化されることが明らかとなり注目を集めている。動物実験モデルでは, カスパーゼ阻害薬やアポトーシスを抑制する Bcl-2 遺伝子の過剰発現により神経細胞死を軽減できる

ことが報告され, 抗アポトーシス効果による虚血脳保護効果が期待されている。

本稿では, 最初にアポトーシスの分子機構を概説したうえで, 脳虚血モデルでみられるアポトーシス関連遺伝子の動態を記載し, 加えてアポトーシス関連遺伝子の発現や活性を修飾した場合の虚血脳に対する影響に関する報告を, 筆者らの結果も含めつつまとめることとする。

### 1 | アポトーシスの分子機構 (図1) <sup>4) 5)</sup>

アポトーシスは, 1972年にはじめてその現象が記載されて以来, 精力的に研究が進められ, ここ10年間にアポトーシスに関与する重要な因子の多くが解明されてきている。その主役として, カスパーゼという一群のシステインプロテアーゼ, Bcl-2ファミリー遺伝子, そして細胞内小器官としてはミトコンドリアが脚光を浴びている。

アポトーシスは, その分子機構から, カスパーゼ依存性のものとカスパーゼ非依存性のものに分類される。後者には, アポトーシス刺激によりミトコンドリアから遊離される Apoptosis inducing factor (AIF) が直接細胞核に作用してクロマチンの凝縮, アポトーシスを誘導する経路が含まれていると考えられている。この AIF によるアポトーシスは後述するアポトーシス抑制因子 Bcl-2 に

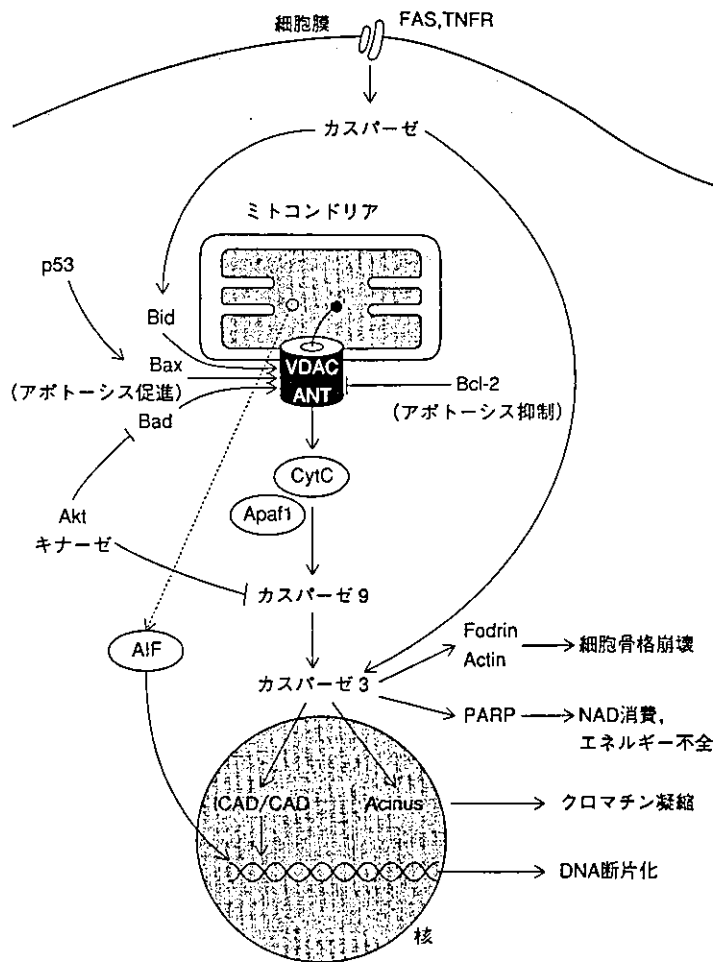


図1 アポトーシス分子機構

アポトーシスのシグナルは、Fasなどの death receptor を介した一部を除けば、大部分がミトコンドリアに集約される。ミトコンドリア膜の permeability transition pore (VDAC: voltage dependent anion channel や ANT: adenine nucleotide transporter, シクロフィリンD などによって構成されている) から遊離されるシトクロームC (CytC), その結果生じるカスパーゼの活性化, カスパーゼによる蛋白質 (fodrin, PARP, ICAD など) の切断を介して, アポトーシスが遂行される。Apaf1: apoptosis protease activating factor 1, AIF: apoptosis-inducing factor, ICAD: inhibitor of CAD, CAD: caspase-activated DNase, PARP: poly(ADP)ribose polymerase  
→促進 ←抑制

によって抑制できない。一方、カスパーゼ依存性の経路には、ミトコンドリアのシトクロームCの遊離が関与する経路と細胞膜レセプターを介する経路との存在が知られている。カスパーゼは現在14種類以上からなるが、大きく3つのグループに分けられる。サイトカインの活性化にかかわるカスパーゼ1, 4, 5, 11, 12, 13, 14, つぎにあげるエフェクターカスパーゼを活性化する initiator caspase (カスパーゼ2, 8, 9, 10), アポトーシスを実行する最も下流に存在する effector caspase (カスパーゼ3, 6, 7) である。

虚血侵襲に曝された神経細胞のミトコンドリアでは、カルシウム過負荷、産生されたフリーラジカルの攻撃などにより、ミトコンドリア膜電位の低下、内膜透過性亢進が励起され、ミトコンドリアから細胞質へシトクロームCが遊離される。遊離されたシトクロームCは細胞質に存在するカスパーゼ活性化因子 Apaf1 (Apoptotic

protease activating factor-1)に結合し、ATP/dATPの加水分解を伴うことによってまずカスパーゼ9を活性化する。この活性化されたカスパーゼ9がカスパーゼ3を順次活性化する。カスパーゼ3はエフェクターカスパーゼであり、細胞内蛋白質の切断をおこないアポトーシスが実行される。ミトコンドリアからのシトクロームCの遊離は、ミトコンドリアのPT (permeability transition) poreを介して生ずると考えられている。PTの正確な分子機構は不明だが、ミトコンドリア外膜のVDAC (voltage-dependent anion channel), 内膜のANT (adenine nucleotide translocator), マトリックスのシクロフィリンDにより構成されていると考えられ、Bcl-2ファミリー蛋白質の標的となっている。Bcl-2ファミリー蛋白質は、その構造と機能から大きく3つのグループに分けられ(表1), アポトーシスを抑制するグループ(Bcl-2, Bcl-xLなど)は、VDACに結合してその透過性

表① Bcl-2ファミリー蛋白質の分類

分子	アポトーシスへの作用	有するBHドメイン
Bcl-2, Bcl-xL Bcl-w, Mcl-1, A1	アポトーシス抑制	BH1, BH2, BH3, BH4
Bax, Bak, Bok	アポトーシス促進	BH1, BH2, BH3
Bid, Bik, Noxa Blk, Hrk, BNIP3 BimL, Bad, Bmf	アポトーシス促進	BH3 (BH3-only protein)

BH: Bcl-2 homology domain.

BH1, 2は蛋白質相互の作用, チャネル形成.

BH3は細胞死促進活性, BH4は細胞死抑制活性を有する.

を低下し、シトクロームCの遊離を抑制するのに対し、アポトーシスを促進するグループ（Bax, Bak, Bid, Bik, Bad, Noxaなど）は、VDACに結合するとその透過性を亢進して、シトクロームCの遊離を促進すると考えられている。細胞質に遊離したシトクロームCと結合するApaf1は、C末端側にWD40リピート構造を有し、ここにシトクロームCが結合する。カスパーゼ3は、アクチンやフォドリンといった細胞骨格蛋白質、poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)などを分解するとともに、ICAD (inhibitor of caspase-dependent DNase)を分解することにより、CAD (caspase-dependent DNase)を活性化し核DNAの切断をおこなう。また、核クロマチン凝縮因子Acinusを活性化し、アポトーシスに特有の核形態変化を生ずることが示されている。放射線照射などによるDNA損傷時にも、損傷を受けた細胞がアポトーシスで排除されることは知られているが、その際に重要なのががん抑制遺伝子p53である。p53はDNA損傷などにより誘導され、転写活性化因子として機能し、Bax, Noxaといったアポトーシス促進性のBcl-2遺伝子ファミリー蛋白質の転写を促進し、ミトコンドリアからのシトクロームCの遊離を生ずると考えられている。

一方、レセプターを介するアポトーシスの系としては、Fasをはじめとしたtumor necrosis factor (TNF)レセプターファミリー分子にリガンドが結合すると、その細胞内ドメインにFADD/TRADDとよばれるアダプター分子とともにカスパーゼ8が凝集され活性化を受ける。活性化されたカスパーゼ8は、アポトーシス促進因子であ

るBidを分解、活性化して、ミトコンドリアからのシトクロームCを遊離するとともに、カスパーゼ8は直接カスパーゼ3を活性化する。

神経細胞のアポトーシスにおいては、ミトコンドリアからのシトクロームC遊離、カスパーゼ3活性化を介する経路が、最も研究が進んでおり中心的役割を果たしていると想定されている。

## 2 脳虚血におけるアポトーシス関連遺伝子の変動,その修飾による虚血脳に対する影響

1で述べたアポトーシスの経路のなかで、脳虚血後の動態がよく検討されているのが、Bcl-2遺伝子ファミリーとカスパーゼであるので、その両者を中心に記載する。

### ① Bcl-2 遺伝子ファミリー

虚血侵襲を受けた神経細胞において、Bcl-2遺伝子ファミリーの発現が変動することはよく知られている。とくにアポトーシスを促進する遺伝子であるBax蛋白質が、虚血に選択的に脆弱な海馬CA1神経細胞あるいは、中大脳動脈閉塞後死滅する神経細胞に発現し、アポトーシスを抑制する遺伝子Bcl-2蛋白質が虚血に抵抗性を有する海馬CA3神経細胞や、中大脳動脈閉塞後生存する神経細胞で発現することが報告されている<sup>6)~9)</sup>。Bax蛋白質は、神経細胞で虚血後、細胞質からミトコンドリアへ移動し、ミトコンドリア膜透過性を構成するANT (adenine nucleotide translocator)に結合し、シトクロームCを遊