

- 7) LeBleu VS, et al: Structure and function of basement membranes. *Exp Biol Med* (Maywood) **232**: 1121–1129, 2007.
- 8) Weller RO, et al: Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol* **117**: 1–14, 2009.
- 9) Armulik A, et al: Pericytes regulate the blood–brain barrier. *Nature* **468**: 557–561, 2010.
- 10) Bell RD, et al: Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging. *Neuron* **68**: 409–427, 2010.
- 11) Wang S, et al: Pericytes regulate vascular basement membrane remodeling and govern neutrophil extravasation during inflammation. *PLoS One* **7**: e45499, 2012.
- 12) Chabriat H, et al: Cadasil. *Lancet Neurol* **8**: 643–653, 2009.
- 13) Adib-Samii P, et al: Clinical spectrum of CADASIL and the effect of cardiovascular risk factors on phenotype: study in 200 consecutively recruited individuals. *Stroke* **41**: 630–634, 2010.
- 14) Opherk C, et al: Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. *Brain* **127**: 2533–2539, 2004.
- 15) Okeda R, et al: 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* **33**: 2565–2569, 2002.
- 16) Dziejulska D, Lewandowska E: Pericytes as a new target for pathological processes in CADASIL. *Neuropathology* **32**: 515–521, 2012.
- 17) Ayata C: CADASIL: experimental insights from animal models. *Stroke* **41**: S129–134, 2010.
- 18) 水野敏樹: 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—. *臨神経* **52**: 303–313, 2012.
- 19) Zheng DM, et al: A Chinese pedigree of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL): clinical and radiological features. *J Clin Neurosci* **16**: 847–849, 2009.
- 20) Wang XL, et al: A novel mutation in the HTRA1 gene identified in Chinese CARASIL pedigree. *CNS Neurosci Ther* **18**: 867–869, 2012.
- 21) Hara K, et al: Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med* **360**: 1729–1739, 2009.
- 22) Nishimoto Y, et al: A novel mutation in the HTRA1 gene causes CARASIL without alopecia. *Neurology* **76**: 1353–1355, 2011.
- 23) Oide T, 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.
- 24) Arima K, et al: Cerebral arterial pathology of CADASIL and CARASIL (Maeda syndrome). *Neuropathology* **23**: 327–334, 2003.
- 25) Yanagawa S, et al: Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Neurology* **58**: 817–820, 2002.
- 26) Clausen T, et al: HTRA proteases: regulated proteolysis in protein quality control. *Nat Rev Mol Cell Biol* **12**: 152–162, 2011.
- 27) Truebestein L, et al: Substrate-induced remodeling of the active site regulates human HTRA1 activity. *Nat Struct Mol Biol* **18**: 386–388, 2011.
- 28) Shiga A, et al: Cerebral small-vessel disease protein HTRA1 controls the amount of TGF- β 1 via cleavage of proTGF- β 1. *Hum Mol Genet* **20**: 1800–1810, 2011.
- 29) Mendioroz M, et al: A missense HTRA1 mutation expands CARASIL syndrome to the Caucasian population. *Neurology* **75**: 2033–2035, 2010.
- 30) ten Dijke P, Arthur HM: Extracellular control of TGF β signalling in vascular development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* **8**: 857–869, 2007.

- 31) Kuo DS. et al: COL4A1 and COL4A2 mutations and disease: insights into pathogenic mechanisms and potential therapeutic targets. *Hum Mol Genet* **21**: R97–R110. 2012.
- 32) Weng YC. et al: COL4A1 mutations in patients with sporadic late-onset intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* **71**: 470–477. 2012.
- 33) Alamowitch S. et al: Cerebrovascular disease related to COL4A1 mutations in HANAC syndrome. *Neurology* **73**: 1873–1882. 2009.
- 34) Plaisier E. et al: COL4A1 mutations and hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps. *N Engl J Med* **357**: 2687–2695. 2007.
- 35) Jeanne M. et al: COL4A2 mutations impair COL4A1 and COL4A2 secretion and cause hemorrhagic stroke. *Am J Hum Genet* **90**: 91–101. 2012.
- 36) Kavanagh D. et al: New roles for the major human 3′–5′ exonuclease TREX1 in human disease. *Cell Cycle* **7**: 1718–1725. 2008.
- 37) Richards A. et al: C-terminal truncations in human 3′–5′ DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nat Genet* **39**: 1068–1070. 2007.
- 38) Fellgiebel A. et al: CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurol* **5**: 791–795. 2006.
- 39) Moore DF. et al: The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci* **257**: 258–263. 2007.
- 40) Okeda R, Nishihara M: An autopsy case of Fabry disease with neuropathological investigation of the pathogenesis of associated dementia. *Neuropathology* **28**: 532–540. 2008.
- 41) Viana-Baptista M: Stroke and Fabry disease. *J Neurol* **259**: 1019–1028. 2012.
- 42) Bersano A. et al: Neurological features of Fabry disease: clinical, pathophysiological aspects and therapy. *Acta Neurol Scand* **126**: 77–97. 2012.
- 43) Yamada M, Naiki H: Cerebral amyloid angiopathy. *Prog Mol Biol Transl Sci* **107**: 41–78. 2012.
- 44) Tsubuki S. et al: Dutch, Flemish, Italian, and Arctic mutations of APP and resistance of Abeta to physiologically relevant proteolytic degradation. *Lancet* **361**: 1957–1958. 2003.
- 45) Miravalle L. et al: Substitutions at codon 22 of Alzheimer's abeta peptide induce diverse conformational changes and apoptotic effects in human cerebral endothelial cells. *J Biol Chem* **275**: 27110–27116. 2000.

CARASIL の病態機序への考察

野崎 洋明

(臨床神経 2012;52:1360-1362)

Key words：遺伝性脳小血管病, TGF- β シグナル, HTRA1, ロサルタン, カンデサルタン

はじめに

Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL) は, high temperature requirement peptidase A1 (HTRA1) 遺伝子の変異によっておこる常染色体劣性遺伝性の白質病変をともなう脳小血管病 cerebral small vessel disease である。40 歳までに認知機能障害を発症し, 変形性脊椎症と禿頭を合併する。HTRA1 は蛋白の quality control にかかわるセリンプロテアーゼの一種で, 様々なシグナル関連蛋白や細胞外マトリックス蛋白を切断する。CARASIL 患者では HTRA1 遺伝子のミスセンス変異とナンセンス変異が同定されており, 変異型 HTRA1 のプロテアーゼ活性の低下, あるいは nonsense-mediated mRNA decay による HTRA1 蛋白量の減少が確認されている¹⁾。つまり, CARASIL 患者は, 生体内における HTRA1 のプロテアーゼ活性を喪失する結果として, 臓器病変を発症する。われわれは, HTRA1 が影響をおよぼすシグナルの内, とくに transforming growth factor β (TGF- β) を介したものに注目して, CARASIL の病態機序の研究と新たな治療介入の検討をおこなっている。

CARASIL の血管病変と TGF- β シグナル

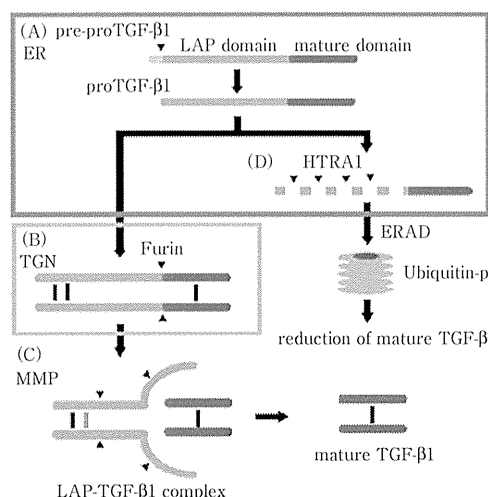
CARASIL 患者では, 直径 1,000 μ m 未満の頭蓋内動脈において, 内膜の線維性肥厚, 血管平滑筋層の菲薄化, 内弾性板の断裂がみられる²⁾。とくに, 内膜の線維性肥厚と血管平滑筋層の菲薄化は Binswanger 病の病理所見と類似しており, 孤発性脳小血管病と共通する分子病態の存在が示唆される。これらの変化は大血管にはみとめず, また小血管であっても頭蓋外では内膜の軽度の線維性肥厚をみとめる程度に留まる。CARASIL の血管病変の病態機序を考える際には, こういった部位特異性を考慮する必要がある。

血管病変の機序を考えるにあたって, HTRA1 がプロテアーゼ活性に依存して TGF- β シグナルを抑制するという知見に注目した³⁾。TGF- β シグナルは血管内皮細胞や血管平滑筋細胞の増殖や分化, 細胞外マトリックス蛋白の発現を調節しており, このシグナルの調節障害は hereditary hemor-

rhagic telangiectasia や Marfan syndrome などの遺伝性血管病をひきおこす⁴⁾。そこで, CARASIL 患者の生体内では HTRA1 のプロテアーゼ活性が低下する結果, TGF- β シグナルの慢性的な亢進がおこり, 血管病変が形成されるという仮説を立て, CARASIL 患者の血管における TGF- β シグナル関連分子を評価した。その結果, CARASIL では TGF- β 1 と TGF- β シグナルによって特異的に発現が促進される EDA-fibronectin が脳小血管壁に蓄積していることが明らかになった。また, CARASIL では障害されない大動脈, 冠動脈, 腎小血管ではこれらの変化はみとめなかった⁵⁾。HTRA1 が TGF- β シグナルを抑制する機能を持つことを考え合わせると, これらの結果は, TGF- β シグナルの亢進が血管病変にともなう二次的な変化ではなく, 部位特異的な CARASIL の血管病変形成に直接関与することを示唆する。

HTRA1 による TGF- β シグナルの制御機構

では, TGF- β シグナルの異常の程度が組織によってことなるのはなぜだろうか。この検討をおこなうためには, HTRA1 による TGF- β シグナルの抑制機序を明らかにする必要がある。TGF- β 1 は pre-proTGF- β 1 として合成され, N 末端が切断されて proTGF- β 1 となった後, 小胞体に入り, さらにトランスゴルジネットワークに輸送される。ここで, furin によって N 末断片である LAP と成熟型 TGF- β 1 に切断され, LAP が成熟型をつつむようにして不活性体である LAP-TGF- β 1 複合体を形成し, 細胞外に分泌される。分泌された LAP-TGF- β 1 は細胞外マトリックス蛋白に結合し, マトリックスメタロプロテアーゼによって LAP が切断されることで, 成熟型が遊離して, 細胞表面にある TGF- β 受容体と結合する⁶⁾。われわれは, HTRA1 が小胞体で TGF- β 1 を切断することによって, furin による proTGF- β 1 の processing を阻害し, 成熟型を減少させることを明らかにした。なお, プロテアーゼ活性を喪失した CARASIL の疾患関連変異型 HTRA1 では同様の切断や減少効果はみとめなかった。これらの結果は, HTRA1 による TGF- β シグナルの抑制が細胞内, それも小胞体というきわめて局所でおこることを示している (Fig. 1)。このことは, CARASIL の部位特異性のみならず, 治療の検討においても重要な知見となる。今後は, 脳小血管だけでな



- A) Pre-proTGF-β1 は N 末で切断される
- B) ProTGF-β1 は TGN で furin による processing を受ける
- C) LAP-TGF-β1 複合体を形成
- D) HTRA1 は小胞体で proTGF-β1 を切断

- › LAP : latency-associated peptide
- › ER : endoplasmic reticulum
- › TGN : trans Golgi network
- › MMP : matrix metalloproteinase
- › ERAD : ER-associated protein degradation

Shiga A, Nozaki H, et al. Hum Mol Genet 2011 を一部改変

Fig. 1 HTRA1 による TGF-β1 の aberrant processing.

く、アストロサイトなどの neurovascular unit に特異的な構造における HTRA1 および TGF-β の発現を明らかにすることによって、さらに部位特異性の原因を検討したい。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

CARASIL は治療可能か

CARASIL の治療を考える場合、HTRA1 の活性を補う方法が挙げられるが、内在性の HTRA1 の酵素活性を調節する方法については知られておらず、また補充療法についても小胞体内への移行を考慮する必要があり、HTRA1 活性へのアプローチは現状では難しい。しかし、CARASIL の病態を局所的な TGF-β シグナルの調節障害と捉えた場合、治療にはさまざまなものが提唱できる。リガンドである成熟型 TGF-β を減少させるものや、受容体やシグナル経路に関連した蛋白の阻害剤などが候補としてあげられるが¹⁾、その中でも angiotensinII 受容体拮抗薬に属するロサルタンやカンデサルタンは、マルファン症候群に合併する TGF-β シグナルの亢進による大動脈瘤に対してすでに効果が実証されており²⁾、降圧薬として安全性も確立していることから、CARASIL における disease-modifying therapy として有望である。

展 望

TGF-β シグナルを中心とした CARASIL の病態機序が明らかになっている。さらに詳細な機序や薬剤の有効性を検討するためには、CARASIL 患者の脳小血管病変を再現するモデル動物が必要である。今後は、脳小血管での HTRA1 および TGF-β シグナル関連分子の発現をしらべるとともに、こうしたモデル動物の開発についても進めていきたい。

文 献

- 1) Hara K, Shiga A, Onodera O, et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med* 2009;360:1729-1739.
- 2) Oide T, Nakayama H, Arima K, 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* 2008;28:132-142.
- 3) Oka C, Tsujimoto R, Kajikawa M, et al. HtrA1 serine protease inhibits signaling mediated by Tgfbeta family proteins. *Development* 2004;131:1041-1053.
- 4) Santibañez JF, Quintanilla M, Bernabeu C. TGF-β/TGF-β receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)* 2011;121:233-251.
- 5) Shiga A, Nozaki H, Yokoseki A, et al. Cerebral small-vessel disease protein HTRA1 controls the amount of TGF-β1 via cleavage of proTGF-β1. *Hum Mol Genet* 2011; 20:1800-1810.
- 6) ten Dijke P, Arthur HM. Extracellular control of TGFbeta signalling in vascular development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:857-869.
- 7) Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, et al. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:2787-2795.

Abstract

Consideration of the pathogenesis of CARASIL

Hiroaki Nozaki, M.D., Ph.D.
School of Health Sciences Faculty of Medicine, Niigata University

Cerebral small-vessel disease, a common disorder in the aged, causes dementia and disability of motor function. The molecular pathology of the disorder remains to be elucidated. Missense and nonsense mutations in the high-temperature requirement A serine peptidase 1 (HTRA1) gene cause cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL), a hereditary cerebral small-vessel disease. HTRA1 represses transforming growth factor- β (TGF- β) signaling by its protease activity. CARASIL-associated mutant HTRA1s have decreased protease activity and fail to repress the TGF- β signaling, raising the possibility that chronic upregulation in the signaling pathways are involved in the pathogenesis of CARASIL. Here we show that increased expression of LAP and ED-A fibronectin are limited to affected small arteries in patients with CARASIL. We also demonstrate that HTRA1 cleaves the pro-domain of proTGF- β 1 in the endoplasmic reticulum proceeding with processing by furin in trans Golgi network and reduces the amount of secreted TGF- β 1 and CARASIL-associated mutant HTRA1s cannot. These results indicate that HtrA1 suppresses TGF- β signaling by aberrant processing of proTGF- β and the dysregulation of the signaling caused by mutated HTRA1s is involved in the pathogenesis of CARASIL.

(Clin Neurol 2012;52:1360-1362)

Key words: hereditary cerebral small vessel disease, TGF- β signaling, HTRA1, losartan, candesartan

脳小血管病と
遺伝性脳小血管病*関根有美**
野崎洋明**
西澤正豊**
小野寺理***

Key Words: cerebral small-vessel disease, hereditary cerebral small-vessel disease, CADASIL, CARASIL.

緒言

近年、脳の血管疾患の中で脳の小血管を病変の首座とし、白質や基底核病変を伴う疾患群が注目されており、脳小血管病(cerebral small-vessel disease)と総称されている。この中には、ラクナ梗塞, leukoaraiosis, 脳出血, microbleedsなど、が含まれる¹⁾。中でも、穿通枝領域の白質病変を主体とするleukoaraiosisは高齢者で高率に認められ、緩徐進行性の認知機能, 歩行, 構音, 嚥下の障害などをもたらし、その病態解明が喫緊の課題になっている²⁾。脳小血管病が大血管病と異なる病態機序で起こることは、単一遺伝子の異常による遺伝性脳小血管病の存在が明白に示してきた。これら遺伝性脳小血管病の病態の解明は、孤発性脳小血管病の病態解明への手がかりとなる³⁾。本稿では、脳小血管の解剖学的特性、さらに、これまでに判明している遺伝性脳小血管病について概説する。

脳小血管の解剖学的特性

一般的に、動脈は管腔側から内皮細胞、基底

膜、内弾性板からなる内膜、平滑筋細胞と基底膜からなる中膜、外弾性板、外膜で構成されるが、脳動脈は外弾性板を欠くという特徴がある。脳小血管とは、直径40~900 μ mの軟膜動脈, 軟膜動脈, 脳実質の細動脈(直径100 μ m未満), 毛細血管(直径10 μ m未満), 毛細血管後静脈(直径50 μ m前後)を示す⁴⁾。軟膜動脈や軟膜動脈は頭蓋内の大血管と比べ、構造的に違いはない。しかし、細動脈になると外膜を失い、周囲は血管周囲腔となる。この血管周囲腔は脳の間質液の排出を行っている可能性も示唆されている。さらに毛細血管では、平滑筋細胞, 内弾性板が消失し、周皮細胞を認めるようになる。同領域ではアストロサイトと内皮細胞が直に接し、血液脳関門(blood brain barrier: BBB)を形成する^{5)~7)}。

遺伝性脳小血管病とその病態

脳小血管を病態の首座とする単一遺伝子病が複数報告されている(表1)。これらの疾患を血管の障害される組織学的部位により分類すると、内膜と中膜を首座とするFabry病, Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL)。中膜を首座とするCerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leuko-

encephalopathy (CADASIL), 脳アミロイドアンギオパチー。内皮細胞の基底膜を首座とするhereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps (HANAC), retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy (RVCL)に分類できる。これらの疾患が小血管を主として侵す分子病態機序は、単純に原因遺伝子の発現分布で説明できるものではない。これには、脳小血管の微小環境での細胞間のクロストークが関与していると想定される。

Fabry病は α -galactosidase A (GLA) 遺伝子の変異によって発症するX連鎖劣性遺伝性である⁸⁾。しかし、ヘテロ接合体でも高頻度に脳小血管病を合併する⁹⁾。Lysosome内に局在する α -galactosidase Aの活性低下により、その基質であるグロボトリアオシルセラミドなどのスフィンゴ糖脂質が内皮細胞に蓄積して内腔を閉塞する機序や、平滑筋細胞に蓄積して血流調節能を破壊させる機序が想定されている¹⁰⁾。30~40歳代で発症し、脳血管障害, 認知機能障害, 末梢神経障害に加えて、心不全, 腎不全, 絞角血管腫など多彩な症状を呈する。頭部MRIでは椎骨脳底動脈系の多発性ラクナ梗塞, びまん性白質病変を認める。頭部MRAでは脳底動脈のdolichoectasiaを認める¹¹⁾。

CARASILはHigh Temperature Requirement Protein A1 (HTRA1) 遺伝子の変異による、常染色体劣性遺伝性疾患である。HTRA1はセリンプロテアーゼの一種で、プロテアーゼ活性依存性にtransforming growth factor- β (TGF- β) ファミリーシグナルを抑制する。CARASILではHTRA1のプロテアーゼ機能低下により、TGF- β ファミリーシグナルの機能亢進が引き起こされる^{12)~14)}。高血圧を始めとする血管障害の危険因子を持たずに20~30歳代で発症し、びまん性大脳白質病変, 禿頭, 変形性脊椎症を三徴とする。神経症状としては、進行性の認知機能障害, 歩行障害を呈する。頭部MRIのT2強調画像では、大脳深部白質, 外包や側頭極に高信号域, 視床や基底核に多発するラクナ梗塞を認める。病理学的には脳細動脈の内膜肥厚, 中膜の平滑筋細胞の喪失, 内弾性板の断裂を認める。通常、大血管は保たれている。

CADASILはNotch3の変異による常染色体優性遺伝性疾患である。Notch3は全身の小血管の平滑筋細胞に局在する膜貫通型の受容体であり、細胞の機能維持に関与する。しかし、その生理機能の詳細は不明である。発症年齢の平均は30歳代で、認知機能障害を呈することが多く、しばしば反復性の脳梗塞, 片頭痛, 精神症状を合併する。頭部MRIではCARASILと同様に、大脳深部白質, 外包, 側頭極の信号変化と多発性ラクナ梗塞, 多数のmicrobleedsを認める。病理学的には、穿通枝, 軟膜動脈の平滑筋細胞の周囲にgranular osmiophilic material (GOM) といわれるNotch3由来の沈着物を認め、平滑筋細胞は脱落する¹⁵⁾。皮膚の細動脈や毛細血管にもGOMを認め、皮膚生検は診断的価値がある¹⁶⁾。

脳アミロイドアンギオパチーには孤発性と遺伝性のあるものがある。遺伝性では複数の原因遺伝子が報告されているが、アミロイド前駆体蛋白を産生するAmyloid Precursor Protein (APP) 遺伝子の変異, 重複による疾患が有名である。臨床的には、認知機能障害, 脳出血による神経局所徴候を呈する。頭部MRIではびまん性白質病変と脳葉出血を認める。皮質や皮髄境界にmicrobleedsが多発するのが特徴である。病理学的にはamyloid β 蛋白の毛細血管や細動脈の基底膜への沈着, それに伴う毛細血管の閉塞や平滑筋細胞の変性を認める¹⁷⁾。沈着が進むと、中膜層の消失によっていわゆるdouble-barrel構造を呈したり、微小動脈瘤を形成し脳出血をきたす¹⁷⁾¹⁸⁾。

HANACはCollagen Type IV $\alpha 1$ (COL4A1) 遺伝子の変異による常染色体優性遺伝性疾患である¹⁹⁾。COL4A1は基底膜の主要構成蛋白であるtype IV collagenを構成する6種の α 鎖のうちの $\alpha 1$ 鎖を産生する。本遺伝子の変異により基底膜の構造に異常を生じる²⁰⁾。臨床的には、脳出血, 腎障害(血尿, 両側腎囊胞), 筋痙攣, 眼底出血や白内障による視力障害などを呈し、同一家系内でも症状は多彩である²¹⁾。頭部MRIでは白質病変や出血病変を認め、頭部MRAでは多発動脈瘤を認める。病理学的には、脳, 皮膚, 腎糸球体の小血管の基底膜肥厚と断裂を認める。

RVCLはThree Prime Repair Exonuclease 1 (TREX1) 遺伝子の変異により発症する常染色体

* Cerebral small-vessel disease and hereditary cerebral small-vessel disease.

** Yumi SEKINE, M.D., Hiroaki NOZAKI, M.D., Ph.D. & Masatoyo NISHIZAWA, M.D., Ph.D.: 新潟大学脳研究所 臨床神経科学部門神経内科学分科 (〒951-8122 新潟県新潟市中央区旭町通1番町757); Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata 951-8122, JAPAN

*** Osamu ONODERA, M.D., Ph.D.: 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究部門分子神経疾患資源解析学分野

表1 遺伝性脳小血管病のまとめ

疾患名	CARASIL	CADASIL	RVCL
遺伝形式	常染色体劣性遺伝	常染色体優性遺伝	常染色体優性遺伝
原因遺伝子	<i>HTRA1</i>	<i>NOTCH3</i>	<i>TREX1</i>
遺伝子の機能	セリンプロテアーゼ	膜貫通型受容体	3'5' DNAエキソヌクレアーゼ Dnase III
病態機序	セリンプロテアーゼを介する細胞死の促進, TGF-β発現の抑制	細胞間シグナル伝達異常, 小胞体ストレス応答活性化, 転写異常	細胞死メカニズムの崩壊, 障害されたDNAの分解, ホメオスタシスの
発症年齢	20~30歳	30歳~	30~50歳
罹病期間	5~20年	30~40年	5~10年
主症状	繰り返すラクナ梗塞, 膝部椎間板ヘルニア, 脊柱後彎症, 棘間韌帯骨化症, 禿頭, 認知症	片頭痛, 認知症(注意力低下・情報処理速度低下), うつ, 無気力	認知機能障害, 一過性脳虚血発作・脳梗塞による運動・感覚障害, 痙攣, 片頭痛, 性格変化に伴う行動異常, うつ, 不安障害, 肝臓・腎臓の微小循環障害, 皮疹
眼症状	なし	網膜血管狭窄	進行性視力低下, 中心視の喪失(網膜毛細血管の欠失・蛇行・動脈瘤・毛細血管拡張症)
画像所見	びまん性白質病変, 基底核の多発ラクナ梗塞, 腰椎と膝関節の変性	外包と側頭葉前極の白質病変, 皮質下白質病変, びまん性白質病変, 脳室周囲白質病変, 多発皮質下ラクナ梗塞	脳の多発石灰化, 皮質下の脳腫瘍白質病変
微小出血の有無	不明	あり	不明
腎機能障害	なし	なし	あり
病変の首座	内膜, 中膜	毛細血管, 平滑筋細胞の基底膜, 中膜	内皮細胞の基底膜
病理所見	動脈硬化性変化, 白質変化, 内弾性板の断裂・肥厚・ヒアリン変性, 内膜肥厚, 平滑筋細胞の消失	平滑筋細胞の消失(穿通枝に強い), GOM沈着, 内膜肥厚, 血管拡張, 動脈硬化性変化, 血管狭窄	血管閉塞による凝固壊死, 血管周囲の炎症, フィブリノイド壊死, アストログリアーシス, 血管壁の肥厚した毛細血管の増殖

優性遺伝性疾患である。TREX1は核に存在する一本鎖DNA分解酵素である²⁰⁾。変異によりTREX1の細胞内局在が変化し²⁰⁾、機能喪失を起こす。本遺伝子の機能喪失により、細胞内に一本鎖DNA断片の蓄積が生じ、自然免疫による炎症機転により小血管病が引き起こされると推察されている²⁰⁾。臨床的には、認知機能障害、痙攣、片頭痛、片頭痛を呈し、腎症、網膜症、Reynaud現象を合併する。予後は不良で、5~10年で死に至る。頭部MRIでは白質病変を認めるが、病変に左右差、造影効果を示す点が特徴的である。病理学的には、脳、皮膚、腎糸球体、消化管などの毛細血管の基底膜の多層化を認め、軽度の炎症を伴う虚血性壊死とフィブリンによる毛細血管の閉塞をきたす。

最後に

近年、遺伝性脳小血管病において多数の遺伝子が同定され、その臨床、病理、分子病態についての研究が飛躍的に進んでいる。しかし、脳小血管病の分子病態機序の全貌、特に白質障害の機序は明らかになっていない。これらの疾患における白質障害には、慢性的な脳血流低下による虚血状態、血管透過性の変化、脳の間質液の排出不全、BBBの機能障害など、さまざまなメカニズムが関与すると予想される。二光子励起顕微鏡などの新しい装置の開発は、脳小血管を動的状態を観察することを可能とし、今後、この領域の研究に飛躍的な進展をもたらすことが期待される。さらに、解明された病態機序に基づく、新たな分子標的治療方法の開発も期待

表1

COL4A1関連疾患(HANAC)	Fabry病	CAA	Binswanger病
常染色体優性遺伝	X連鎖劣性遺伝	常染色体優性遺伝または孤発性	孤発性
<i>COL4A1</i>	<i>GLA</i>	多数, 主にAPP	なし
基底膜のコラーゲンIVα1鎖	α-グルコシダーゼAの欠損	アミロイド前駆体蛋白	—
基底膜の脆弱化, 膠原繊維の減少	ライソゾームへの糖脂質の蓄積	Aβ凝集体(オリゴマー)による神経毒性, 間質液排出機構の障害	慢性低環流・低酸素状態
14~49歳	(古典的)4~8歳/(腎変異型)25歳~/(心変異型)40歳~	40歳以上	中高年
8年以上	(古典的)30~40年/(腎変異型)35年~/(心変異型)20年~		
片頭痛, 筋痙攣, レイノー現象, 認知機能障害, 精神遅滞, 不整脈, 脳出血(単発または多発)	四肢末端痛, 被角血管腫, 不整脈, 心筋梗塞, 心不全, 認知機能障害, 性格変化, 難聴	繰り返す脳出血とそれによるさまざまな神経症状, 認知症	認知症, 遂行機能障害, 歩行障害, 平衡機能障害
網膜毛細血管の蛇行, 網膜毛細血管の過剰分枝, 失明	角膜混濁, 水晶体混濁(ファブリー白内障), 結膜・網膜の毛細血管の動脈瘤的拡張・蛇行	なし	不明
皮質下脳梗塞, びまん性深部白質障害(脳室後部周囲に強い), 血管周囲腔の拡張, 内頸動脈(頭蓋内)の動脈瘤	側脳室周囲白質病変, 多発ラクナ脳梗塞	側脳室周囲の白質病変, 脳葉出血	側脳室周囲白質病変, 外包白質病変, 脳室の拡大, 多発ラクナ梗塞, 脳梁萎縮
あり	なし	あり	あり
あり	あり	なし	あり
内皮細胞の基底膜	内膜, 中膜	毛細血管, 平滑筋細胞の基底膜, 中膜	内膜・中膜
脳・網膜・腎の基底膜の肥厚・断裂	ライソゾームへの糖脂質蓄積(脳小血管・心筋・腎糸球体と尿管上皮細胞), 中膜肥厚, 中膜線維化, 線維性内膜肥厚, 外膜線維化, 血管狭窄・閉塞	毛細血管の基底膜へのβアミロイドの沈着, βアミロイド沈着による平滑筋基底膜肥厚, 平滑筋のβアミロイドへの置換	線維性内膜肥厚, 平滑筋消失, 障害血管近傍の脱髄・炎症細胞浸潤

される。実際、CARASILではTGF-β1のシグナルの亢進が示唆され、このシグナルの抑制が新たな治療ターゲットとみなされている。CARASILを端緒とする遺伝性脳小血管病の研究が、孤発性脳小血管病の病態解明および治療法開発に繋がることが期待する。

文献

- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672.
- Okeda R, Murayama S, Sawabe M, Kuroiwa T. Pathology of the cerebral artery in Binswanger's disease in the aged: Observation by serial sections

and morphometry of the cerebral arteries. *Neuropathology* 2004; 24: 21.

- Yamamoto Y, Craggs L, Baumann M, et al. Review: Molecular genetics and pathology of hereditary small vessel diseases of the brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011; 37: 94.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689.
- Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 41.
- Fisher M. Pericyte signalling in the neurovascular unit. *Stroke* 2009; 40: S13.
- Winkler EA, Bell RD, Zolokovic BV. Central nervous system pericytes in health and disease. *Nat*

Neurosci 2011; 14: 1398.

- 8) Okeda R, Nishihara M. An autopsy case of Fabry disease with neuropathological investigation of the pathogenesis of associated dementia. *Neuropathology* 2008; 28: 532.
- 9) Feldt-Rasmussen U, Dobrovolny R, Nazarenko I, et al. Diagnostic dilemma: A young woman with Fabry disease symptoms, no family history, and a "sequencing cryptic" α -galactosidase a large deletion. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 314.
- 10) Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 210.
- 11) Fellgiebel A, Keller I, Marin D, et al. Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease. *Neurology* 2009; 72: 63.
- 12) Hara K, Shiga A, Onodera O, et al. Association of *HTRA1* mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 1729.
- 13) Shiga A, Nozaki H, Onodera O, et al. Cerebral small-vessel disease protein *HTRA1* controls the amount of TGF- β 1 via cleavage of proTGF- β 1. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 1800.
- 14) 小野寺 理. 脳小血管病とは何か. *臨床神経* 2011; 51: 399.
- 15) 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. *Stroke* 2002; 33: 2565.
- 16) Tikka S, Mykkänen K, Ruchoux MM, et al. Congruence between *NOTCH3* mutations and GOM in 131 CADASIL patients. *Brain* 2009; 132: 933.
- 17) Weller RO, Boche D, Nicoll JAR. Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy. *Acta Neuropathologica* 2009; 118: 87.
- 18) Thal DR, Griffin WS, de Vos RA, et al. Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica* 2008; 115: 599.
- 19) Plaisier E, Grivoubal O, Alamowitch S, et al. *COL4A1* mutations and hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps. *N Engl J Med* 2007; 357: 2687.
- 20) Gould DB, Phalan FC, van Mil SE, et al. Role of *COL4A1* in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2006; 354: 1489.
- 21) Vahedi K, Kubis N, Boukobza M, et al. *COL4A1* mutation in a patient with sporadic, recurrent intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2007; 38: 1461.
- 22) Yang YG, Lindahl T, Barnes DE. *Trex1* exonuclease degrades ssDNA to prevent chronic checkpoint activation and autoimmune disease. *Cell* 2007; 131: 873.
- 23) Richards A, Van Den Maagdenberg AM, Jen JC, et al. C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease *TREX1* cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nat Genet* 2007; 39: 1068.
- 24) Stetson DB, Ko JS, Heidmann T, Medzhitov R. *Trex1* prevent cell-intrinsic initiation of autoimmunity. *Cell* 2008; 134: 587.

* * *

特集

Small-vessel disease

Small-vessel diseaseと慢性腎臓病 (CKD)*

伊藤 貞嘉**

Key Words: strain vessel, central blood pressure, albuminuria, evolution

はじめに

Small-vessel diseaseは脳の穿通枝領域の病変の名称として使われることが多い。その特徴は太い血管から直接分枝し、高血圧の影響を受けやすい細動脈である。このような動脈は低血圧による循環不全から生命維持に重要な部位の灌流を守るためにあると考えられる。腎臓にも同様の構造が存在し、慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD)が脳・心血管疾患のリスクとなる基盤となっている。このような特殊な循環系はただ単に内径が小さいのみならず、高い圧力にさらされており、かつ、緊張度の高い細動脈であり、strain vesselと呼ぶのがより適切と考えられる。本稿では、strain vesselのような特殊な循環系のCKDにおける病態生理学的意義を解説する。

慢性腎臓病

CKDは糸球体濾過量 (glomerular filtration rate: GFR)が60ml/min/1.73m²未満、または、アルブミン尿などの腎損傷の所見が3か月以上続く状態と定義されている。CKD患者は将来の透析患者の予備群であるが、心血管病のハイリスク群でもあり、CKD患者の多くは透析に至る前に心

血管病などで死亡する確率が高い。GFRの低下とアルブミン尿はそれぞれ独立して、心血管病の発症に関連する(図1)¹⁾。心血管病関連死はGFRが60ml/min/1.73m²未満になると増加し始め、GFRの低下につれて死亡の危険が高くなる。一方、アルブミン尿はGFRの低下とは無関係に心血管病関連死の危険を増加させる。アルブミン尿の心血管病リスクは正常アルブミン尿の範疇である10mg/gクレアチニン程度から上昇し始め、微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿と増加するに従ってリスクも直線的に上昇する。注目すべきはGFRが正常の時期から、アルブミン尿はすでにリスクを上昇させていることである。すなわち、GFRの低下とアルブミン尿はまったく違った機序で心血管病のリスクを高めていることになる。CKDが心血管病のリスクとなる機序には腎臓の構造と機能が深く関係している。

アルブミンはなぜ脳・心血管病と関連するのか

われわれの1日のGFRは150lであり、その中に含まれているアルブミン量は6kgにも及ぶが、尿中にはほとんど出てこない。このうち、たった10mgが尿中に漏出するだけで、心血管疾患の危険が高くなるのである。いかに尿アルブミンが重要なメッセージを伝えているかが理解できる。アルブミンの尿中への漏出を防いでいるのが

* Small-vessel disease and chronic kidney disease.

** Sadayoshi ITO, M.D.: 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌学分野 [〒980-8574 宮城県仙台市青葉区基陵町1-1]; Division of Nephrology Endocrinology and Vascular Medicine, Department of Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Miyagi 980-8574, JAPAN

