

血管性認知症モデル動物としてのSHRSP/Izm

香川大学医学部 病理病態生体防御医学講座 炎症病理学 上野正樹

認知症は老化に伴って発症する良く知られた疾患のひとつであり、高齢化社会を迎え、代表的認知症であるアルツハイマー病と血管性認知症の患者数はともに年々増加している。認知症患者数の増加に対しどのように対応していくかは、高齢者社会における大きな問題である。また、血管性認知症は、脳血管疾患の一種であり、脳の虚血あるいは出血を原因とする脳血管障害により生じ、大血管の循環障害に起因する多発梗塞性認知症と小血管性認知症に分類される。後者は、白質病変やラクナ梗塞の多発にしたがって病状が進行していく。しかしながら、新たな脳卒中の発症は明らかでなくても認知症はしばしば増悪し、認知症増悪の正確な原因は明らかになっていない。認知症増悪の原因に関しては、種々の研究結果が報告されているが、その増悪原因の一つとして血液脳関門障害が重要な役割を担っていると報告されている¹⁾。脳血管に存在する血液脳関門は、正常脳において血管内の成分の脳内への進入を防いでいるが、その血液脳関門が障害されると、脳は抗体や補体などの血液内の組織障害性物質にさらされやすくなり、その結果、認知症が増悪する可能性が考えられる。

我々は、複雑な病態を示す血管性認知症を特徴づける種々の因子の各々がどの領域の血液脳関門障害にどのように関係しているのかを解明するため、血管性認知症を特徴づける複数の因子のそれぞれに対する実験動物モデルを用いて血液脳関門機能を検討してきた。具体的には、(1) 老化、(2) 記憶学習障害、(3) 高血圧、(4) 高血糖(糖尿病)、(5) 慢性低灌流、(6) 急性虚血後再灌流、(7) 水頭症、の7因子に分けて検討を行ってきた。その結果、高血圧を発症している脳卒中易発症系高血圧自然発症ラット (SHRSP/Izm) 脳²⁾ と急性虚血後再灌流状態である一過性一側頸動脈結紮砂ネズミ脳においては海馬の血液脳関門が障害されており、慢性低灌流状態にあるとされる両側総頸動脈結紮ウイスターラット脳では白質の血液脳関門が障害されていた。ところで、Sabbatiniら³⁾ は、SHRの海馬を血管性認知症のモデルとしてすでに報告しており、また、SHRは、血管性認知症の原因としてもよく知られている高血圧を若年期より自然発症し、3ヶ月齢で海馬にて血液脳関門障害を発症し²⁾、6ヶ月齢で海馬の錐体細胞数が減少することもすでに報告されている⁴⁾。そして、最終的に脳血管障害を引き起こすとされるSHRSP/Izmは、神経細胞脱落を引き起こす前に血液脳関

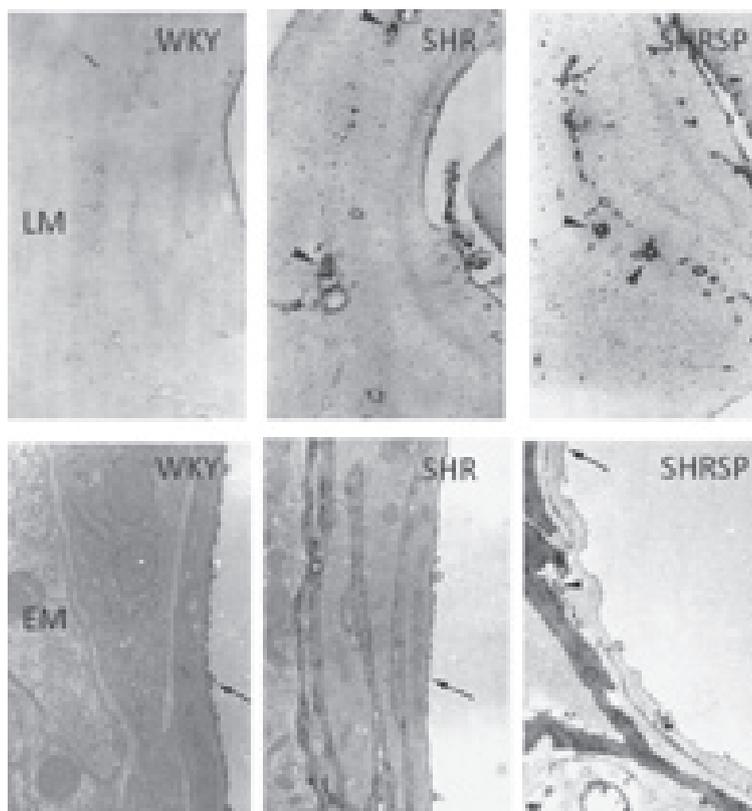


図1 Horseradish Peroxidase (HRP) の血管透過性
WKYラットでは、光顕 (LM) でも電顕 (EM) でもHRPの漏出は観察されないが、SHRでは、海馬血管周囲にLMでもEMでもHRPの漏出 (矢頭) が観察され、SHRSPではその海馬血管周囲へのHRPの漏出 (矢頭) がより明らかである。尚、これらの血管透過性の亢進した血管でも陽性荷電フェリチンの結合 (矢印) の障害は明らかではない。

脳関門障害が生じている血管性認知症研究のモデル動物として適していると考えられた^{5, 6)}。

この SHRSP を用いて、その海馬の血液脳関門障害血管において発現量が変化している物質を明らかにするため、この SHRSP 海馬の血液脳関門障害血管と、その障害のないコントロールの WKY ラットの脳血管をマイクロディゼクトにて採取後、mRNA を抽出し網羅的 cDNA マイクロアレイにて増減している遺伝子を検索してみたところ、SHRSP 海馬の血液脳関門障害血管では、オステオポンチンの発現が最も亢進していた⁷⁾。それ以外では、transforming growth factor- β (TGF- β) 受容体をはじめとして insulin-like growth factor binding protein、FK506-binding protein、amyloid precursor protein (APP) などの発現が亢進しており、estrogen receptor などの発現が低下していた。さらに、その血液脳関門障害血管を有する海馬において種々の物質の mRNA と蛋白の発現を検討したところ、酸化 LDL の受容体であり脳血管にあるアミロイドベータ ($A\beta$) の脳外への排出輸送体でもある CD36⁸⁾ や LDL 受容体、さらには、コラゲナーゼでありオステオポンチンとの関係が指摘されている Matrix Metalloprotease-13 (MMP-13) の発現も増加していた。この中で、我々は、SHRSP の血液脳関門障害血管で CD36 の発現が亢進していることに最も注目している。CD36 と虚血性脳血管障害との関係については様々な報告がある。Cho ら⁹⁾ は、スカベンジャー受容体の CD36 が脳虚血においてフリーラジカル産生と組織傷害を仲介することだけでなく、新しい抗酸化物質の SS31 が CD36 発現を下げることによって虚血性脳障害を軽減することをも報告している。さらには、Park ら¹⁰⁾ は、CD36 が $A\beta$ によって誘導される脳血管の酸化ストレスや神経血管機能不全にとって必須であるとも報告している。これらの報告からは、血管障害等に由来する酸化ストレス亢進、もしくは、酸化ストレスを誘導する $A\beta$ 蛋白の産生亢進が起これば、スカベンジャー受容体であり、且つ、脳血管における $A\beta$ 蛋白の排出輸送体でもある CD36 の発現が脳血管で亢進し、BBB 障害を含む組織傷害を引き起こされ、さらには、認知症増悪に繋がる可能性も推測される。これらのことから、SHRSP/Izm が血管性認知症のモデル動物として適しており、今後、この SHRSP/Izm を使った研究から血管性認知症に対する新たな治療法が開発されることが期待される。

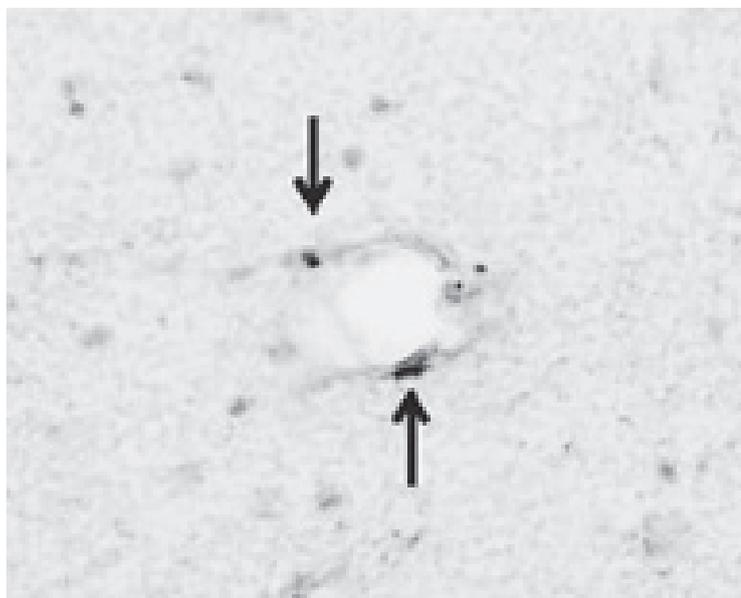


図2 海馬血管におけるCD36の発現
SHRSPラット海馬の血管の血管周囲の細胞（矢印）において、CD36の発現が観察される。

参 考 文 献

- 1) Wardlaw JM, et al. *Stroke* 2003; 34:806-812.
- 2) Ueno M, et al. *Acta Neuropathol* 2004;107:532-538.
- 3) Sabbatini M, et al. *Mech Ageing Dev* 2002;123:547-559.
- 4) Sabbatini M, et al. *Neuroscience* 2000;100:251-258.
- 5) Okamoto K, et al. *Circ Res* 1974;34/35:I-143-I-153.
- 6) Kato N, et al. *Hypertension* 2003;42:1191-1197.
- 7) Ueno M, et al. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2008;34:145-154.
- 8) Ueno M, et al. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011;37:727-737.
- 9) Cho S, et al. *J Biol Chem* 2007;282:4634-4642.
- 10) Park L, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:5063-5068.