

TGF- β ファミリーシグナルの異常と脳小血管病

小野寺 理

(臨床神経 2011;51:943-944)

Key words : TGF- β , CARASIL, HTRA1, 脳小血管病

脳小血管病は、脳の小血管を病態の首座と考える疾患の総称である。大血管とはことなる病態機序が推察されているが、その分子病態機序は不明である。われわれは、遺伝性の脳小血管病である“皮質下性梗塞と白質脳症をともなう常染色体性劣性遺伝性脳動脈硬化症”(CARASIL: Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)の原因遺伝子として蛋白分解酵素であるセリンプロテアーゼの一種である HTRA1 (high-temperature requirement A1)を単離した¹⁾。さらに、患者 HTRA1 ではプロテアーゼ活性が低下し、シグナル伝達異常がある事を示した¹⁾。現在、HTRA1 によるシグナル伝達異常がどのように励起されるか、さらに本症の病態機序に基づいた治療法の研究を推進している²⁾。

シグナル伝達とは、細胞間で情報を伝える機構で、サイトカイン、ケモカインなどの因子、細胞膜の受容体、細胞内のセカンドメッセンジャーが関与する機構である。この機構により、変化する外部環境に対し対応することが可能となる。本症では、サイトカインの一種であるトランスフォーミング成長因子 β (TGF- β : Transforming Growth Factor- β)に関連するシグナル伝達機構が亢進している¹⁾。TGF- β には、共通した構造をもつサイトカインとして、骨形成因子 (BMP: Bone Morphogenic Protein)などが知られており、これらを TGF- β ファミリーと総称する。TGF- β シグナルは、細胞増殖、繊維化、抗炎症作用、細胞分化、アポトーシスなどに関与し、一方 BMPシグナルは骨形成や毛包幹細胞の維持に関与する^{3,4)}。CARASILでは脳小血管病にくわえ、変形性脊椎症、禿頭をともなうことが特徴であるが、これらの臨床症状を TGF- β ファミリーシグナルの亢進は説明しうる^{1,5)}。さらに TGF- β ファミリーシグナル異常と小血管病との関係は複数の遺伝性疾患により示唆されていた。BMP受容体の変異は、肺の小血管の狭窄性変化による肺高血圧症をきたし、TGF- β 受容体の変異は毛細血管の消失と短絡により遺伝性出血性毛細血管拡張症 (Osler病)をひきおこす³⁾。われわれの研究成果は、TGF- β ファミリーシグナルが脳の小血管病にも関与することを示した物である¹⁾。

先行研究にて、HTRA1はプロテアーゼ活性依存性に TGF- β ファミリーシグナルを抑制することが知られていた⁶⁾。しかし、HTRA1の TGF- β シグナルの抑制機構については、成熟

型 TGF- β を分解する、TGF- β 受容体に作用するなどの機序が唱えられ、確定的ではなかった。われわれは、CARASIL患者の脳小血管の中膜に TGF- β が蓄積していることを示した¹⁾。CARASILでは HTRA1の機能低下がある事から考えると、この事実は、正常の HTRA1が TGF- β の産生を抑制することを示し、われわれは、この可能性を検討した²⁾。TGF- β の産生機構について概説する。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うけて成熟型 TGF- β となる³⁾。しかし、このままでは細胞外に分泌されたらたんに活性化してしまう。また、細胞が細胞外環境に応じ迅速なシグナル応答をおこなうためには、細胞内でいちいち産生するシステムは都合が悪い。これを解決するため、われわれは、成熟型 TGF- β を TGF- β 前駆体から作られる殻でかこみ、不活性化して細胞外基質に蓄積し、刺激に応じて迅速に成熟型 TGF- β を供給できるシステムを整えている³⁾。われわれは、HTRA1が TGF- β 前駆体に関与し TGF- β の成熟を抑制すると考え、まず TGF- β 前駆体と HTRA1の関連を検討した。両者を、同一の細胞に発現させたばあいと、ことなる細胞に発現させたばあいを比較し、HTRA1が細胞内で TGF- β 前駆体に対し作用することを示した²⁾。さらに HTRA1が TGF- β 前駆体を、小胞体内で、通常のプロセッシングとはことなる箇所切断し、断片を小胞体関連分解経路にて分解することを示した²⁾。つまり HTRA1は TGF- β 前駆体をプロセッシングし、成熟型 TGF- β の産生量を減少させる。この発見は、CARASILの病態機序の背景に TGF- β ファミリーシグナルの亢進がある事を、さらに強く指示する結果となった。

本症に TGF- β ファミリーシグナルの亢進が関与する事実は、本症の治療戦略を考える上で重要である。われわれは、本症の治療戦略のヒントとして、同様に TGF- β シグナルの亢進が病態に関与する Marfan 症候群に注目している。Marfan 症候群は TGF- β を細胞外基質にとどめておく Fibrillin の遺伝子異常により TGF- β シグナルが亢進する。本症では、胸部大動脈血管壁にて、平滑筋細胞層の変性と膠原線維の断裂がおこり胸部大動脈瘤をきたす³⁾。この病理像は CARASIL の小血管での、平滑筋細胞の消失し、内弾性板の断裂に類似する⁷⁾。Marfan 症候群では、TGF- β シグナルの抑制による治療戦略がモデルマウス、およびヒトで良好な結果をえている^{8,9)}。TGF- β の産生は、アンジオテンシン II によりアンジオ

テンシン I 型受容体を介して誘導される⁹⁾。このため、アンギオテンシン I 型受容体拮抗薬が、本症へ試みられ Marfan 症候群のモデルマウスにおいて大動脈瘤の形成を抑制し⁹⁾、ヒトでも同様の効果が示された⁸⁾。脳内では、ミクログリアが同様にアンギオテンシン II の刺激をうけアンギオテンシン I 型受容体依存性に TGF- β を産生する¹⁰⁾。この経路による TGF- β の産生もアンギオテンシン I 型受容体拮抗薬の経口投与により抑制されることがマウスにて示されている¹⁰⁾。これらのことから、われわれは、本症の治療薬としてアンギオテンシン I 型受容体拮抗薬を有力な候補と考え、現在精力的に研究を推進している。

文 献

- 1) Hara K, Shiga A, Fukutake T, et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med* 2009;360:1729-1739.
- 2) Shiga A, Nozaki H, Yokoseki 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* 2011; 20:1800-1810.
- 3) ten Dijke P, Arthur HM. Extracellular control of TGF β signalling in vascular development and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2007;8:857-869.
- 4) Plikus MV, Mayer JA, de la Cruz D, et al. Cyclic dermal BMP signalling regulates stem cell activation during hair regeneration. *Nature* 2008;451:340-344.
- 5) Fukutake T. Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL): from discovery to gene identification. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20:85-93.
- 6) Oka C, Tsujimoto R, Kajikawa M, et al. Htra1 serine protease inhibits signaling mediated by Tgfbeta family proteins. *Development* 2004;131:1041-1053.
- 7) 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* 2008;28:132-142.
- 8) 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.
- 9) Habashi JP, Doyle JJ, Holm TM, et al. Angiotensin II type 2 receptor signaling attenuates aortic aneurysm in mice through ERK antagonism. *Science* 2011;332:361-365.
- 10) Lanz TV, Ding Z, Ho PP, et al. Angiotensin II sustains brain inflammation in mice via TGF- β . *J Clin Invest* 2010; 120:2782-2794.

Abstract

TGF- β family signaling contributes to human cerebral small vessel disease

Osamu Onodera, M.D., Ph.D.

Department of Molecular Neuroscience, Resource Branch for Brain Disease, Niigata University

The discovery of the causative gene for hereditary cerebral small vessel disease (CARASIL: Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) opens a new avenue for exploring the pathogenesis of cerebral small vessel disease. The causative gene for CARASIL is HTRA1 (high-temperature requirement A1). HTRA1 is a serine protease and inhibits TGF- β signaling in their protease activity-dependent manner. The CARASIL-associated mutant HTRA1s lost their protease activity and increase the TGF- β family signaling. However the precious molecular mechanism for inhibition of TGF- β signaling by HTRA1 has not been elucidated. We have found that HTRA1 aberrantly cleaved pro-TGF- β in an endoplasmic reticulum and the cleaved products were degraded by the endoplasmic reticulum-associated degradation pathway. The result reconfirms the importance of HTRA1 for TGF- β signaling. The study for Marfan syndrome, which is caused by the increasing TGF- β signaling in aortic artery, indicates that the angiotensin I receptor antagonist, a drug already in clinical use for hypertension, inhibits TGF- β signaling and ameliorates the disease progression in model mouse as well as patients with Marfan syndrome. In human brain, angiotensin I receptor antagonist also inhibits TGF- β signaling. Therefore angiotensin I receptor antagonist warrants investigation as a therapeutic strategy for patients with CARASIL.

(*Clin Neurol* 2011;51:943-944)

Key words: TGF- β , CARASIL, HTRA1, small vessel disease