

脳小血管病の分子病態と治療の展望

原 賢寿

(臨床神経 2010;50:852-854)

Key words : 脳小血管病, CARASIL, HtrA1, TGF- β シグナル伝達, Marfan症候群

脳小血管病 (small vessel disease : SVD) の遺伝的要因

脳小血管の動脈硬化に起因した多発性ラクナ梗塞やびまん性白質病変 (Leukoaraiosis) は脳小血管病 (small vessel disease : SVD) といわれ、その原因として従来から高血圧がもっとも重要な危険因子として指摘されているものの、その分子病態は不明な点が多い。双生児や家族例を対象とした研究では、びまん性白質病変は実は脳血管障害の中でもっとも遺伝的関与が大きい病態であり、その遺伝率は55~71%と比較的高率である¹⁾。つまりSVDには高血圧以外に何らかの遺伝因子が関与していると考えられる。CARASIL (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) は、いわゆるBinswanger病に類似した病理像を有することと高血圧を欠くことから²⁾、SVDの遺伝因子の同定にあたってはすぐれたモデルと考えられる。

CARASILの原因遺伝子 HtrA1 の同定と分子病態

われわれはCARASIL 5家系を全国から集積し、全ゲノム領域の連鎖解析と候補遺伝子アプローチにより原因遺伝子 *HtrA1* を同定した³⁾。HtrA1には2つのミスセンス変異 (V297M, A252T) と2つのナンセンス変異 (R302X, R370X) をみとめた。HtrA1はセリンプロテアーゼのひとつであることから、これら変異体のプロテアーゼ活性を測定したところ、2つのミスセンス変異体 (V297M, A252T) と1つのナンセンス変異体 (R302X) のプロテアーゼ活性は正常対照の21%~50%に有意に低下していた。一方、R370X変異体ではプロテアーゼ活性の低下がみとめられなかったものの、R370X変異を有する発症者の皮膚線維芽細胞では、HtrA1 mRNAの発現が有意に低下しており、ナンセンス依存性 mRNA 分解機構 (最終 exon-exon junction から50塩基以上上流に未成熟終始コドンが存在すると、mRNA そのものが分解される機構) により HtrA1 の発現が高度に抑制されていた。以上から CARASIL は HtrA1 のプロテアーゼ活性低下あるいはナンセンス依存性 mRNA 分解機構による HtrA1 の機能喪失が原

因と考えられる。

HtrA1はプロテアーゼとして機能するほか、TGF (Transforming growth factor)- β family のシグナル伝達を抑制することが知られている⁴⁾。TGF- β とはサイトカインの一つで、リガンドとして細胞膜の受容体に結合し細胞内シグナル伝達を惹起する (Fig. 1)⁵⁾。主な作用としては細胞の分化・増殖、血管新生、リンパ球の増殖分化抑制、細胞外マトリックスの増殖作用などがあり、そのsuperfamilyであるBMP (Bone morphogenetic protein) は骨・軟骨形成をうながす。われわれはHtrA1変異体のTGF- β family のシグナル伝達への影響をレポーターアッセイによりしらべた結果、野生型HtrA1はTGF- β 1, BMP-4, BMP-2のいずれのシグナル伝達をも抑制したが、HtrA1変異体はいずれも抑制できなかった。さらにCARASIL発症者の剖検脳では、TGF- β シグナル伝達により生成される細胞外マトリックス (fibronectin と versican) が脳細小動脈内膜において過剰発現していた³⁾。以上の結果からCARASILの脳細小動脈では、HtrA1遺伝子変異によりTGF- β 1シグナル伝達の抑制効果が減弱し、TGF- β 1シグナル伝達の亢進がおこっていると考えられる。その結果CARASIL細小血管には細胞外マトリックスが沈着し動脈硬化をひきこしていると考えられるが、血管内皮障害をきたしている可能性も考えられる (Fig. 1, 2)。ただHtrA1がプロテアーゼとして何を基質としているのか、またHtrA1がTGF- β シグナル伝達のどの時点でどのように制御しているかについては不明であり今後の検討課題である。

CARASILの特徴として認知症のほかに若年性の禿頭と変形性脊椎症がある。BMPの過剰発現させたマウスでは脱毛がみとめられること、BMPは骨・軟骨形成作用を惹起することから、これらの表現型についてもやはりBMPシグナルの亢進が原因と考えられる。

Marfan症候群とTGF- β シグナル

これまで冠動脈や大動脈などの大血管の動脈硬化とTGF- β シグナルとの関連については数多くのエビデンスがある。さらに大血管の動脈硬化を有するモデルマウスではすでにTGF- β シグナルを標的とした治療研究が蓄積されてきてい

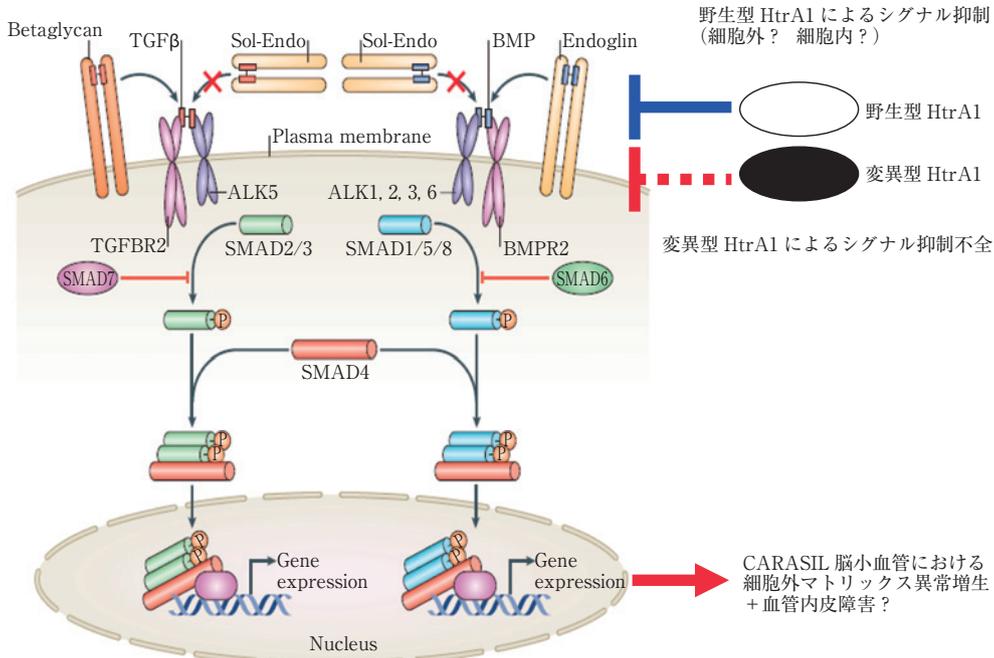


Fig. 1 TGF-β シグナル伝達と HtrA1 (文献 5 より改変).

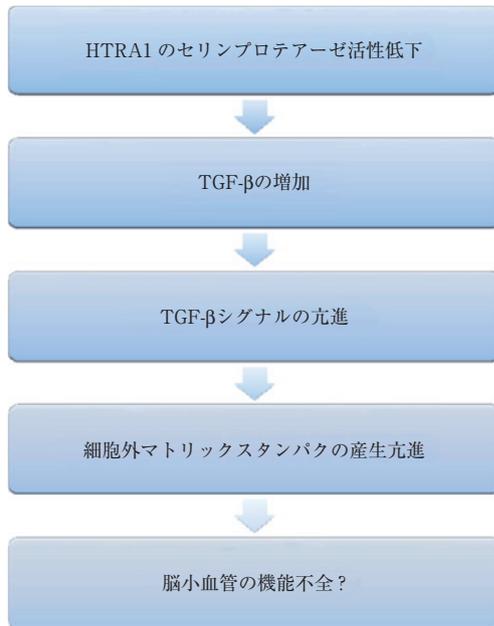


Fig. 2 CARASIL の病態機序.

TGF-β シグナルの過剰促進を抑制し、心血管系の細胞外マトリックス沈着を制御できると考えられる⁸⁾。実際 Marfan 症候群のモデルマウスや人において AT1 拮抗薬 (Losartan) や ACE 阻害薬 (Perindopril) が大動脈径の縮小、動脈硬化の進展抑制に有効であることが示されており⁹⁾¹⁰⁾、脳小血管病においても今後 TGF-β シグナルを標的とした治療が期待される。

まとめ

CARASIL 研究により、TGF-β シグナル伝達が大血管の動脈硬化だけでなく小血管の動脈硬化にも関与していることがはじめて明らかにされた。今後は Binswanger 病や多発性ラクナ梗塞などの孤発性の SVD でも実際 TGF-β シグナル伝達亢進しているのかを検証する必要がある。また HtrA1 や TGF-β シグナル伝達関連の遺伝子多型が SVD の遺伝的危険因子となるかについても興味もたれるところである。今後の SVD における TGF-β シグナル伝達を標的とした分子病態研究、治療研究に期待したい。

文献

- 1) Markus HS. Unravelling the genetics of ischemic stroke. PLoS Med 2010;7:e1000225.
- 2) Arima K, Yanagawa S, Ito N, et al. Cerebral arterial pathology of CADASIL and CARASIL (Maeda syndrome). Neuropathology 2003;23:327-334.
- 3) 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.

る⁶⁾。たとえば Marfan 症候群では、TGF-β シグナル伝達の抑制作用をもつ *Fibrillin1* (*FBN1*) 遺伝子の変異によりそのシグナル伝達が過剰に促進され、骨、眼、心臓血管系に細胞外マトリックスが蓄積することが知られている⁷⁾。つまりこの病態は CARASIL と同様であるが、さらに Marfan 症候群ではレニン-アンジオテンシン (RA) 系の亢進も TGF-β シグナルの過剰促進に関与していることから、RA 系を制御することで

- 4) Oka C, Tsujimoto R, Kajikawa M, et al. HtrA1 serine protease inhibits signaling mediated by Tgfb family proteins. *Development* 2004;131:1041-1053.
- 5) Ten Dijke P, Arthur HM. Extracellular control of TGFbeta signaling in vascular development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;11:857-869.
- 6) Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med* 2000;342:1350-1358.
- 7) Gelb BD. Marfan's syndrome and related disorders—more tightly connected than we thought. *N Engl J Med* 2006;355:841-844.
- 8) Ahimastos AA, Aggarwal A, D'Orsa KM, et al. Effect of perindopril on large artery stiffness and aortic root diameter in patients with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1539-1547.
- 9) Habashi JP, Judge DP, Holm TM, et al. Losartan, an AT1 Antagonist, Prevents Aortic Aneurysm in a Mouse Model of Marfan Syndrome. *Science* 2006;312:117-121.
- 10) Brooke BS, Habashi JP, Judge JP, et al. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:2787-2795.

Abstract

Molecular mechanism and therapeutic strategy for cerebral small vessel disease

Kenju Hara, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Akita Red Cross Hospital

Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

Hypertension is a well known risk factor for cerebral small vessel disease (SVD) characterized by MRI white matter hyperintensities called “leukoaraiosis”. However, the molecular basis of SVD remains to be elucidated. Both twin and family studies have shown that leukoaraiosis is the most heritable cerebrovascular phenotype with a heritability estimated to be between 55% and 71%, suggesting genetic factors for SVD. Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL) is hereditary SVD lacking hypertension. We have recently identified the causative gene, *FHtrA1*, for CARASIL by genome-wide linkage study and a candidate gene approach. HtrA1 is a serine protease that represses signaling by TGF- β family members. We found that mutated HtrA1 did not repress signaling by the TGF- β family members (BMP2, BMP4, and TGF- β 1), resulting in vascular fibrosis with synthesis of extracellular matrix proteins. Our results indicate that disinhibition of TGF- β signaling underlies the molecular basis of CARASIL. Marfan's syndrome is an autosomal dominant connective tissue disorder caused by disinhibition of TGF- β signaling associated with *FBN1* mutations. In a small cohort study, angiotensin II-receptor blockers (ARBs) therapy in patients with Marfan's syndrome significantly slowed the rate of progressive aortic-root dilatation. This study provides a potential for developing a therapy targeting TGF- β signaling for SVD.

(Clin Neurol 2010;50:852-854)

Key words: small vessel disease, CARASIL, HtrA1, TGF- β signal transduction, Marfan's syndrome