

脳小血管病とは何か

小野寺 理*

要旨：近年、脳小血管病という言葉が注目を集めている。脳小血管病は、脳梗塞の再発、認知機能の悪化、歩行障害などと関連し、その病態の解明が急務である。脳小血管は、構造、構成する細胞や分子がことなるいくつかの血管を指す。そのうち、毛細血管は周皮細胞という細胞を持ち、血液脳関門、血管壁による老廃物の排出という機構を担う。今まで判明した多くの遺伝性脳小血管病では、平滑筋細胞の脱落、中膜の変性をみとめる。これは、間質液の排出障害や、周皮細胞の障害による毛細血管の機能不全をひきおこす可能性もある。今後、小血管の機能解剖がより詳細に解明されるにつれて、本症が解明されることが期待される。

(臨床神経 2011;51:399-405)

Key words：脳小血管病, 周皮細胞, 遺伝性脳小血管病, 血管周囲腔, 毛細血管

はじめに

近年、脳小血管病 cerebral small vessel disease (cerebral SVD)という言葉が注目を集めている¹⁾。この言葉は、従来のBinswanger病, leukoaraiosis(LA), lacunar 梗塞などの疾患群に対する総称である。これらの疾患をSVDと総称する意義は、病態研究のfocusを白質から小血管へシフトさせ、脳の小血管と微小循環の病態学に注目させることにある。臨床面からもSVDは脳梗塞の再発、認知機能、歩行障害などと関連することが示され、本症の病態の解明と予防策の検討が急務である^{2)~4)}。

もとより、脳の小血管は単に直径が小さな血管を指すのではない。脳小血管が指す血管には軟膜動脈—細動脈—毛細血管—毛細血管後静脈をふくむ(Table 1)。これらはその構造、構成細胞、構成分子がことなっている。さらに毛細血管は血液脳関門(blood-brain barrier: BBB)という機能を持つ。加えて、毛細血管は血管壁を介した脳実質の老廃物の排出機構を持つ可能性が示唆されている⁵⁾。これらの報告は、SVDには、脳小血管独自の機能や、構成細胞に起因する新しい病態機序が存在する可能性を示す。しかし、SVDの病態機序に関しては、未だ不明の点が多い。本稿では、SVDとは何か、脳小血管の定義から検証し、その病理所見を検討する。さらに原因の明らかになったSVDについて概説したい。

1. 脳小血管は解剖学的に何がことなるか

脳の血管の構造と構成分子

一般に動脈は、管腔側から、内皮細胞、基底膜、内弾性板からなる内膜と、平滑筋細胞層と基底膜からなる中膜、さらに外弾性板、外膜からなる。しかし脳動脈では、硬膜内に移行後、外弾性板が消失し、軟髄膜細胞(leptomeningeal cells)に薄く覆われる⁶⁾。脳動脈の内皮細胞は無窓性であり、内皮細胞間にタイトジャンクション(tight junction)を形成し、claudin Vなどの特殊な蛋白質を発現する⁶⁾⁷⁾。基底膜はcollagen IV, laminin, collagen IIIなどにより構成される細胞と間質との境界を形成する膜状の細胞外基質であり、連続性と、非連続性のばあいがある⁸⁾。内膜の細胞外基質は、他にヒアルロン酸—プロテオグリカン複合体から構成される。内弾性板はelastinが中心となり、周囲の弾性線維、膠原線維とともに、平滑筋細胞と内膜を結合する。内弾性板も有窓性と無窓性の血管がある。内弾性板にはelastin関連蛋白であるfibrillinなどが結合し、TGF- β などのサイトカインを、血管壁内に貯留する。平滑筋細胞は α -smooth muscle actinを発現し血管の収縮に関与すると共に、elastin, collagenなどの細胞外基質を産生する。血管の直径が細くなるにつれて、平滑筋細胞は減少し、おなじ壁細胞に属する周皮細胞(pericyte)が点在するようになる^{9)~11)}。内皮細胞、周皮細胞は、その血管の存在する臓器毎に性質がことなる⁷⁾¹⁰⁾。

軟膜、軟髄膜動脈(pial artery, leptomeningeal artery)

脳動脈は分枝により、その直径を減じその直径が40~900 μm の小血管へと移行する¹²⁾。大血管と脳表の小血管は両者と

*Corresponding author: 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター分子神経疾患資源解析学分野 [〒951-8122 新潟市中央区旭町1-757]

新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター分子神経疾患資源解析学分野

(受付日: 2011年2月8日)

Table 1 Anatomical differences in the cerebral vessels.

	頭蓋外血管	頭蓋内血管	髄軟膜動脈	細動脈	毛細血管	毛細血管後静脈
血管径			900 μm > =	100 μm > =	10 μm = >	50 μm = >
神経支配	+	+	+	-	-	-
血管周囲		くも膜下腔	くも膜下腔	Virchow-Robin 腔	グリア細胞	Virchow-Robin 腔
外膜	+	+	+	-	-	-
外弾性板	+	-	-	-	-	-
脳軟膜細胞	-	+	+	+	-	-
平滑筋細胞	+	+	+	+	-	-
周皮細胞	-	-	-	-/+	+	-
内弾性板	+	+	+	断続的-消失	-	-
内皮細胞	+	+	+	+	+	+

も、内皮細胞、基底膜、連続した内弾性板からなる内膜、数層の平滑筋細胞層と基底膜からなる中膜、さらに軟膜細胞と結合組織からなる外膜からなり、構造の相違はない。外膜を支える結合組織はなく、脳脊髄液中でも膜梁柱によって緩やかに支えられている。脳表の 100~200 μm の小血管は、多くの血管周囲神経による支配を受ける¹³⁾¹⁴⁾。また、吻合を持つが毛細血管は存在しない¹⁴⁾。

細動脈 (arteriole)

脳表の血管は、脳実質へと穿通し 50 μm 前後の細動脈へと移行する。脳実質に向かう血管群は、皮質の軟膜動脈から側脳室周辺に直線的に向かう血管群 (表在穿通枝: superficial perforators) と、脳底部の大動脈から基底核に向かう血管群 (深部穿通枝: deep perforators) とに大別される¹²⁾。深部穿通枝は、中大脳動脈からレンズ核に向かい、分枝を出しながら尾状核へ蛇行して終結する血管群、後大脳動脈から視床に終結する血管群に大別される。

表在穿通枝は、その到達部位に応じて皮質、皮質下、白質 (髄質動脈) に到達する 3 種類に分かれる。さらに皮質枝は到達深度に応じて 3 種類に分かれる¹⁵⁾。皮質、皮質下に分布する枝は、噴水様 (先端から一度に複数の分枝に分岐する) に分枝し、その分布はきわめて密である¹⁵⁾。一方髄質動脈は、皮質直下でコイル状に蛇行し¹⁶⁾¹⁷⁾、その後、少数の分枝をだして側脳室周囲に集束し吻合を形成する¹⁸⁾。髄質動脈には、脳回の頂から側脳室に向けて直行するものと、脳回の側面から進入し皮髄境界でほぼ直角に屈曲し側脳室に向かうものが存在する。深部穿通枝は、途中で噴水様に分枝するものもあるが、分枝しながら内包を通り抜け尾状核まで至るものが多い¹⁹⁾。基底核部での分枝は多いが、内包での分枝は少ない。

細動脈では、内弾性板が非連続的になり、平滑筋細胞と内皮細胞が直に接し myoendothelial gap junction を形成する²⁰⁾。さらに、血管の最外層は軟膜細胞の層となり、脳実質のグリア境界膜 (glia limitans) との間に Virchow-Robin space (VRS) という空隙を形成する²¹⁾²²⁾。VRS は表在穿通枝と深部穿通枝でことなる。表在穿通枝では大脳皮質領域では VRS は通常みとめず皮質下でみとめる⁵⁾。一方、深部穿通枝は 2 層の脳軟膜細胞層をもち、その間に比較的広い VRS を持つ⁵⁾。VRS は血管径の縮小にしたがい減少し、脳軟膜細胞も消失

し、グリア境界膜と平滑筋細胞の基底膜が直に接するようになる²⁰⁾²²⁾。しかし、細動脈では平滑筋細胞は全周性に内膜を取りかこみ、グリア細胞と内皮細胞が直に接することはない。この点が毛細血管との大きな相違である。

毛細血管 (capillary)

BBB はその定義により考え方もことなるが、もっとも機能的な BBB を司っているのはこのレベルの血管である²³⁾。毛細血管は脳軟膜細胞層を持たず、無窓性の内皮細胞、基底膜、周皮細胞にて構成される直径 10 μm 以下の血管で、その周囲はグリア細胞にて取りかこまれる。内皮細胞は基底膜にかこまれ、その断端間には発達したタイトジャンクションをみとめる。タイトジャンクションの臓器側は周皮細胞が取りかこみ、周皮細胞の周囲をさらに基底膜が取りかこむ。グリア細胞の基底膜と内皮細胞の基底膜との間には、きわめて薄い空隙が存在することもあるが、通常両方の基底膜が融合した膜 (fused gliovascular membrane) を形成し VRS は消失する²⁰⁾²³⁾。Fused gliovascular membrane の臓器側の全周を、グリア境界膜を形成するグリア細胞の終足 (endfeet) が覆い BBB の形成に重要な役割を果たしている⁶⁾。このグリア細胞にも多様性があり、皮質と白質では性質がことなる²⁴⁾。これらの構造は顕微鏡では判断できないため、顕微鏡にて毛細血管を論じることには限界がある。顕微鏡での目安はその直径が 10 μm 以下、走行は 50 μm 以下、血管周囲腔を持たず、全周性の平滑筋細胞層、内弾性板を欠き、周皮細胞が点在することを目安とする。

周皮細胞は平滑筋細胞と合わせて mural cell (壁細胞) と呼ばれ¹⁰⁾、毛細血管を特徴づける細胞である⁹⁾¹¹⁾。両者とも α -smooth muscle actin を発現し、収縮能力を持つという共通の性質を持つ。しかし平滑筋細胞が血管を全周性に取り巻くのに対して、周皮細胞は長軸方向に伸び、内皮細胞のタイトジャンクション上に位置し、偏在する⁹⁾¹¹⁾。周皮細胞は毛細血管の収縮、BBB の形成、機能にかかわっており、脳の小血管の特殊性を担うとして注目されている^{25)~28)}。しかし、周皮細胞を、その形態から同定することはできず、さらに確定的なマーカーがなく、論文毎にことなった細胞を称している可能性がある¹¹⁾。

毛細血管後静脈 (post-capillary venule)

毛細血管は集合して静脈となる。この最初の静脈である post-capillary venule は、白血球が脳内に浸潤する部位として注目を集めている²¹⁾²³⁾。同部も内皮細胞と基底膜からなる(ばあいによっては少数の壁細胞)ため毛細血管や細動脈との区別は難しい²⁰⁾。毛細血管とは血管周囲腔の存在と、その血管径で区別される。

2. 脳小血管病理の問題

小血管病と大血管病の病態機序がことなり、それを反映する特徴的な病理所見があれば、それには意義がある。一般に小血管病の病理を示す言葉として fibrinoid necrosis, lipohyalinosis, arteriosclerosis, atherosclerosis などの言葉が使われる¹²⁾²⁹⁾³⁰⁾。これらの言葉についてまず検討する。

Fibrinoid necrosis と lipohyalinosis

両者はいずれも 40~300 μ m の動脈の血管壁の一部に生じた状態を示す。Fibrinoid necrosis は主として血清中の蛋白質の漏出, fibrin からなる好酸性の物質の沈着と, 細胞成分の破壊を示す。Hyalin (ヒアリン様) とはヘマトキシリン・エオシン染色で一様に酸性に染まる構造物に対して使う総称であり, 特定の内容物を示唆するものではない。ヘマトキシリン・エオシン染色で両者は細胞成分の有無や, その色調や一様性でくべつされるが, これは感覚的で分子の時代にそぐわない。両者ともに血管の部分的な内皮細胞, 内弾性板の破綻と, その修復機転として捉えられている。まず fibrinoid necrosis がおこり, fibrin や血清蛋白からなるヒアリン様物質の蓄積が生じる。この病巣が修復され lipohyalinosis となる¹²⁾²⁹⁾³⁰⁾。Lipohyalinosis では, ヒアリン様物質は collagen に置き換わり, 血管壁はより均一で無構造な状態となり, まれに lipid をふくんだ細胞をみとめる (segmental arterial disorganization)。つまり構成蛋白からは fibrin によって構成される fibrinoid necrosis と collagen による hyalinosis は, 明確に区別される¹²⁾。また, この所見は, 孤発性の高血圧を背景としたラクナ梗塞との関連が想定されている変化であり, 当然, ラクナ梗塞の急性期所見ではない²⁹⁾。

Arteriosclerosis (細動脈硬化)

SVD の病理を特徴づける言葉として arteriosclerosis がある。これは 40~150 μ m の細血管でみとめられる, ヒアリン様物質の沈着による血管壁の様な肥厚である¹²⁾²⁹⁾³⁰⁾。内弾性板, 平滑筋細胞の変性と繊維化 (collagenous fibrosis) をみとめる。しかし, 完全に閉塞に陥っている像は少ない。Lipohyalinosis との相違は, 全周性か, 局所性かの違いである。初期病変として血管の透過性の亢進があることが推察される。もっとも頻回にみとめられ, 本症の特徴となる鍵となる言葉である。

Atherosclerosis

200~900 μ m の比較的大きな血管を対象とし, 分岐部 (junctional atheroma) や穿通枝の近位部 (microatheroma) にみとめられる。内膜の肥厚と増殖, 内膜への脂肪の蓄積, 内弾性板

の断裂, コレステロール含有マクロファージの蓄積をみとめる。この所見は大血管のそれと変化はない。

これらの病理の何が問題か

これらの病理像は, あくまでも 40~900 μ m の径の血管, 内弾性板のある血管, 血管周囲腔のある血管の病理像であり, 高血圧を背景にしたラクナ梗塞患者での病理所見である¹²⁾²⁹⁾³⁰⁾。さらに SVD では, 病態機序として BBB の破綻がくりかえし唱えられ, 血液成分の漏出を示す病理所見が, この径の血管に対して添えられてきた。しかし, これらは BBB の破綻ではなく, 内皮細胞, 内弾性板の破綻である。本来真の機能的な BBB は 40~900 μ m の径の血管には存在しない。SVD の解明のためには, BBB を司る毛細血管レベルの病理像の解明が必要である。

SVD の病理所見

より一般的な SVD である LA に病態が類似している Binswanger 病の特徴的な病理像は, 平滑筋細胞層の消失と, 内膜の肥厚である。この変化は髄質動脈に顕著であり, 収縮能を失った硬い血管 earthen pipe (土管様) と称される³¹⁾³²⁾。さらに, より細かな毛細血管前後の血管の病理所見として, capillary collagenosis, venous collagenosis があげられる¹⁷⁾³³⁾³⁴⁾。これらでは小血管の周囲腔への collagen I を主体とする膠原線維の蓄積をみとめる。毛細血管周囲の細静脈と細動脈の区別は困難であると考えられ, 両者は同じ所見をみている可能性がある。毛細血管の病理所見としては string vessel, 毛細血管の減少があげられている¹⁷⁾。String vessel とは内皮細胞を失った基底膜の遺残物であり, collagen IV による免疫染色にてみだされる。毛細血管は, 血流が途絶するとすみやかに消失するとされ, その過程でみとめられる構造と考える。さらに近年 SVD の一つの表現型として注目を集めている microbleeds (MBs) は, 毛細血管の周皮細胞内に取り込まれたヘモジデリンを反映するとされる³⁵⁾。毛細血管は内皮細胞をもちいて血管内閉塞物を積極的に実質側に排出する仕組みを持つ (extravasation)³⁶⁾。MBs はこの排出されたヘモジデリンを周皮細胞が取り込んだ像かもしれない。

これらの報告から SVD で毛細血管でおこっていることを推測する。毛細血管が種々の理由で閉塞し extravasation にて再開通を試みる。しかし, この機能が加齢や病的な状態で低下し再開通が失敗したばあい³⁶⁾、毛細血管は string vessel をへてすみやかに消失するのではないだろうか¹⁷⁾。さらに毛細血管には虚血再灌流後も循環が元にもどらないという no-reflow 現象があり, これには周皮細胞の収縮が関与することが示唆されている²⁸⁾。この現象は, 死後変化により毛細血管が変化する可能性を示し, 毛細血管の異常を, ヒト剖検脳で検討する難しさを示唆する。

3. 原因の判明している SVD を小血管解剖毎にみる

内皮細胞の基底膜を首座とするもの

COL4A1 遺伝子変異 Collagen IV は基底膜を形成する主要蛋白である。collagen IV は 6 種類の α 鎖 ($\alpha 1$ から $\alpha 6$) のう

ち3本の α 鎖が会合した三重らせん構造を基本単位として構成される⁸⁾。COL4A1は6種類の α 鎖のうちの一つ($\alpha 1$)である。 $\alpha 1$ はもう一つの $\alpha 1$ と $\alpha 2$ との間で三重らせん構造を形成し、すべての細胞の基底膜に存在する。本症ではCOL4A1のミスセンス変異により、三重らせん構造が不安定となり基底膜の肥厚と断裂をきたす³⁷⁾³⁸⁾。常染色体優性遺伝性形式をとるが、家系内で類症をみとめないこともある。臨床症状は比較的中枢神経系に多くみとめ、患者の6割でLAをみとめ、MBsも約5割、無症候性の脳動脈瘤を約4割、脳出血を2~3割程度でみとめる³⁷⁾³⁹⁾。眼底、腎臓、筋肉の異常を同時にみとめる例があり、臨床型が多彩である。

Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukodystrophy (RVCL) 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きたす。一本鎖DNA分解酵素であるTREX1の断片型蛋白を発現する変異による、常染色体優性遺伝性疾患である⁴⁰⁾。網膜症と白質病変をとめない、その他に、腎症、片頭痛、Reynaud現象をとまなう。本症では造影され浮腫性変化をとまなう腫瘍様の病変を示すことがあり、炎症の関与が示唆されている⁴¹⁾。興味深いことにTREX1の機能欠損型変異体でのホモ接合体、複合ヘテロ接合体は大脳の石灰化をとまなう白質脳症(Aicardi-Goutières Syndrome)をきたす⁴²⁾。またある種の変異体のヘテロ接合体は全身性エリテマトーデスを発症する。細胞は、ウイルス感染に対する防御機構として細胞質内の一本鎖核酸に対しI型インターフェロンを誘導し反応する。TREX1は細胞質内の一本鎖DNA断片を消化することにより、一本鎖核酸により惹起されるI型インターフェロンの誘導に対して抑制的に働く⁴³⁾。このためTREX1の機能不全はI型インターフェロンの発現誘導をひきおこし、慢性ウイルス感染に類似した状態を作る。RVCLをきたす変異型TREX1では一本鎖DNA分解機能は残存しているが、細胞内局在が変化している⁴⁰⁾。

内膜、中膜を首座とするもの

Fabry病では α -galactosidase Aの欠損により、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、全身の諸臓器の血管壁の内皮細胞と平滑筋細胞に蓄積する⁴⁴⁾。Fabry病の白質病変は50歳以上ではほぼ全例にみとめられ、椎骨脳底動脈系が障害されやすく、脳底動脈の蛇行や拡張をみとめることがある⁴⁵⁾。病態機序として、グロボトリアオシルセラミドなどが内皮細胞に蓄積し、その膨化をひきおこし内腔が閉塞する機序が唱えられてきた。しかし、平滑筋細胞の障害による、血管の自動調節能や血管反応性の障害による可能性も唱えられている⁴⁶⁾。

CARASIL Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL) は、LA、禿頭、変形性脊椎症を示す常染色体劣性遺伝性のSVDである⁴⁷⁾。病理学的には、脳小血管の内膜肥厚、平滑筋細胞の消失をみとめ、内弾性板はsplittingをおこす。しかし、疾患特有の異常蓄積物はみとめない⁴⁸⁾。セリンプロテアーゼ活性をもつHTRA1の機能喪失により、内皮細胞や平滑筋細胞の分化と増殖に関与するTGF- β ファミリーシグナルが亢

進し発症すると推察される⁶⁾¹⁰⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾。

毛細血管、平滑筋細胞の基底膜、中膜を首座とするもの

CADASIL Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) は、Notch3のミスセンス変異によりひきおこされる常染色体優性遺伝性疾患である。MRIでは、外包や側頭極にもおよぶLAに加え、多数のMBsを皮質、基底核、白質にみとめる。穿通枝、軟膜動脈を中心とした平滑筋細胞の周囲にgranular osmiophilic materialといわれるNotch3由来の沈着物をみとめる⁵¹⁾⁵²⁾。平滑筋細胞は変性脱落し、血管、血管周囲腔は拡張する⁵³⁾。Notch3のミスセンス変異を持つモデルマウスの解析では、初期変化は、毛細血管へのNotch3断片の沈着と毛細血管の減少と報告されている⁵⁴⁾。

脳アミロイドアンギオパチー (Cerebral amyloid angiopathy : CAA) は孤発性と一部遺伝性の物が知られている。一部遺伝性の物に $A\beta$ 以外の蛋白の蓄積をみとめる物があるが、基本は $A\beta$ が蓄積する。孤発性CAAは高齢者の1~4割、アルツハイマー病患者の8割と高頻度にとめられる⁵⁵⁾。頭部MRIでびまん性の白質病変と、脳葉出血をみとめる。MBsは皮質白質境界に多発するのが特徴である。脳軟膜動脈、皮質動脈の血管に沈着をみとめ、とくに後頭葉に沈着が強い。一方、皮質下の動脈への沈着は軽度である。沈着する $A\beta$ は神経由来と考えられ、これが、この分布に関与しているかもしれない⁵⁶⁾。

CAAは、毛細血管への蓄積を主体とするもの(CAA-type1)と、毛細血管への蓄積をとまなわない(CAA-type2)ものに大別される⁵⁷⁾。CAA-type1はアルツハイマー病患者、APOE $\epsilon 4$ アレル保有者に多い。CAA-type1では、 $A\beta 42$ が毛細血管の基底膜に沈着し、脳実質側に突出しPlaque様になり、進行すると毛細血管は閉塞する⁵⁷⁾。CAA-type1,2共に、小動脈、細動脈では $A\beta 40$ が主体となり沈着する。遺伝性CAAでは $A\beta 40$ が主体のものが多い。沈着は平滑筋細胞層と外膜の境界部、基底膜から始まり、平滑筋細胞の消失、そして中膜層の消失により、いわゆる“double-barrel”となる⁵⁷⁾。血管周囲の慢性炎症性変化をとまない、さらに微小動脈瘤を形成し脳出血の原因となる。本症では脳出血が頻発するが、中膜層が他の細胞外基質で置き換わるのとまったく消失するのでは微小動脈瘤の形成のしやすさがこととなると推察される。 $A\beta$ の沈着の機序として、脳実質の間質液の排出機構との関連が指摘されている。脳実質の間質液は、毛細血管の基底膜、細動脈の平滑筋細胞周囲の基底膜を伝わって排出される⁵⁾。神経細胞で産生され分解された $A\beta$ が、この経路を伝わり排出される間に蓄積するという説である⁵⁶⁾⁵⁸⁾。

おわりに

遺伝性SVDの存在は、小血管病には、大血管病とはことなる機序が存在することを明確に示唆している。今まで判明した多くの遺伝性SVDでは、平滑筋細胞層の脱落、中膜の変性をみとめることが多い。中膜の変性は、血管の収縮能のみでは

なく、ここを介した間質液の排出も障害する可能性がある⁵⁾。また平滑筋細胞との類縁性が説かれている周皮細胞が同様に侵され BBB 機能不全をおこしている可能性もある²⁵⁾。これらの説は、病変の脳への選択性を説明しうる可能性がある。遺伝性 SVD の解析により、関与する分子が明らかとなっており、今後、これらのモデル動物もふくめた解析が期待される。いままでこの領域の研究が遅れてきた最大の理由は、微小循環が高次に機能的なシステムであるため、研究方法が確立されてこなかった点にある。しかし、2 光子励起レーザー顕微鏡など微小循環を観察できるデバイスの発達もあり、その環境は整いつつある。今後、小血管の機能解剖がより詳細に解明されるにつれて、本症が解明されることが期待される。

文 献

- 1) Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689-701.
- 2) Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, et al. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *Bmj* 2009;339:b2477-b.
- 3) Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2010;341:c3666-c.
- 4) de Laat KF, Tuladhar AM, van Norden AGW, et al. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. *Brain* 2010.
- 5) 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;118:87-102.
- 6) Abbott NJ, Ronnback L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:41-53.
- 7) Cleaver O, Melton DA. Endothelial signaling during development. *Nat Med* 2003;9:661-668.
- 8) Kalluri R. Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2003;3:422-433.
- 9) Fisher M. Pericyte signaling in the neurovascular unit. *Stroke* 2009;40:S13-15.
- 10) Gaengel K, Genove G, Armulik A, et al. Endothelial-Mural Cell Signaling in Vascular Development and Angiogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2009;29:630-638.
- 11) Krueger M, Bechmann I. CNS pericytes: Concepts, misconceptions, and a way out. *Glia* 2010;58:1-10.
- 12) Ferrer I, Kaste M, Kalimo H. Vascul disease. In: Louis DN, Ellison DW, Love S, editors. *Greenfield's Neuropathology*. London: Hodder Headline; 2008. p. 121-151.
- 13) Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience* 2004;5:347-360.
- 14) Nonaka H, Akima M, Nagayama T, et al. Microvasculature of the human cerebral meninges. *Neuropathology* 2003;23:129-135.
- 15) Akima M. A morphological study on the microcirculation of the central nervous system. Selective vulnerability to hypoxia. *Neuropathology* 1993;13:99-112.
- 16) Nonaka H, Akima M, Hatori T, et al. The microvasculature of the cerebral white matter: arteries of the subcortical white matter. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:154-161.
- 17) Brown WR, Thore CR. Review: Cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2011;37:56-74.
- 18) Nonaka H, Akima M, Hatori T, et al. Microvasculature of the human cerebral white matter: arteries of the deep white matter. *Neuropathology* 2003;23:111-118.
- 19) Nonaka H, Akima M, Nagayama T, et al. The fundamental architecture of the microvasculature of the basal ganglia and changes in senility. *Neuropathology* 1998;18:47-54.
- 20) Peters A, Palay SL, Webster H. *The Fine Structure of the Nervous System: Neurons and Their Supporting Cells*. Third ed. New York: Oxford; 1991.
- 21) Owens T, Bechmann I, Engelhardt B. Perivascular spaces and the two steps to neuroinflammation. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;67:1113-1121.
- 22) Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:347-360.
- 23) Bechmann I, Galea I, Perry V. What is the blood-brain barrier (not)? *Trends in Immunology* 2007;28:5-11.
- 24) Iadecola C, Nedergaard M. Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat Neurosci* 2007;10:1369-1376.
- 25) Armulik A, Genové G, Mäe M, et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature* 2010;468:557-561.
- 26) Attwell D, Buchan AM, Charpak S, et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature [Review]* 2010;468:232-243.
- 27) Peppiatt CM, Howarth C, Mobbs P, et al. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature* 2006;443:700-704.
- 28) Yemisci M, Gursoy-Ozdemir Y, Vural A, et al. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded

- cerebral artery. *Nature Medicine* 2009;15:1031-1037.
- 29) Lammie GA. Hypertensive cerebral small vessel disease and stroke. *Brain Pathol* 2002;12:358-370.
 - 30) Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathologica* 2010;119:277-290.
 - 31) Tanoi Y, Okeda R, Budka H. Binswanger's encephalopathy: serial sections and morphometry of the cerebral arteries. *Acta Neuropathologica* 2000;100:347-355.
 - 32) Okeda R, Murayama S, Sawabe M, et al. Pathology of the cerebral artery in Binswanger's disease in the aged: observation by serial sections and morphometry of the cerebral arteries. *Neuropathology* 2004;24:21-29.
 - 33) Akiguchi I, Tomimoto H, Wakita H, et al. Cytopathological alterations and therapeutic approaches in Binswanger's disease. *Neuropathology* 1999;19:119-128.
 - 34) Lin JX, Tomimoto H, Akiguchi I, et al. Vascular cell components of the medullary arteries in Binswanger's disease brains—A morphometric and immunoelectron microscopic study. *Stroke* 2000;31:1838-1842.
 - 35) Fisher M, French S, Ji P, et al. Cerebral Microbleeds in the Elderly: A Pathological Analysis. *Stroke* 2010;41:2782-2785.
 - 36) Lam CK, Yoo T, Hiner B, et al. Embolus extravasation is an alternative mechanism for cerebral microvascular recanalization. *Nature* 2010;465:478-482.
 - 37) Gould DB, Phalan FC, van Mil SE, et al. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 2006;354:1489-1496.
 - 38) Plaisier E, Gribouval O, Alamowitch S, et al. COL4A1 mutations and hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps. *N Engl J Med* 2007;357:2687-2695.
 - 39) Lanfranconi S, Markus HS. COL4A1 Mutations as a Monogenic Cause of Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review. *Stroke* 2010;41:e513-e518.
 - 40) Richards A, van den Maagdenberg AMJM, Jen JC, et al. C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nature Genetics* 2007;39:1068-1070.
 - 41) Mateen FJ, Krecke K, Younge BR, et al. Evolution of a Tumor-Like Lesion in Cerebroretinal Vasculopathy and Trex1 Mutation. *Neurology* 2010;75:1211-1213.
 - 42) Kavanagh D, Spitzer D, Kothari PH, et al. New roles for the major human 3'-5' exonuclease TREX1 in human disease. *Cell Cycle* 2008;7:1718-1725.
 - 43) Stetson DB, Ko JS, Heidmann T. Trex1 Prevents Cell-Intrinsic Initiation of Autoimmunity. *Cell* 2008;134:587-598.
 - 44) Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet* 2008;372:1427-1435.
 - 45) Fellgiebel A, Müller MJ, Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. *The Lancet Neurology* 2006;5:791-795.
 - 46) Okeda R, Nishihara M. An autopsy case of Fabry disease with neuropathological investigation of the pathogenesis of associated dementia. *Neuropathology* 2008;28:532-540.
 - 47) Fukutake T. Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CARASIL): From Discovery to Gene Identification. *J Stroke Cerebrovasc Dis Epub* 2011 Jan 5.
 - 48) 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.
 - 49) 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.
 - 50) ten Dijke P, Arthur HM. Extracellular control of TGFβ signalling in vascular development and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2007;8:857-869.
 - 51) Ishiko A, Shimizu A, Nagata E, et al. Notch3 ectodomain is a major component of granular osmiophilic material (GOM) in CADASIL. *Acta Neuropathol* 2006;112:333-339.
 - 52) Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. Cadasil. *Lancet Neurol* 2009;8:643-653.
 - 53) Yamamoto Y, Ihara M, Tham C, et al. Neuropathological correlates of temporal pole white matter hyperintensities in CADASIL. *Stroke* 2009;40:2004-2011.
 - 54) Joutel A, Monet-Lepretre M, Gosele C, et al. Cerebrovascular dysfunction and microcirculation rarefaction precede white matter lesions in a mouse genetic model of cerebral ischemic small vessel disease. *Journal of Clinical Investigation* 2010;120:433-445.
 - 55) Zhang-Nunes SX, Maat-Schieman ML, van Duinen SG, et al. The cerebral beta-amyloid angiopathies: hereditary and sporadic. *Brain Pathol* 2006;16:30-39.
 - 56) Herzig MC, Van Nostrand WE, Jucker M. Mechanism of cerebral beta-amyloid angiopathy: murine and cellular models. *Brain Pathol* 2006;16:40-54.
 - 57) Thal DR, Griffin WST, Vos RAL, et al. Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica* 2008;115:599-609.
 - 58) Weller RO, Subash M, Preston SD, et al. Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2008;18:253-266.

Abstract**What is cerebral small vessel disease?**

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

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

An accumulating amount of evidence suggests that the white matter hyperintensities on T₂ weighted brain magnetic resonance imaging predict an increased risk of dementia and gait disturbance. This state has been proposed as cerebral small vessel disease, including leukoaraiosis, Binswanger's disease, lacunar stroke and cerebral microbleeds. However, the concept of cerebral small vessel disease is still obscure. To understand the cerebral small vessel disease, the precise structure and function of cerebral small vessels must be clarified. Cerebral small vessels include several different arteries which have different anatomical structures and functions. Important functions of the cerebral small vessels are blood-brain barrier and perivascular drainage of interstitial fluid from the brain parenchyma. Cerebral capillaries and glial endfeet, take an important role for these functions. However, the previous pathological investigations on cerebral small vessels have focused on larger arteries than capillaries. Therefore little is known about the pathology of capillaries in small vessel disease. The recent discoveries of genes which cause the cerebral small vessel disease indicate that the cerebral small vessel diseases are caused by a distinct molecular mechanism. One of the pathological findings in hereditary cerebral small vessel disease is the loss of smooth muscle cells, which is an also well-recognized finding in sporadic cerebral small vessel disease. Since pericytes have similar character with the smooth muscle cells, the pericytes should be investigated in these disorders. In addition, the loss of smooth muscle cells may result in dysfunction of drainage of interstitial fluid from capillaries. The precise correlation between the loss of smooth muscle cells and white matter disease is still unknown. However, the function that is specific to cerebral small vessel may be associated with the pathogenesis of cerebral small vessel disease.

(Clin Neurol 2011;51:399-405)

Key words: cerebral small vessel disease, pericyte, hereditary cerebral small vessel disease, perivascular space, capillary
