

＜シンポジウム (1) —1—2＞脳卒中：脳保護研究の現状と展望 (Neuroprotection-Update)

虚血性白質障害の分子機構と新たな防御戦略

卜部 貴夫

(臨床神経 2012;52:908-910)

Key words : 虚血性白質障害, 慢性脳低灌流, オリゴデンドロサイト前駆細胞, 細胞内シグナル伝達系, CREBリン酸化

はじめに

ヒトの脳組織において軸索や髄鞘により構成される大脳白質の占める割合は大きく、脳梗塞の多くの臨床病型においても障害を受ける領域である。オリゴデンドロサイトは髄鞘を形成し白質を構成する主要細胞であり、虚血に対して脆弱性を示すことが明らかにされている。大脳白質は、脳梗塞の様々な病態において関与しており、認知機能障害の重要な責任病巣の一つとして注目されている。本シンポジウムでは虚血性白質障害の分子機構と防御戦略としての白質保護の可能性について解説する。

剖検脳での虚血性白質障害進展のメカニズム

Binswanger 型脳梗塞は進行性の経過を示す虚血性白質脳症であるが、白質障害が進行するメカニズムの詳細は十分に解明されていない。われわれは Binswanger 型脳梗塞症例の剖検脳におけるオリゴデンドロサイトの新生・分化について検討した¹⁾。虚血障害の強い部位ほどオリゴデンドロサイトは減少するが、オリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPCs) は増加することを確認した。以上の所見から、白質障害進展のメカニズムとして OPCs の成熟細胞への分化障害が関与することが示唆された。

虚血性白質障害モデル動物における分子機構の検討

血管性認知症のモデル動物としては、ラット両側総頸動脈結紮による慢性脳低灌流による虚血性白質障害をもちいた基礎研究をおこなっている。虚血性白質障害の早期変化として、血管内皮細胞の機能障害がみられる²⁾。エバンスブルーをもちいた検討では、虚血後脳実質内での染色性が有意に増加することが確認され、脳低灌流障害により血管透過性が亢進し、血管内皮機能障害が生じていることが証明されている³⁾。

慢性脳低灌流による虚血負荷にともない学習記憶障害をきたし、その責任病変である大脳白質障害の発症・進展には、酸化ストレスや炎症反応により誘導されるオリゴデンドロサイトの細胞死が強く関与する。さらにオリゴデンドロサイトの

細胞死の分子機構として、虚血負荷により cAMP-protein kinase A (PKA)-cyclic AMP responsive element binding protein (CREB) のリン酸化の細胞内シグナル伝達系が抑制され、保護的分子の合成低下による細胞機能障害が関与することを明らかにした⁴⁾⁵⁾。

白質障害に対する防御戦略として、Type 3 Phosphodiesterase 阻害薬 (PDE3-I) による cAMP を介する CREB リン酸化の細胞内シグナル伝達系促進作用 (Fig. 1) に着目し、虚血性白質障害の制御メカニズムについて検討をおこなった。PDE3-I が、cAMP の増加により細胞内シグナル伝達系を介する CREB のリン酸化を促進し、シナプス可塑性といった生理機能を維持する分子を活性化することによって脳保護作用を発揮することを証明した³⁾。

虚血性白質障害におけるオリゴデンドロサイトの再生

慢性脳低灌流モデルの虚血性白質病変におけるオリゴデンドロサイトの新生・分化について検討をおこなった²⁾。偽手術 (sham) 群、PDE3-I 投与 (PDE3-I) 群、PDE3-I 非投与 (vehicle) 群の 3 群間で免疫組織化学的にオリゴデンドロサイトおよびオリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPCs) の変化を評価した。Vehicle 群において、虚血負荷後の時間経過とともにオリゴデンドロサイトは減少し、OPCs は増加することが観察され、慢性脳低灌流モデルにおいても剖検脳と同様の病態が再現された。一方で、PDE3-I 群では、虚血後 7 日目に OPCs の増加がピークとなり 14 日以降では減少をみとめたが、成熟オリゴデンドロサイトは 7 日目以降も 14 日目をピークに増加する状態が維持された。

次に Enhanced Green Fluorescent Protein (EGFP) を挿入したレトロウイルスをもちいた白質の OPCs をマーキングすることで、成熟オリゴデンドロサイトへの分化の状態を検討した。EGFP で標識された細胞の形態は、vehicle 群においては虚血後 14 日目でも未分化の状態であったが、PDE3-I 群では突起を伸長した成熟に分化した状態が観察された。さらに myelin basic protein (MBP) との二重染色では EGFP 標識細胞の突起と MBP が共局在し、機能的にも分化していることが証明された。

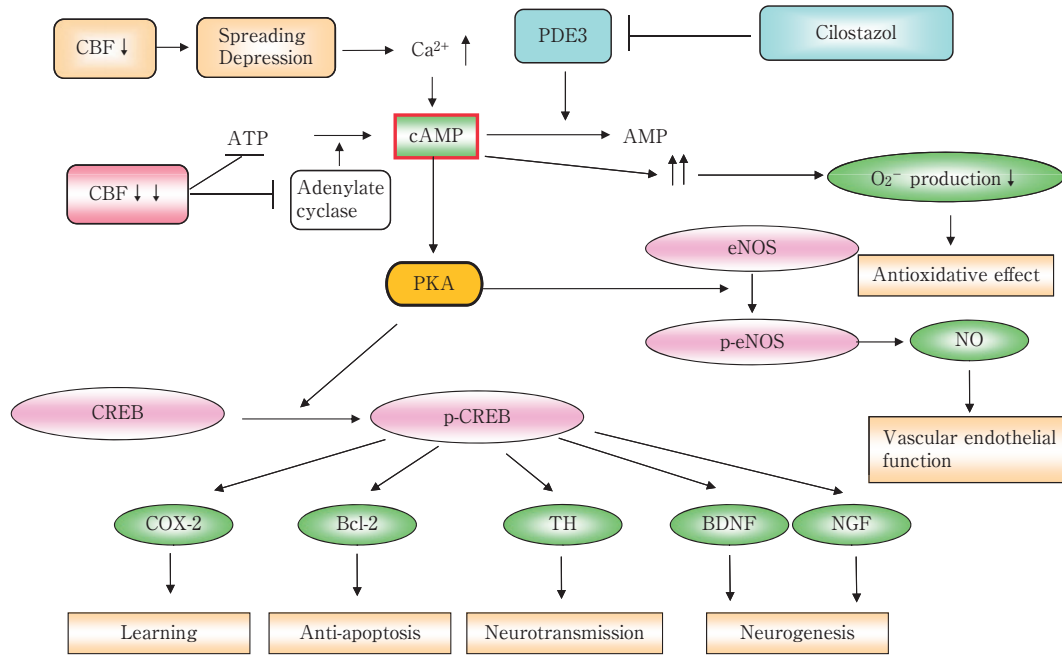


Fig. 1 Proposed mechanism of the neuroprotective effects of cilostazol involving intracellular signaling pathway of CREB phosphorylation.

おわりに

虚血性白質障害は、虚血早期には血管内皮細胞障害が生じ、さらに酸化ストレスや炎症反応により病態が形成されている。その後、脱髄とオリゴデンドロサイトの細胞死が惹起され、さらにオリゴデンドロサイトへの分化誘導が障害されることにより白質障害が進展するという分子機構を明らかにした。さらに虚血性白質障害の病態を踏まえた治療薬としてのPDE3-Iの有効性も示した。

今後も虚血性白質障害のより詳細な分子機構の解明と防御法の確立を目指した検討を進めていく。

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

文 献

1) Miyamoto N, Tanaka R, Shimura H, et al. Phosphodiesterase III inhibition promotes differentiation and survival of oligodendrocyte progenitors and enhances regen-

eration of ischemic white matter lesions in the adult mammalian brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:299-310.

2) Ueno M, Tomimoto H, Akiguchi I, et al. Blood-brain barrier disruption in white matter lesions in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:97-104.

3) Ueno Y, Zhang N, Miyamoto N, et al. Edaravone attenuates white matter lesions through endothelial protection in a rat chronic hypoperfusion model. *Neuroscience* 2009; 162:317-327.

4) Watanabe T, Zhang N, Liu M, et al. Cilostazol protects against brain white matter damage and cognitive impairment in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke* 2006;37:1539-1545.

5) Zhang N, Miyamoto N, Tanaka R, et al. Activation of tyrosine hydroxylase prevents pneumonia in a rat chronic cerebral hypoperfusion model. *Neuroscience* 2009;158: 665-672.

Abstract**Molecular mechanism and new protective strategy for ischemic white matter damages**

Takao Urabe, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital

Brain white matter lesions (WMLs), which are often observed in patients with ischemic cerebrovascular diseases, contribute to cognitive decline.

We analyzed the pathologic and regenerative processes in brain white matter lesions of patients diagnosed with vascular dementia. There was a significant increase in the number of oligodendrocyte progenitor cells (OPCs) in the brains of patients with vascular dementia as well as in rats with cerebral hypoperfusion.

WMLs can be induced experimentally by bilateral common carotid artery ligation (BCCAL) of rats to cause chronic cerebral ischemia. After chronic cerebral hypoperfusion injury, oxygen free radicals and activated microglia acting as inflammatory elements contribute to chronic cerebral hypoperfusion-induced WMLs. The cell death of oligodendrocytes (OLGs) contributes directly to WMLs. The activation for intracellular signaling pathway of cAMP responsive element binding protein (CREB) phosphorylation in the white matter was suppressed after BCCAL.

Type III phosphodiesterase inhibitor (PDE3-I) has potential therapeutic and brain-protective effects based on multitarget mechanism through cell signaling pathway of CREB phosphorylation.

The OPCs subsequently underwent cell death and the number of OLGs decreased. In the rat model, PDE3-I prevented cell death, markedly increased the mature OLGs, and promoted restoration of white matter and recovery of cognitive decline.

(Clin Neurol 2012;52:908-910)

Key words: Ischemic white matter damage, Chronic cerebral hypoperfusion, Oligodendrocyte progenitor cell, Intracellular signaling pathway, cAMP responsive element binding protein phosphorylation
