

## CARASIL の病態機序への考察

野崎 洋明

(臨床神経 2012;52:1360-1362)

Key words : 遺伝性脳小血管病, TGF-βシグナル, HTRA1, ロサルタン, カンデサルタン

### はじめに

Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL) は, high temperature requirement peptidase A1 (HTRA1) 遺伝子の変異によっておこる常染色体劣性遺伝性の白質病変をとまなう脳小血管病 cerebral small vessel disease である。40 歳までに認知機能障害を発症し, 変形性脊椎症と禿頭を合併する。HTRA1 は蛋白の quality control にかかわるセリンプロテアーゼの一種で, 様々なシグナル関連蛋白や細胞外マトリックス蛋白を切断する。CARASIL 患者では HTRA1 遺伝子のミスセンス変異とナンセンス変異が同定されており, 変異型 HTRA1 のプロテアーゼ活性の低下, あるいは nonsense-mediated mRNA decay による HTRA1 蛋白量の減少が確認されている<sup>1)</sup>。つまり, CARASIL 患者は, 生体内における HTRA1 のプロテアーゼ活性を喪失する結果として, 臓器病変を発症する。われわれは, HTRA1 が影響をおよぼすシグナルの内, とくに transforming growth factor β (TGF-β) を介したものに注目して, CARASIL の病態機序の研究と新たな治療介入の検討をおこなっている。

### CARASIL の血管病変と TGF-β シグナル

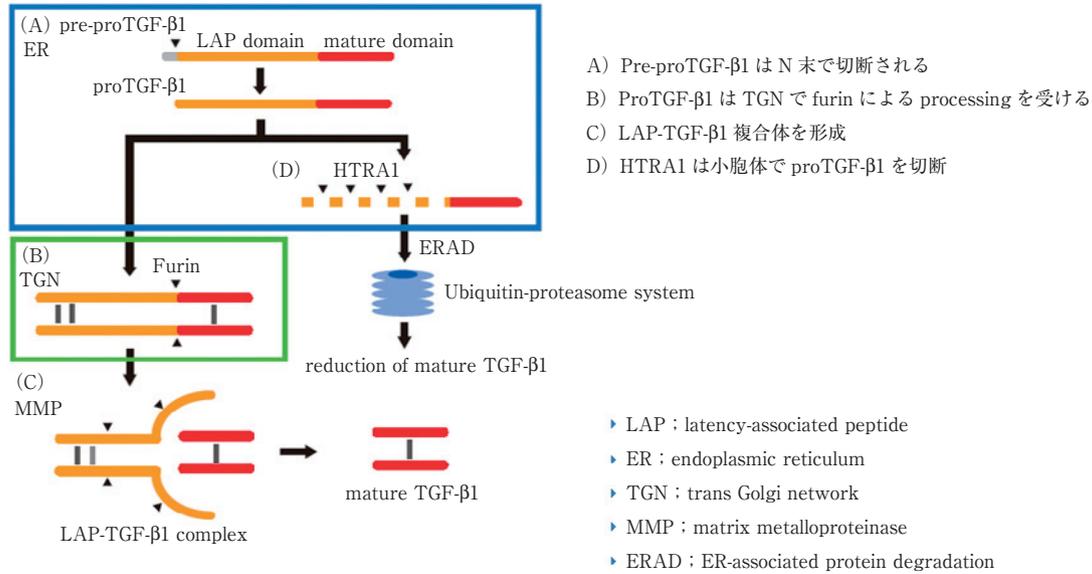
CARASIL 患者では, 直径 1,000μm 未満の頭蓋内動脈において, 内膜の線維性肥厚, 血管平滑筋層の菲薄化, 内弾性板の断裂がみられる<sup>2)</sup>。とくに, 内膜の線維性肥厚と血管平滑筋層の菲薄化は Binswanger 病の病理所見と類似しており, 孤発性脳小血管病と共通する分子病態の存在が示唆される。これらの変化は大血管にはみとめず, また小血管であっても頭蓋外では内膜の軽度の線維性肥厚をみとめる程度に留まる。CARASIL の血管病変の病態機序を考える際には, こういった部位特異性を考慮する必要がある。

血管病変の機序を考えるにあたって, HTRA1 がプロテアーゼ活性に依存して TGF-β シグナルを抑制するという知見に注目した<sup>3)</sup>。TGF-β シグナルは血管内皮細胞や血管平滑筋細胞の増殖や分化, 細胞外マトリックス蛋白の発現を調節しており, このシグナルの調節障害は hereditary hemor-

rhagic telangiectasia や Marfan syndrome などの遺伝性血管病をひきおこす<sup>4)</sup>。そこで, CARASIL 患者の生体内では HTRA1 のプロテアーゼ活性が低下する結果, TGF-β シグナルの慢性的な亢進がおこり, 血管病変が形成されるという仮説を立て, CARASIL 患者の血管における TGF-β シグナル関連分子を評価した。その結果, CARASIL では TGF-β1 と TGF-β シグナルによって特異的に発現が促進される EDA-fibronectin が脳小血管壁に蓄積していることが明らかになった。また, CARASIL では障害されない大動脈, 冠動脈, 腎小血管ではこれらの変化はみとめなかった<sup>5)</sup>。HTRA1 が TGF-β シグナルを抑制する機能を持つことを考え合わせると, これらの結果は, TGF-β シグナルの亢進が血管病変にとまなう二次的な変化ではなく, 部位特異的な CARASIL の血管病変形成に直接関与することを示唆する。

### HTRA1 による TGF-β シグナルの制御機構

では, TGF-β シグナルの異常の程度が組織によってことなるのはなぜだろうか。この検討をおこなうためには, HTRA1 による TGF-β シグナルの抑制機序を明らかにする必要がある。TGF-β1 は pre-proTGF-β1 として合成され, N 末端が切断されて proTGF-β1 となった後, 小胞体に入り, さらにトランスゴルジネットワークに輸送される。ここで, furin によって N 末断片である LAP と成熟型 TGF-β1 に切断され, LAP が成熟型をつつむようにして不活性体である LAP-TGF-β1 複合体を形成し, 細胞外に分泌される。分泌された LAP-TGF-β1 は細胞外マトリックス蛋白に結合し, マトリックスメタロプロテアーゼによって LAP が切断されることで, 成熟型が遊離して, 細胞表面にある TGF-β 受容体と結合する<sup>6)</sup>。われわれは, HTRA1 が小胞体で TGF-β1 を切断することによって, furin による proTGF-β1 の processing を阻害し, 成熟型を減少させることを明らかにした。なお, プロテアーゼ活性を喪失した CARASIL の疾患関連変異型 HTRA1 では同様の切断や減少効果はみとめなかった。これらの結果は, HTRA1 による TGF-β シグナルの抑制が細胞内, それも小胞体というきわめて局所でおこることを示している (Fig. 1)。このことは, CARASIL の部位特異性のみならず, 治療の検討においても重要な知見となる。今後は, 脳小血管だけな



Shiga A, Nozaki H, et al. Hum Mol Genet 2011 を一部改変

Fig. 1 HTRA1によるTGF-β1のaberrant processing.

く、アストロサイトなどのneurovascular unitに特異的な構造におけるHTRA1およびTGF-βの発現を明らかにすることによって、さらに部位特異性の原因を検討したい。

※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。

### CARASILは治療可能か

CARASILの治療を考える場合、HTRA1の活性を補う方法が挙げられるが、内在性のHTRA1の酵素活性を調節する方法については知られておらず、また補充療法についても小胞体内への移行を考慮する必要がある、HTRA1活性へのアプローチは現状では難しい、しかし、CARASILの病態を局所的なTGF-βシグナルの調節障害と捉えた場合、治療にはさまざまなものが提唱できる。リガンドである成熟型TGF-βを減少させるものや、受容体やシグナル経路に関連した蛋白の阻害剤などが候補としてあげられるが<sup>4)</sup>、その中でもangiotensinII受容体拮抗薬に属するロサルタンやカンデサルタンは、マルファン症候群に合併するTGF-βシグナルの亢進による大動脈瘤に対してすでに効果が実証されており<sup>7)</sup>、降圧薬として安全性も確立していることから、CARASILにおけるdisease-modifying therapyとして有望である。

### 展 望

TGF-βシグナルを中心としたCARASILの病態機序が明らかになっている。さらに詳細な機序や薬剤の有効性を検討するためには、CARASIL患者の脳小血管病変を再現するモデル動物が必要である。今後は、脳小血管でのHTRA1およびTGF-βシグナル関連分子の発現をしらべるとともに、こうしたモデル動物の開発についても進めていきたい。

### 文 献

- 1) Hara K, Shiga A, Onodera O, et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. N Engl J Med 2009;360:1729-1739.
- 2) Oide T, Nakayama H, Arima K, 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.
- 3) Oka C, Tsujimoto R, Kajikawa M, et al. Htra1 serine protease inhibits signaling mediated by Tgfbeta family proteins. Development 2004;131:1041-1053.
- 4) Santibañez JF, Quintanilla M, Bernabeu C. TGF-β/TGF-β receptor system and its role in physiological and pathological conditions. Clin Sci (Lond) 2011;121:233-251.
- 5) Shiga A, Nozaki H, Yokoseki A, et al. Cerebral small-vessel disease protein HTRA1 controls the amount of TGF-β1 via cleavage of proTGF-β1. Hum Mol Genet 2011; 20:1800-1810.
- 6) ten Dijke P, Arthur HM. Extracellular control of TGFbeta signalling in vascular development and disease. Nat Rev Mol Cell Biol 2007;8:857-869.
- 7) 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.

**Abstract****Consideration of the pathogenesis of CARASIL**

Hiroaki Nozaki, M.D., Ph.D.

School of Health Sciences Faculty of Medicine, Niigata University

Cerebral small-vessel disease, a common disorder in the aged, causes dementia and disability of motor function. The molecular pathology of the disorder remains to be elucidated. Missense and nonsense mutations in the high-temperature requirement A serine peptidase 1 (HTRA1) gene cause cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL), a hereditary cerebral small-vessel disease. HTRA1 represses transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) signaling by its protease activity. CARASIL-associated mutant HTRA1s have decreased protease activity and fail to repress the TGF- $\beta$  signaling, raising the possibility that chronic upregulation in the signaling pathways are involved in the pathogenesis of CARASIL. Here we show that increased expression of LAP and ED-A fibronectin are limited to affected small arteries in patients with CARASIL. We also demonstrate that HTRA1 cleaves the pro-domain of proTGF- $\beta$ 1 in the endoplasmic reticulum proceeding with processing by furin in trans Golgi network and reduces the amount of secreted TGF- $\beta$ 1 and CARASIL-associated mutant HTRA1s cannot. These results indicate that HtrA1 suppresses TGF- $\beta$  signaling by aberrant processing of proTGF- $\beta$  and the dysregulation of the signaling caused by mutated HTRA1s is involved in the pathogenesis of CARASIL.

(Clin Neurol 2012;52:1360-1362)

**Key words:** hereditary cerebral small vessel disease, TGF- $\beta$  signaling, HTRA1, losartan, candesartan

---