

ペリサイトは脳機能にとってなぜ重要なのか？

吾郷 哲朗^{1)*}

要旨：ペリサイトは毛細血管から細小血管のレベルにおいて内皮細胞を囲む基底膜に埋もれた形で存在する血管壁細胞である。他臓器に比し、脳では内皮細胞に対する存在比率が高く、内皮細胞との密接な相互作用により血液脳関門の形成と維持、脳血流の制御に決定的な役割を果たしている。絶え間ない血流供給が必要な神経細胞にとって健常ペリサイトの存在は不可欠である。ペリサイト機能障害は、加齢、生活習慣病、低灌流/虚血、薬剤、遺伝要因などによってもたらされ、脳血管障害のみならず様々な脳疾患の発症や進展に関与しうる。またペリサイトは脳傷害時の組織修復においても重要な役割を果たしており、機能回復の視点からも注目されている。

(臨床神経 2019;59:707-715)

Key words：血液脳関門、脳血流、neurovascular unit、ペリサイト、組織修復

はじめに

ペリサイト（周皮細胞）は1871年 Ebert および 1873 年 Rouget によって初めて記載され、1923 年 Zimmerman がこれをペリサイトと命名したとされている^{1)~3)}。長年その役割については不明のままであったが、“neurovascular unit (NVU)”の概念の確立^{1)~8)}とともに急速に理解が深まっている。本稿では、脳ペリサイトについて、1) 生理的な役割、2) 機能障害の成因と転帰、3) 脳傷害時（とくに急性脳血管障害時）の組織修復過程における役割、の三つの視点から言及する。

1. 脳血管ペリサイトの生理的役割

1) 脳における血管新生と血液脳関門の形成

a. ペリサイトと血管新生

脳において最も重要な細胞が神経細胞であるのはいうまでもない。しかしながら、神経細胞が正常に作動するためには、毛細血管を構成する血管系細胞（内皮細胞およびペリサイト）、毛細血管－神経細胞間での物質のやりとりをサポートするアストロサイト、神経軸索の跳躍伝導のみならず代謝的支持を行うオリゴデンドロサイト、脳における免疫応答に加えて神経細胞機能を様々な形で修飾するミクログリアがその近傍に存在する必要がある。これらの細胞は神経細胞と同等に重要である、というのが NVU の概念である (Fig. 1)^{1)~9)}。NVU を構成する個々の細胞の役割とそれらの相互作用を理解するためには、その発生過程を理解しておく必要がある。脳において神経幹細胞から最初に分化するのは神経細胞で

ある (Fig. 2 ①)。神経細胞（および初期発生の神経細胞をサポートするミクログリア）は神経生存を維持し血管発生を誘導する分子を放出する¹⁰⁾。Vascular endothelial growth factor (VEGF) はその代表的分子であり、内皮細胞による管腔形成 (vasculogenesis) を促す (Fig. 2 ②)。管腔形成した内皮細胞は platelet-derived growth factor (PDGF)-B¹¹⁾ を分泌することによって、PDGF receptor (PDGFR) β を発現したペリサイト¹²⁾を管腔周囲に動員し (Fig. 2 ③)、成熟した血管新生 (angiogenesis) を完了させる¹³⁾。内皮細胞周囲へのペリサイトの動員によって有効な血流が生じるようになる。

b. ペリサイトによる血液脳関門の形成と安定化

内皮細胞周囲に動員されるペリサイトの存在比率は組織によって大きく異なる。中枢神経系や網膜ではペリサイト：内皮 = 1:1~1:3 と生体内で最も高く、骨格筋では 1:100 程度とされる²⁾¹³⁾¹⁴⁾。ペリサイト存在比率の高さは、血液脳関門 (blood-brain barrier; BBB) や血液網膜関門 (blood-retinal barrier; BRB) の形成と無関係ではない¹³⁾。ペリサイトは内皮細胞周囲に動員されると、angiopoietin 1 や transforming growth factor (TGF β) などの分泌、Notch3などを介した直接的な内皮細胞との相互作用などによって、タイトジャンクションの形成に必要な occludin, claudin-5, zonula occludens-1 (ZO-1) の発現を内皮細胞に増加させ BBB 安定化に寄与する¹⁵⁾。安定化した BBB の維持には内皮細胞－ペリサイト双方向の情報伝達が不可欠である¹⁶⁾。アストロサイトは、内皮細胞周囲へのペリサイト動員後に神経幹細胞から分化し (Fig. 2 ④)、足突起付着による成熟した BBB の形成に関与しながら (Fig. 2 ⑤)、神経細胞の機能遂行に重要な役割を果たす (Fig. 2 ⑥)¹³⁾。オリ

*Corresponding author: 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学（第二内科）〔〒 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1〕

¹⁾ 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学（第二内科）

(Received August 16, 2019; Accepted August 27, 2019; Published online in J-STAGE on October 26, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001357

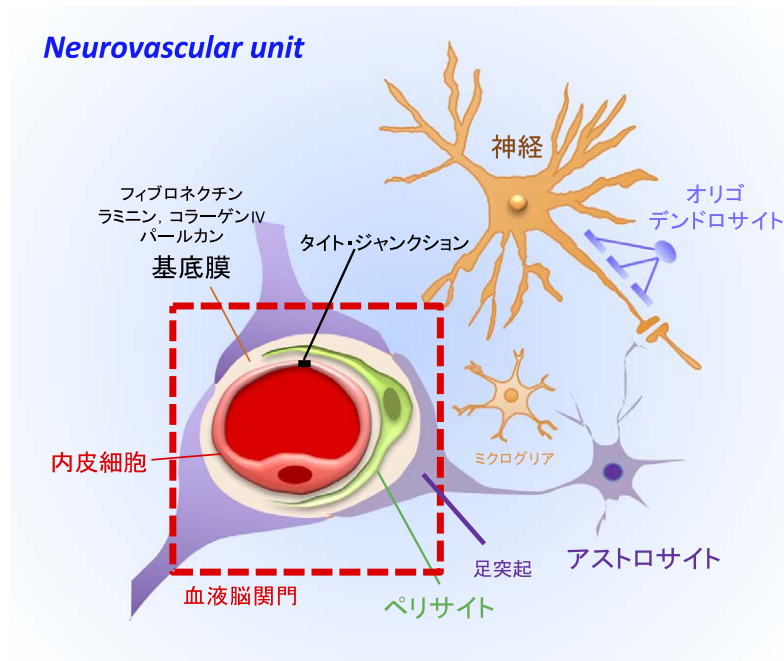


Fig. 1 血液脳関門と neurovascular unit.

脳機能遂行において不可欠な「血液脳関門」は、内皮細胞間の接着 (= タイトジャンクション) によって形成されるが、タイトジャンクション形成には内皮細胞とペリサイトの相互作用が不可欠である。さらに基底膜、アストロサイト足突起によって成熟した血液脳関門が形成される。神経細胞が正常に作動するには、活動に応じた血流を供給する毛細血管、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアの存在と、これらの細胞間相互作用が不可欠である。近年広く受け入れられるようになった「neurovascular unit (NVU)」の概念は種々の脳疾患の病態理解にも有用である。

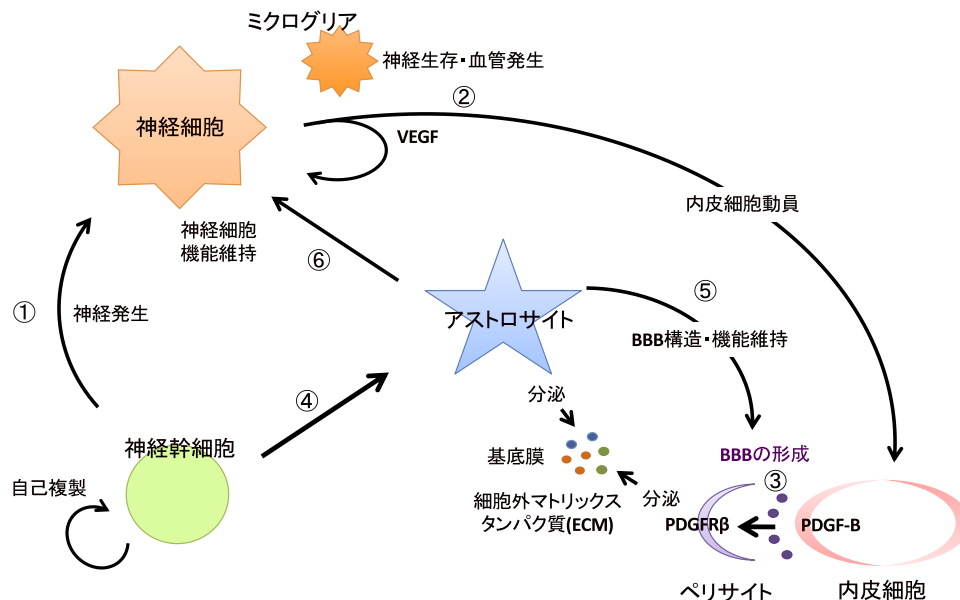


Fig. 2 Neurovascular unit の発生.

①まず神経幹細胞から神経細胞が発生する。②ミクログリアの協力を得ながら、神経細胞は自身の生存を維持し内皮細胞動員を誘導する。③内皮細胞はペリサイトを周囲に動員して血液脳関門の原型を形成する。ペリサイトは基底膜の形成にも参与する。④血液脳関門形成後に神経幹細胞はアストロサイトへの分化を開始する。⑤アストロサイトは毛細血管・基底膜に対して足突起を伸ばして成熟した血液脳関門を完成させるとともに、⑥神経細胞の機能遂行・維持に中心的な役割を果たす。ECM, extracellular matrix; PDGF-B, platelet-derived growth factor-B; PDGFRβ, platelet-derived growth factor receptor β; VEGF, vascular endothelial growth factor.

ゴデンドロサイト分化は、十分な血流と栄養を必要とし成熟 BBB の発生後に生じる。

c. ペリサイトと基底膜

BBB の形成には内皮細胞、ペリサイト、アストロサイトなどの細胞成分に加えて基底膜の存在が不可欠である¹⁷⁾。BBB の基底膜を構成する細胞外マトリックスタンパク質 (extracellular matrix; ECM) には、ラミニン (laminin)、フィブロネクチン (fibronectin)、コラーゲン (collagen)、パールカン (perlecan)¹⁸⁾ などがある。どの細胞がどのタイミングでどの ECM を産生するか、という視点も重要である (Fig. 2)。ペリサイトは少なくともラミニン/フィブロネクチン/コラーゲンを産生し BBB や組織発生、障害後の修復過程で重要な役割を果たす¹⁹⁾。個体発生後の新たな血管新生に際しては基底膜の分解と再構成が必要であり、ECM の産生のみならず、これを分解する matrix metalloproteinases (MMPs) と分解抑制に関与する tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) のバランスによっても制御されている。両者は炎症細胞やペリサイトを含む BBB 構成細胞によって産生される²⁰⁾。

2) ペリサイトと脳血流制御

脳では血圧変動に対して血流は一定に保たれる、という脳血流自動調節機構が存在する²¹⁾。この調節は主として 50~100 μm 以上の動脈に分布する神経 (とくに交感神経) によって制御されている (= 神経性調節)²²⁾。加えて、局所的には神経活動に合わせた血流制御の必要があり (= neurovascular coupling), 50~100 μm 以下の細動脈レベルにおける神経伝達

物質や代謝産物などの感知によって制御されている (= 化学的調節)²³⁾²⁴⁾。両者による制御は、脳循環の dual control theory として知られている²⁵⁾。例えば、神経活動によって放出された興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸は、1) アストロサイトに存在する代謝型受容体を介したアラキドン酸代謝産物の産生、2) 後シナプスに存在する NMDA 受容体を介した neuronal nitric oxide synthase (nNOS) による NO の産生、3) さらにはグルタミン酸の直接作用、によってペリサイトを弛緩させ血流を増加させる (Fig. 3)^{15) 26)~28)}。また神経活動によって生じる CO_2 も重要な血管拡張物質である。ペリサイト機能不全があると神経活動に応じた脳血流制御が困難となる。一方で、血流制御に関与する細小血管の壁細胞はペリサイト類縁の平滑筋細胞であるとの指摘もある²⁴⁾²⁹⁾。

3) 分泌細胞としてのペリサイト

ペリサイトは間葉系幹細胞に類似した遺伝子発現プロファイルを有し、多様な因子を産生・分泌する³⁰⁾³¹⁾。内皮細胞やペリサイト自身など血管系細胞に対する作用³²⁾のみならず、神経栄養因子・増殖因子などを分泌することで、神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトなどの神経系細胞の機能や分化にも影響を及ぼし³³⁾³⁴⁾、さらに炎症細胞に対する多様な作用も有している³⁵⁾³⁶⁾。組織傷害時には、抗炎症作用を有する分子群を分泌し、炎症終焉・組織修復促進作用を発揮する (Fig. 5, 後述)³⁰⁾。

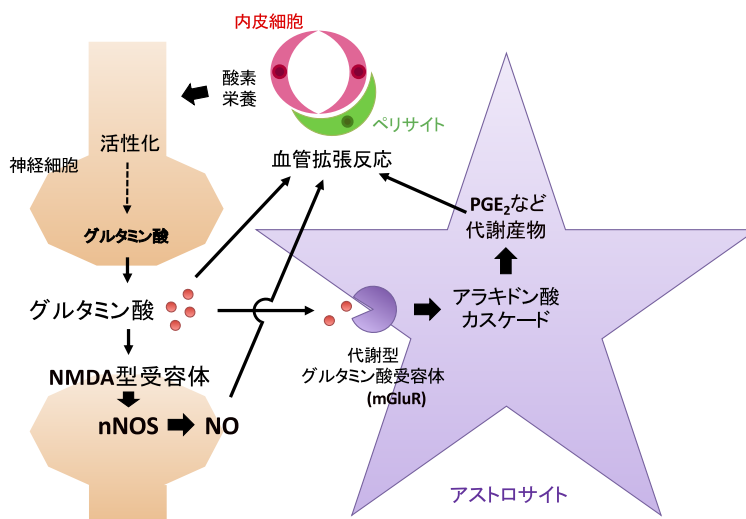


Fig. 3 神経活動に応じた脳血流制御機構 (= neurovascular coupling)。

血管機能が正常ならば、神経活動に連動して近傍の細小血管は拡張し血流は増加する。シナプス間隙にグルタミン酸が放出されると、アストロサイトはトランスポーターによるグルタミン酸の取り込みを行うのみならず、代謝型グルタミン酸受容体 (metabotropic glutamate receptor; mGluR) によってこれを感知し、prostaglandin E2 (PGE_2) などのアラキドン酸代謝産物の産生を介して周囲の血管を拡張させる。グルタミン酸は後シナプスに存在する *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体に作用し neuronal nitric oxide synthase (nNOS) を活性化させ nitric oxide (NO) を産生することによっても血管拡張作用を発揮する。さらに、グルタミン酸は血管に直接作用して、血管を拡張させる作用も有している。

2. ペリサイト機能障害の成因とその転帰

ではペリサイト機能障害はどのようにして生じるのだろうか？「内皮機能障害」に比べ「ペリサイト機能障害」という用語はあまり馴染みもないが、種々の要因によってペリサイトは内皮細胞以上に障害を受けやすいと考えられている。ペリサイトが重要な役割を果たす脳においては、その障害がクローズアップされる機会も少なくない¹⁾³⁾⁹⁾³⁷⁾³⁸⁾。

1) ペリサイト機能障害の成因 (Fig. 4)

a. 加齢

個体差も大きいが加齢そのものによってペリサイト機能は減弱する³⁹⁾。加齢に伴う神経変性疾患の多くでペリサイト機能障害が観察されている³⁾³⁷⁾。加えて、加齢に伴う心機能低下、大血管狭窄、細動脈硬化などの複合的要因によって細小血管・毛細血管レベルでの低灌流が生じると、ペリサイト機能障害が生じさらなる低灌流が助長される（後述）。

b. 高血圧

高血圧は抵抗血管（100～300 μm ）レベルでのリモデリング（壁肥厚と内腔狭小化）や細動脈硬化をきたし、より末梢側の血管は虚血に陥りやすくなる²¹⁾。脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット（stroke-prone spontaneously hypertensive rats; SHRSP）における初期変化の一つはペリサイトの変性・脱落であるとされる⁴⁰⁾。

c. 糖尿病

糖尿病性細小血管障害ではペリサイト機能障害がプライマリーに生じうる³⁾¹⁶⁾⁴¹⁾。糖尿病性網膜症はペリサイト障害の代表的疾患であり BRB の破綻、血液成分の漏出などを認める。興味深いのは内皮細胞そのものは intact である点である²⁾。網

膜症を有する患者では脳でも類似の血管障害が生じている可能性があり、脳梗塞のみならず脳出血のリスクがあることは想像に難くない。抗血小板薬の不用意な使用には注意が必要である。高血糖状態では、アルドース還元酵素によるポリオール代謝の亢進により advanced glycation end-products (AGE)/receptor for AGE (RAGE) の活性化や酸化ストレスの亢進が生じ、ペリサイト障害の原因になると考えられている²⁾。過剰な酸化ストレスがペリサイト死を誘導する一方で、適度なストレスはむしろペリサイトの肥大/増殖/遊走能の亢進、MMPs 産生上昇などによって血管新生応答を助長する可能性がある²⁰⁾。

d. 脂質異常

Apolipoprotein E (ApoE) ノックアウトマウスは粥状硬化のモデル動物として頻用されているが、同マウスでは BBB 破綻をきたしやすく⁴²⁾、脳梗塞後の機能回復が不良となること⁴³⁾が知られている。コレステロールは BBB を通過できないと考えられているが、生体内におけるコレステロールの約 25% は脳に存在する。脳内部でコレステロールは独自に産生されており、主としてアストロサイトがその役割を担う。アストロサイトは ApoE をアポリポタンパク質とした high density lipoprotein (HDL) としてコレステロールを神経細胞やオリゴデンドロサイトのみならずペリサイトにも供給している。ペリサイトによる ApoE の取り込み障害があると BBB 破綻の原因となりうる⁴⁴⁾。ApoE4 多型はアルツハイマー型認知症のみならず、BBB 機能障害⁴⁴⁾⁴⁵⁾や微小出血⁴⁶⁾のリスクにもなる点には注目すべきである。日本人における ApoE4 アリルの頻度は 10～20% 程度と推定される⁴⁶⁾。ApoE4 アリルを有する症例では血清 low density lipoprotein (LDL)-コレステロールが高値となりやすいことも報告されている⁴⁷⁾。

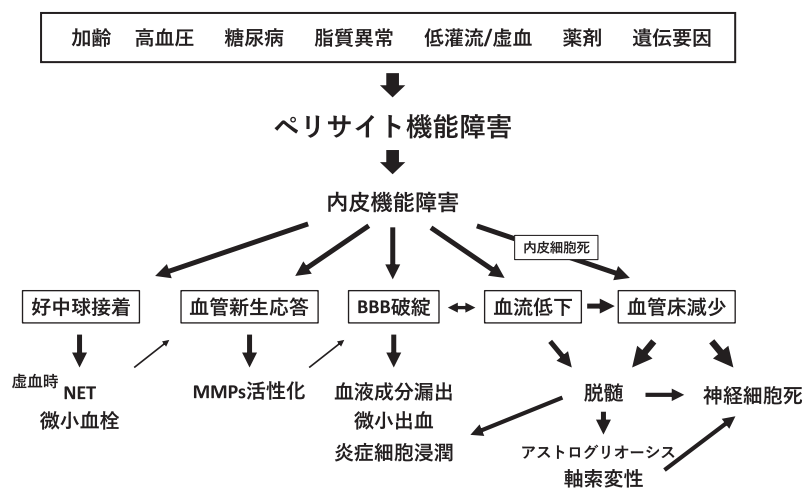


Fig. 4 ペリサイト機能障害の成因と転帰.

加齢、生活習慣病、低灌流・虚血、薬剤、遺伝要因などによって、ペリサイトはプライマリーに障害されうる。少なくとも脳・毛細血管～細小血管では、ペリサイト機能障害が起点となり、内皮機能障害、blood-brain barrier (BBB) 破綻、血流障害などを生じることで、神経細胞機能低下・死の原因となる。NET, neutrophil extracellular trap; MMPs, matrix metalloproteinases.

e. 低灌流・虚血

低灌流・虚血に対する脆弱性は細胞によって異なる。一般に、神経系細胞は血管系細胞よりも脆弱であり、ペリサイトは内皮細胞よりも脆弱である¹⁵⁾。脳梗塞発生後、梗塞内部において内皮細胞は24時間以上生存しうるがペリサイトは比較的容易に脱落する²⁷⁾⁴⁸⁾。この事象は虚血組織における二次的な血流減少の視点からも重要である。逆に、近位側血管閉塞の解除によっても十分な再灌流が得られないno-reflow現象の説明要因としてペリサイト機能障害の存在を挙げることができる¹⁵⁾。脳梗塞が生じた後であっても、速やかな再灌流によって梗塞内部のペリサイトを救済できる可能性があり、梗塞内部にどの程度健全なペリサイトを残存させることができたかが、その後の血流回復や組織修復の是非を決定する重要な因子になる⁴⁸⁾。慢性低灌流においてもペリサイト機能が損なわれると、さらなる低灌流が誘発されることになる。

f. 薬剤

近年種々のPDGFR阻害薬が登場し抗腫瘍薬として使用されている。PDGFR阻害作用を有する薬剤を使用する患者では、細小血管障害の発症・顕在化に注意する必要がある⁴⁹⁾。また、PDGFR阻害薬に限らず、細小血管障害を誘発しうる薬剤の作用点がペリサイトである可能性については留意しておく必要がある。

g. 遺伝要因

ペリサイト機能障害を生じる代表的な単一遺伝子疾患としてcerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy (CADASIL)がある⁵⁰⁾。内皮細胞との相互作用に不可欠な膜タンパク質Notch3の細胞外領域の一アミノ酸置換によって生じることが多く、内皮細胞-ペリサイト間相互作用の重要性を物語る。CADASILの原因となるNotch3 R169C変異を過剰発現させたマウスでは、まず毛細血管におけるペリサイト機能障害が生じることが報告されている⁵⁰⁾。ペリサイト機能に影響を及ぼす遺伝要因は、既知・未知含め他にも存在すると思われる。

2) ペリサイト機能障害の転帰

血管病の発症・進展における内皮機能障害の重要性についてはほぼ確立されている。一方、脳・細小血管障害の発生過程においては、ペリサイト機能障害がプライマリに生じ、続発する内皮機能の変化(=内皮機能障害)によって様々な応答が引き起こされている可能性がある¹⁶⁾。ペリサイト機能障害により細小血管障害が進行する過程は以下のように考えられる(Fig. 4)。ペリサイト機能障害により内皮細胞との相互作用が減弱化すると内皮細胞における遺伝子発現が大きく変化する。A)内皮細胞におけるintercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)など接着因子の発現が上昇し好中球などの接着能が亢進する⁵¹⁾。B)とくに虚血領域ではneutrophil extracellular trap (NET)と呼ばれる現象により、赤血球凝集による血栓形成・血液凝固カスケード活性化・血小板凝集が生じる⁵²⁾。これらは元来血管新生(=ペリサイト再動員)を促す生体応答でもある⁵³⁾。血管新生応答ではしばしばMMPsの活性化を

伴う。C)MMPsによる基底膜の脆弱化、タイトジャンクション形成に必要な分子群の発現低下によりBBBが脆弱化する。D)血液成分の漏出、内皮細胞増殖による瘤形成・出血、炎症細胞浸潤などが生じる。E)細小血管の構造維持が困難になると低灌流を生じペリサイト自身の機能不全・脱落に拍車がかかる。F)低灌流による脱髄(オリゴデンドロサイトの脱落)が生じると、周囲にはミクログリアやアストロサイトの集簇、マクロファージの浸潤が生じる³⁸⁾。G)最終的には内皮細胞の生存維持が困難(=アポトーシス)となり、血管の退縮・粗鬆化(rarefaction)が生じ(=血管床減少)、神経細胞死へと至る²⁾²¹⁾³⁹⁾。

3. 脳傷害後の組織修復におけるペリサイトの役割

脳血管障害を含む脳傷害の発生後、傷害組織(梗塞巣など)の修復の是非が神経機能回復にどれほど寄与するのか?という点に関しては不明な点も多くこれまであまり注目されてこなかったが¹⁷⁾、傷害組織の速やかな修復(ミエリン・デブリスの除去を含む)が機能回復促進の視点からも重要であることを示唆する報告が近年増加している⁴⁸⁾⁵⁴⁾⁵⁵⁾。例えば、脳梗塞発生時、前述のごとく虚血領域内部では神経系細胞の死とともに虚血深度に応じたペリサイトの脱落が生じる(Fig. 5B)。ペリサイトが脱落した血管内腔では微小血栓が形成される(Fig. 5C)。梗塞内部の内皮細胞に沿って、残存ペリサイトもしくは梗塞周囲領域の健全ペリサイトが増殖し遊走する。ペリサイトの動員は虚血領域への血流再開を助長する(Fig. 5D)³³⁾。ペリサイトの一部は、血管壁を離れfibroblast様細胞(fibrocyte)に形質転換しECMを分泌しながら梗塞内部を占拠する。血流の再開によってこの増殖反応は促進される(Fig. 5E)¹⁹⁾⁵⁶⁾。ペリサイトおよびペリサイト由来細胞が分泌する分子群により梗塞内部の炎症は速やかに沈静化し、梗塞周囲アストログリオーシスは促進される(Fig. 5E)⁵⁷⁾。梗塞周囲アストログリオーシスの意義や機能回復との関連については未だ不明な点も多い。アストログリオーシスが軸索伸長を阻害するという従来からの考え方が残存する一方で、急性脳傷害時(とくに急性脳血管障害時)に生じるアストログリオーシスは健康部への傷害の波及を阻止するのみならず、梗塞周囲領域における神経ネットワーク再構築や再髄鞘化を促進し機能回復に寄与する(Fig. 5F)という報告が増えている^{58)~63)}。傷害組織の修復にはマクロファージ⁵⁴⁾⁵⁵⁾やリンパ球⁶⁴⁾も重要な役割を担っており、ペリサイトとの相互作用も明らかになりつつある。脳梗塞修復過程におけるペリサイトの多彩な役割をみていくと、脳梗塞発生時にいかに健全なペリサイトを残存させることができるかが重要であることを再認識させられる。ペリサイト機能の是非は脳傷害時の機能回復とも密接に関連すると考えられる。

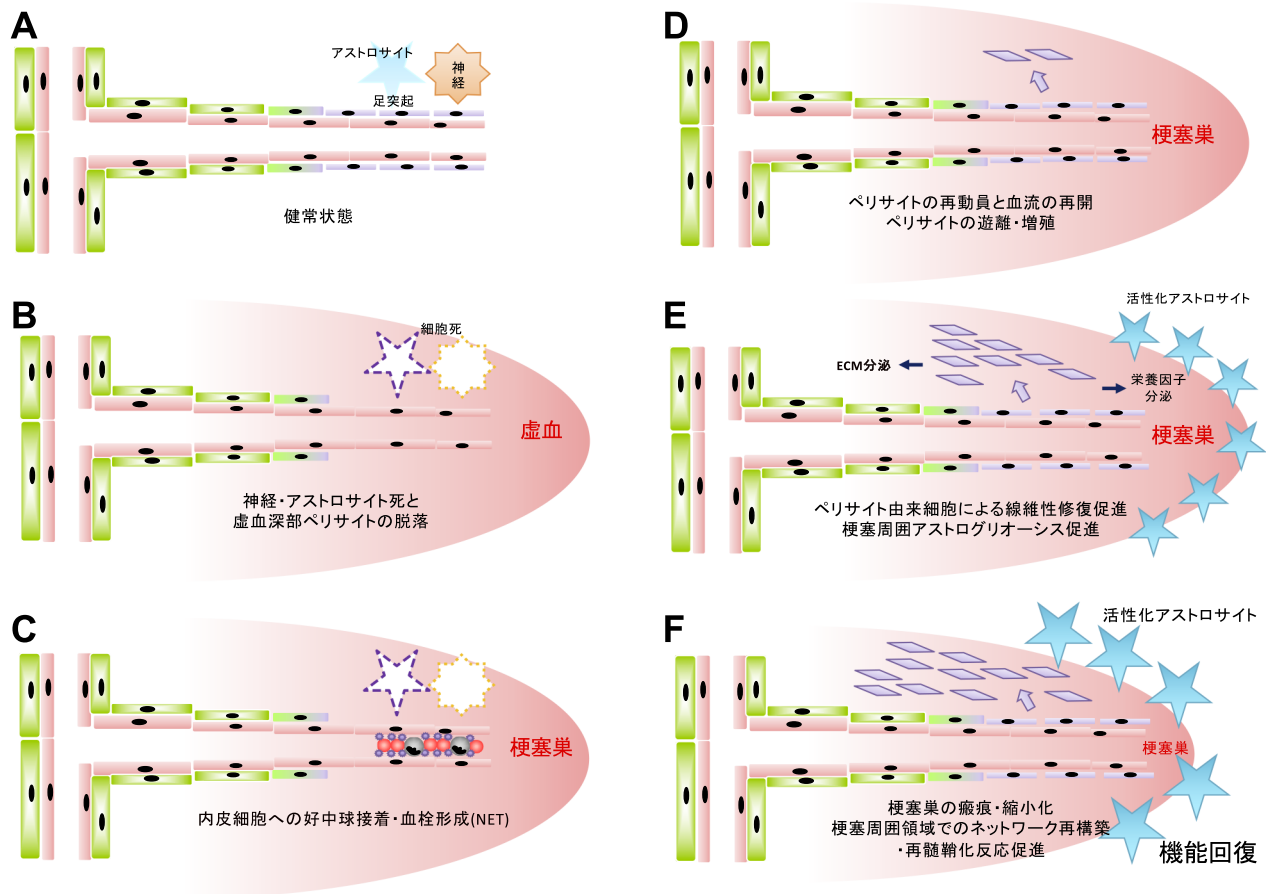


Fig. 5 脳梗塞後の組織修復とペリサイトの役割.

A) 健康状態. B) 近位側血管の閉塞により虚血が発生すると、神経系細胞は細胞死に陥り、虚血深度に応じたペリサイトの脱落が生じる（内皮細胞は少なくとも24時間以上生存する）。C) ペリサイトが脱落した血管内腔では好中球の接着、赤血球・血小板凝集が生じる（neutrophil extracellular trap; NET）。この応答は内皮細胞周囲にペリサイトを動員するための応答でもある。D) 内皮細胞に沿ってペリサイトの増殖と遊走が生じる。ペリサイトの動員によって血流の再開が生じる。血流は順行性に生じる場合もあれば、側副血行を介して逆行性に生じる場合もある。一部のペリサイトは血管壁を離れfibroblast様細胞（fibrocyte）に形質転換する。E) ペリサイト由来細胞は増殖しながら梗塞内部を占拠し、extracellular matrix (ECM) タンパク質を分泌して梗塞巣の線維性修復を促進するとともに、種々の神経栄養因子を分泌することで梗塞周囲アストログリオーシスを促進する。F) 梗塞巣の瘢痕・縮小化とともに、梗塞周囲では神経ネットワーク再構築や再髄鞘化による神経機能回復が誘導される。

おわりに

「ヒトは血管とともに老いる」William Osler 博士の名言である。脳は神経系細胞の塊であると同時に（毛細）血管の塊でもある。良好な脳機能の遂行には脳の隅々まで血流が供給されている必要があり、健康ペリサイトの存在が不可欠であることはいうまでもない。ペリサイト機能障害は脳血管障害の発症や進展に関わるのみならず、あらゆる脳疾患の増悪因子となり、機能回復を抑制する可能性がある。ペリサイト機能は加齢や遺伝要因によってある程度規定されるが、「若い」脳を維持するためには生活習慣や生活習慣病によるペリサイト機能障害を最小限に止める必要がある—「脳はペリサイトとともに老いる」—ペリサイトを標的とした脳疾患の発症予防・機能回復治療の開発が今後発展することを期待したい。

謝辞: 本稿を作成するにあたり、九州大学大学院医学研究院病態機能内科学（第二内科）・脳循環代謝研究室のメンバー、ペリサイト研究に従事しご指導頂いた北園孝成教授、大星博明教授（現・福岡歯科大学医科歯科総合病院内科学）、鴨打正浩教授（現・医療経営・管理学講座）、（以下現所属・敬称略）杉森宏、黒田淳哉、脇坂義信、松尾龍、牧原典子、中村晋之、石東光司、立花正輝、吉川容司、古森元浩、芝原友也（病態機能内科学）、有村公一、西村中（脳神経外科学）に感謝申し上げます。

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

文 献

- 1) Kamouchi M, Ago T, Kitazono T. Brain pericytes: emerging concepts and functional roles in brain homeostasis. *Cell Mol Neurobiol* 2011;31:175-193.
- 2) Hayden MR, Yang Y, Habibi J, et al. Pericytopathy: oxidative stress and impaired cellular longevity in the pancreas and skeletal muscle in metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Oxid Med Cell Longev* 2010;3:290-303.
- 3) Cheng J, Korte N, Nortley R, et al. Targeting pericytes for therapeutic approaches to neurological disorders. *Acta Neuropathol* 2018;136:507-523.
- 4) Report of the NINDS Stroke Progress Review Group. 2002; 1-116.
- 5) Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:399-415.
- 6) Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:347-360.
- 7) Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev* 2005;57:173-185.
- 8) del Zoppo GJ. Stroke and neurovascular protection. *N Engl J Med* 2006;354:553-555.
- 9) Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:723-738.
- 10) Butovsky O, Jedrychowski MP, Moore CS, et al. Identification of a unique TGF-beta-dependent molecular and functional signature in microglia. *Nat Neurosci* 2014;17:131-143.
- 11) Lindahl P, Johansson BR, Leveen P, et al. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science* 1997;277:242-245.
- 12) Soriano P. Abnormal kidney development and hematological disorders in PDGF beta-receptor mutant mice. *Genes Dev* 1994;8:1888-1896.
- 13) Daneman R, Zhou L, Kebede AA, et al. Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature* 2010;468:562-566.
- 14) Armulik A, Genove G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev Cell* 2011;21:193-215.
- 15) Dalkara T, Alarcon-Martinez L. Cerebral microvascular pericytes and neuroglial signaling in health and disease. *Brain Res* 2015;1623:3-17.
- 16) Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C. Endothelial/pericyte interactions. *Circ Res* 2005;97:512-523.
- 17) Gautam J, Yao Y. Roles of pericytes in stroke pathogenesis. *Cell Transplant* 2018;27:1798-1808.
- 18) Nakamura K, Ikeuchi T, Nara K, et al. Perlecan regulates pericyte dynamics in the maintenance and repair of the blood-brain barrier. *J Cell Biol* 2019;218:3506-3525.
- 19) Makiyama N, Arimura K, Ago T, et al. Involvement of platelet-derived growth factor receptor beta in fibrosis through extracellular matrix protein production after ischemic stroke. *Exp Neurol* 2015;264:127-134.
- 20) Nishimura A, Ago T, Kuroda J, et al. Detrimental role of pericyte Nox4 in the acute phase of brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36:1143-1154.
- 21) Hu X, De Silva TM, Chen J, et al. Cerebral vascular disease and neurovascular injury in ischemic stroke. *Circ Res* 2017;120: 449-471.
- 22) Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J Appl Physiol* (1985) 2006;100:1059-1064.
- 23) Peppiatt CM, Howarth C, Mobbs P, et al. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature* 2006;443:700-704.
- 24) Attwell D, Mishra A, Hall CN, et al. What is a pericyte? *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36:451-455.
- 25) 後藤文男. 脳循環の神経性調節. 脳卒中 1979;1:303-312.
- 26) Phillips AA, Chan FH, Zheng MM, et al. Neurovascular coupling in humans: physiology, methodological advances and clinical implications. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36:647-664.
- 27) Hall CN, Reynell C, Gesslein B, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature* 2014;508:55-60.
- 28) Lourenco CF, Santos RM, Barbosa RM, et al. Neurovascular coupling in hippocampus is mediated via diffusion by neuronal-derived nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 2014;73:421-429.
- 29) Hill RA, Tong L, Yuan P, et al. Regional blood flow in the normal and ischemic brain is controlled by arteriolar smooth muscle cell contractility and not by capillary pericytes. *Neuron* 2015; 87:95-110.
- 30) Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell* 2011;9:11-15.
- 31) Gaceb A, Ozen I, Padel T, et al. Pericytes secrete pro-regenerative molecules in response to platelet-derived growth factor-BB. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018;38:45-57.
- 32) Nakamura K, Arimura K, Nishimura A, et al. Possible involvement of basic FGF in the upregulation of PDGFRbeta in pericytes after ischemic stroke. *Brain Res* 2016;1630:98-108.
- 33) Arimura K, Ago T, Kamouchi M, et al. PDGF receptor beta signaling in pericytes following ischemic brain injury. *Curr Neurovasc Res* 2012;9:1-9.
- 34) Ishitsuka K, Ago T, Arimura K, et al. Neurotrophin production in brain pericytes during hypoxia: a role of pericytes for neuroprotection. *Microvasc Res* 2012;83:352-359.
- 35) Nakamura K, Kamouchi M, Arimura K, et al. Extracellular acidification activates cAMP responsive element binding protein via Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1-mediated Ca²⁺(+) oscillation in central nervous system pericytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2670-2677.
- 36) Rustenhoven J, Jansson D, Smyth LC, et al. Brain pericytes as mediators of neuroinflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2017;38: 291-304.
- 37) Kolinko Y, Kralickova M, Tonar Z. The impact of pericytes on the brain and approaches for their morphological analysis. *J Chem Neuroanat* 2018;91:35-45.
- 38) Montagne A, Nikolakopoulou AM, Zhao Z, et al. Pericyte degeneration causes white matter dysfunction in the mouse central nervous system. *Nat Med* 2018;24:326-337.
- 39) Bell RD, Winkler EA, Sagare AP, et al. Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging. *Neuron* 2010;68:409-427.
- 40) Tagami M, Nara Y, Kubota A, et al. Ultrastructural changes in

- cerebral pericytes and astrocytes of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 1990;21:1064-1071.
- 41) Ferland-McCollough D, Slater S, Richard J, et al. Pericytes, an overlooked player in vascular pathobiology. *Pharmacol Ther* 2017;171:30-42.
 - 42) Methia N, André P, Hafezi-Moghadam A, et al. ApoE deficiency compromises the blood brain barrier especially after injury. *Mol Med* 2001;7:810-815.
 - 43) Kitagawa K, Matsumoto M, Kuwabara K, et al. Delayed, but marked, expression of apolipoprotein E is involved in tissue clearance after cerebral infarction. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:1199-1207.
 - 44) Bell RD, Winkler EA, Singh I, et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature* 2012;485:512-516.
 - 45) Alata W, Ye Y, St-Amour I, et al. Human apolipoprotein E varepsilon4 expression impairs cerebral vascularization and blood-brain barrier function in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35:86-94.
 - 46) Yubi T, Hata J, Ohara T, et al. Prevalence of and risk factors for cerebral microbleeds in a general Japanese elderly community. *Neurol Clin Pract* 2018;8:223-231.
 - 47) Volcik KA, Barkley RA, Hutchinson RG, et al. Apolipoprotein E polymorphisms predict low density lipoprotein cholesterol levels and carotid artery wall thickness but not incident coronary heart disease in 12,491 ARIC study participants. *Am J Epidemiol* 2006;164:342-348.
 - 48) Tachibana M, Ago T, Wakisaka Y, et al. Early reperfusion after brain ischemia has beneficial effects beyond rescuing neurons. *Stroke* 2017;48:2222-2230.
 - 49) Wilkinson-Berka JL, Babic S, De Gooyer T, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor promotes pericyte loss and angiogenesis in ischemic retinopathy. *Am J Pathol* 2004;164:1263-1273.
 - 50) Ghosh M, Balbi M, Hellal F, et al. Pericytes are involved in the pathogenesis of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2015;78:887-900.
 - 51) del Zoppo GJ, Schmid-Schonbein GW, Mori E, et al. Polymorphonuclear leukocytes occlude capillaries following middle cerebral artery occlusion and reperfusion in baboons. *Stroke* 1991;22:1276-1283.
 - 52) Perez-de-Puig I, Miro-Mur F, Ferrer-Ferrer M, et al. Neutrophil recruitment to the brain in mouse and human ischemic stroke. *Acta Neuropathol* 2015;129:239-257.
 - 53) Aldabbous L, Abdul-Salam V, McKinnon T, et al. Neutrophil extracellular traps promote angiogenesis: evidence from vascular pathology in pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;36:2078-2087.
 - 54) Neumann H, Kotter MR, Franklin RJ. Debris clearance by microglia: an essential link between degeneration and regeneration. *Brain* 2009;132:288-295.
 - 55) Cantuti-Castelvetri L, Fitzner D, Bosch-Queralt M, et al. Defective cholesterol clearance limits remyelination in the aged central nervous system. *Science* 2018;359:684-688.
 - 56) Goritz C, Dias DO, Tomilin N, et al. A pericyte origin of spinal cord scar tissue. *Science* 2011;333:238-242.
 - 57) Shen J, Ishii Y, Xu G, et al. PDGFR-beta as a positive regulator of tissue repair in a mouse model of focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:353-367.
 - 58) Pekny M, Pekna M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits. *Physiol Rev* 2014;94:1077-1098.
 - 59) Anderson MA, Burda JE, Ren Y, et al. Astrocyte scar formation aids central nervous system axon regeneration. *Nature* 2016;532:195-200.
 - 60) Ueno Y, Chopp M, Zhang L, et al. Axonal outgrowth and dendritic plasticity in the cortical peri-infarct area after experimental stroke. *Stroke* 2012;43:2221-2228.
 - 61) Zamanian JL, Xu L, Foo LC, et al. Genomic analysis of reactive astrogliosis. *J Neurosci* 2012;32:6391-6410.
 - 62) Burda JE, Sofroniew MV. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease. *Neuron* 2014;81:229-248.
 - 63) Chen J, Venkat P, Zacharek A, et al. Neurorestorative therapy for stroke. *Front Hum Neurosci* 2014;8:382.
 - 64) Dombrowski Y, O'Hagan T, Dittmer M, et al. Regulatory T cells promote myelin regeneration in the central nervous system. *Nat Neurosci* 2017;20:674-680.

Abstract**Why are pericytes important for brain functions?**Tetsuro Ago, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Pericytes are mural cells embedded in the basal membrane surrounding endothelial cells in capillary and small vessels (from precapillary arterioles to postcapillary venules). They exist with a high coverage ratio to endothelial cells in the brain and play crucial roles in the formation and maintenance of the blood-brain barrier and the control of blood flow through a close interaction with endothelial cells. Thus, intactness of pericyte is absolutely needed for neuronal/brain functions. Ageing, life-style diseases, hypoperfusion/ischemia, drugs, and genetic factors can primarily cause pericyte dysfunctions, thereby leading to the development or progression of various brain disorders, including cerebrovascular diseases. Because pericytes also play an important role in tissue repair after brain injuries, they have received much attention as a therapeutic target even from the standpoint of functional recovery.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:707-715)

Key words: blood-brain barrier, cerebral blood flow, neurovascular unit, pericyte, tissue repair
