

慢性の脳虚血がアルツハイマー病を加速させるメカニズムを解明

1. 発表者：

坂内 太郎（東京大学医学部附属病院 神経内科 登録研究員）
間野 達雄（東京大学医学部附属病院 神経内科 助教）
岩田 淳（東京大学医学部附属病院 神経内科／東京大学大学院 医学系研究科
脳神経医学専攻 講師）

2. 発表のポイント：

- ◆高血圧や糖尿病による動脈硬化が慢性的な脳血流低下（慢性脳低灌流）を引き起こし、高齢者のアルツハイマー病（AD）を加速するメカニズムが明らかになりました。
- ◆慢性脳低灌流の状態になるよう処置を施したADのモデルマウスを利用し、脳内のアミロイドβ（Aβ）の状態の変化を調べたところ、慢性脳低灌流が脳内の間質液によどみを生じさせてAβが凝集しやすくなり、Aβの蓄積が加速することがわかりました。
- ◆アルツハイマー病の進行を遅らせるために、高血圧や糖尿病といった生活習慣病の管理をすることが有用であることを示唆していると考えられます。

3. 発表概要：

東京大学医学部附属病院神経内科坂内太郎登録研究員、間野達雄助教、岩田淳講師らは、高血圧や糖尿病による動脈硬化が慢性的な脳血流低下（慢性脳低灌流）を引き起こし、高齢者のアルツハイマー病（AD）を加速するメカニズムを明らかにしました。アルツハイマー病（AD）の患者さんを対象とした観察研究から、高血圧や糖尿病などが原因の動脈硬化による慢性的な脳血流の低下（慢性脳低灌流：注1）が、ADの症状を進行させることが知られていました。特に、慢性脳低灌流は、ADの病状に大きくかかわる物質であるアミロイドβ（Aβ：注2）によって構成された老人斑（注3）の形成も促進することが分かっていましたが、その詳細な機構は不明でした。そこで、ADのモデルマウスに対して持続的に脳血流の低下を生じさせる処置を施し、脳内のAβの状態がどのように変化するかを検討しました。処置を受けたマウスでは、より大きな老人斑がみられるようになりましたが、Aβの総量は変わりませんでした。Aβにはお互いにくっつきやすい性質があります。処置を行ったマウスの脳でも、もともとばらばらに存在していたAβ分子が集まって、より毒性の高い高分子量Aβオリゴマー（注4）を形成していることが判明しました。これは、慢性脳低灌流によって脳の細胞と細胞の間を流れる間質液（注5）の動きがゆっくりになった結果、よどんだ間質液の中でAβ同士がよりくっつきやすくなってしまふことが原因であると考えられます。本研究成果は、アルツハイマー病の進行を遅らせるために、高血圧や糖尿病といった生活習慣病の管理をすることが有用であることを示唆していると考えられます。

本研究は東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経病理学分野、東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野との共同研究で行われ、日本時間の2月26日に学術誌 *Scientific Reports* (オンライン版) にて発表されました。

4. 発表内容：

ヒトの脳にはさまざまな大きさの血管がありますが、そのうち比較的細い血管は高血圧、糖尿病、喫煙、そしてなにより加齢によって徐々に硬くなり、血流が悪くなっていくことが知られています。そのような状態を慢性脳低灌流と呼び、その積み重ねの結果としてMRIなどの画像で観察出来るような小さな脳梗塞が観察されるようになることが知られています。現在までの研究で、そのような小さな脳梗塞が多い人ではアルツハイマー病の病理学的変化（老人斑の形成など）が強いことが知られていましたが、なぜそのようなものかは不明でした。

本研究グループはその理由を解明するために、 $A\beta$ が脳内に蓄積しやすくなったモデルマウスの体内でヒトの慢性脳低灌流と同様の状態を作ること考え、両側総頸動脈狭窄術（以下 BCAS）という方法を採用しました。これはマウスの総頸動脈に太さ 0.18mm のコイルを巻き付けるという方法で、これにより脳血流を正常に比べて $30\sim 40\%$ 程度低下させることができます。この処置を受けたマウスとそうでないマウスとを比べると、処置後 15 週、30 週と時間を経るにつれて、処置を受けたマウスの方がより大きな老人斑を形成しました（図 1）。興味深いことに、老人斑の数そのものや蓄積した $A\beta$ の量全体には差はありませんでした。このことから、慢性脳低灌流は $A\beta$ の産生には影響は与えないものの、脳内の $A\beta$ の状態に影響を与えていると考えられます。

一言に $A\beta$ と言っても、実は、脳の中での状態はさまざまです。 $A\beta$ はお互いにくっつきやすい性質を持っているので、一分子のみで漂っている状態から、中等量の分子が集まっている状態、さらには大量にくっつき合って老人斑となっている状態までさまざまです（図 2）。そこで私たちはゲルろ過（注 6）という方法を利用して、 $A\beta$ のくっつき具合を検討しました。その結果、慢性脳低灌流の状態にあるマウスの脳内では、 $A\beta$ がくっつきあったオリゴマーという状態にあり、特にその中でも、より多く $A\beta$ 分子が集まった高分子オリゴマーが増加していました。このことから、慢性脳低灌流の状態にあるマウスの脳内では、 $A\beta$ 同士にくっつき方に大きな変化があることが想定されました。

次に、 $A\beta$ 同士がくっつく過程を詳細に検討するために、微小透析（注 7）という方法を利用しました。この方法では、脳の間質液中に存在する $A\beta$ の濃度を直接測定することが可能で、 $A\beta$ 同士がくっついていく過程について時間を追って測定することが可能です。その結果、慢性脳低灌流の状態にあるマウスの脳内では、低分子量の $A\beta$ が高分子量の $A\beta$ にくっついていく速度が加速していることが分かりました。

ではなぜ慢性脳低灌流では $A\beta$ 同士がくっつきやすくなるのでしょうか。それを解明するために、本研究グループはマウスの脳の表層を生きのまま観察できる顕微鏡を使用して、脳内の細胞と細胞の間を流れる間質液という液体の挙動を観察しました。脳の間質液は、脳に入る動脈と、脳から出て行く静脈との間の圧力のバランスによって流れています。脳内では、間質液が流れることによって、細胞と細胞との間にたまった老廃物などの物質を除去する役目があると考えられています。研究グループが解析した慢性脳低灌流の状態に

あるマウスの脳では、間質液の動きが著しく遅くなっていました。つまり、慢性脳低還流では間質液がよどみ、A β が脳内の局所にとどまりやすくなった結果、お互いにくっつく確率が高まったことが示されたのです（図3）。

本研究により、慢性脳低還流がアルツハイマー病を悪化させる機構が明らかになったとともに、アルツハイマー病の患者さんでは血圧、糖尿病などといった慢性脳低灌流の原因となるような生活習慣病の管理がより重要となることも示されました。

本研究は東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経病理学分野、東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野との共同研究で行われました。

5. 発表雑誌：

雑誌名：*Scientific Reports*（オンライン版）

論文タイトル：Chronic cerebral hypoperfusion shifts the equilibrium of amyloid β oligomers to aggregation-prone species with higher molecular weight

著者：Taro Bannai, Tatsuo Mano, Xigui Chen, Gaku Ohtomo, Ryo Ohtomo, Takeyuki Tsuchida, Kagari Koshi-Mano, Tadafumi Hashimoto, Hitoshi Okazawa, Takeshi Iwatsubo, Shoji Tsuji, Tatsushi Toda, Atsushi Iwata

DOI 番号：10.1038/s41598-019-39494-7

アブストラクト URL：<https://www.nature.com/articles/s41598-019-39494-7>

6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学大学院 医学系研究科 脳神経医学専攻

講師 岩田 淳（いわた あつし）

電話：03-5800-8672（東京大学医学部附属病院 神経内科 医局事務室）

E-mail：iwata@m.u-tokyo.ac.jp

<取材に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院

パブリック・リレーションセンター（担当：渡部、小岩井）

電話：03-5800-9188（直通）

E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

（注1）慢性脳低灌流

人間の脳にはさまざまな太さの血管があります。その中でも細い血管は慢性的な高血圧、糖尿病、喫煙、そして加齢の影響を受けて長い時間を経て硬くなり、やがて脳の血流が低下します。その結果いわゆる「かくれ脳梗塞」と呼ばれるものができていきますが、その量が少ないうちは何の症状も出ないと考えられていました。

(注 2) アミロイドβ

アミロイドβ (Aβ) は 40 個程度のアミノ酸からなる非常に小さなペプチドです。アミロイドβのうち 42 個のアミノ酸からつくられるアミロイドβ 42 はべたべたと非常に強く他のアミロイドβと結合し、脳内に蓄積してしまいます。その結果神経細胞の機能を障害し、アルツハイマー病の原因の一つになっていることが考えられています。このため、アミロイドβの産生を抑えたり、除去を促進したりすることがアルツハイマー病の治療になるのではないかと考えられていますが、その蓄積は症状が出る 20 年近くも前から始まっていることが最近明らかになってきたため、アルツハイマー病を発症する以前の状態から治療を行うことが重要だと考えられ始めています。

(注 3) 老人斑

アルツハイマー病の脳内にみられる病理学的異常の 1 つ。アミロイドβが脳の神経細胞などの間に溜まることで形成される構造物。

(注 4) オリゴマー

Aβはお互いにくっつきやすい性質を持っています。その最たるものが老人斑で大量のAβがくっつきあつた結果、顕微鏡で観察できるほど大きくなつたと考えられますが、老人斑そのものは神経細胞障害を引き起こしている本態ではないのではないかと考えられています。一方で、数個のAβがくつついたものはオリゴマーと言われ、これこそが神経細胞に障害を与えていると考えられています。オリゴマーもまたお互いくっつき合うことでより大きな構造となり、いずれは老人斑になっていくと考えられます。

(注 5) 間質液

脳の細胞と細胞の間を満たしている液体のことで、細胞にとって必要な物質を運んだり、細胞から出された老廃物を運んだりする役割を担っています。細胞から出たアミロイドβは、まず細胞と細胞の間を満たしている間質液中に出たのち、血液中に入り、脳の外に排出されると考えられています。

(注 6) ゲルろ過

さまざまな大きさの分子が混ざり合つた状態から大きさ別に分子をより分けることのできる方法。

(注 7) 微小透析

マウス脳に先端が半透膜になつた細い管を差し、その中に液体を出し入れすることで脳内の小さい分子を回収することが出来る技術。

8. 添付資料：

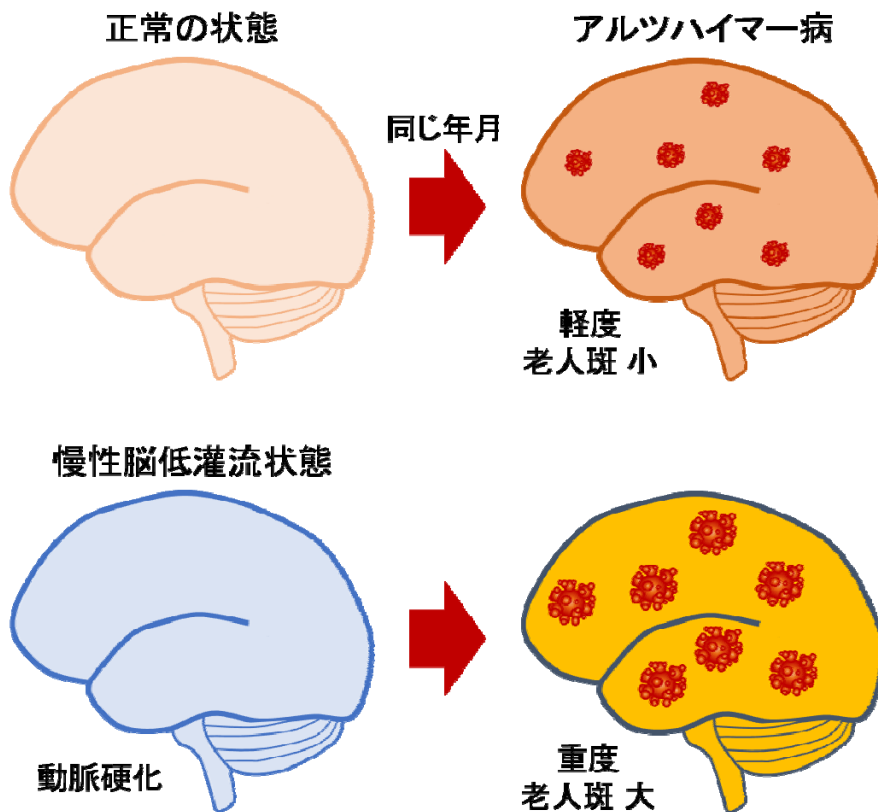


図 1：高血圧や糖尿病など、動脈硬化による慢性脳低灌流状態は、アルツハイマー病を進行させることが知られていましたが、マウスの実験で、慢性脳低灌流状態では、正常の状態と比べて、老人斑がより大きくなることがわかりました。

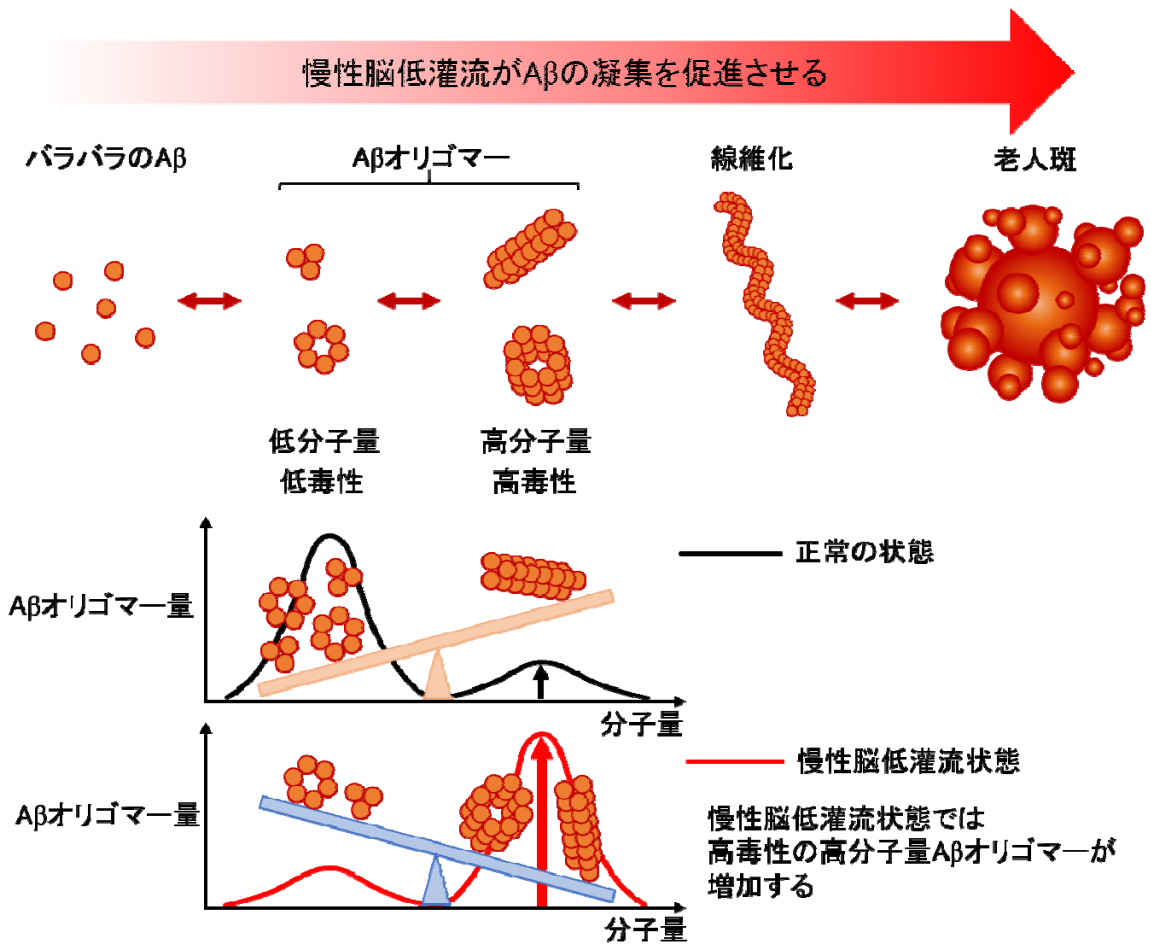


図2：脳の中でAβは、一分子のみで漂っている状態から、いくつかの分子が集まっているオリゴマー、さらに大量にくっつきあって沈着した老人斑まで、さまざまな形態が混在しています。慢性脳低灌流状態では、正常の状態に比べて、毒性の低い低分子量Aβオリゴマーが減り、より毒性の高い高分子量のAβオリゴマーが増えていることが判明しました。慢性脳低灌流状態でAβは、より毒性が高く、くっつきやすい状態へと、どんどん進んでしまいます。

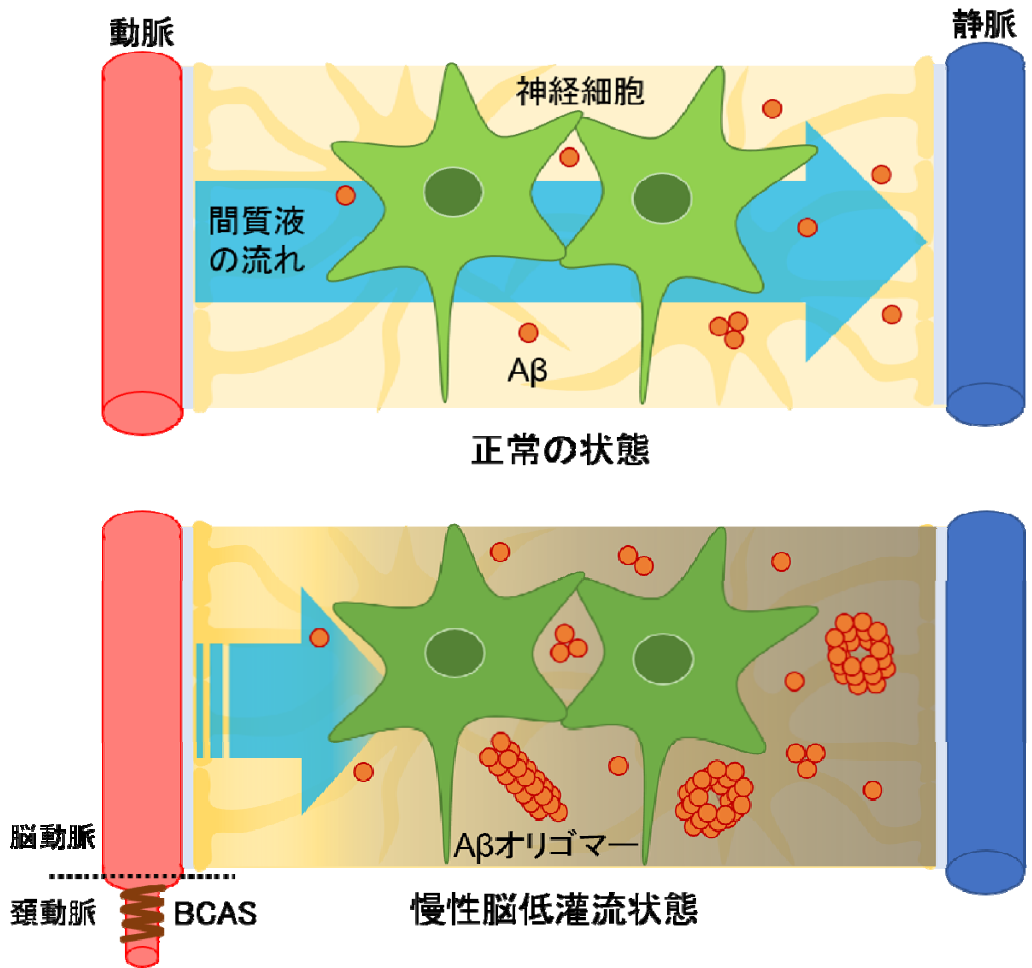


図 3：慢性脳低灌流状態では、脳内の老廃物を除去する役目のある脳間質液の流れが著しく遅くなり、よどんだ間質液の中で Aβ が局所にとどまってお互いにくっつきやすくなることで、凝集が進んでしまいます。