

孤発性小血管性認知症の発症機序の一部を解明 —認知症の治療に向けての新たなアプローチ、マウスで効果を確認—

概要

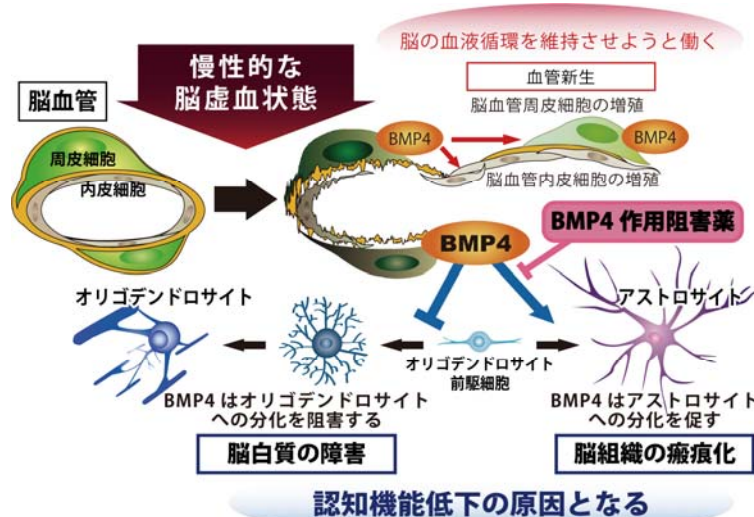
上村麻衣子 医学研究科特定研究員らの研究グループは、慢性脳低灌流などにより発症する小血管性認知症の患者7名と、同年代の認知症ではないコントロール群6名（男女各3名）の脳内を解析し、脳の血管内で骨形成蛋白質4(bone morphogenetic protein 4:以下、BMP4)^{※1}と呼ばれる分子が、通常よりも多く発現していることを発見しました。また、細胞実験と動物実験を行い、脳に届く血液の量が減少すると、脳血管の細胞からBMP4が多く分泌され、脳の障害および認知機能の低下につながる可能性があることを見出しました。脳の血液量を減少させたマウスに、BMP4の作用を抑える薬を投与すると、この脳の障害を改善させることができました。論文は、6月1日午前1時（日本時間）に国際神経病理学会の学術誌 *Brain Pathology* に掲載されました。

背景

「認知症」は最も大きな社会問題となっている疾患の一つです。「血管性認知症」は脳卒中や脳の循環不全が原因となって起こり、全体の患者数の約20%を占め、アルツハイマー病に次いで2番目に多い認知症です。さらに、65歳未満の現役世代では、認知症の40%以上を占める筆頭原因です。また、アルツハイマー病の病態を悪化させる因子としても知られています。

波及効果、今後の予定

今後はBMP4の増加が認知機能にどの程度影響を及ぼすのかを調べる必要があるでしょう。また、BMP4の抑制作用が認められている薬の中にはヒトへの安全性が確認されているものもあるため、血管性認知症の治療に使えるよう、研究を続けていく予定です。将来的には、臨床試験などを行い、血管性認知症や、血管障害を合併するアルツハイマー病の治療法の開発へ繋げていきたいと考えています。



脳虚血^{※2}状態で、BMP4は血管新生を促すために脳血管から産生される。しかし、虚血状態が長期間続くと、髄鞘^{※3}を作り出すオリゴデンドロサイト^{※4}が減少し、アストロサイト^{※5}が増えて脳組織が瘢痕化^{※6}する。これらの現象は、小血管性認知症における認知機能低下の原因となり得る。

<論文について>

タイトル：Pericyte-derived Bone Morphogenetic Protein 4 Underlies White Matter Damage after Chronic Hypoperfusion

著者：Maiko T Uemura, Masafumi Ihara, Takakuni Maki, Takayuki Nakagomi, Seiji Kaji, Kengo Uemura, Tomohiro Matsuyama, Raj N. Kalaria, Ayae Kinoshita Ryosuke Takahashi

掲載誌：Brain Pathology

<研究について>

本研究は厚生労働省厚生労働科学研究費、JSPS 科学研究費補助金、日本医療研究開発機構（AMED）、イギリス医学研究評議会、Dunhill Medical Trust UK、Alzheimer’s Research UK の支援を受けました。

※¹骨形成蛋白質 4（Bone morphogenetic protein 4）：もともとは骨形成を促す分子として同定された。脳内で様々な役割を持つことも知られており、炎症を引き起こす事や、脳内にある細胞の分化や増殖へ関与する事が報告されている。

※²脳虚血：動脈硬化や、脳の血管が詰まることなどにより、脳組織に十分な血液が供給されない状態。

※³髄鞘：神経細胞から伸びる「軸索」と呼ばれる部分を取り囲み、「神経線維」を構成する部分。軸索を伝わって流れる電気信号を円滑に通すための「絶縁体」の働きを担う。神経線維が集まっている部分が、「脳白質」。慢性脳虚血による血管性認知症では脳白質の障害が起こっており、認知機能低下の原因になると考えられている。

※⁴オリゴデンドロサイト：脳内にある細胞の一つで、数本の突起を伸ばし、神経細胞から伸びる軸索を何重にも取り囲み、髄鞘を形成している。

※⁵アストロサイト：脳内にある細胞の一つで、星のように見えることから名づけられた。様々な働きが知られているが、脳虚血状態になると、活性化して数が増え、細胞自体も大きくなる。その後、増殖したアストロサイトは、ほとんどが線維組織となり、脳組織の傷跡として残る。

※⁶瘢痕化：脳梗塞などにより神経細胞などの細胞が死んだあと、その部分は線維成分に置き換わり、傷跡として残る。この過程を瘢痕化という。