

受容体結合型脳血管障害抑制因子に着目した認知症の病態解明および病態制御の試み

涌井 広道

横浜市立大学大学院医学研究科 病態制御内科学

【研究の背景】

我が国では現在 450 万人以上の認知症患者が存在し、高齢化の進展とともに 10 年後には倍増することが予測され、高齢者の QOL のみならず、介護という観点からも社会的に重要な課題である。認知症の主な原因として、アルツハイマー病や脳血管性認知症があげられるが、近年、糖尿病や高血圧などの生活習慣病を有する人は認知機能の低下を招きやすいことが明らかにされている。したがって、心血管系疾患の発症・進展に関わるレニン-アンジオテンシン系 (R-A 系) は認知機能障害にも深く関与していると考えられるが、その機序は不明な点が多い。近年、剖検脳の検討から、AT1 受容体遮断薬 (ARB) 服用者ではほかのアルツハイマー病の危険因子とは独立して、アルツハイマー病の原因分子であるアミロイド蛋白の凝集やアルツハイマー病に関連した病理学的变化が抑制されていること、AT1 受容体の活性化は神経変性のシグナルカスケードに存在するリン酸化タウを促進すること、AT1 受容体遮断によってもたらされる AT2 受容体刺激が神経保護作用を示し、認知機能を回復させることなどが相次いで報告されている¹⁻³⁾。したがって、組織局所での AT1 受容体情報伝達系を効率的に抑制することは認知症治療において重要なポイントである可能性がある。

【目的】

認知症の発症・進展において、AngII=脳血管障害促進因子、そして、AT1 受容体=脳血管障害促進因子受容体として捉えることができる。AT1 受容体結合蛋白 (ATRAP) は、『AT1 受容体の病的過剰活性化に拮抗する内在性抑制分子』として機能することにより、認知症を抑制できる可能性がある。本研究では、ATRAP の発現調節機構異常と認知症との関連について多面的に検討し、ATRAP の認知症における病態生理学的意義の解明、および ATRAP に着目した新規分子標的治療法の検討を行う。

【方法】

認知症モデル動物における AT1 受容体、ATRAP の発現調節を検討した。高血圧合併認知症モデルである自然発症高血圧ラット (SHR) および対照ラット (WKY) をもちいて、6 週齢および 12 週齢における脳組織 AT1 受容体および ATRAP の発現分布を免疫染色法およびレーザーマイクロダイセクション法により検討した。また、SD ラットを認知症促進刺激である AngII 投与群および vehicle 群にわけて飼育し、2 週間後に脳組織における AT1 受容体および ATRAP の発現分布を免疫染色法およびレーザーマイクロダイセクション法により比較検討した。

【結果】

ラット脳組織において ATRAP の免疫染色を試みたがうまく染まらなかった。また、内在性発現の既報告がある AT1 受容体についても免疫染色がうまくいかなかった。染色条件をさまざまに変更したが成功せず、既存の抗体をもちいての脳組織における免疫染色法での評価は困難であると判断し、レーザーマイクロダイセクション法による発現分布の検討を推し進める方針とした。AT1 受容体の内在性高発現が報告されている脳弓下器官、視床下部室傍核、前視床下野、延髓吻側腹外側野などにターゲットをしづびり、組織から mRNA を抽出した。現在、デジタル PCR 法をもちいて絶対定量を行っている段階である。

また、gain-of-function strategy としてレンチウイルスをベースとした ATRAP 高発現ベクターを作製中である。

【考 察】

脳組織における免疫染色がスムーズにいかず、大幅に時間を要した。当初の予定では、免疫染色法により内在性発現が確認された部位において ATRAP、AT1 受容体の発現量をさまざまな認知症モデル動物で比較検討し、その後、認知症モデル動物において局所 ATRAP 発現を増加させることによる認知症抑制効果を検討する予定であった。脳における内在性発現の既報告がある AT1 受容体の免疫染色もうまくいかず、心・腎・血管・脂肪組織などにおいて染色実績のある抗体であっても脳組織においてはうまくワークしない可能性が考えられた。方針を切り替え、レーザーマイクロダイセクション法による mRNA 抽出およびデジタル PCR 法による絶対定量を行っている。また、作製に時間のかかることが予測されるレンチウイルスをベースとした ATRAP 高発現ベクターの作製を同時並行で進めている。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

AT1 受容体情報伝達系の活性化は、酸化ストレスや炎症亢進などにより生活習慣病を悪化させる一方で、臓器の分化・形成や生理的機能維持において重要な役割を果たすため、AT1 受容体情報伝達系の過度の抑制は生体にとって不利益をもたらすと考えられる。実際に、いくつかの大規模臨床試験の結果は、ARB とアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬の併用治療や、ARB あるいは ACE 阻害薬とレニン阻害薬との併用治療の、R-A 系阻害薬単独治療と比較して脳卒中抑制に対する有益性を示さなかった。本研究の対象である ATRAP は、今までの予備的研究から、組織表面に存在する AT1 受容体の internalization を持続的に促進し、生理的な同受容体情報伝達系活性に影響を与えるに病的な過剰活性化のみを選択的に阻害するという、従来の R-A 系阻害薬とは異なる新しい分子機序により脳血管障害を抑制する可能性が示されている⁴⁾。したがって、将来的には他の R-A 系阻害薬との効果的な脳保護治療につながる可能性がある。

【参考・引用文献】

- 1) Inaba S, et al. Hypertension 53:356, 2009
- 2) Hajjar I, et al. Arch Neurol. 69:1632-1638, 2012
- 3) Jing F, et al. J Cereb Blood Flow Metab 32:248, 2012
- 4) Tamura K, et al. Curr Pharm Des 19:3043-8, 2013