

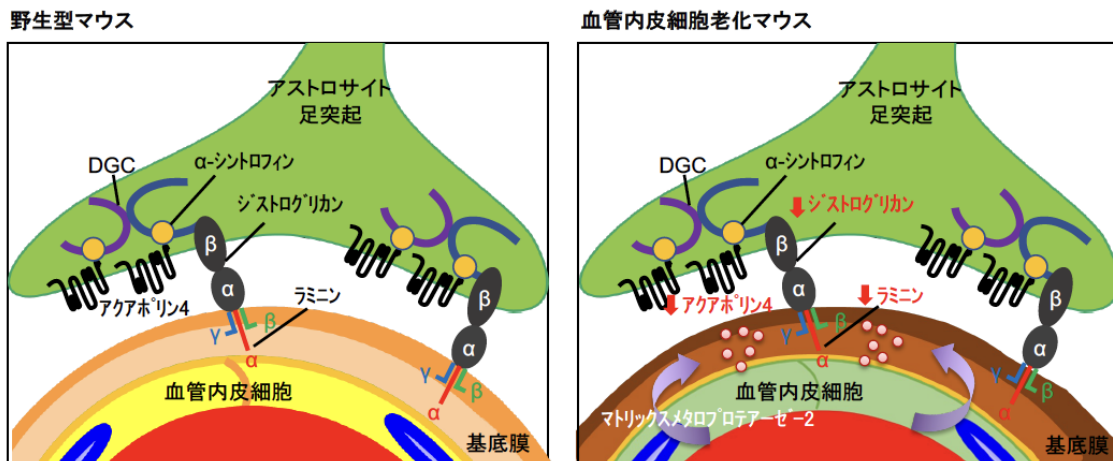


報道関係者 各位

2022年11月14日

**脳内老廃物除去機能が低下する原因を発見**  
～アルツハイマー病の病態解明や新規治療薬開発に繋がる成果～

神戸薬科大学 医療薬学研究室の力武良行教授、佐々木直人准教授、堀部紗世講師、田中亨特任助教、臨床薬学研究室の江本憲昭教授、池田宏二客員教授、総合教育研究センターの河内正二准教授は、神戸大学大学院医学研究科 平田健一教授との共同研究で、血管内皮細胞老化によって水チャネルであるアクアポリン4の脳微小血管周囲への局在が減少することを動物実験で明らかにしました。脳微小血管周囲に局在しているアクアポリン4は、アルツハイマー型認知症の原因物質とされるアミロイドβやタウタンパク質といった脳内老廃物の排泄機構の一つとして注目されているグリアリンパ系に中心的な役割を担うことが明らかになっていることから、本成果がアルツハイマー型認知症の病態形成の解明や新規治療薬の開発に繋がることが期待されます。2022年10月26日に国際科学雑誌「GLIA」への掲載に先立ちオンライン公開されました。



DGC:ジストロフィン-糖タンパク質複合体

<研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学 医療薬学研究室

教授 力武良行

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7578

FAX: 078-441-7578

E-mail: rikitake@kobepharm-u.ac.jp

URL: <https://kpu-medicalpharmaceutics.amebaownd.com>

<報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学 企画・広報課

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7505

FAX: 078-414-8081

E-mail: kikaku@kobepharm-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharm-u.ac.jp>



## 【研究の背景】

中枢神経系では、神経細胞やグリア細胞(アストロサイト<sup>1)</sup>、ミクログリアなど)、微小血管(血管内皮細胞、周皮細胞、基底膜)が神経血管ユニット(Neurovascular unit)と呼ばれる機能的ユニットを構成しています。脳がさまざまな生理機能を発揮するためには、この神経血管ユニットが正常に機能することが必要ですが、神経血管ユニットの機能は加齢に伴って低下することが知られています。近年では、加齢に伴って生じる神経血管ユニットの機能低下は、アルツハイマー型認知症などの発症や進展にも深く関わっていると考えられるようになってきました。そのため、加齢による神経血管ユニットの機能低下機構の解明が求められています。

神経血管ユニットを構成するアストロサイトは微小血管に突起(傍血管足突起)を伸長して血管周囲をほぼ完全に囲んでおり、血管の外側を覆っている基底膜と接する箇所には水チャンネルのアクアポリン4<sup>2)</sup>が局在しています。脳微小血管周囲に局在しているアクアポリン4は、アルツハイマー型認知症の原因物質とされるアミロイド $\beta$ やタウタンパク質といった脳内老廃物の排泄機構の一つとして注目されているグリアリンパ系<sup>3)</sup>に中心的な役割を担うと考えられています。また、アルツハイマー型認知症患者の死後脳では、アクアポリン4の脳微小血管周囲への局在が減少していることが報告されています。アクアポリン4の局在には、裏打ちタンパク質のシントロフィンやジストログリカン、ジストログリカンのリガンドであるラミニンが重要な役割を果たしていることが知られています。

## 【研究の方法】

TERF2は、染色体末端のテロメア構造を保護するシェルテリン複合体の構成タンパク質の一つです。今回私どもは、Tie2プロモーター下にTERF2のドミナントネガティブ変異体(TERF2DN)を過剰発現することによって血管内皮特異的に細胞老化<sup>4)</sup>を生じるマウス(血管内皮細胞老化マウス)を研究に用いました。このマウスの脳組織と対照となる野生型マウスの脳組織を用いて、とりわけ神経細胞と微小血管のそれぞれに突起を伸長して両者の機能を調整しているアストロサイトに着目し、大脳皮質の微小血管周囲に局在するアクアポリン4や、アクアポリン4の局在に関わる分子を対象に、免疫蛍光染色や免疫電子顕微鏡法を行って詳細に観察しました。

## 【研究成果の概要】

血管内皮細胞老化マウスでは、大脳皮質においてアストロサイトのマーカー分子であるS100 $\beta$ のシグナルが増強しており、海馬においてアストロサイトのマーカー分子であるGFAPのシグナルが増強していたことから、反応性アストロサイトと同様にアストロサイトの肥大が生じていることが明らかになりました。

血管内皮細胞老化マウスの大脳皮質深層部では、アクアポリン4の微小血管周囲への局在が減少していました(図1)。さらに、アクアポリン4の局在に関わるジストログリカンとそのリガンドであるラミニンの微小血管周囲での局在も減少していました。その理由として、細胞老化した血管内皮細胞では、ラミニンの分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ-2の発現が増加していたことから、このマトリックスメタロプロテアーゼ-2によって分解されるために、微小血管周囲に局在するラミニンが減少している可能性が考えられました。一方で、微小血管周囲に存在する周皮細胞は増加していました。

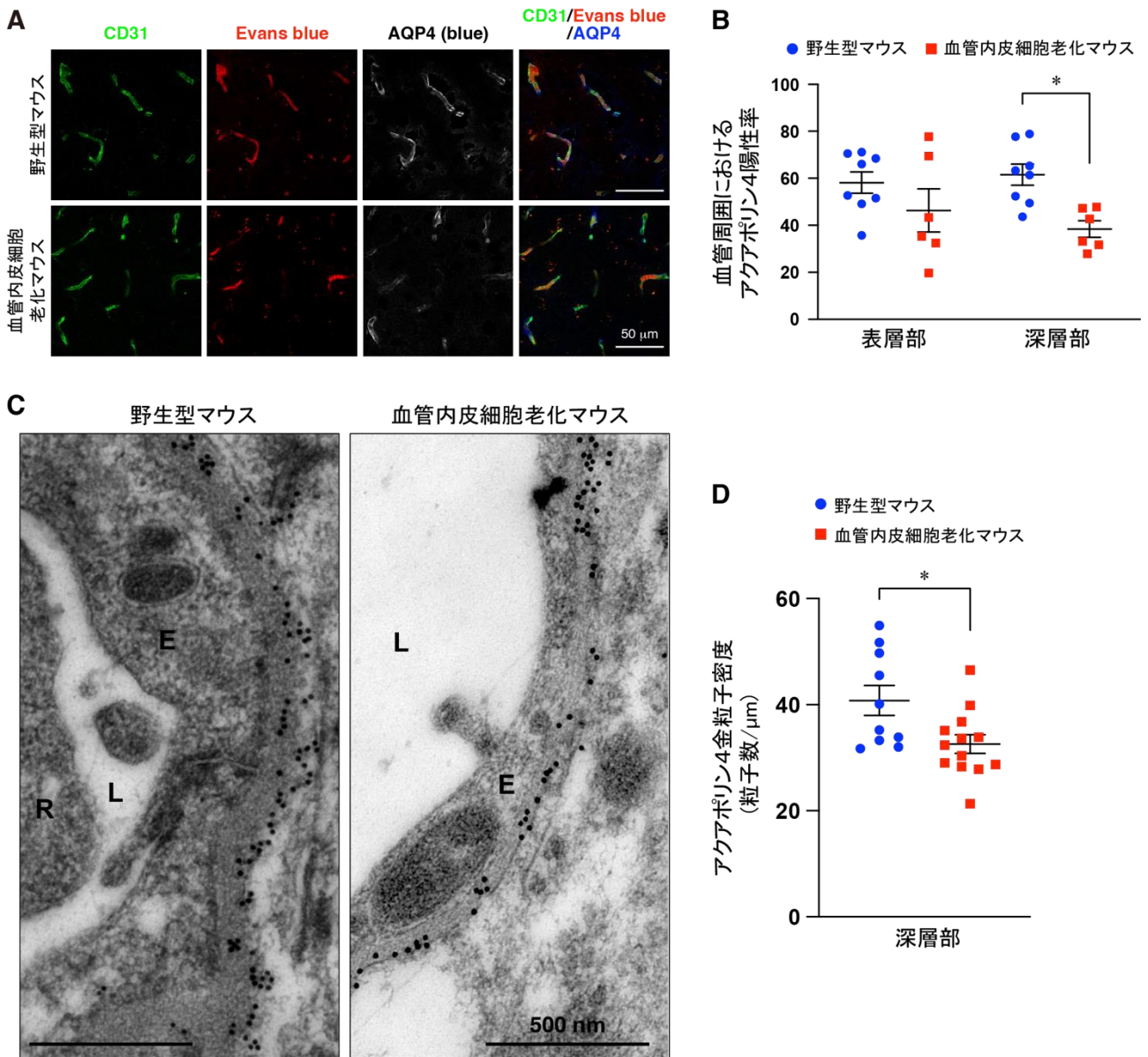


図 1. 血管内皮細胞老化マウスにおけるアクアポリン4(AQP4)の脳微小血管周囲への局在の減少

A, B: 野生型マウスに比べて血管内皮細胞老化マウスでは、大脳皮質深層部微小血管周囲におけるアクアポリン4のシグナル(AQP4、白)が減少した。蛍光免疫染色像(A)と定量結果のグラフ(B)。

C, D: 野生型マウスに比べて血管内皮細胞老化マウスでは、大脳皮質深層部微小血管周囲におけるアクアポリン4のシグナル(黒)が減少した。免疫電子顕微鏡像(C)と定量結果のグラフ(D)。E: 血管内皮細胞、L: 血管内腔、R: 赤血球。\* $p < 0.05$  の場合に統計学的に有意であると判定した。

以上のように、本研究では血管内皮細胞老化によってアクアポリン4の脳微小血管周囲への局在が減少することを動物実験で明らかにしました。脳微小血管周囲に局在しているアクアポリン4は、アルツハイマー型認知症の原因物質とされるアミロイド $\beta$ やタウタンパク質といった脳内老廃物の排泄機構の一つとして注目されているグリアリンパ系に中心的な役割を担うことが明らかになっています。さらに、アルツハイマー型認知症患者の死後脳では、血管内皮細胞老化ならびにアクアポリン4の脳微小血管周囲への局在が減少していることが報告されていることから、アルツハイマー型認知症患者では、血管内皮細胞老化に伴



うアクアポリン4局在の減少によってグリアリンパ系の機能が低下し、アミロイド $\beta$ やタウタンパク質が脳内に蓄積されやすくなっている可能性が考えられます。本成果はアルツハイマー病の病態形成の解明や新規治療薬の開発に繋がることが期待されます。

本研究は、日本学術振興会(JSPS)科学研究費助成事業(課題番号:20K07192)、ひょうご科学技術協会学術研究助成の支援を受けて行われました。

#### 【用語説明】

\*1 **アストロサイト**:中枢神経系に存在するグリア細胞(神経系構成細胞のうち神経細胞以外の細胞)の一つ。脳の構造を維持するとともに、多数の突起を伸長して神経細胞や微小血管とコンタクトし、神経細胞の活動や栄養、血液脳関門の機能を支持するなど、脳内環境の維持に重要な役割を果たしている。

\*2 **アクアポリン**:細胞膜に存在し、水だけを選択的に通過させるチャネルタンパク質。ほ乳類ではアクアポリン0~12までの13種類が存在する。そのうち、アクアポリン4はアストロサイトに発現し、アストロサイト内では微小血管とコンタクトしている傍血管足突起の先端に強く局在している。

\*3 **グリアリンパ系**:脳脊髄液は、脳表から穿通枝動脈の血管周囲腔に流れ込んでおり、ここからアクアポリン4の働きによって脳実質内に移動して組織間隙を通過し、最終的に静脈周囲腔に流入して脳内から排出される。近年、アルツハイマー型認知症の原因物質とされるアミロイド $\beta$ やタウタンパク質といった脳内老廃物の排泄機構の一つとして注目されている。

\*4 **細胞老化**:増殖していた細胞が細胞分裂を停止し、持続的に増殖しない状態となること。細胞老化をきたした細胞からは、SASP 因子と呼ばれるサイトカイン、ケモカイン、増殖因子、プロテアーゼなどが分泌されることが知られている。

#### 【掲載論文】

雑誌名: *GLIA*(2022年10月26日オンライン掲載)

論文名: Gliovascular interface abnormality in mice with endothelial cell senescence

著者名: Kawauchi S, Mizoguchi T, Horibe S, Tanaka T, Sasaki N, Ikeda K, Emoto N, Hirata KI, Rikitake Y.

DOI: 10.1002/glia.24287