

3-1

特集 生活習慣病と認知症 ～負の連鎖を断ち切るために～

動脈硬化
成因

下門顕太郎

東京医科歯科大学大学院 歯学総合研究科 血流制御内科学部門 教授, 東京医科歯科大学医学部附属病院 老年病内科 教授

糖尿病や高血圧などの血管危険因子 (vascular risk factor) は動脈硬化を促進し, 心血管疾患や血管性認知症 (vascular dementia; VaD) をきたすが, アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) の危険因子でもある。最近では血管危険因子が脳実質内の血管の Neurovascular Unit (NVU) の機能を障害することで認知症を発生させると考えられるようになった。危険因子が NVU の内皮を傷害すると, 血液脳関門の破綻, 局所の低灌流が起き, アミロイド β 蛋白 (amyloid β protein; A β) が蓄積し認知症につながる。他方, ヒトを対象とした血管危険因子と認知症に関する介入研究では, 動脈硬化性疾患は予防されても認知症に関しては予想されたような結果が得られていない。この原因のひとつとして, 危険因子の影響が年齢によって異なることが推測される。中年期の高血圧や脂質異常症は高齢期の認知症のリスクを高めるが, 高齢期ではそれほどのリスクとならない。

動脈硬化の危険因子がどのようなメカニズムで認知機能を低下させるか

動脈硬化の発生は, 糖尿病, 高血圧, 脂質異常症などの動脈硬化促進因子, 魚油や果実の摂取, 運動などの抗動脈硬化因子および遺伝的な動脈硬化に対する感受性によって規定される。動脈硬化は基本的には全身疾患であるが, 脳, 心, 腎臓, 四肢の虚血性病変が同時に起きるわけではなく, 初期には特定の部位のみに生じることもある。動脈硬化の初期病変は血管内皮の機能異常と考えられている。変性脂質, 機械的刺激, 起炎物質などにより刺激された, あるいは損傷を受けた内皮細胞は, バリア機能の低下による透過性亢進, 内皮細胞表面の向凝固と線溶・抗凝固の動的平衡の破綻, 白血球に対する接着分子の発現, 種々のサイトカインやエンドセリン (endothelin; ET) などの血管作動性物質の産生, さらに内皮型一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase ;

eNOS), プロスタサイクリン (prostacyclin; PGI₂) などの血管の正常な機能に必要な物質の産生低下などをきたす。内皮の傷害は血管局所の炎症反応を惹起し, 血管壁内への脂質の沈着, 平滑筋の反応性増殖, 血栓形成などをきたし, いわゆる粥状硬化病巣を形成する。

脳梗塞後には認知症のリスクが2倍になり, とくに脳梗塞を再発した場合には30%近くが血管性認知症をきたす。脳梗塞の原因となる動脈硬化は脳梗塞後の認知症の発症に密接に関係している。臨床的にもこの関係を支持する結果が得られている。頸動脈は体表から比較的近く, 超音波で血管の厚さ (intima-media thickness; IMT) を測定することができるが, IMT の増加は認知機能の低下と相関しており, この低下は年齢や教育で補正した後も有意であった。また虚血性心疾患や末梢動脈疾患の存在は, 認知機能低下とくに VaD と関連している¹⁾。

しかし, 動脈硬化を促進する血管危険因子は VaD のみならず AD のリスクも増加させるので, 脳外の血管の粥状動脈硬化で, 血管危険因子の役割を説明することは

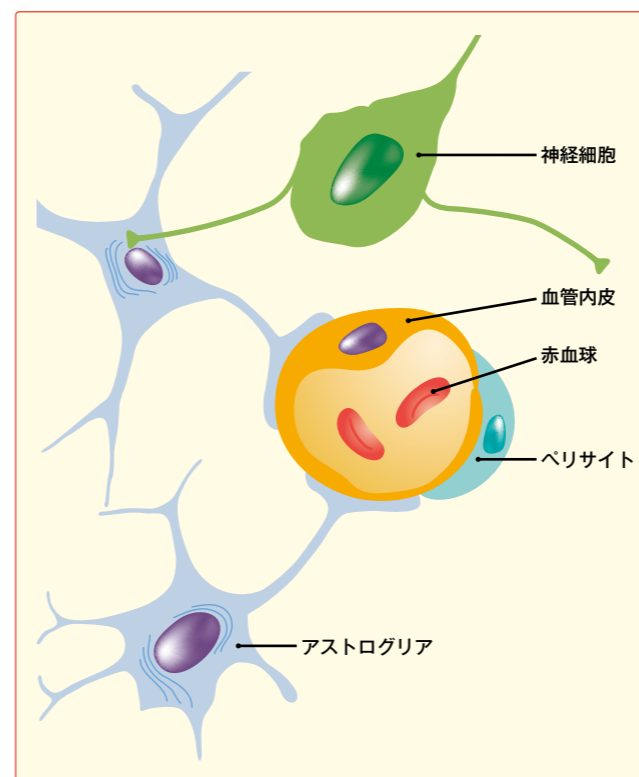


図1 Neurovascular Unit

アストログリア, 神経細胞, ペリサイト, 内皮細胞は互いに連携して, 神経組織が必要とする酸素や栄養を運ぶための血流を確保している。内皮細胞間には脳血流関門が形成され, 物質透過は厳密に制御されている。

きない。今日では, 血管危険因子の標的は, 粥状動脈硬化を起こすよりも少し先の脳実質内の neurovascular unit (NVU) と考えられている。NVU は血管内皮, ペリサイトまたは血管平滑筋, 血管近傍のグリア細胞および神経細胞からなり, 互い密接に関連し血流制御や傷害の修復に重要な役割を果たしている^{2, 3)} (図1)。

Zlokovic の総説²⁾ に沿って, 認知症の発症における脳実質内の血管内皮や NVU の役割を説明すると以下ようになる。神経細胞の代謝に応じて必要十分量の血液が供給されるように, 脳の血流は繊細に制御されている。神経, シュアストレス, 血管作動性物質がその調節にかかわっている。他方, 脳内の血管内皮は adherens junction と tight junction からなる血液脳関門 (blood-brain barrier; BBB) を形成しており, 物質透過は厳密に制御されている。BBB の維持にはペリサイトおよびアストログリアもかかわっている。血管危険因子が脳実質内の

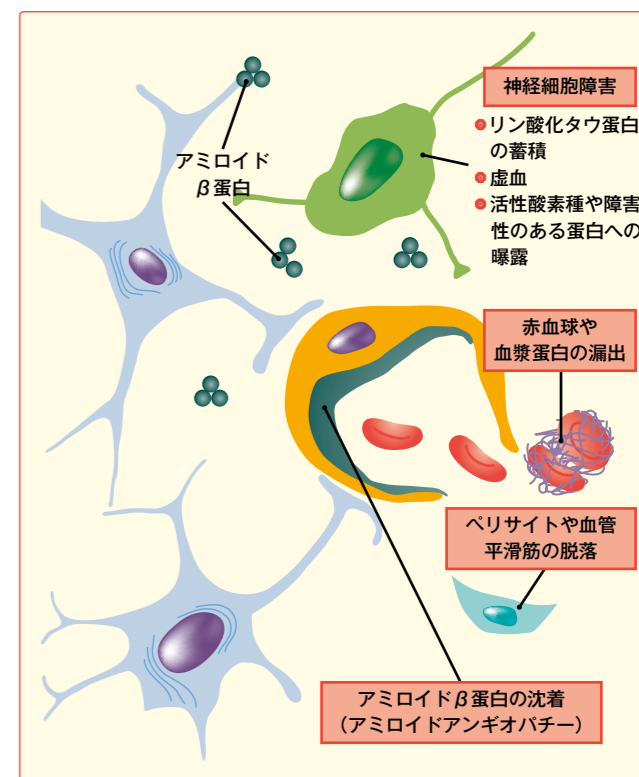


図2 Neurovascular Unitの破綻

内皮細胞障害により血液脳関門の透過性亢進, アミロイド β 蛋白の局所への蓄積, ペリサイトや血管平滑筋の脱落およびそれに伴う血管透過性のさらなる更新が起きる。漏出した赤血球は活性酸素種の産生を増加させ, またフィブリンやプラスミンなどの蛋白は神経細胞を障害する。局所の血液供給が低下し虚血状態になると, 活性酸素種の産生, HIF-1 α を介したアミロイド前駆体蛋白の産生増加, タウ蛋白のリン酸化などが起き, 神経細胞死につながる。

血管内皮を傷害することで BBB が破綻すると, 血液成分が周囲に漏れ出す。赤血球由来の鉄 (Fe) はラジカルを発生させることを介して, またフィブリンやプラスミンなどの凝固線溶系の蛋白は直接的に, 神経細胞を障害する。アルブミンなどが漏出することで局所の浮腫が生じ, この部位の脳血流が低下し (hypoperfusion, oligemia), 虚血を生じる。虚血は転写因子 HIF-1 α を介して β , γ -セクレターゼの産生を増加させることにより, アミロイド前駆体蛋白 (amyloid precursor protein; APP) から A β への形成を促進する。血管内皮上の低密度リポ蛋白質受容体関連蛋白質 1 (LRP1) は脳内の A β と結合し, 血液中への排泄を司っているが, AD の発症前から LRP1 は減少する。虚血はまた, タウ蛋白質のリン酸化を促進させる。これらの神経細胞障害物質の蓄積と, 虚血による神経細胞の代謝の低下により, 神経細胞はアポトーシスに陥る (図2)。また, 血管壁の A β の蓄積によりアミロイド