

2019年9月

<海外文献紹介>

## **Amyloid $\beta$ oligomers constrict human capillaries in Alzheimer's disease via signaling to pericytes.**

「アミロイド  $\beta$  オリゴマーは周皮細胞へのシグナルを介してアルツハイマー病患者の毛細血管を収縮させる」

**Ross Nortley, et al.**

**Science. 365: eaav9518 (2019)**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31221773>

アルツハイマー病の原因のひとつとして、アミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) が挙げられています。 $A\beta$  が神経細胞の機能障害やシナプスの減少を引き起こすことで、認知機能が低下すると考えられています。一方、認知機能を維持するためには、脳組織に酸素や栄養素を供給する血流の存在も無視することはできません。近年、脳の毛細血管周囲に位置する周皮細胞（ペリサイト）が収縮・弛緩することにより、毛細血管径を調節し、脳血流の調節に寄与することが複数の研究室から報告されています。今月は、 $A\beta$  が大脳皮質の毛細血管を収縮させる機序（周皮細胞へのシグナル）を明らかにした論文を紹介させていただきます。

同論文で重要な点としましては、ヒト新鮮脳スライス標本（脳外科手術時に摘出した組織）を用いたことです。 $A\beta_{1-42}$  を投与すると、周皮細胞が位置する部分で毛細血管が収縮することを明らかにしました。この結果は、先行研究や同論文内で報告されているラットやマウスの脳毛細血管の反応と同様のものでした。続いて、上述の  $A\beta_{1-42}$  の作用機序をラット・マウスの脳で検討しました。その結果、 $A\beta_{1-42}$  投与による毛細血管の収縮反応は、superoxide dismutase 1（SOD1）投与で消失すること、nicotinamide adenine dinucleotide phosphate（NADPH）oxidase や NADPH oxidase 4（NOX4）、エンドセリン A 受容体を薬理的に遮断することでも消失することが示されました。さらに、過酸化水素やエンドセリン自体を投与しても、脳の毛細血管が収縮することが示されました。なお、過酸化水素による反応はエンドセリン A 受容体ブロッカーで減弱するのに対し、エンドセリンの反応は SOD1 で変化しないことから、Reactive oxygen species（ROS）がエンドセリンを遊離（または作用を増強）させることが示唆されました。著者らは、周皮細胞がエンドセリンによって活性化することや  $A\beta_{1-42}$  投与によって生じる ROS は、周皮細胞で特に強く認められることなども示しました。

これらの結果より、 $A\beta$  は周皮細胞内で NOX4 を活性化して ROS を発生させ、エンドセリンを遊離（または作用を増強）させることにより、周皮細胞を収縮させ、毛細

血管を収縮させると著者らは結論づけました。脳血流調節のしくみの破綻がアルツハイマー病の成因に、どのように、そしてどの程度関与するのか、今後の展開に注目していきたいと思います。

(文責：渡辺信博)