

2021年1月

<海外文献紹介>

Loss of cholinergic innervation differentially affects eNOS-mediated blood flow, drainage of A β and cerebral amyloid angiopathy in the cortex and hippocampus of adult mice.

「コリン作動性神経の消失は eNOS を介した血流、A β 排泄および脳アミロイド血管症に対して大脳皮質と海馬で異なる影響を及ぼす」

Shereen Nizari, et al.

***Acta Neuropathol Commun.* 9: 12 (2021).**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33413694/>

認知症患者の脳では、コリン作動性神経が脱落することに加え、脳血管周囲へのアミロイド β (A β) 蓄積 (アミロイド血管症) が高率に認められることが報告されています。脳内で産生された A β は、分解酵素やグリア細胞などにより分解・除去されるのに加え、血管 (動脈) を構成する平滑筋細胞の間を縫って排泄される (IPAD; intramural periarterial drainage) ことも報告されています。今月は、コリン作動性神経の脱落が脳血流と IPAD 機能に及ぼす影響について調べた論文を紹介させていただきます。

本論文では、コリン作動性神経を脱落させるために、同神経に選択的な神経毒をマウスの脳室内に投与しました。また、アセチルコリンにより血流が増加する際に、主に内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の活性化させて血管を拡張させることから、薬理的に eNOS を活性化し、脳血流や IPAD 機能への影響を検証しました。

その結果、コリン作動性神経が脱落したマウスでは、安静時の大脳皮質血流に影響は生じないものの、eNOS 活性化時の血流増加が減弱しました。それらのマウスでは、大脳皮質における eNOS の発現も低下していました。IPAD 機能については、蛍光標識した A β 40 を脳組織中に注入し、血管周囲への局在を調べることで評価しました。その結果、コリン作動性神経が無傷のマウスでは eNOS の活性化によって大脳皮質の血管周囲の A β が減少しましたが、コリン作動性神経が脱落したマウスでは eNOS 活

性化の作用が低下していました。つまり、コリン作動性神経が脱落すると、大脳皮質での eNOS の発現が低下し脳血管拡張反応が弱まるために、A β の排泄 (IPAD 機能) が低下したこと示唆します。

海馬での変化は上述の大脳皮質と比べてやや異なり、コリン作動性神経の脱落により eNOS の発現が増加し、eNOS 活性化時の血流増加が維持されました。IPAD 機能については、eNOS 活性化時の方がむしろ血管への A β の局在が高まりました。一見矛盾するようにも思えますが、著者らは脳血流の増加 (血管の拡張) が IPAD 機能を促進する点で一致すると主張しています。

脳血管は脳組織を栄養するために血管径を調節して血流を制御していますが、血管径が変化することが脳外への排泄機能を促し、ひいては血管自身の機能維持にも役立つことに、生体の奥深さを感じた次第です。

(文責：渡辺信博)