

家族性血管性認知症 CADASIL 発症における脳虚血の関与

吉崎嘉一、脇田英明、高橋慶吉
血管性認知症研究部

CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)は、現在までに報告された唯一の家族性血管性認知症であり、原因遺伝子として *Notch3* が同定されている。また、CADASIL 患者では *Notch3* の細胞外ドメインに変異を持つことが知られており、本研究ではこれまでに、変異型 *Notch3* 発現マウスを作製・解析を進めてきた。その結果、変異型 *Notch3* 発現マウスは高齢期 (24 ヶ月齢) において、CADASIL 患者に認められるような脳細小動脈における中膜層の肥厚と血管平滑筋細胞の脱落が確認された。しかしながら、CADASIL の発症年齢は平均 45 歳であり、血管病変の形成はさらに早期に起こると考えられることから、CADASIL 患者における血管病変の形成には *Notch3* の変異に加えて、別の要因の関与が予想された。

そこで我々は、CADASIL 患者において高頻度に再発性の脳卒中を認めることに着目し、長期的・持続的に起こる慢性的な脳虚血がこの血管病変の形成に関与する可能性について検討した。そのために本研究では、ラットに対する慢性脳虚血システムを参考にして、マウスに対する新たな慢性脳虚血システムを開発した。この慢性脳虚血システムを導入した野生型マウスでは、脳血流の低下とそれに伴う皮質下白質病変の形成 (脱髄、軸索損傷) および認知機能の低下を示すことが確認された。さらに、この慢性脳虚血システムを変異型 *Notch3* 発現マウス (6 ヶ月齢) に応用することで、顕著な血管平滑筋細胞の脱落が観察された。このことより、CADASIL 患者における再発性の虚血性発作は、脳細小動脈中膜筋層の変性・消失などの血管病変形成に深く関与することが示唆され、その発症もしくは重篤化に影響を及ぼすと考えられた。今後は、このモデル動物を用いて、CADASIL 患者における血管平滑筋脱落の機序解明を行うと同時に血管病変を対象とした治療法の確立を目指す予定である。

Onset of CADASIL

