

〈3〉 認知機能障害におけるグリア細胞女性ステロイドホルモン受容体および関連シグナルの病態生理的役割の解明

Research on the pathophysiological roles of glial estrogen receptors and the related signals in cognitive impairment

京都大学大学院薬学研究科生体機能解析学分野 白川 久志

アルツハイマー病や脳血管性認知症といった認知症はもとより、他の中枢性神経変性疾患や精神疾患においても認知機能障害の出現は医療上大きな問題となっている。心機能低下や動脈硬化を遠因とする脳血流量の緩徐な低下は、特に高齢女性における認知機能障害発症要因の一つとして認識されつつあるため、慢性的な脳低血流状態により生じる病態メカニズムの解明は、認知機能障害の治療戦略に新たな選択肢をもたらすことが期待された。そこで本研究では、両側総頸動脈に微小コイルを装着した慢性脳低血流モデルを作製して解析した結果、脳内炎症と想定されるミクログリアやアストロサイト等の脳内グリア細胞の異常活性化が観察され、それに付随して白質病変も認められた。さらに Y 迷路試験および新奇物体探索試験により記憶試験を行ったところ、認知機能の有意な低下が観察された。次にその病態機序について様々な検討を行ったところ、申請者らがこれまでにグリア細胞における特定のサイトカイン産生媒介作用等を報告してきた Ca^{2+} 透過型カチオンチャネルである TRPM2 の遺伝子欠損により、組織学的な病変が減弱し、両試験における認知機能障害が有意に改善することを見出した。次に、慢性脳低血流が増悪因子となりグリア細胞の異常活性化が関与する中枢性神経変性疾患として、女性罹患率が高いことが知られている多発性硬化症に着目し、その病態モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)モデルを用いて検討したところ、発症に伴う神経麻痺などの臨床スコアの上昇が TRPM2 欠損マウスでは顕著に改善されていた。さらに TRPM2 阻害作用を有する薬物を発症後に投与しても、有意な臨床スコアの改善が認められた。以上の成果より、高齢女性において多く観察される慢性脳低血流状態により惹起される認知機能障害の惹起にはグリア細胞 TRPM2 が重要であることが示され、TRPM2 阻害が同疾患の治療戦略になり得ることが明らかとなった。