
研究揭示血- 脑脊液屏障泄露导致大脑衰老的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32168.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究揭示血-脑脊液屏障泄露导致大脑衰老的分子机制。

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心沈义栋研究组联合上海交通大学医学院附属新华医院鄢秀敏团队发现，在衰老过程中，脑室脉络丛中的巨噬细胞分泌大量蛋白酶Cathepsin S (CTSS)，降解脉络丛上皮细胞间的连接蛋白Claudin1 (CLDN1)，从而破坏血-脑脊液屏障，引发大脑功能减退。这阐明了衰老破坏血-脑脊液屏障的分子机制，并为保护血-脑脊液屏障、延缓大脑衰老提供了潜在药物靶点。

大脑作为人体的“司令部”，享有一套高度精密的保护机制，其中脑脊液扮演重要角色。脑脊液将大脑和脊髓包裹其中，为中枢神经系统提供支持和保护，是中枢神经微环境的重要组成部分。而脑室中的脉络丛则是脑脊液的“生产工厂”，通过一层特殊的上皮细胞即脉络丛上皮细胞将血液过滤并转化为脑脊液。脉络丛上皮细胞是一道“滤膜”，构建了一道坚固的防御屏障即血-脑脊液屏障。通过紧密的细胞连接，脉络丛上皮细胞隔绝了血液中的有害物质和炎症因子，以保护大脑免受外界侵害。但是，随着年龄的增长，这道屏障的“防御工事”逐渐脆弱并出现“漏洞”。血-脑脊液屏障破损被认为与神经退行性疾病的发生发展相关。目前，学界对于这道屏障如何丧失完整性及其背后的分子机制知之甚少。

该

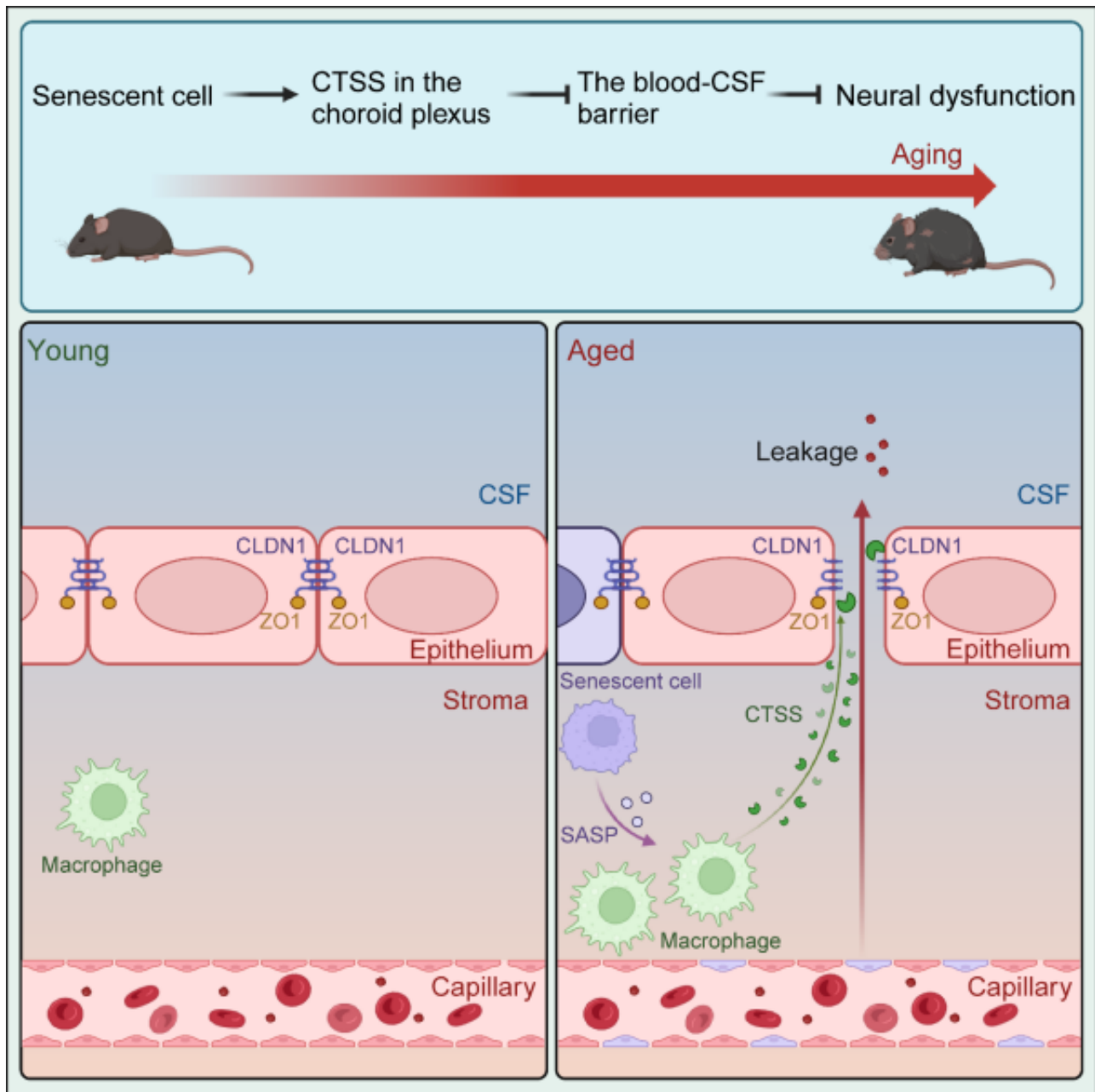
研究
定量分析
不同年龄小鼠脉络
丛上皮细胞间的紧密连接蛋白发现，
随着衰老，仅CLDN1水平显著下降。更重要的是，CLDN1
减少与血液成分渗入大脑及炎
症反应增强呈正相关，提示CLDN1缺失或是血-
脑脊液屏障破坏的关键因素。无论是RNA
水平还是总蛋白水平，CLDN1
在年轻和年老小鼠脉络丛中的表达
无显著变化，表明CLDN1
减少并非源自基因表达下调，而可能是受到某种细胞外因子的直接降解。

进一步，研究显示，蛋白酶CTSS
在老年小鼠脉络丛巨噬细胞
中的表达升高并大量富集于脉络丛腔内。
传统上，CTSS被认为
是胞内溶酶体中的蛋白酶。但是，该研究
发现，CTSS
可被大量分泌至胞外，直接作用于脉络丛上皮
细胞胞间连接处的CLDN1
，导致其水平下降。研究对老龄小鼠
喂食或脑室注射CTSS抑制剂发现，脉络丛上皮细胞间的CLDN1
水平得以恢复至年轻小鼠的水平，大脑炎症减轻，学习记忆能力提高，抑郁行为减弱。同时，研
究通过腺相关病毒在老龄小鼠脉络丛上皮细胞中过表达抗CTSS降解的CLDN1
，取得了类似效果，表现为血-
脑脊液屏障和神经功能改善。而在年
轻小鼠脉络丛上皮细胞中敲除CLDN1
则加剧屏障受损，表明CTSS-CLDN1这对酶与底物在屏障衰老中的核心作用。

单细胞数据分
析发现，脉络丛中衰老细胞
的积累可能通过激活巨噬细胞释放CTSS
，推动屏障破坏。研究通过检测CCR2
敲除小鼠脉络丛，以及清除老年小鼠脉络丛中的衰老细胞或在年轻小鼠中诱导衰老细胞，确认衰
老细胞是破坏血-脑脊液屏障的“幕后黑手”之一。

近日，相关研究成果以Macrophage-derived CTSS drives the age-dependent disruption of the blood-CSF barrier为题，发表在《神经元》（Neuron）上。研究工作得到国家自然科学基金的支持。

[论文链接](#)



衰老过程中脉络丛中巨噬细胞分泌的CTSS破坏血-脑脊液屏障影响大脑功能示意图

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发