

脳梗塞後に生じる線維化応答の是非に関する検討

吾郷哲朗

九州大学病院 脳高血圧脳血管内科

【研究の背景】

血栓溶解・除去による脳梗塞超急性期治療は劇的な進歩を遂げている。一方、神経機能回復につながる治療はリハビリテーション治療に依存し薬物治療は現時点では存在しない。神経幹細胞、間葉系(幹)細胞を用いた再生医療の可能性に期待がもたれているが、治療の難しさとともに、効果発揮の機序については不明な点も多い。また、脳梗塞後の内因性組織修復がどのように生じているかについても未だ不明な点が多くその解明は大きな課題となっている。我々は、脳梗塞後の組織修復機構について、ペリサイト機能さらにペリサイト由来細胞による線維化応答に注目して検討を行い、神経機能回復につながる新たな治療標的の探索を行なっている。

【目的】

脳梗塞後に生じる梗塞内部線維化応答の機序と意義を明らかにする。

【方法】

中大脳動脈閉塞によるマウス脳梗塞モデルを用いて、脳梗塞後に生じる梗塞内部および周囲の組織学的变化を免疫染色で評価するとともに、脳ホモジネートを用いてタンパク質の発現変化を real-time PCR や Immunoblot で評価する。また、組織修復に関与する分子・細胞機序については、培養細胞を用いて *in vitro* での解析を行なう。

【結果】

脳梗塞後 3-5 日にかけて、脳梗塞境界領域の微小血管ペリサイトにおいて PDGFR β の発現が徐々に上昇し、血液脳関門の破綻修復に寄与しているものと考えられた。脳梗塞 5 日以降、PDGFR β 陽性細胞は血管壁のみならず梗塞内部において増殖し梗塞巣を占拠した。これに伴いフィブロネクチンやコラーゲン type1 などの細胞外マトリックス(ECM)が梗塞内部に高度に集積した。これらの ECM 産生においてペリサイト PDGF-B-PDGFR β シグナルが重要であることを、培養細胞を用いて証明した¹⁾。PDGFR β ヘテロドимерアウトマウスでは、脳梗塞内部の ECM 産生が有意に抑制され脳梗塞サイズは拡大した¹⁾。ペリサイト PDGFR β を介した梗塞内部における線維性応答は脳梗塞修復過程において有益であると考えられた¹⁾。

次にペリサイト PDGFR β の発現上昇に寄与する分子機構について検討した。培養細胞を用いた種々の検討の結果、bFGF が候補分子であることが判明した。bFGF は梗塞後1日より梗塞周囲領域の神経細胞・内皮細胞およびペリサイト自身に発現しており、その受容体である FGFR1 を発現したペリサイトに作用し PDGFR β の発現増加に寄与していることを明らかにした²⁾。

さらに、中大脳動脈永久閉塞と一過性閉塞による再灌流後の組織修復を比較することで、再灌流が脳梗塞形成後の組織修復にどのような影響を及ぼすか検討した。中大脳動脈の 60 分以上の一過性閉塞により永久閉塞とほぼ同等サイズの脳梗塞が形成されることを TTC 染色、MAP2 染色で確認した。しかしながら、再灌流を早期に行なうことにより、脳梗塞内部の線維性変化と梗塞周囲アストロцитアーチスがより迅速かつ高度に生じ、脳梗塞7日以降の梗塞サイズが有意に縮小することを確認した³⁾。

【考 察】

脳梗塞の修復過程において、ペリサイト機能、とくに PDGFR β を介した組織修復応答は極めて重要であると考えられた。また、同等の脳梗塞サイズであっても、血流再開によるペリサイト・アストロサイト機能の維持・活性化が修復過程の促進には重要であると考えられた。組織修復の観点からも、現在行なわれている超急性期再灌流治療を積極的かつできるだけ早期に行なうべきであると考えられた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

梗塞内部の線維化応答や梗塞周囲のアストログリオーシスは互いに協調して機能回復につながる組織修復を促している可能性が高いと考えられる。今後リハビリテーション治療と組織修復の関連を明らかにする必要がある。また、早期再灌流が組織修復にとっても重要であること、組織修復を促す薬物治療が新たな脳梗塞治療の標的となる可能性があること、などを明らかにできたと考えている。

【参考・引用文献】

- 1) Makihara N, Arimura K, Ago T, et al. Involvement of platelet-derived growth factor receptor beta in fibrosis through extracellular matrix protein production after ischemic stroke. *Exp Neurol* 264: 127-134, 2015
- 2) Nakamura K, Ago T, et al. Possible involvement of basic FGF in the upregulation of PDGFR β in pericytes after ischemic stroke. *Brain Res* 1630: 98-108, 2016
- 3) Tachibana M, Ago T, et al. Early reperfusion elicits effective tissue repair through astrogliosis and fibrotic formation leading to reduced infarct volume after brain ischemia. in submission