

脳梗塞におけるアストロサイトに注目した脳血管・脳組織保護・再生療法の新規開発

出口健太郎

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学

【研究の背景】

近年、成人脳においても、種々の障害の後に神経細胞の再生が生じることが分かりつつある。このことは脳梗塞をはじめとする神経疾患の新規治療に途を開くものとして注目を集めている。しかし、中枢神経組織では、障害後に神経組織再生を阻害する様々な因子が発現しており、脳梗塞後には脳組織は脱落し、多くの患者が高度の機能障害を残存しているのが現状である。したがって、これらの疾病的再生治療のためには、何らかの scaffold(足場)を急性壞死巣に留置することが必要となる。我々はこの点に着目し、bFGF と EGF といった栄養因子を付加した多孔質新規生体材料が、神経細胞が障害された領域に生着するための scaffold となり得るかどうかを検討し、グリア細胞を主体とした脳組織が新生することを確認し報告した。しかし、新生した組織は量的に限られており、また、神経細胞はその組織内に見つけることはできなかった。脳組織再構築のためには、神経細胞、グリア細胞、血管を構成する細胞など、多種の細胞の移動、増殖、分化といった多段階に必要な各種栄養因子の適切な時期での提供が必要と考えられた。また、組織再生のためには、新生する組織が周囲の正常組織とシナプス形成を介して構造的に結合する一連の流れを、脳組織の発生と同様に急性期から慢性期にかけて連続して進める検討が必要であると考えられた。

【目的】

そこで、我々は臨床で実際に行われている急性期治療におけるシナプス形成への関与に注目した。以前にラット脳梗塞モデルを用いて、シナプス形成に関わる軸索伸長関連因子のコンドロイチン硫酸プロテオグリカンの一種であるニューロカンが脳梗塞発症 4 日後をピークに発現を増加していることを明らかにしている。そこで、フリーラジカルスカベンジャーのエダラボンは、現在臨床で使用されている唯一の脳保護薬であるが、軸索伸長関連因子にどのように関与しているのか、血栓溶解療法で使用されている tPA とともにエダラボンを投与したラット脳梗塞モデルを用いて検討した。その結果、tPA は脳梗塞直後に各種の軸索伸長促進因子だけでなく、阻害因子の発現も減少させ、エダラボンは逆に両者を増加させることを見出した。このことは、軸索伸長を促進する因子ならびに阻害する因子いずれもが脳保護作用に関与していることを示唆する¹⁾。一方で、慢性期脳梗塞モデルや脊髄損傷モデルでは、軸索伸長阻害因子の発現抑制により、中枢神経組織障害後の神経再生を促進することも示されている。つまり、障害が起こった後、神経組織保護に重点が置かれる急性期と、神経再生に重点が置かれる慢性期で、軸索伸長関連因子の発現を別々にコントロールすることで、中枢神経組織の修復を効果的に行える可能性があると考えられる。

【方法】

本研究では、近年、臨床の現場で実際に使用されている降圧薬のテルミサルタンに、主に脳梗塞慢性期に中枢神経組織修復の可能性があるのかを高血圧ラットならびに高血圧ラット脳梗塞モデルを用いて検討した。高血圧ラットならびに高血圧ラット脳梗塞モデルにテルミサルタンを 6 か月、12 か月、18 か月という長期に投与し、脳組織を観察した。

【結果】

本研究では、高血圧ラット脳ならびに同ラットの梗塞後脳で、テルミサルタンの長期投与により、6 か月後、12 か月後だけでなく、18 か月後においても脂質代謝異常、インスリン抵抗性、各種炎症などを抑制し、脳組織に保護的に作用する PPAR γ 陽性細胞が増加し、血圧上昇、酸化ストレス、各種炎症を促進し、脳組織に障害を与える AT1R 陽性細胞が減少していた。

【考 察】

本研究からは、テルミサルタンの長期投与が、血圧降下作用だけでなく、脂質代謝異常、インスリン抵抗性、各種炎症、酸化ストレスを長期間抑制することで、慢性期の梗塞後脳の中枢神経組織修復に関与している可能性が示された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は臨床の現場で実際に使用されているテルミサルタンを用いた検討である。脳梗塞急性期治療でも、エダラボンをtPAとともに使用することで、閉塞した血管の再開通をより促進する効果が得られることが臨床研究からも明らかになりつつあるが、我々は、これまでの治療が血行再建だけではなく、損傷した組織修復にも関連があることを示してきた¹⁾。今回の検討では、降圧薬も同様に、組織保護・修復効果があることを示し、臨床の現場での治療の効果には多面的な作用による可能性があることを提示しているものと考える。

【参考・引用文献】

- 1) Deguchi K, Miyazaki K, Tian F, Liu N, Liu W, Kawai H, Omote Y, Kono S, Yunoki T, Deguchi S, Abe K. Modifying neurorepair and neuroregenerative factors with tPA and edaravone after transient middle cerebral artery occlusion in rat brain. Brain Res. 2012;1436:168-177