

ペリサイトを基点とした新たな脳梗塞急性期炎症調節機構の理解と創薬展開

安藤康史

国立循環器病研究センター研究所 心臓再生制御部

【研究の背景】

脳梗塞は主要な死因を占めるとともに要介護リスクが極めて高く、その制圧が強く望まれる。しかし、脳梗塞は脳血管性疾患であるものの、毛細血管を被覆するペリサイトの役割は不明な点が多い。一方で、最近の我々の予備的な検討から脳梗塞急性期炎症と組織傷害の増悪にペリサイトが重要な役割を担う可能性が示唆されつつある。

【目的】

ペリサイトに着目した炎症・組織傷害機構に対する分子メカニズムを解明することで、全く新しいペリサイトを標的とした新規脳梗塞治療薬の開発を加速させることを目指した。

【方法】

脳梗塞モデルマウスを用いた組織学的解析により、脳虚血に伴う急性期炎症制御機構を重点的に進めた。具体的には、野生型または遺伝子改変マウスモデルに、ヒトの脳梗塞を模倣する塞栓糸による一過性中大脳動脈閉塞術 (tMCAO) を施し、一過性脳虚血後 24 時間までにおける梗塞巣領域の測定、行動解析、神経症状スコアリング解析、脳組織染色、遺伝子発現変動などの解析を実施した。

【結果】

遺伝子改変マウスモデルなどを用いた解析から、ペリサイトにおける炎症経路の活性化が、組織傷害性サイトカインやケモカインの誘導に重要であることを見出した。さらに、ペリサイトの炎症調節が虚血後の急性期における神経保護において重要であることが示唆された。次に、見出した薬剤の標的となるペリサイト選択的遺伝子のコンディショナルノックアウト (cKO) マウスを用いて解析を実施した結果、標的遺伝子の cKO マウスでは薬剤による脳梗塞急性期炎症および神経傷害抑制作用が阻害されることがわかった。

【考察】

ペリサイト選択的に発現する遺伝子に対する改変マウスを用いた解析により見出した薬剤の特異性を検証し、ペリサイトが新たな脳梗塞急性期の治療標的となり得ることを実証した。ペリサイト選択的に発現する遺伝子を標的とすることにより、脳組織全体の炎症状態を調節可能であることを示唆する。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

脳梗塞急性期に脳組織傷害を抑制することは臨床的に重要な課題である。本研究成果として、脳梗塞急性期におけるペリサイトの重要性を示すとともに、具体的な薬剤標的を提唱できたことは臨床への貢献が高いものと考えられる。