

## マクロファージが制御する脳梗塞後の血管・組織修復機構の解明と機能回復治療の探索

中村晋之

九州大学病院

### 【研究の背景】

脳梗塞後の機能回復を規定する組織修復メカニズムは未だ十分に解明されていないが、近年では、炎症細胞であるマクロファージが単に病態を悪化させるのではなく、デブリスのクリアランスを経て修復環境を整えるのに必須であることが示されつつある。申請者らはこれまでに、梗塞巣に動員されるペリサイトが、脳血流の回復、線維性修復、ミエリンデブリスの除去促進を通じて神経機能を改善することを報告してきた。本研究では、これら細胞間の相互作用に着目し、脳梗塞後の血管・組織修復におけるマクロファージの役割を明らかにする。

### 【目的】

本研究課題では、浸潤するマクロファージがペリサイトの動員と血管新生を促進する相互作用の可能性に着目し、マクロファージを介した脳梗塞後の組織・血管修復の機序を明らかにするとともに、修復促進治療の新たな標的となり得るかを検証する。

### 【方法】

マウス脳梗塞モデル(pMCAO)を用い、梗塞直後よりマクロファージ除去剤クロドロネート(CLD)を投与し、浸潤マクロファージを選択的に抑制した。経時的に脳組織を採取し、免疫染色およびフローサイトメトリーにより、内皮前駆細胞(CD34<sup>+</sup>/CXCR4<sup>+</sup>)、内皮細胞(CD31<sup>+</sup>)、ペリサイト(PDGFR $\beta$ <sup>+</sup>、CD13<sup>+</sup>)を評価した。

さらに、脳由来 CD34<sup>+</sup>細胞を単離し、内皮培地またはペリサイト培地で培養することで分化能を評価した。加えて、マクロファージ conditioned medium (MCM)を用いて、CD34<sup>+</sup>細胞への影響と分化誘導機構の可能性を検討した。

### 【結果】

- (1) マクロファージ除去はデブリスクリアランスと組織修復を阻害した  
CLD 投与により梗塞巣内の浸潤マクロファージは明瞭に減少し、ミエリンデブリスがより多く残存した。梗塞後 14 日目の線維性 ECM (fibronectin, collagen I) 形成は低下し、MAP2 陰性領域 (梗塞) は対照群より拡大した。
- (2) 血管新生・ペリサイト動員・脳血流回復がいずれも低下した  
対照群では、CD31<sup>+</sup>内皮細胞と PDGFR $\beta$ <sup>+</sup>ペリサイトが梗塞辺縁から中心に向かって再構築されたが、CLD 群では約半分に抑制された。CD13<sup>+</sup>ペリサイトの発現も同様に低下した。また、レーザースペックル法による脳血流計測では、対照群で 14 日目に 85% 近くまで回復した脳血流が、CLD 群では回復が不良であった。
- (3) 脳由来 CD34<sup>+</sup>細胞はペリサイト様細胞に分化した  
脳由来 CD34<sup>+</sup>細胞は、培地条件に応じて内皮細胞様またはペリサイト様形質を示した。特にペリサイト培地に切り替えた群では、ペリサイトマーカー *Pdgfrb*、*Notch3*、*Cd13* が上昇し、内皮マーカー *Pecam1* は低下した。一方、MCM 単独では顕著なペリサイト分化は認められなかった。

## 【考 察】

本研究により、浸潤マクロファージが脳梗塞後の血管新生およびペリサイト動員に寄与し、その結果として脳血流の回復や線維性修復が円滑に進むことが明らかとなった。マクロファージ除去によりデブリスクリアランスが不十分となり、血管再構築や組織修復が広範に阻害されたことから、梗塞後修復段階におけるマクロファージの機能的な重要性が再確認された。

さらに、脳由来 CD34<sup>+</sup>細胞が内皮細胞様・ペリサイト様の形質を示したことは、脳梗塞後の血管再構築に関わる新たな細胞集団の存在を示唆するものである。これら細胞が梗塞周囲でマクロファージと近接して分布する所見は、細胞間相互作用が修復過程に影響する可能性を支持する。ただし、MCM 単独では明確な分化誘導は得られず、マクロファージが持つ修復促進作用が単一の分泌因子によるものではなく、細胞接触や複合的刺激を含む多段階の機構である可能性が考えられる。

今後は、これらの相互作用と分化誘導の分子基盤をより詳細に解析することで、より強力な修復促進療法の開発につながると期待される。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究成果は、脳梗塞急性期治療（血栓回収療法・tPA）後にも残存する後遺症を軽減し得る「亜急性期～慢性期の新規治療介入」の開発に結びつく可能性を示すものである。マクロファージ機能の適切な制御や修復細胞の分化促進を基盤とした治療が実現すれば、機能回復の改善、再発予防、QOL 向上が期待され、医療・介護負担の大幅な軽減にも寄与する。脳梗塞後の組織修復を標的とした治療概念を押し広げるものであり、臨床応用の観点からも意義は極めて大きい。

## 【参考・引用文献】

1. [Nakamura K](#), Ago T. Pericyte-Mediated Molecular Mechanisms Underlying Tissue Repair and Functional Recovery after Ischemic Stroke. *J Atheroscler Thromb*. 2023;30(9):1085-1094.
2. Shibahara T, [Nakamura K](#), Ago T, et al. PDGFR  $\beta$ -positive cell-mediated post-stroke remodeling of fibronectin and laminin  $\alpha 2$  for tissue repair and functional recovery. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2023;43(4):518-530.
3. Shibahara T, [Nakamura K](#), Ago T, et al. Reciprocal Interaction Between Pericytes and Macrophage in Poststroke Tissue Repair and Functional Recovery. *Stroke*. 2020;51(10):3095-3106.
4. Shibahara T, Ago T, [Nakamura K](#), et al. Pericyte-Mediated Tissue Repair through PDGFR  $\beta$  Promotes Peri-Infarct Astroglialosis, Oligodendrogenesis, and Functional Recovery after Acute Ischemic Stroke. *eNeuro*. 2020;7(2):ENEURO.0474-19.2020.