

第 34 回美原賞受賞記念講演

2015 年 2 月 27 日

「神経血管単位 (neurovascular unit) に着目した脳虚血の病態改善および機能回復へ向けた包括的研究」

慶應義塾大学医学部神経内科 鈴木則宏

Neurovascular unit(NVU)とは、脳の構成要素であるニューロンの機能を、脳循環との密接な連関を基盤に統合的に理解するための概念的な機能構造体である。NVU の主要な構成要素として、ニューロン、脳微小血管、およびアストログリアの 3 つが含まれる。脳梗塞治療薬の作用には脳血流因子の他、血管 (壁) 因子、組織 (神経系細胞) 因子に対する複合的作用への考慮が必要である。脳血流、脳血管、脳組織に生じる虚血、出血病態を包括的に理解するためにキーワードとして登場したのが NVU である。脳虚血の病態カスケードは、血管構造、グリア系細胞、ニューロンなどすべての神経系細胞と神経間基質を巻き込みながら、最終的にはニューロンの障害に至り、臨床症状を呈するが、“ニューロンの救済するためには、ニューロンを標的とした治療を行うべきである”、という思考を改める時がきている。

本研究は、脳卒中急性期の病態を理解のツールとして登場した NVU を脳血管障害急性期という枠を超えて拡大し、慢性に経過する脳循環代謝障害とこれに伴う脳虚血の病態への関与を融合的に解明することを目的とする。さらに、治療への展開に向けて、NVU をめぐる神経再生に着目し神経幹細胞移植による虚血脳の機能回復を試みる。

1) 脳微小循環からみた NVU 機能研究

血管内皮が標識された雄性 Tie2-GFP マウスで中大脳動脈閉塞モデルを作成し、脳表電位、脳血流と同時に大脳皮質表面の血管口径、実質内の毛細血管内赤血球速度を測定し、大脳皮質拡張性抑制誘発時の微小循環の変化を経時的、多角的に評価する。さらに、レーザー-speckle 血流計、共焦点レーザー顕微鏡および二光子顕微鏡を用いて血流動態やアストログリア、ニューロン活動のイメージングを行い微小循環調節機序の解明を目指す。

2) アストログリア機能からみた NVU 機能研究

培養アストログリアとニューロンにおける脂肪酸の酸化的代謝を[1-¹⁴C]palmitic acid から産生される ¹⁴CO₂ を用いて、また ¹⁴C でラベルされた acid-soluble fraction 産生をケトン体として測定し、その代謝調節を検討する。また非アイソトープ法によりケトン体として acetoacetate、β-hydroxybutyrate を個々に測定し、in vivo 虚血モデルにおけるアストログリアのケトン体産生の調節機序およびそのニューロンによる利用の可能性を検討する。

3) 脳血管内皮機能からみた NVU 機能研究

培養脳血管内皮細胞、ペリサイト、アストログリアを MatriGel 上に共培養し、

gliovascularcomplex (GVC)を形成する (in vitro 血管新生モデル)。GVCにおいて構成された capillary like structure に対して周皮細胞、アストロサイトが遊走・接着する機序を明らかにする。

4) 脳虚血に対する NVU に着目した神経再生に関する研究

基礎実験によりヒト iPS 細胞由来の神経幹細胞移植による脳梗塞の治療の可能性が示されているが、本研究では次段階として本技術を臨床応用するにあたっての問題点を克服する。経動脈的投与方法の確立、最適な移植時期の決定、長期観察での移植細胞による neural replacement の評価、移植細胞とグリア・血管との連関、腫瘍化の少ない iPS 細胞の移植 (integration free iPS の移植)臨床グレードの iPS を用いた移植実験、最適な免疫抑制のプロトコール作成をげっ歯類動物を用いて検討する。特に、中枢神経再生においてこれまで注目されてこなかった、本研究の焦点である NVU の機能回復と再生を最終目標とし、脳虚血のみならず変性疾患を含む中枢神経疾患の根本治療に資する知見を得ることを目指したい。

以上のように、NVU に着目した脳虚血の病態改善・機能回復へ向けた研究を multidisciplinary な手法を駆使して展開する。