

虚血性脳障害の病態解析と治療戦略

東京薬大薬・高木 教夫

脳卒中は、我が国における死亡原因第3位の疾患であるばかりでなく、いわゆる「寝たきり」などの日常生活の低下を招来する主要因でもある。脳卒中は脳梗塞、脳出血、くも膜下出血に大別され、中でも脳の血管が閉塞して起こる脳梗塞は脳卒中の大部分を占める病態である。脳梗塞による脳細胞の死は元来それらが緻密なネットワークを介して司っていた中枢高次機能を破綻させてしまう可能性があり、その防御や改善策は早急に解決すべき重要な課題となっている。本研究では虚血性脳障害の詳細な病態解析とその時間的・空間的多様性をもつ病態に則した治療標的・方法の探索を試み、そこで得られた結果を以下に示す。

脳梗塞急性期に惹起される重要な病態としてグルタミン酸受容体を介した神経毒性が挙げられる。しかし、その主要な受容体である NMDA 受容体の拮抗薬は副作用発現のため治療薬としての開発は困難の様相を呈している。本研究は新たに NMDA 受容体のチロシンリン酸化による Ca^{2+} チャンネル機能の亢進機序に着目した。その結果、虚血に対する脆弱性が特に高い脳部位でチロシンリン酸化が著しく上昇することを明らかにし、受容体チロシンリン酸化の病態進展への関与を示唆した。さらに、この NMDA 受容体のチロシンリン酸化亢進には代謝調節型グルタミン酸受容体を介する経路が関与し、かつこの経路が梗塞巣拡大に寄与することを見いだした。

急性期以降の治療戦略として、肝細胞増殖因子 (HGF) の脳虚血病態に対する効果とその機序解明を試み有益な知見を得た。すなわち、HGF は種々の細胞内情報伝達経路に作用し、脳虚血後の細胞死を抑制するばかりでなく、空間記憶学習能の低下も改善した。そして、これら改善効果の一翼を担っていたのは血管内皮障害や非 caspase 経路の抑制作用であることを明らかにした。

さらに長期的な治療戦略として神経幹・前駆細胞の脳内への注入を試み、脳虚血後に惹起される神経症候発現や空間記憶学習能の低下が改善することを明らかにした。

本研究遂行にあたり、終始ご指導・ご助言を賜りました東京薬科大学名誉教授 竹尾聰先生、および同大学教授 田野中浩一先生に心から感謝の意を表します。本研究結果は東京薬科大学・分子細胞病態薬理学教室の多くの大学院生と学生の協力のもとに得られたものです。皆様に心から感謝いたします。