

第33回 弘前大学医師会教育講演会

脳血管障害の基礎研究

弘前大学大学院医学研究科脳血管病態学講座 今泉忠淳

1、はじめに

近年、高血圧症の治療の普及に伴い、脳血管障害の死亡率は減少しています。しかし、脳血管障害の後遺症により生活の質の低下した患者や寝たきり患者は増加しており、活力ある高齢化社会の構築のためには、脳血管障害の克服は未だ大きな課題です。私たちの講座では、初代水野成徳教授、二代高松滋教授、三代佐藤敬教授（現・弘前大学学長）の時代を通して、脳血管障害の克服を目指して基礎研究を継続して行ってきました。平成25年2月より、今泉が講座を担当させていただいております。脳血管障害には、脳出血、脳梗塞、くも膜下出血、血管性認知症などがありますが、ここでは、私たちの講座で行われてきた脳梗塞の病態生理に関する研究をご紹介します。

2、脳梗塞の基本病態

脳梗塞の基本病態としては、血栓と動脈硬化が重要です。血栓形成には、血小板の活性化や血液凝固因子群の活性化が関わっています。血管の内側を裏打ちしているのが血管内皮細胞です。血管内皮細胞の膜は脂質二重層で構成されていますが、血管内皮細胞に血液凝固第IIa因子であるThrombinが作用すると、血管内皮細胞の膜上にplatelet-activating factor (PAF)という血小板を凝集させる活性を持つリン脂質が発現し、血小板が血管内皮細胞に接着します。また、血管内皮細胞の膜のリン脂質や血漿中のリン脂質が、喫煙などにより酸化ストレスに暴

露されると、PAFと構造・機能ともに類似した、活性酸化リン脂質（PAF様酸化リン脂質）が生成します。PAFやPAF様酸化リン脂質は、血小板-血管内皮細胞の相互作用を引き起こし、血栓形成に関与していると考えられます（図1）。

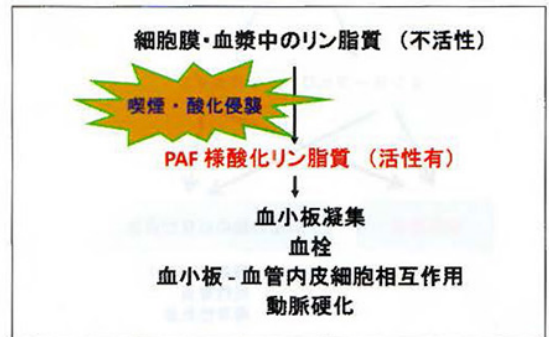


図1 PAF様酸化リン脂質の生成

動脈硬化巣の病理所見の特徴は、泡沫細胞の存在です。泡沫細胞は、変性した脂質をマクロファージ様細胞が貪食してできると考えられています。マクロファージは血中の単球が血管外へ遊走して分化した細胞です。単球の血管外への遊走には、活性化した血管内皮細胞の発現するケモカインと接着因子が重要な役割を果たしています。このメカニズムは、病原微生物や異物の侵入に対しての生体防御反応、すなわち、免疫・炎症反応とほとんど共通です。したがって、近年、動脈硬化は、関節リウマチ、ループス腎炎、気管支喘息、尋常性乾癬などとともに、慢性炎症性疾患の一つの表現型であると考えられています。

私たちは、血管内皮細胞において、炎症・免疫反応の初期応答に関わる因子の探索を行い、retinoic acid-inducible gene - I (RIG - I; リグアイ) という因子を見出しました。RIG - I の発現は、ウイルス・バクテリア・サイトカインなど、様々な因子により誘導され、また、その下流では、インターフェロンやケモカインの発現を制御しています。インターフェロンは免疫系を活性化し、ケモカインは白血球の遊走を誘導します。RIG - I は、動脈硬化巣、関節リウマチの滑膜細胞、ループス腎炎の糸球体メサンギウム細胞、尋常性乾癬の表皮細胞などに強く発現しており、それらの慢性炎症の病態に関与していると考えられます (図2)。

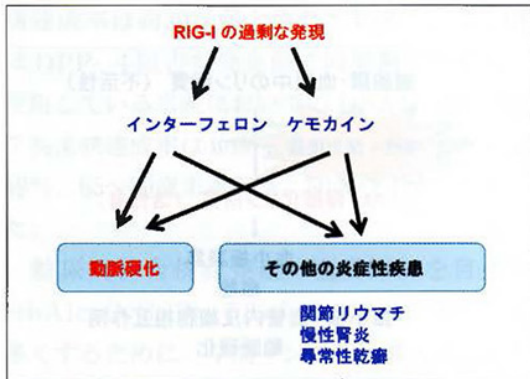


図2 RIG - I と慢性炎症性疾患

また、RIG - I は、病原微生物・異物の分子パターン (pathogen-associated molecular patterns ; PAMPs) を認識して免疫反応のスイッチをONにする「パターン認識受容体」の一つであることが明らかとなりました。さらに、「パターン認識受容体」は、PAMPsのみならず、死んだ細胞や傷害された細胞から放出される内因性の因子群 (danger-associated molecular patterns ; DAMPs) をもリガンドとすることが明らかとなり、脳梗塞により傷害された細胞から放出された DAMPs がパターン認識受容体を介して炎症反応を惹起することが考えられます。

3、まとめ

脳梗塞塞では、フリーラジカルが発生し、組織の傷害を悪化させることはよく知られており、このフリーラジカルが PAF 様酸化リン脂質の生成を介して、さらに血栓形成を悪化させるという悪循環が考えられます (図3左)。また、脳梗塞により傷害された細胞や死細胞から放出された因子群 DAMPs がパターン認識受容体によって認識され、炎症・免疫応答が起こり、それが脳梗塞の病態をさらに悪化させるという、もう一つの悪循環の存在も推定されます (図3右)。今後は、これらの研究をさらに進め、少しでも、脳血管障害の克服や、活力ある高齢化社会の構築に寄与できればと考えています。

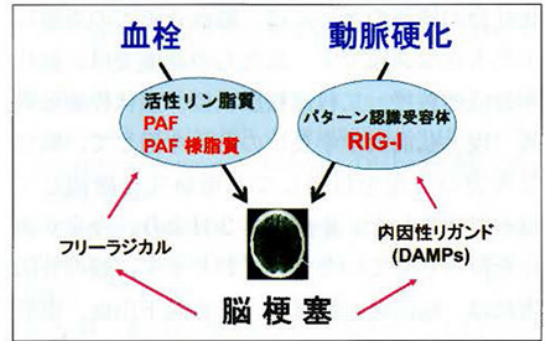


図3 脳梗塞の病態と二つの悪循環

また、脳梗塞に限らず、広く「血管」「炎症・免疫」「脳」「腫瘍」などの分野で、様々な臨床講座と連携し、自由な発想・テーマで研究を進めておりますので、もし興味をお持ちの方がおられましたら、声をかけて頂ければありがたいです。私たちの講座の情報は、インターネット上でも発信しておりますので、覗いて頂ければ幸いです。

ホームページ

<http://vascularbiology.web.fc2.com/>

ブログ

<http://vascularbiology.blog.fc2.com/>