



令和2年9月14日

報道機関 各位

脳血管周囲に動員され、血液脳関門の破綻を防御する、線維芽細胞の新規脳保護メカニズムを解明

富山大学医学部病態・病理学講座の Nguyen 大学院生、学術研究部医学系 山本講師、学術研究部医学系 笹原教授らは、野生型マウスおよび新規に作出した血小板由来増殖因子受容体アルファ (PDGFR α) の発現が特定の細胞で抑制される遺伝子改変マウスの解析から、脳梗塞病変の血管周囲に PDGFR α 依存性に大量に動員される線維芽細胞の集団が存在することを見出しました。これらの細胞は正常脳で少数存在することが近年同定されました。さらに、今回の研究により、脳梗塞が発生した脳の病変部位の血管に大量に動員され、血管保護を促し、脳出血や浮腫による病変の増悪を防いでいることが始めて明らかになりました。脳梗塞後の治療に新しい可能性を示す結果です。

この研究成果は、日本時間の2020年9月13日(日)20時に Springer Nature 姉妹紙の「Angiogenesis」に掲載されました。

つきましては、取材・報道方よろしく申し上げます。

■研究内容

中枢神経系は、神経細胞、アストロサイトを含む神経膠細胞等で構成され、さらに細部まで血管系が入り込みます。脳血管には血液脳関門 (BBB) と呼ばれる特殊な機構が備わり、その機能不全は脳浮腫、脳出血あるいはアミロイドの沈着などに関連するため、脳卒中や変性疾患等の種々の神経疾患の発症に関与します。そのため、種々の神経疾患では BBB の機能の保全や回復に関与する血管内皮細胞や血管周皮細胞を標的とする治療が試みられてきましたが十分な成果には至っていません。

血小板由来増殖因子 (PDGF) は神経細胞保護因子として脳に広く発現しています。一方で、PDGF は PDGF 受容体アルファ (PDGFR α) の活性化を介して、急性期の脳梗塞に対する血栓融解療法の重篤な合併症である脳出血をもたらします。従って、脳梗塞急性期の血栓融解療法中の脳出血抑制のため、PDGFR 活性化阻害薬であるイマチニブを併用する臨床治験が進行しています。

他方、PDGF は強力な生理活性を有する多機能因子であり、脳梗塞における役割の十分な理解には至っていません。我々は野生型マウスに実験的脳梗塞を誘導し、イマチニブ投与による PDGFR 活性化阻害効果による脳出血の軽減効果を検証しました。これまでの報告とは異なり、イマチニブ投与によって梗塞の亜急性期には BBB 機能の悪化によって、脳出血と浮腫が増悪しました(Appendix A)。これらの結果から、亜急性期に PDGF シグナルは BBB の保護を示すことが明らかとなり、現在進行中のイマチニブを用いた脳梗塞急性期の血栓融解療法は細心の注意が必要であると考えられます。

成体脳では、PDGFR α は、希突起膠細胞前駆細胞 (OPC) に加えて、近年、血管周囲に分布する線維芽細胞にも発現することが同定されました。野生型に加えて、PDGFR α をコードする遺伝子が OPC では保存されますが、線維芽細胞でのみノックアウトされた遺伝子改変マウスを作製し、脳梗塞実験を実施しました。正常なマウス (Flox) では、脳梗塞病変に新生する血管周囲の PDGFR α 発現性線維芽細胞は急性期では少数にとどまりますが、亜急性期には病変周囲組織から多数動員されました。一方、上記遺伝子改変マウスでは、同線維芽細胞の動員が著減しており、動員が PDGFR α 依存性であることが明らかになりました。動員の減少した血管周囲性に BBB からの脳出血や蛋白の漏出が脳梗塞の亜急性期に増加しました(Appendix B)。これより、血管周囲に動員される線維芽細胞が BBB の保護作用を示すことが示されました。また、これらの BBB 保護作用には TGF- β 1 の関与も示唆されました。



本研究により、病変の新生血管への PDGFR α シグナル依存性に動員される線維芽細胞が脳血管の BBB の機能を保護する機構が明らかになりました。特に、脳梗塞の急性期にはイマチニブによる PDGFR の抑制により出血を抑制することが図られますが、急性期を乗り切った後の症例では PDGF シグナルの増強が予後の改善を期待させるとの全く新しい視点を脳梗塞の治療に与えるものです。臨床応用への今後のさらなる研究が必要です。さらに、当該 BBB 保護の機構は梗塞のみならず様々な神経疾患における BBB の機能不全を抑制、回復する治療の創薬ターゲットとなることが期待されます。

なお、本研究は富山大学 分子神経科学講座および行動生理学講座、長野県立大学、名古屋大学、京都大学、基礎生物学研究所およびスウェーデン ウプサラ大学などとの共同研究の成果です。また、JSPS 基盤研究 B (PDGF が誘導する幹細胞を標的とした神経組織の再生と修復, 課題番号: JP25293093; 稀突起膠細胞の病理から神経疾患を解明する, 課題番号: JP17H04062)、JSPS 基盤研究 C (血小板由来増殖因子の神経細胞死抑制およびシナプス形成促進作用に対する役割の検討, 課題番号: 23590444; 神経幹細胞の血管性 niche の解明および血管-神経相互作用物質の研究, 課題番号: JP26460360)などによる支援を受けて実施されたものです。

■雑誌名 : Angiogenesis

■公開日 : 日本時間の 2020 年 9 月 13 日 20 時

■論文題名 : Vascular PDGFR-alpha protects against BBB dysfunction after stroke in mice.

■著者 : Quang Linh Nguyen, Noriko Okuno, Takeru Hamashima, Son Tung Dang, Miwa Fujikawa, Yoko Ishii, Atsushi Enomoto, Takakuni Maki, Hoang Ngoc Nguyen, Van Tuyen Nguyen, Toshihiko Fujimori, Hisashi Mori, Johanna Andrae, Christer Betsholtz, Keizo Takao, Seiji Yamamoto*, Masakiyo Sasahara*,

■取材対応可能日時 :

9 月 14 日～15 日 10:00-18:00

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学 医学部 病態・病理学講座
山本誠士
TEL. 076-415-8879

Appendix

