

第 35 回美原賞受賞記念講演 (2016 年 2 月 26 日)

「脳血管障害における分子バイオマーカーの意義」

広島大学大学院医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門 脳神経内科学 松本昌泰

超高齢化社会の進展とともに、脳血管障害や認知症の発症が増加することが懸念されている。脳血管障害は死亡原因としての位置づけは低下してきているものの、一旦発症すると神経症状の後遺症、認知症、うつ、てんかん等の原因となり、寝たきりの最大原因ともなっている。なかでも脳梗塞の発症は加齢とともに増加することが予測されており、より有効な治療、予防法の確立は喫緊の課題である。このため、演者等は *in vitro* 及び *in vivo* の脳虚血モデル系を用いて脳の微小循環やグリア細胞、神経細胞などの虚血に対する細胞応答現象を究明し、虚血性神経細胞障害の新たな治療法を開発するべく研究を進めてきた。しかしながら、現在のところ最も有効な脳梗塞治療法は超急性期の血栓溶解療法や血管内治療法により一刻も早く虚血そのものを取り去る治療法であることが判明しており、その普及が極めて重要である。一方、脳梗塞の発症そのものを予防するためには、より効率的なその発症・再発予防法を確立する必要があるが、頸動脈超音波エコー法、MRI などの画像診断法の進歩とともに、脳梗塞発症予備群である脳梗塞危険因子を有する高齢者では、各種の無症候性脳血管障害（頭蓋内外の閉塞性血管病変、無症候性脳梗塞、脳微小出血、脳微小梗塞、虚血性白質病変など）が高率に捉えられるようになってきている。なかでも、脳の微小循環障害の存在は脳梗塞のみならず認知症の発症にも大きく関わるものと考えられ、その基礎病態としての内皮機能障害（動脈硬化の進行や血液・脳関門破綻などの微小循環障害に関与）やその脳実質細胞系への影響を分子レベルで捉える臨床的評価法の確立が極めて重要と思われる。また、演者等は非心原性脳梗塞の再発予防におけるスタチンの有効性を検証する臨床試験（J-STARS）の結果を報告したが、内皮保護効果が示唆されているスタチンには脂質低下作用以外に、炎症のバイオマーカーとして知られる hsCRP を低下させる作用などが知られており、J-STARS のサブ解析でもその効果につき検証を進めている。

そこで本研究では、多数例で容易に測定可能な新規の分子バイオマーカーを確立し、脳梗塞や血管性認知症発症リスクの層別化とその進展予防に資することを目的に、以下の研究を計画している。すなわち、頸動脈エコー検査を実施する脳血管障害症例または脳血管障害の危険因子（高血圧、糖尿病、脂質異常症など）を有する症例を対象とし、FMD による血管内皮機能検査、MRI などによる無症候性脳血管障害の評価（無症候性脳梗塞、白質病変、脳微小出血などの有無、程度）、認知機能検査（MMSE など）などを実施し、同時に末梢血リンパ球または口腔内粘膜細胞より抽出した DNA テロメア長および G テール長を測定、さらに採取した血液サンプルよりマイクロ RNA を計測する（広島大学・田原栄俊教授との共同研究による）。以上の方法により計測したデータを分析するとともに、脳血管障害の臨床病型や内皮機能と新規バイオマーカーであるテロメア G テール長やマイクロ RNA の意義を明らかにする。