

## 脳梗塞の炎症修復学

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 神経炎症修復学分野

教授 七田 崇

脳卒中は要介護、寝たきりの主要因であり、脳機能予後を改善する薬に乏しい状況が続いている。脳を損傷すると脳内では炎症が起こり、脳組織が炎症に伴って腫れると損傷部周囲の正常な脳組織を圧迫して傷害するため、脳卒中患者の神経症状は進行し、脳機能予後を悪化させてしまう。炎症は脳卒中を発症して1週間後には治まり、患者はリハビリテーションに取り組むことによって、失った脳機能を取り戻すことができる（神経機能が修復される）。そこで医師として脳卒中医療に携わった経験を基に、脳卒中の約 8 割を占める脳梗塞における、脳内炎症と神経修復の詳細な分子・細胞メカニズムの解明に取り組んだ。

炎症は臓器の損傷に伴って免疫系が活性化されることにより引き起こされるが、脳は無菌的な臓器であるため免疫系を活性化する病原体由来の分子がほとんど存在しない。そこで脳内の分子を調べたところ、脳細胞の中には peroxiredoxin や DJ-1 タンパク質が豊富に存在し、脳組織が損傷すると、これらのタンパク質が細胞外に放出されることによって免疫系を活性化することが判明した。免疫系を構成するマクロファージや好中球はサイトカインを産生して炎症を引き起こすと共に、神経細胞を傷害して脳機能予後を悪化させる。さらにサイトカインはリンパ球による炎症も誘導し、このように脳梗塞後に見られる炎症の詳細な分子・細胞メカニズムを解明することができた。

脳梗塞後の炎症は発症 1 週間程度で治まるが、炎症を引き起こしていた免疫系は次第に修復作用を持ち始めることも判明した。マクロファージはスカベンジャー受容体を強く発現するようになり、peroxiredoxin や DJ-1 タンパク質を脳内から排除する役割を担う。さらには神経栄養因子を産生して、失った脳機能を回復させるために神経回路を再構築する。脳は再生することが困難な臓器の代表例であり、損傷した神経細胞は修復されないのではないかと懸念したが、実際には神経細胞を調べてみると非常に活発な修復機転が備わっていることが判明した。例えば脳梗塞による損傷部周囲の神経細胞はジホモγリノレン酸の代謝物を生成し、神経修復に必要な分子を作り出す。脳神経回路は発症 1~2 ヶ月にかけて再構築され、失った脳機能は再獲得される。

以上のような脳の損傷に伴う炎症・修復の分子・細胞メカニズムは世界的に研究が進んでいるところであり、脳機能回復を促進させる治療薬開発が試みられている。脳梗塞の炎症修復学をさらに発展深化させ、脳機能回復をあきらめない治療手段の確立に結び付けたいと考えている。