

空間トランスクリプトーム解析による
破裂点に形成される微小環境構築の単細胞解析を切り口とした
脳動脈瘤破裂を制御する機構の解明

東京慈恵会医科大学 薬理学講座 青木友浩

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は、脳血管障害の中でも最も予後が悪い疾患である。くも膜下出血は、医療技術の発展した現在の最大限の治療介入を行ったとしても、50%に至る死亡率と高率な後遺症率を有する。一方で、脳動脈瘤が人口の数%に存在する疾患であることから、脳ドックや画像精査等により、未破裂の状態で多くの脳動脈瘤が発見されている。すなわち、現在の医療水準では予後の悪い重篤な疾患の発症に対する、予防的治療介入の余地がある。しかしながら、未破裂脳動脈瘤に対する治療戦略は、開頭手術か血管内治療といった外科的治療法しか存在しないのが現状である。そのために、脳動脈瘤の破裂機構の解明により、侵襲が不可避である外科治療を適応すべき破裂が切迫している危ない症例を選別するための層別化指標の開発や破裂を予防するための薬物治療法の開発が社会的に重要である。

青木の主導する研究グループは、独自技術として培ってきた脳動脈瘤モデル動物を駆使することで、脳動脈瘤の発生進展機構を、「血管分岐部に膨隆した病変が発生するという形態的特異性に起因する内部の特異的な血流による血管壁への負荷に誘導されるマクロファージを中心とした脳血管壁の慢性炎症」と定義し、今日の脳動脈瘤の疾患概念の確立に主体的に貢献した。さらに、脳動脈瘤の破裂制御機構を解明するために、我々はヒトでの脳動脈瘤の破裂過程を再現可能なモデル動物を開発した。そして、臨床症例由来標本を用いた病理組織学的検討も融合することで、脳動脈瘤の破裂を制御する機構の一端を解明した。脳動脈瘤の破裂部位では、発生増大過程とは異なり、将来の破裂点となる部位に特異的に新生血管が誘導され、その周囲に発生増大過程で認められたマクロファージのみでなく好中球が集積していることを見出した。すなわち、脳動脈瘤の破裂過程では、将来的な破裂点となる部位に特徴的な微小環境が構築されることを示した。しかし、破裂を誘導する微小環境の全体像やその構築を制御する細胞サブセットや機構はいまだ不明である。

上記の背景に基づき、本研究計画では、脳動脈瘤の破裂点に形成される微小環境を詳らかにするために、病理組織学的構造情報を維持した網羅的遺伝子発現解析手法である空間トランスクリプトーム解析、引き続き臨床症例由来頭頸部血管病の標本ライブラリを使用した解析、独自技術として開発改良してきたヒトの脳動脈瘤破裂過程を再現可能なモデル動物実験、等を駆使することで、破裂点に特異的に形成される微小環境構築の様式、それを制御する細胞サブセットとそこから産生される因子を同定する。さらに、同定した細胞サブセットや因子を標的とした破裂予防のための薬物の同定、当該薬物による薬物治療ないし薬物担持血管内治療デバイス開発、破裂リスク予測の層別化指標の開発、へ展開する。そして、悲惨な結果をもたらし得るくも膜下出血の発症を抑制し、安全で安心なくも膜下出血の無い世界の実現を目指す。