

論 文 内 容 要 旨

題目 Role of post-ischemic phase-dependent modulation of anti-inflammatory M2-type macrophages against rat brain damage
(脳梗塞モデルラットにおける虚血後の時期依存的な炎症性 M2 マクロファージ活性化変調の役割)

著者 Yoshitaka Kurashiki, Hiroshi Kagusa, Kenji Yagi, Tomoya Kinouchi, Manabu Sumiyoshi, Takeshi Miyamoto, Kenji Shimada, Keiko T. Kitazato, Yoshihiro Uto, Yasushi Takagi
2023年4月発行 Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 第43巻第4号 531 ページから 541 ページに発表
DOI:10.1177/0271678X221147090

内容要旨

脳虚血や虚血再灌流時における炎症性変化や早期の脳損傷は、急性期脳梗塞患者に対する血栓回収療法後の早期合併症や予後不良の主要因とされている。

脳虚血再灌流後の血管周囲では、マスト細胞やミクログリアが活性化され、プロテアーゼや Interleukin-1 β (IL-1 β) や IL-6, Tumor necrosis factor (TNF) といった炎症性サイトカインが放出され、血管内皮細胞の接着因子の増加に伴い血液脳関門が損傷され、好中球、リンパ球、単球の浸潤が促進される。こうして、ミクログリアや単球由来マクロファージ (M ϕ) は脳虚血炎症や損傷に関与する。

M ϕ は主に M1 と M2 のフェノタイプに分類され、M1 M ϕ は炎症性 M ϕ で前述の炎症性サイトカインの放出を増加し、損傷因子や Nitric oxide (NO) の分泌を介して神経細胞死を悪化させ、神経突起の成長を阻害する。一方、M2 M ϕ は抗炎症性であり、虚血ペナンプラの神経細胞は IL-4 を生成し、周囲のミクログリア/M ϕ を M2 タイプに変換する。M2 M ϕ に発現する Arginase-1 は炎症性因子を減少し、虚血・低酸素状態下の皮質神経細胞の生存を促進する。M2 M ϕ は培養神経細胞の神経軸索の成長を促し、組織修復や神経機能回復に重要な役割を果たすため、脳虚血後の

様式(8)

M1/M2 M ϕ の不均衡により、神経損傷あるいは脳保護作用のいずれかを強める可能性がある。しかし、脳虚血における M ϕ フェノタイプの特異的な活性化による脳損傷への影響やその経時的変化は検討されていない。

哺乳類が有する多機能血中蛋白である Ge-protein は炎症反応が起こると Group-specific component protein-derived macrophage activating factor (GcMAF) に変換される。GcMAF はヒト血中から精製され、M2 M ϕ を特異的に活性化することが実証されているが、脳梗塞における GcMAF の役割は検討されていない。

本研究では、脳梗塞において GcMAF による M2 M ϕ 活性化が脳保護に寄与すると仮説を立て、モデルラットにおける時間依存的な M ϕ フェノタイプの発現とサイトカインの発現変化を調べ、GcMAF 40ng/kg 腹腔内投与による治療効果の影響を day 0-6 と day 7-13 に溶媒対照の生理食塩水投与の場合と比較した。また day 7-28 投与後の神経症状と神経再生への影響も調べた。

得られた結果は以下の如くである。

- ① 脳虚血誘導後の脳梗塞近傍で、1 日後に炎症性サイトカインが増加し、3 日後に炎症性 M1 M ϕ が増加し、7 日後には両者とも低下した。
- ② 脳虚血誘導当日から 7 日間の GcMAF 治療において、抗炎症性 M2 M ϕ の増加に加えて炎症性 M1 M ϕ も増加し、梗塞巣が拡大した。
- ③ Day 7-13 の GcMAF 治療群では day 14 において抗炎症性 M2 M ϕ のみが有意に増加し、Arginase-1 mRNA レベルの増加も認められ、梗塞巣のクリアランスが促進された。この作用はクロドロネートリポソームによる M ϕ の枯渇と関連して消失した。
- ④ さらに Day 7-28 の GcMAF 治療群では皮質梗塞境界領域において、Bromodeoxyuridine (BrdU) の取り込みや Microtubule associated protein 2 (MAP2) および Nestin 陽性細胞に加えて、血管新生関連分子の発現が対照群よりも増加しており、神経再生の促進が示唆された。

以上の新たな知見から、脳虚血後の炎症反応の低下した亜急性期における時期依存的な M2 M ϕ 特異的な活性化は、神経再生に寄与する可能性が示唆された。