

各報道機関担当記者 殿

## 脳梗塞後の脳バリア機能低下を制御する仕組みを解明 —脳梗塞急性期治療への応用に期待—

金沢大学医薬保健研究域医学系の寶田美佳助教，堀修教授らの研究グループは，脳梗塞後の病態悪化に関わる，血液脳関門（※1）の破綻を調節する新たな仕組みを明らかにしました。

脳梗塞後の血液脳関門の機能破綻は，脳梗塞急性期に起こり，その後の炎症性細胞の集積や梗塞巣の形成，予後の悪化と深く関連しています。しかしながら，脳梗塞後の血液脳関門強度を制御する分子機構については，これまで十分に解明されていませんでした。今回，本研究グループは，アストロサイト（※2）において発現するNDRG2（※3）という遺伝子が，脳虚血後の血液脳関門破綻を制御していることを，マウス脳梗塞モデル（※4）を用いて明らかにしました。

具体的には，①脳梗塞後にアストロサイトにおいてNDRG2の発現が増加すること，②NDRG2を人為的に欠失させたマウスでは，脳梗塞巣の拡大，炎症性細胞の浸潤亢進が認められ，それらに先んじて血液脳関門の破綻が亢進していたこと，③その原因分子としてMMP（※5）を同定し，同分子がアストロサイト内でNDRG2により発現が制御されることを明らかにしました。これらの事実は，アストロサイトにおいて発現するNDRG2がMMPの発現調節を介して，脳梗塞後の血液脳関門の破綻や炎症性細胞の浸潤を制御しており，脳梗塞の重篤を抑える重要な役割を担っている可能性を示唆しています。

本研究成果により，治療法が限られる脳梗塞急性期における，NDRG2-MMPシグナルを標的とした新たな治療法開発につながることを期待されます。

本研究成果は，日本時間2018年2月25日（日）午後5時に，科学誌『GLIA』のオンライン版に掲載されました。

## 【研究の背景】

脳梗塞は致死率の高い脳血管障害であり、それを免れても寝たきり等の重篤な後遺症を引き起こします。現在、脳梗塞に対する唯一有効な治療法として、血栓溶解療法がありますが、脳出血のリスクがあるため、その適用は脳梗塞発症後早期の患者に限られています。この脳出血リスクには血液脳関門の機能破綻が関連しており、治療可能時間の拡大の枷となっています。脳虚血後の血液脳関門の機能破綻は、末梢免疫細胞の脳への浸潤や、その後の炎症の遷延、予後の悪化と密接に関係しています。すなわち、脳虚血後の神経障害の拡大を抑えるために、末梢細胞と脳実質細胞の相互作用に加え、血液脳関門の調節機構を明らかにすることが重要となってきます。

## 【研究成果の概要】

金沢大学医薬保健研究域医学系の寶田美佳助教、堀修教授らの研究グループは、アストロサイトにおいて発現する NDRG2 を人為的に欠損させたマウスを用いて脳梗塞モデルを作製し、正常マウスと比較することで脳梗塞病態における NDRG2 の重要性を明らかにしました。その結果、アストロサイト NDRG2 が MMP の発現調節を介して、脳梗塞後の血液脳関門破綻とそれに続く炎症性細胞浸潤を制御しており、脳梗塞の重篤性を決定付けていることを発見しました。

NDRG2 は、脳梗塞周辺部アストロサイトで発現が上昇しますが、その欠損により組織学的な梗塞巣の拡大と炎症性細胞の集積の亢進が認められました。NDRG2 欠損マウスにおける炎症性細胞の集積は、末梢の免疫細胞全般に認められ、それに先んじて脳梗塞後の血液脳関門破綻の亢進が認められました(図1)。NDRG2 欠損マウスで見られたこの現象の分子機構として、遺伝子の網羅的解析から MMP を同定しました。また、同マウスではアストロサイトにおける MMP-3 発現が亢進しており、さらに MMP-9 発現および MMP-9 陽性好中球浸潤の増加が認められました(図2)。NDRG2 により MMP-3 の発現が制御されることは、NDRG2 を欠損させた培養アストロサイトを用いても確認することができました。すなわち、アストロサイト NDRG2 は、MMP-3 や MMP-9 に働きかけることで血液脳関門破綻を制御し、脳梗塞病態に対して保護的な役割を担っていると考えられます(図3)。

## 【研究成果の意義・今後の展開】

これまで、脳梗塞後の血液脳関門破綻の梗塞巣形成との関連は知られていたものの、それが脳実質細胞によってどのように制御されているかは十分に解明されていませんでした。**今回、脳梗塞後の血液脳関門破綻を制御する仕組みが明らかになったことで、アストロサイトの NDRG2-MMP シグナルという新たな治療標的の可能性が開かれます。**さらに、**脳梗塞に対する現在唯一有効な治療法である血栓溶解療法との組み合わせにより、そのリスク軽減による治療可能時間の延長など、限られた脳梗塞急性期治療に有効な新規治療戦略への展開が期待されます。**

本研究は、科学研究費補助金、内藤記念科学振興財団、武田科学振興財団の支援を受けて実施されました。

# News Release

## 【掲載論文】

雑誌名：GLIA

論文名：N-myc downstream-regulated gene 2 protects blood-brain barrier integrity following cerebral ischemia (NDRG2 は脳虚血後の血液脳関門機能に保護的に働く)

著者：Mika Takarada-Iemata, Akifumi Yoshikawa, Hieu Minh Ta, Nahoko Okitani, Takumi Nishiuchi, Yasuhiro Aida, Tomoya Kamide, Tsuyoshi Hattori, Hiroshi Ishii, Takashi Tamatani, Thuong Manh Le, Jureepon Roboon, Yasuko Kitao, Tomohiro Matsuyama, Mitsutoshi Nakada, Osamu Hori

(寶田美佳, 吉川陽文, Hieu Minh Ta, 沖谷なほ子, 西内巧, 会田泰裕, 上出智也, 服部剛志, 石井宏史, 玉谷貴志, Thuong Manh Le, Jureepon Roboon, 北尾康子, 松山知弘, 中田光俊, 堀修)

掲載日時：日本時間平成30年2月25日(日)午後5時にオンライン版掲載

## 【用語解説】

### ※1 血液脳関門

脳と血管の間の物質移動を制限することで脳を守るバリア機構。

### ※2 アストロサイト

脳や脊髄などの神経組織内に存在する支持細胞の一種。

### ※3 NDRG2

ストレス応答性の分化関連遺伝子。

### ※4 マウス脳梗塞モデル

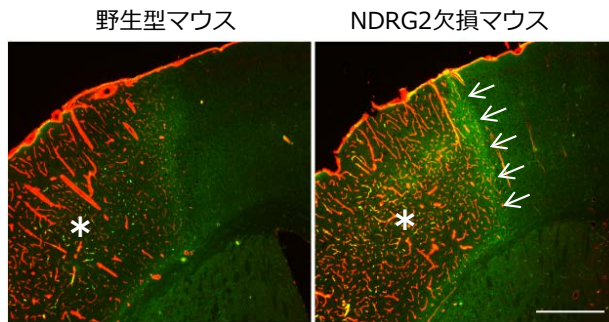
中大脳動脈閉塞により脳の一部の血流を途絶えさせたマウスの脳卒中モデル。本研究では中大脳動脈遠位における永久閉塞モデルを使用している。

### ※5 MMP

マトリクスメタロプロテアーゼというタンパク質分解酵素の一群。細胞外基質の分解に働き、特にMMP-9は血液脳関門の破綻に寄与することが知られている。

# News Release

## A. 血管透過性



## B. 血漿タンパク質の発現

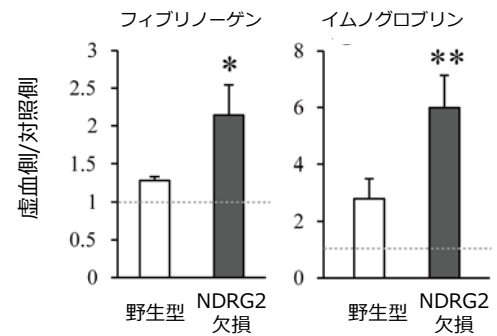
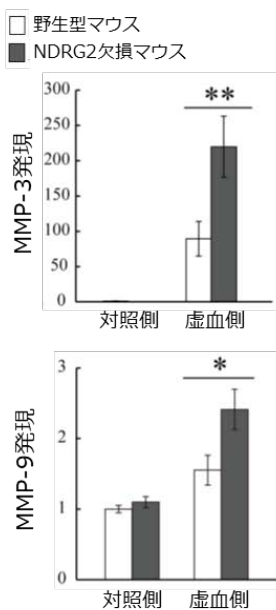


図1 脳虚血後の血液脳関門の機能障害

(A) NDRG2欠損マウスでは、脳虚血後の血管内トレーサーの漏出(矢印)が亢進している。\*は脳梗塞領域を示す。

(B) NDRG2欠損マウスでは、脳虚血後の血漿(けっしょう)タンパク質の脳内蓄積が増加している。

## A. MMPの遺伝子発現



## B. MMPのタンパク質発現

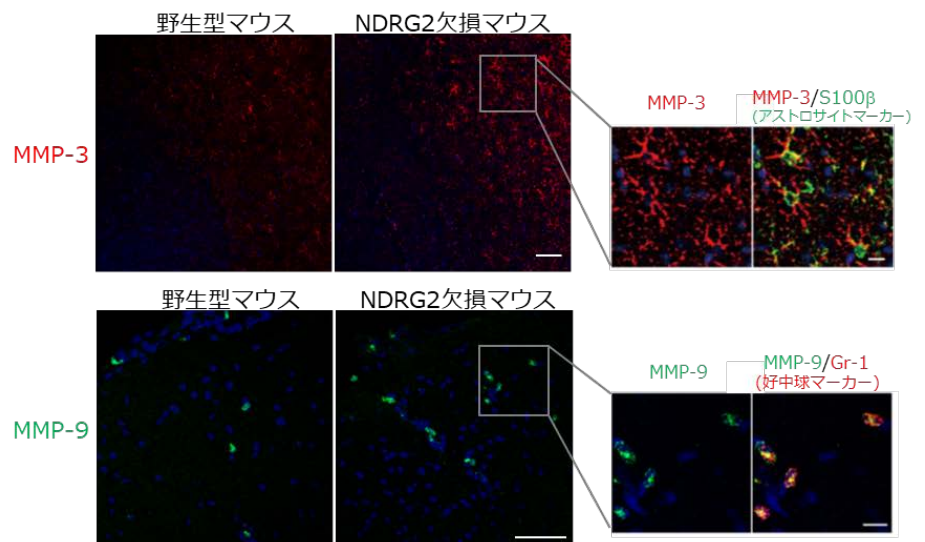


図2 脳虚血後のMMPの発現

(A) NDRG2欠損マウスでは、脳虚血後のMMP-3とMMP-9の遺伝子発現が増加している。

(B) NDRG2欠損マウスでは、MMP-3とMMP-9発現が増加しており、MMP-3はアストロサイトにおいて、MMP-9は好中球において発現している。

# News Release

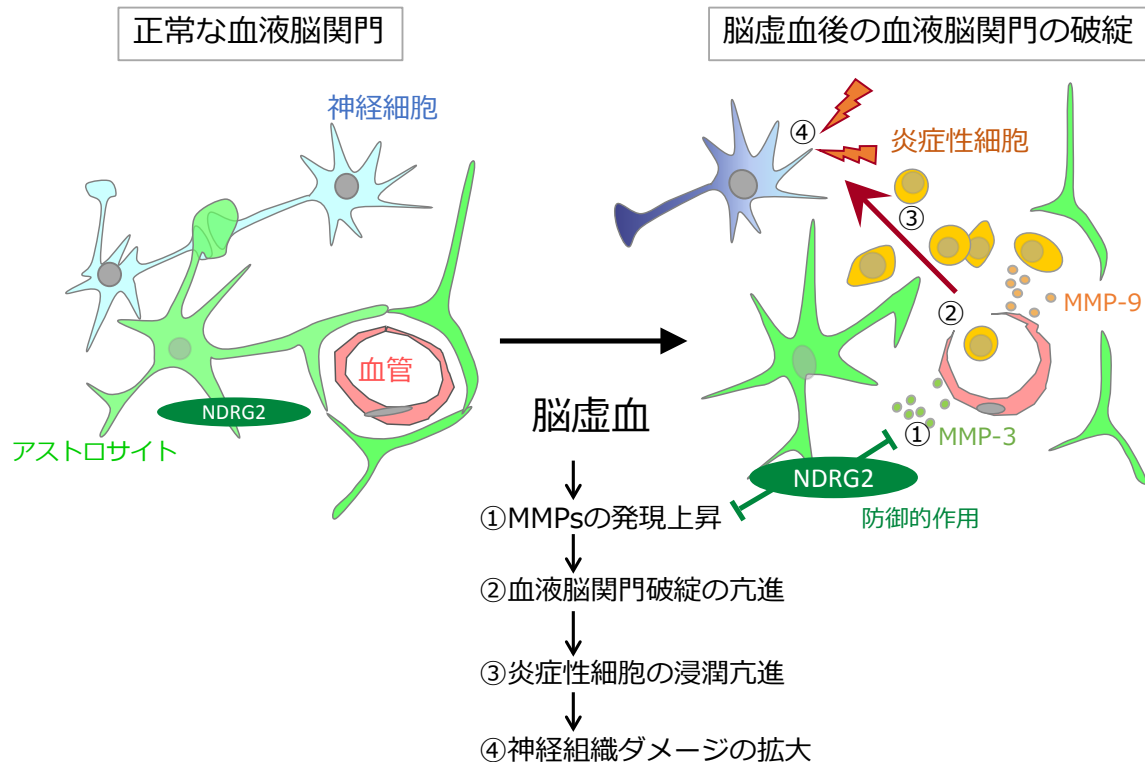


図3 脳梗塞後には、MMPの発現増加により血液脳関門破綻が起こり、これが末梢炎症性細胞の浸潤を亢進させることで神経組織障害の拡大へとつながる。アストロサイトNDRG2は、MMP-3の発現制御を介して血液脳関門破綻に抑制的に働き、脳梗塞病態において保護的な作用を担っている。

## 【お問い合わせ先】

[研究内容に関すること]

金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

堀 修 (ほり おさむ)

Tel : 076-265-2012 または 076-265-2163

E-mail : osamuh3@staff.kanazawa-u.ac.jp

**※電話対応可能時間 2月27日 火曜日 (10時30分～12時30分および16時～18時)**

[広報担当]

金沢大学総務部広報室戦略企画係

舘 正裕樹 (たち まさゆき)

Tel : 076-264-5024

E-mail : koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学医薬保健系事務部総務課医学総務係

上山 聡子 (うえやま さとこ)

Tel : 076-265-2109

E-mail : t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp