



令和8年2月20日

各報道機関文教担当記者 様

## 血管のストレス応答が脳を守る仕組みを解明 —炎症とバリア機能破綻を抑える脳外傷の治療法開発に期待—

金沢大学医薬保健研究域医学系神経解剖学の宝田美佳准教授、堀修教授、大学院医薬保健学総合研究科医学専攻／ナノ精密医学・理工学卓越大学院プログラム履修者の範啓琰（博士課程4年）を中心とする研究グループは、**脳外傷後に血管のストレス応答が働くことで、病態悪化に関わる神経炎症や脳のバリア機能破綻を抑え、脳を守る新たな仕組みを明らかにしました。**

外傷性脳損傷は、交通事故や転倒、スポーツ外傷などによって起こり、若者から高齢者まで幅広い世代で問題となっている重大な疾患です。外傷直後に起こる一次障害に加えて、その後数日から数週間にわたって、炎症や脳のむくみ、神経細胞死などの二次障害が進行します。これらの二次障害は、長期にわたる後遺症の大きな原因となるため、病態の悪化を制御できる仕組みを解明し、新しい治療法を開発することが望まれています。

本研究では、同研究グループが近年見出した知見に基づき、外傷性脳損傷後の血管内皮細胞（※1）における小胞体ストレス応答（※2）に着目しました。血管内皮細胞において小胞体ストレスセンサーであるIRE1が適切に機能しないようにしたマウスでは、脳外傷後に、脳のバリア機能の破綻、免疫細胞の過剰な浸潤と神経炎症、神経障害がいずれも悪化し、結果として運動機能の回復が損なわれることが明らかになりました。さらに、小胞体ストレスを軽減する薬剤を投与すると、脳外傷モデルマウスにおいて神経症状が改善することも示されました。

**本成果は、外傷性脳損傷における病態進行の理解を深めるものであり、将来的には、新しい治療法の開発に活用されることが期待されます。**

本研究成果は、2026年2月9日に英国科学誌『Cell Death & Disease』のオンライン版に掲載されました。

## 【研究の背景】

外傷性脳損傷（Traumatic Brain Injury: TBI）は、主要な死亡・障害原因の一つであり、交通事故や転倒、スポーツ外傷など、さまざまな原因によって発生します。TBI の直後には、脳組織そのものが物理的に損傷を受ける一次障害に続いて、血液脳関門（※3）の破綻、炎症の遷延、神経細胞の変性などといった二次障害が、数日から数週間にわたって進行します。これらの二次障害は、患者さんの後遺症の重症度や生活の質に大きな影響を与えるため、二次障害を適切に制御する方法の開発が求められています。

近年、細胞内のタンパク質工場である小胞体が、過労状態になる「小胞体ストレス」と、それに対抗する仕組みである「小胞体ストレス応答」が、さまざまな脳の疾患に関与することが分かってきました（図 1）。しかし、脳のどの細胞において、どのストレス応答経路が、どのような役割を担うのかについては、十分に解明されていませんでした。本研究グループは、脳損傷モデルを用いたこれまでの研究で、小胞体ストレス応答の一つである Inositol-requiring enzyme 1（IRE1）経路が、活性化する主要な「場」として、脳の血管内皮細胞を見出していました。そこで本研究では、この血管内皮細胞における IRE1 経路が、TBI 後の病態をどのように制御しているのかを詳しく調べました。

## 【研究成果の概要】

本研究では、マウスの脳血管内皮細胞だけで IRE1 を欠損させる「血管内皮特異的 IRE1 欠損マウス」を作製し、外傷性脳損傷モデルを用いて解析を行うことで、血管内皮細胞における IRE1 が、脳外傷後の病態制御に極めて重要な役割を果たすことが明らかになりました。

血管内皮特異的 IRE1 欠損マウスでは、対照マウスと比較して、血液脳関門の破綻が著しく悪化していることが分かりました（図 2）。具体的には、血漿タンパク質の脳内への漏出が亢進しており、血管内皮細胞同士の結合を保つ VE-cadherin という分子の発現も低下していました。また、免疫細胞が多数脳内に侵入しており、炎症性サイトカイン（TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  など）の遺伝子発現も増加していました。

さらに、神経細胞の生存への影響を調べると、血管内皮特異的 IRE1 欠損マウスでは、病変周囲で神経細胞の変性がより広範囲に広がっていました。行動試験では、網の上の歩行の失敗数を測る Grid walk test や回転棒から落ちるまでの時間を測る Rotarod test の解析により、運動機能障害が対照マウスよりも顕著であることが確認されました（図 3）。

次に、これらの変化の背景にある分子メカニズムを探るため、損傷側の脳皮質から RNA を抽出し、網羅的な遺伝子発現解析（RNA-seq）を行いました。その結果、血管内皮特異的 IRE1 欠損マウスでは、インターフェロン関連の炎症経路が強く活性化しており、その中でもケモカイン（誘因物質）の一つである、CXCL10（※4）の発現が大きく増加していることが分かりました。組織染色により、CXCL10 が主に脳の血管内皮細胞で増えていることも確認されました。CXCL10 は、免疫細胞を血管から脳内へ引き寄せ、炎症反応を増幅させることが知られています。

そこで本研究グループは、小胞体ストレスを軽減することが知られる「ケミカルシャペロン」の一つ、タウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）（※5）を用いて、小胞体ス

ストレスを緩和することによる保護作用を解析しました。脳由来血管内皮細胞に炎症刺激を与えたところ、CXCL10 の産生が増えましたが、TUDCA を加えるとこの増加が抑えられました。さらに、TBI を起こしたマウスに TUDCA を投与したところ、損傷側の脳で CXCL10 の発現が低下し、免疫細胞の蓄積も減少しました。行動試験では、TUDCA を投与したマウスで運動機能の回復が改善することが示されました（図 4）。

これらの結果から、脳血管内皮細胞における小胞体ストレスを抑えることで、TBI 後の炎症と神経障害を軽減できる可能性が示されました。

### 【今後の展開】

本研究は、TBI の病態において、神経細胞や免疫細胞だけでなく、「脳の血管内皮細胞のストレス応答」が鍵を握っていることを明らかにしました。血液脳関門は、脳を外界から守る「バリア」の役割を果たしていますが、本研究の結果から、このバリアを支える血管内皮細胞が過剰なストレス状態に陥ると、バリア機能の破壊が亢進し、炎症や神経障害が進行することが示されました。すでに別の疾患に対して臨床で使用されている TUDCA が、マウスの TBI モデルで炎症を抑え、運動機能の回復を改善したことは、既存薬を新たな疾患治療に応用する「ドラッグ・リポジショニング」の観点からも意義があります。今後、より臨床に近い外傷モデルなどを用いた検討を更に進めることで、TBI 患者の治療選択肢の拡大につながる可能性があります。

本研究は、日本学術振興会 科研費 (JP 25K02991, JP 24K22247, JP 23K05984, JP 25K09832, JP23K08562)、AMED 革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) 「組織特異的小胞体ストレス応答の分子機構に基づくヒト慢性疾患治療戦略の創出を目指した研究」 (JP20gm1410005)、AMED 医学系研究支援プログラム「22 世紀の未来型健康社会に向けたヘルスサイエンス・イノベーションー Fusion Lab で拓く医学イノベーションと未来型健康社会の創成ー」 (JP256f0137001)、内藤記念科学振興財団、武田科学振興財団、大阪難病研究財団、および文部科学省 金沢大学卓越大学院プログラムの支援を受けて実施されました。

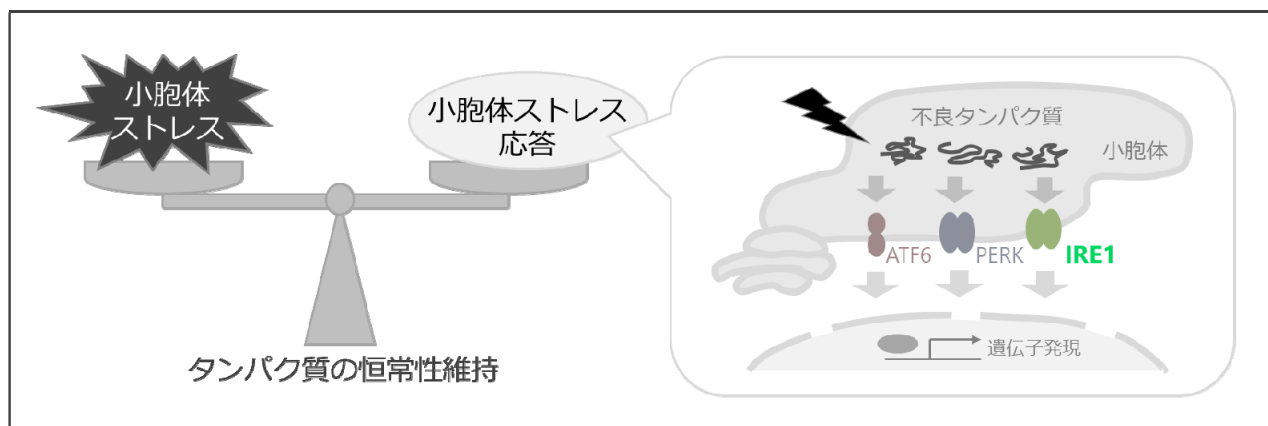


図1 小胞体ストレスと小胞体ストレス応答の概要

細胞へのさまざまなストレスは、不良タンパク質の小胞体への蓄積（小胞体ストレス）を引き起こす。このような状況に対応するためのタンパク質の品質管理機構が、「小胞体ストレス応答」である。本研究では小胞体ストレスセンサーの一つ、IRE1 に着目した。

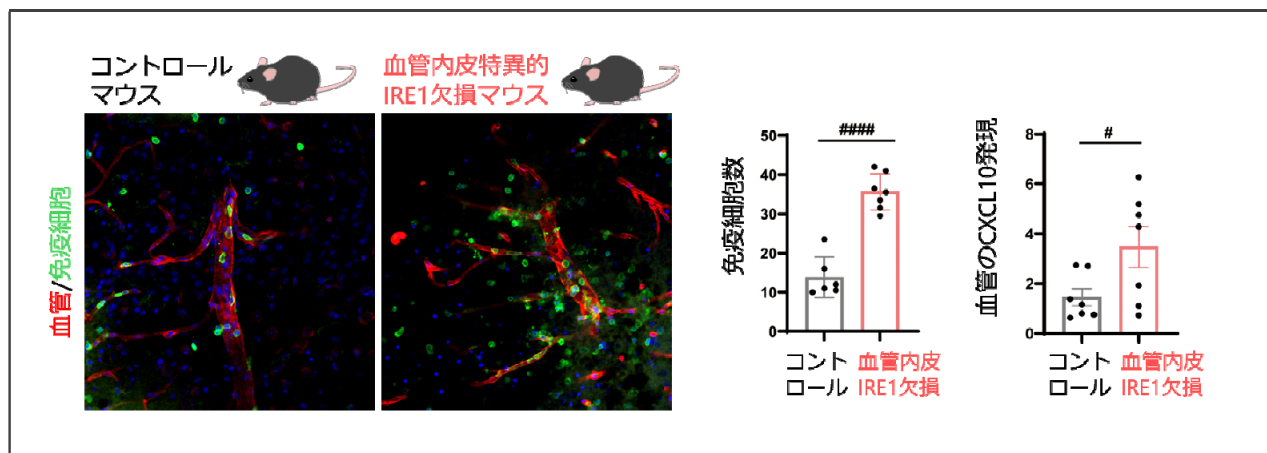


図2 脳外傷後の免疫細胞の脳内浸潤

血管内皮特異的 IRE1 欠損マウスでは、脳外傷後に脳内に浸潤した CD45 陽性免疫細胞数や、免疫細胞を遊走させるケモカイン CXCL10 の血管内皮における発現が増加した。

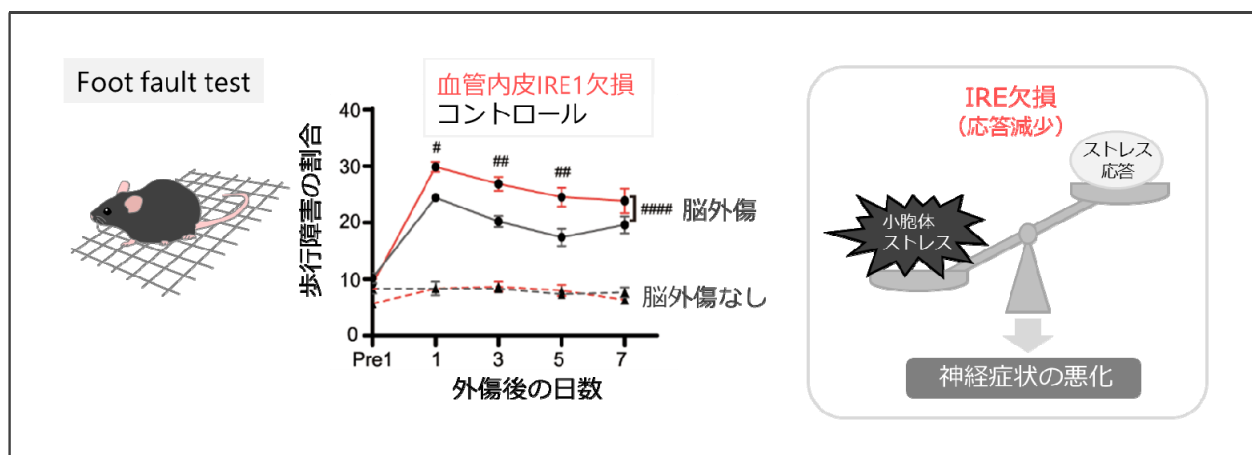


図3 脳外傷後の運動機能障害

血管内皮細胞特異的に IRE1 を欠損したマウスでは、正常条件（外傷なし）における運動機能に差が認められない一方で、脳外傷後の運動機能障害の顕著な悪化が認められた。

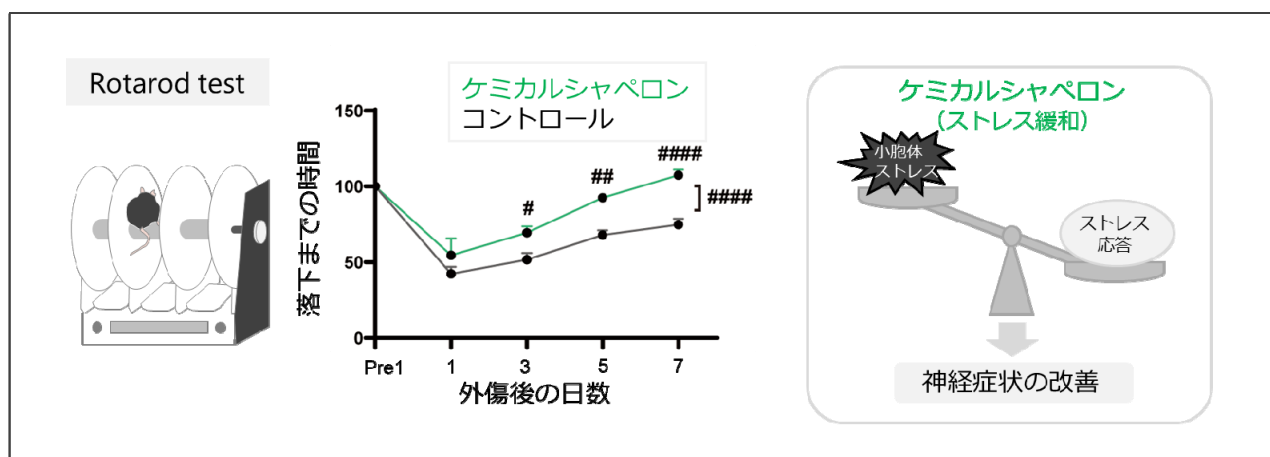


図4 小胞体ストレスの緩和による保護効果

脳外傷後のケミカルシャペロン投与による小胞体ストレスの緩和は、運動機能障害の回復を亢進させた。

#### 【掲載論文】

雑誌名 : *Cell Death & Disease*

論文名 : Endothelial IRE1 signaling maintains blood–brain barrier integrity and limits neuroinflammation after traumatic brain injury

(血管内皮細胞の IRE1 は外傷性脳損傷後の血液脳関門の機能維持に働き、神経炎症を制御する)

著者名 : Qiyang Fan, Mika Takarada-Iemata, Takashi Tanaka, Loc Dinh Nguyen, Nahoko Okitani, RongRong Yang, Takashi Tamatani, Hiroshi Ishii, Tsuyoshi Hattori, Hiroyasu Kidoya, Yoshiaki Kubota, Takao Iwawaki, Osamu Hori

(範啓琰<sup>1</sup>、宝田美佳<sup>1\*</sup>、田中貴士<sup>2</sup>、Loc Dinh Nguyen<sup>1</sup>、沖谷なほ子<sup>1</sup>、楊蓉蓉<sup>1</sup>、玉谷貴志<sup>1</sup>、石井宏史<sup>1</sup>、服部剛志<sup>1\*</sup>、木戸屋浩康<sup>3</sup>、久保田義顕<sup>4</sup>、岩脇隆夫<sup>5</sup>、堀修<sup>1</sup>)

<sup>1</sup> 金沢大学医薬保健研究域医学系

<sup>2</sup> 神戸大学大学院保健学研究科

<sup>3</sup> 福井大学学術研究院医学系部門

<sup>4</sup> 慶應義塾大学医学部

<sup>5</sup> 金沢医科大学総合医学研究所

\*奈良県立医科大学 (現所属)

\*責任著者

掲載日時 : 2026 年 2 月 9 日にオンライン版に掲載

DOI : 10.1038/s41419-026-08461-2

URL : <https://www.nature.com/articles/s41419-026-08461-2>

## 【用語解説】

### ※1 血管内皮細胞

血管の内壁をつくる細胞で、血液脳関門のバリア機能の維持に最も重要な細胞。

### ※2 小胞体ストレスと小胞体ストレス応答 (unfolded protein response: UPR)

タンパク質を折りたたむ小胞体が過負荷に陥ると「小胞体ストレス」が生じ、細胞はそれに対処するために「小胞体ストレス応答」を誘導する。IRE1 は小胞体ストレス応答の主要な経路の一つ。

### ※3 血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB)

脳と血管の間の物質移動を制限することで、脳の環境を一定に保つ役割をもつバリア機構。

### ※4 CXCL10

免疫細胞を遊走させる作用をもつ、ケモカインの一つ。

### ※5 TUDCA (タウロウルソデオキシコール酸)

小胞体ストレスを緩和するケミカルシャペロンとして知られる、胆汁酸由来の化合物。

---

## 【本件に関するお問い合わせ先】

### ■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域医学系 准教授

宝田 美佳 (たからだ みか)

TEL : 076-265-2162

E-mail : m-tak@staff.kanazawa-u.ac.jp

### ■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係

山田 里奈 (やまだ りな)

TEL : 076-265-2109

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