

課題番号 22

高齢脳卒中患者に認められる肺血管透過性の亢進の分子機序 解明

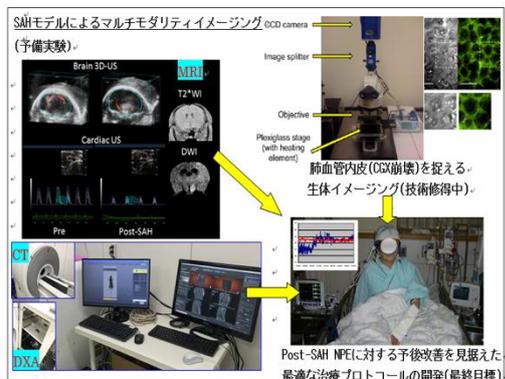
[1] 組織

代表者：桑原 正貴
(東京大学 大学院農学生命科学研究科)
対応者：鈴木 隆哉
(東北大学加齢医学研究所 呼吸器外科)
分担者：柄内 亮太
(東京大学 大学院農学生命科学研究科)

研究費：物件費 13 万円

[2] 研究経過

脳卒中における肺水腫を起こす病態として神経原性肺水腫(Neurogenic pulmonary edema: NPE)がある。これはくも膜下出血 (Subarachnoid hemorrhage: SAH)などの脳卒中の直後におこる全身合併症で、死因の多くを占める。急性肺水腫の病態の中心は、急激な循環動態の変化・炎症性物質の拡散による血管内皮バリア機能の破綻であるが、このバリア機能の破綻・修復メカニズムについてはよくわかっておらず、分子的な治療標的に乏しい。そのため、SAH後のNPE治療は、肺炎や敗血症を誘因とした急性呼吸頻拍症候群(Acute respiratory distress syndrome: ARDS)に準じた人工呼吸管理がほとんどであり、一部ではアルブミンや好中球エラストラーゼ阻害薬が経験的に試みられているにすぎず、予後向上に向けた新規治療戦略が必須といえる。



一方、最近では、血管内皮細胞の表面で保護的な層を構成するグリコカリックス(glycocalyx: GCX)が、炎症や循環動態の変化により直接障害され、様々な組織における血管透過性の亢進に関与していることが示唆されており、重症SAH後のNPEにおいてもGCXが

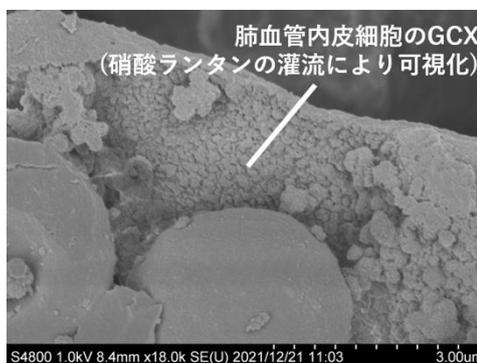
治療標的となる可能性が考えられる。こうした背景の下、本研究の目的は、重症SAH後のNPEにおける血管内皮のGCX層の動態に着目し、モデル動物を用いて1.CGX障害の発症機構、2.増悪に関与する臓器連関ならびに加齢性変化の影響、3.CGX保護/修復治療を解明することにある。

実験プロトコールと結果のディスカッションにつき2ヶ月に1回オンラインミーティングを行い、2022年9月に東京大学農学部において合同実験を行っている。

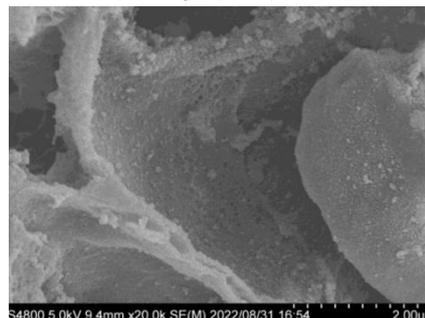
[3] 成果

(3-1) 研究成果

1 若年のマウスを使用し、肺動脈カニューレーションをおこないランタンを含む固定液でGlycocalyxの電子顕微鏡による描出が可能か検討した。下図1のように血管内皮表面に林立するGlycocalyxの描出ができた。(図1)



2 同様に若年マウスを利用しくも膜下出血(SAH)モデルを作成し、同様の固定を行った。図2に見られるように、SAHをきたしたマウスでは、肺毛細管血管内皮表面における突起物が剥離していると思われた。これはSAH後における循環動態の物理的な変化を反映していると考えられた。(図2)



3 SAH モデルでの肺水腫の描出を、小動物用 CT および MRI (東京大学プライムテック) で行った。2で犠牲死させる直前に全身麻酔下に画像を取得した。しかし急性期3日後の採取であったためか、画像上あきらかな肺水腫所見は認められなかった。

4 老齢マウスについて SAH モデルを作成した。しかし老齢マウスが手術ストレスに耐えきれず、術直後に死亡するケースがあいついだ。このため SAH モデルではなく、薬物の脳室内注入や、小塞栓術を検討している。

(3-2) 波及効果と発展性など

SAH による NPE では、電子顕微鏡レベル(特に走査型顕微鏡)で血管内皮 GCX の崩壊が損傷肺で起きていることが予想される。この病態機序として中枢性の交感神経過緊張により血管内皮細胞の損傷が起こり、最表層のゲル層の脱落が惹起されること、さらに重症例では肺胞上皮細胞側にも障害が加わることで酸素化の増悪に影響を及ぼしている可能性を想定している。GCX による血管内皮バリア機能の保護的役割が明らかになれば、そのメカニズムを利用した治療薬や細胞治療による血管内皮再生への基盤的知見が得られる。最終的に、これまで全身管理に難渋することの多かった致死的病態である、重症 SAH 患者の肺合併症の軽減と予後改善に向けた有効な神経集中治療法の確立を目標とする。

[4] 成果資料

本研究に関連した発表はない。