

早産児の脳障害を克服する戦略を開発する

—脳室周囲白質軟化症の解明に挑む

発達障害研究所 病理学部 河内 全

少子高齢化が進む現在、出産によるリスクが抑えられ、子ども達が健康やかに生まれ育つ環境が整ってほしいという願いは誰もが持つています。しかしながら図らずも早産となり、脳に障害を持つことになった未熟児新生児のケアは現代社会にとって重要な課題です。このような未熟児新生児で見られる脳性麻痺の主な原因として、発達期の脳の未熟性や妊娠時の母体感染に加えて、周生期の低酸素虚血が原因となって生じる脳室周囲白質軟化症(PVL)が挙げられます。PVLは文字通り脳室という部分の周囲の白質が血行の障害等によって脱落、壊死する早産児特有の脳疾患です。成人でみられる脳梗塞の場合は主に大脳皮質に病変が見られるのに対して、PVLは深部の脳室周囲がダメージを受ける点が特徴的です。しかしながらその発症メカニズムは未だ不明な点が多く、現在根本的な治療法は存在しません。

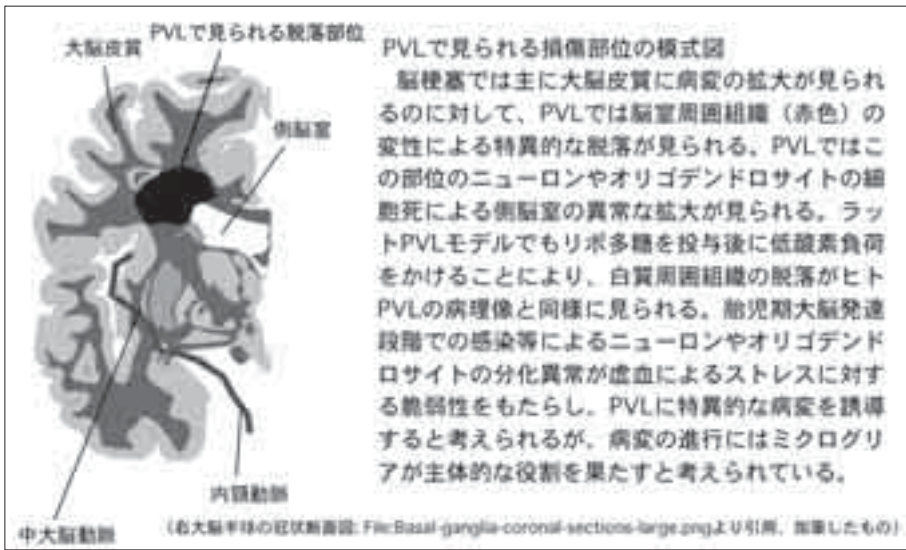
PVLを克服するアプローチとして、ヒトで見られるPVLを再現可

能な動物モデルを構築すること、また病変の拡大に重要なシグナル伝達経路を解明するための適切な培養細胞モデル系の開発が重要です。我々はPVL動物モデルとしてリポ多糖を妊娠ラットに前投与した後に低酸素負荷をかけることでPVL特有の病変を再現することに成功しています。このモデルをもとに、私は特に

視する番人のような役割を持つています。しかし様々な神経変性疾患の研究より、ミクログリアは自身の性質を変化させて炎症性環境を誘導し、病状を悪化させる方向にも働くことも知られています。ミクログリアが炎症を抑えて正常な機能を発揮するか、炎症的に作用するかのバランスは非常に巧妙に調節されていると考えられています。そこでバランスを決定している因子を探索するためにラット脳よりミクログリアを単離して細胞培養することにより、感染状態と低酸素状態での性質にどのような変化が生じるかについての解析も現在行っています。またPVLではニューロンやニューロンの軸索に結合して髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトの細胞死が起こることが知られています。ミクログリアがこれらの細胞死に及ぼす役割についても調べています。

て、PVLで見られる損傷部位の模式図

脳梗塞では主に大脳皮質に病変の拡大が見られるのに対して、PVLでは脳室周囲組織(赤色)の変性による特異的な脱落が見られる。PVLではこの部位のニューロンやオリゴデンドロサイトの細胞死による側脳室の異常な拡大が見られる。ラットPVLモデルでもリポ多糖を投与後に低酸素負荷をかけることにより、白質周囲組織の脱落がヒトPVLの病理像と同様に見られる。胎児期大脳発達段階での感染等によるニューロンやオリゴデンドロサイトの分化異常が虚血によるストレスに対する脆弱性をもたらす。PVLに特異的な病変を誘導すると考えられるが、病変の進行にはミクログリアが主体的な役割を果たすと考えられている。



脳内の免疫機能を担当するミクログリア細胞に焦点を当てて、その機能を制御することによりPVLの治療法を開発することを目指しています。治療法を開発するには病変の拡大に関わると予想される具体的なターゲットを絞り込む必要があります。様々な炎症反応に関わる脂質メディエーター(特異的受容体を介して生理活性を示す遊離性脂質)とミクログリアの機能を司る分子に着目して、現在研究を行っています。

PVLに関わる様々な脂質メディエーターがミクログリアの性質を変化させるメカニズムを解明できれば、PVL治療に有効な薬剤開発も夢ではなくなるかも知れません。将来的に現在行っているPVL研究が障害を抱える方々の治療に少しでも役立つことを願っています。

ミクログリアは、胎児期に脳が発達する以前から発生し、PVLによる障害が起きやすい特定の発達段階(妊娠22-34週)で障害を受けた部位で活性化することが知られています。ミクログリアはいわば脳内環境を監

視する番人のような役割を持つています。しかし様々な神経変性疾患の研究より、ミクログリアは自身の性質を変化させて炎症性環境を誘導し、病状を悪化させる方向にも働くことも知られています。ミクログリアが炎症を抑えて正常な機能を発揮するか、炎症的に作用するかのバランスは非常に巧妙に調節されていると考えられています。そこでバランスを決定している因子を探索するためにラット脳よりミクログリアを単離して細胞培養することにより、感染状態と低酸素状態での性質にどのような変化が生じるかについての解析も現在行っています。またPVLではニューロンやニューロンの軸索に結合して髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトの細胞死が起こることが知られています。ミクログリアがこれらの細胞死に及ぼす役割についても調べています。