

## 研究所ルーキーズレポート⑧

コロナーから世界へ発信

コロナーだより No. XXX, p. X.

### 早産児の脳障害を克服する戦略を開発するー脳室周囲白質軟化症の解明に挑む

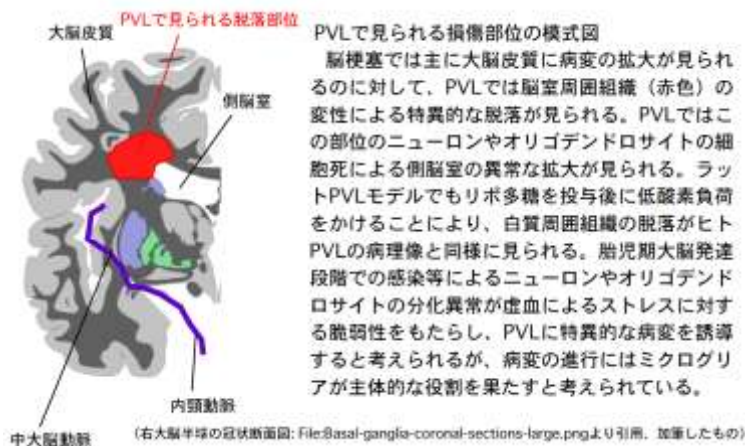
発達障害研究所・病理学部

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、子供達が健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っています。しかしながら凶らずも早産となり、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、発達の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。成人で見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、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が、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。

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っています。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は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が、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。

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。