

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)

分担者：

栃内亮太

(東京大学 大学院農学生命科学研究科)

武藤達士

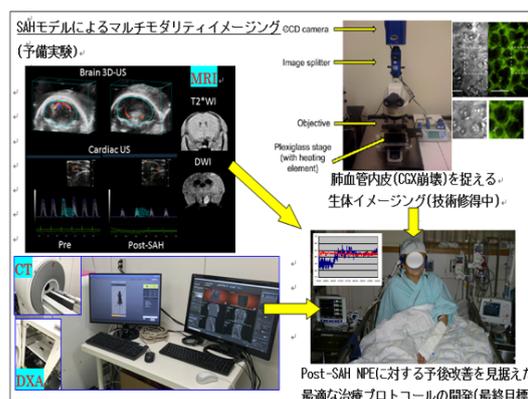
(秋田県立循環器脳脊髄センター)

研究費：物件費 37,420 円，旅費 92,580 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、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、予後向上に向けた新規治療戦略が必須といえる。

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。



加齢医学研究所供給の老齢マウスを用いて武藤が肺水腫モデル作成を行い、鈴木が肺の還流固定を共同して行っている。オンライン会議で進捗状況のディスカッションを行っている。

[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。血管内皮表面に林立する Glycocalyx の描出ができた。
- 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。右図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。また HE 染色でも肺水腫と一致する所見が認められた。
- 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(24ヶ月齢)を使用し SAH モデルの作成を試みた。血管穿刺モデルでは全てのマウスが即死してしまうため、脳槽内への自己血注入モデルを作成した。しかし若年 SAH モデルのような明らかな血管内皮 GCX の変化が見られなかった。

老齢マウスは疾病モデル負荷への耐性が低く、若年マウスと違ったモデル作成が必要であることが判明した。

5 死亡がみられない脳槽自己血注入にエンドセリン受容体拮抗薬であるピブラッツ注射を加えた。ピブラッツは血管攣縮抑制薬とされるが、臨床において肺水腫惹起する可能性のある薬物として知られている。しかしピラビッツ追加モデルでもあきらかな肺水腫もでるは見られなかった。

6 脳槽注入モデルでの組織学的変化は明らかではなかったが、定量が困難であるものの肺間質に若干の浮腫が認められたため、なんらかの遺伝子発現変化は見られる可能性があると考えた。脳槽自己血注入後超急性期（18時間後）の肺を採取し、網羅的遺伝子発現解析を行った。データを解析中である。

（3-2）波及効果と発展性など

本研究チームは令和5年度学際ハブ形成プログラム（金沢大学）に「加齢マウス超急性期神経原性肺水腫モデル解析による加齢寄与因子の解明」のタイトルで採択された。

〔4〕 成果資料

該当なし。