

血液中の脳梗塞後炎症抑制因子の探索

九州大学 生体防御医学研究所 准教授

伊藤 美菜子

【研究内容及び成果】

様々な中枢神経系疾患では急性炎症と慢性炎症が複雑に関与している。多発性硬化症や抗 NMDA 受容体抗体脳炎などはもちろんのこと、パーキンソン病やアルツハイマーなどの神経疾患と炎症の関連性が報告されている。また、自閉症や統合失調症と、慢性炎症を含む免疫系との関連も強く示唆されている。中枢神経系における免疫細胞とグリア細胞や神経細胞との相互作用の解明は、様々な中枢神経系疾患の治療・予防法の開発においても重要な課題である。

我々はこれまでにマウス脳梗塞モデルを用いて脳損傷後の炎症によって梗塞や神経症状が増悪化することを見出し報告してきた。発症後急性期にはマクロファージや $\gamma\delta$ T細胞を中心とした自然免疫関連炎症が脳内炎症の主役であることを見出した (Ito et al. Nature Commun. 2015, Shichita, Ito et al. Nature Med 2017)。また慢性期には多量の T 細胞が浸潤しており極めて特殊な様相を示すことを見出した。特に Treg が脳特異的な性質を獲得することでミクログリアやアストロサイトの過剰な活性化を制御して神経症状の回復に寄与することを明らかにしている (Ito et al. Nature 2019)。また、脳梗塞を一度起こしたマウスは脳梗塞の再発時の梗塞体積が小さく、虚血耐性を獲得することが知られている。

脳梗塞慢性期にもう一度脳梗塞を起こすと、二度目の脳梗塞に対して抵抗性であることがわかったため、抵抗性のメカニズムを解明することを目的とした。脳梗塞発症後の急性期、慢性期、および反対側の脳細胞のバルク RNA シーケンスおよび単細胞 RNA シーケンスを行った。脳内の免疫細胞と脳細胞の集団は、脳梗塞後に劇的に変化することが分かった。興味深いことに、細胞集団や遺伝子発現の変化は梗塞側だけでなく、反対側でも観察された。Parabiosis の実験では別の個体にも血液を介して抵抗性が付与されることが分かった。抵抗性の付与には脳梗塞 1 日後の血清、もしくは脳梗塞慢性期の血清、血液細胞が重要であることが示唆された。これらのデータは、脳梗塞の再発などに対する損傷抵抗が傷害を受けた領域だけでなく、脳損傷後の免疫細胞や血清中の因子などを介して反対側にも影響する可能性を示唆している。

脳梗塞慢性期の反対側と再発時に上昇する共通の遺伝子を探索し、オキシトシンに着目した。オキシトシンは脳梗塞を軽減することが報告されている。オキシトシンは脳梗塞慢性期の梗塞側で特に発現が増加することが分かった。梗塞側の中でも、中大脳動脈閉塞モデルで主要な梗塞部位である線条体を含む領域で、オキシトシンの発現増加が顕著で

あることが分かった。また、反対側でも梗塞側ほどではないが、オキシトシンの発現が増加しており、このオキシトシンの増加が再発時の脳梗塞の軽減につながることが示唆された。

脳梗塞再発時には炎症性の **Th1** 細胞が減少し、炎症抑制性の **Treg** が増加することが分かった。再発時の **T** 細胞は初発と同じ **TCR** を持つものが浸潤しやすいことと、同じ **TCR** をもつ **T** 細胞が頸部リンパ節でも確認されることから、初回で抗原提示を受けた **T** 細胞がリンパ節でメモリー化しており、再発時に応答しやすくなっている可能性が示唆された。

【今後の研究の見通し】

オキシトシンは脳梗塞時の梗塞体積の減少に関与することがすでに報告されている (Stary et al. *Frontiers Neurosci.* 2019)。そこで、脳梗塞慢性期のオキシトシンの上昇が再発時の損傷抵抗性に関与すると仮定し、研究を進めている。脳梗塞慢性期の血清中に含まれる因子がオキシトシンを上昇させる可能性から、血清中に含まれる、オキシトシン誘導因子の探索も行なう。さらに、本題とは少し異なるが、脳梗塞慢性期にオキシトシンが増加する意義についても検討する。オキシトシンによる脳梗塞の軽減や組織修復が示されれば、スキンシップによりオキシトシンを増加させることが、脳梗塞予防法やリハビリ期の治療法として役に立つかもしれない。