

平成16年度自治医科大学医学部 研究奨励金研究成果報告

血管性脳浮腫における脳血管壁細胞の制御

解剖学講座解剖学部門 竹内 公一

フリーラジカルスカベンジャー (MCI-186) および HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (スタチン) の脳血管壁細胞への影響を血管性脳浮腫において観察した。特に脳血管周囲マクロファージのエンドソーム, ライソソーム機能を中心に解析した。脳血管周囲マクロファージは, 細動静脈の周囲に存在し, 毛細血管の血液脳関門とは別のバリア機能を果たし, 異物摂取能, 抗原提示能を有する。この細胞の機能が薬剤投与によって変化するのを観察した。

MCI-186は, 急性の脳血管障害の治療に用いられるようになって効果をあげている。しかし, 細胞レベルのスカベンジャーである脳血管周囲マクロファージとの関連や作用についての理解がすすんでいるとはいえない。また, スタチンは多様な機能を有するが, その免疫調節機能が注目されており, 脳血管周囲マクロファージの機能に影響していると考えられる。

本研究では, ラットの脳へドライアイスによる凍結障害を加え, 脳浮腫モデルを作成し, このモデル動物に, 10mg/kg体重の MCI-186, あるいは 1 mg/kg体重のフルバスタチンを障害直後に投与した。経時的に標本を採取し, 脳血管壁細胞, 特に, 細動脈・静脈壁に存在する脳血管周囲マクロファージを中心に, 脳実質中の細胞の変化を含めて観察した。

薬剤非投与では, 血管内投与した HRP の漏出に対する脳血管周囲マクロファージの貪食は, 障害後 3日頃まで続くが, ミクログリアを含む実質の細胞による貪食はほとんど観察できなかった。抗原提示能に関わる MHC class II や B7などの膜分子の発現は, 貪食に遅れて出現し, 障害後 7日頃に強かった。この抗原提示能に関わる分子の発現は, 弱いながらも, ミクログリアにも観察された。

MCI-186投与により, 非投与ではほとんど観察されなかったミクログリアによる異物摂取が観察されたが, マクロファージ系細胞による貪食が活発な期間は短縮していた。脳血管周囲マクロファージの抗原提示能に関わる分子の発現は抑制され, ミクログリアにはほとんど観察することができなかった。長期的な観察では, 障害部位とその周辺の組織の欠損がエダラボン投与によって拡大していた。

フルバスタチンの投与では, 非投与に比べ, 貪食が早期に活発化する一方, 貪食が活発な期間は, MCI-186投与に比べても短縮していた。抗原提示能に関わる分子の発現は, 非投与に比べ, 脳血管周囲マクロファージについてもミクログリアについても強く, その発現は早期に観察された。

MCI-186もスタチンも, 抗酸化剤としての機能を有し, また, いずれも免疫調節機能を持っているとされているなど, 多様な機能を有する点で類似している。しかし, 脳凍結障害による血管性脳浮腫における効果は異なっていた。また, その影響も, 脳血管周囲マクロファージとミクログリアでは異なっていた。これが, 投与した薬剤の直接の効果であるかどうかは検討の余地があるものの, 脳血管周囲マクロファージおよびミクログリアの機能制御の可能性を示すものと考えられた。これらの作用を利用し, 脳病変の病態を制御できる可能性が示唆された。

生薬由来物質のヘリコバクター・ピロリに対する抗菌活性の解析

感染・免疫学講座細菌学部門 林 俊治

【目的】 *Helicobacter pylori* (HP) はヒト胃粘膜に感染し, 慢性胃炎・消化性潰瘍・胃癌・胃 MALT リンパ腫の重要な病原因子となる。従って, HP を除菌することで, これらの疾患の