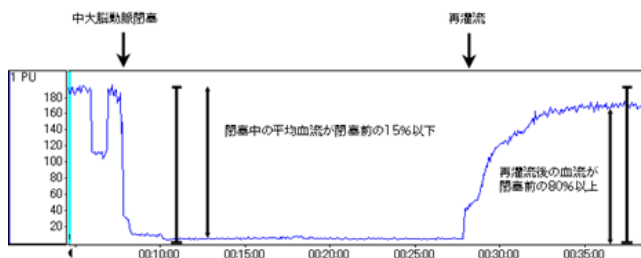
	シリーズ名	Keap1/Nrf2 システムの制御による新たな脳梗塞治療法の開発
	所属・役職・氏名	神経内科学・准教授・安部 貴人(ABE, Takato)

<要旨>

近年、脳虚血再灌流障害の原因として、脳梗塞病巣における炎症性シグナルの重要性が注目されている。転写因子 Nrf2 はアストロサイトに発現し、各種ストレス時における抗炎症、酸化ストレス防御遺伝子群の発現を制御しており、脳虚血時には神経保護的に働くと考えられている。また、dimethyl fumarate (DMF)は自己免疫性脳脊髄炎マウスにおいて、アストロサイト内の Keap1/Nrf2 システムを活性化させ、抗炎症・細胞保護作用をもたらすことが報告されている。DMF は海外での臨床治験では多発性硬化症の再発予防に対し有効性が証明されているが、これまで脳梗塞における有効性を検討した報告はない。本研究では、脳虚血時にアストロサイトにおける Keap1/Nrf2 システムの役割を明らかにし、DMF 投与によりその制御を行い新たな治療法の確立を目指す。

<研究シリーズ説明>

動物モデルとしてナイロン糸による一過性中大脳動脈閉塞モデルを用いる。成熟雄性マウスをインフルレン吸入麻酔下に、頭皮を切開し、頭蓋骨上にレーザードップラープローブを固定、その後頸動脈を露出する。外頸動脈より、6-0 ナイロン糸より作成した塞栓糸を挿入、内頸動脈方向に反転した後、内頸動脈内をウイリス動脈輪の中大脳動脈起始部まで挿入する。レーザードップラーにより血流の変化をリアルタイムに



観察すると、塞栓糸の膨大部がちょうど中大動脈起始部に到達した瞬間に血流が急落する(上図)。その位置に塞栓糸を 40 分間定置し脳虚血を作成、その後塞栓糸を抜去し血流を再開させる。この手法において、平均血流低下率が手術前の 85%以下、再灌流率が 80%以上であれば再灌流 3 日後の梗塞体積が安定し、ほぼ 50mm³ となることがわかっている。再現性が高く、ヒトの臨床の脳梗塞に非常に近いモデルといわれている。DMF は自己免疫性脳脊髄炎マウスにおいてアストロサイト内の Keap1/Nrf2 system を活性化し抗炎症・細胞保護作用を呈し、神経保護に働くことが報告されており(Brain 2011; 134; 678-692)、海外での臨床治験でも再発寛解型多発性硬化症患者において、年間再発率、障害進行率、MRI 上の病変数を有意に低下させた(N Engl J Med 2012; 367 : 1098 - 107)。本邦でも DMF の経口薬である BG12 の再発寛解型多発性硬化症に対するプラセボ対照第 3 相試験が始まっており、慶應義塾大学においては安部貴人が分担医師として参画し、臨床治験を推進していた。

<アピールポイント>

DMF は多発性硬化症の新規治療薬として海外にてすでに発売、投与されているが、これまで脳梗塞に対する効果を検討した報告はない。しかし再発型多発性硬化症における脳内炎症を抑制するのと同様、Nrf2 の活性化を介して脳梗塞後の炎症を抑制し、神経保護効果をきたす可能性は十分あると思われる。

<利用・用途・応用分野>

DMF の人体への安全性、適切な投与量はすでに多発性硬化症に対する治験第 1、2 相で確認されており、もし DMF の脳梗塞に対する有効性が動物モデルで確認できれば、適応拡大という形でスムーズに臨床の場で用いることが可能であると考えられる。

<知的財産権・論文・学会発表など>

Abe T et al, Stroke 2013; 44 :2284-91

Abe T et al, Stroke 2010; 41: 898-904

<関連するURL> なし

<他分野に求めるニーズ> なし

キーワード	脳虚血、Keap1/Nrf2 システム、酸化ストレス
-------	----------------------------