

＜シンポジウム 1—3＞脳血管障害：基礎と臨床の最前線

画期的治療技術の開拓： 脳保護療法から遺伝子・再生治療まで

阿部 康二

(臨床神経, 48 : 896—898, 2008)

Key words : 脳梗塞, 脳保護薬, エダラボン, 遺伝子治療, 再生医療

脳梗塞急性期治療の戦略は血流改善療法と脳保護療法の二つである。脳は酸素消費率の高い臓器で脂質を多く含むことから、元々フリーラジカルなどの酸化ストレスに晒されやすく、また脆弱にできているので、脳梗塞のような酸素供給(血流)障害と細胞障害が一体として進行する病態では、酸化ストレス制御による臨床治療が重要である。梗塞病巣内における脳実質細胞においては、エネルギー代謝障害に始まり、生存と死のシグナルバランス障害を通じて、細胞内で発生したフリーラジカルによりミトコンドリア・ストレスと滑面小胞体(ER)ストレス、プロテアソーム・ストレスという3つの酸化ストレスに晒されながら、同時にグルタミン酸毒性や生き残り反応としてのストレス蛋白発現をとまなわなく、しだいに細胞死の方向へ向かって進んでいく。脳保護療法は元々このような脳実質細胞に生ずる様々な代謝性障害を緩和する目的で開発されたもので、酸化ストレス軽減薬や神経栄養因子などが代表的な薬剤である。

世界ではじめて「脳保護薬」として2001年に臨床現場に登場したエダラボンは、実際の脳梗塞患者に使用され大きな社会的貢献をしている¹⁾。2003年に発表された多施設二重盲検試験で検討した論文では⁴⁾、発症から72時間以内の脳梗塞患者について実薬投与群125例とプラセボ投与群125例に分け、実薬群には脳保護薬エダラボン(30mg)を1日2回14日間投与したところ、発症から3カ月後の臨床スコア modified Rankin Scale はエダラボン群の方が有意に良かったので、脳卒中治療ガイドラインのなかでエダラボンは推奨グレードB(おこなうよう勧められる)にランクされている。エダラボンの併用は単に3カ月後の臨床スコアを改善するだけでなく、入院患者の在院日数を短縮し医療費抑制にも貢献することが知られている。豊田らによれば致死率の高い内頸動脈閉塞患者における急性期死亡率を比較し、脳保護薬使用による死亡率低減がとくに発症2日以内で顕著であることを報告している²⁾。

最近の話題として、エダラボンのtPAとの併用効果が注目されている。tPAは脳実質に漏出すると、matrix metalloproteinase 9 (MMP9)を活性化して脳組織マトリックスを傷害し、同時に虚血性に放出されているグルタミン酸による神経

細胞障害を増悪させる神経毒性もあり、さらに脳梗塞病巣内における白血球浸潤やフリーラジカル反応を促進することも知られている。このようなtPA自身の性質は全体として脳梗塞病巣の悪化要因として考えられているが、エダラボンは血管内皮細胞のフリーラジカル反応も抑制すること(血管内皮細胞保護効果)が知られており、脳保護療法により出血合併症も減少させたことが注目されている。抗脳浮腫療法はこのような頭蓋内空間占拠性病変を縮小させ、障害脳組織の微小循環改善効果や障害脳組織代謝改善効果がある。具体的な薬剤としては、抗浸透圧利尿薬(グリセロール、マンニトール)が頻用されているが、上述した脳保護薬エダラボンはフリーラジカル障害を軽減して強力な抗脳浮腫効果があることも知られている³⁾。

脳梗塞の遺伝子治療に際しては遺伝子ベクターの特徴を考えた上で選択をする。アデノウイルスベクターをもちいた筆者らの研究によれば、ラット中大脳動脈の持続閉塞モデルにおいて神経栄養因子GDNF遺伝子を組み込み検討したところ、GDNF組込みウイルスを投与されたラットでは、対照ラット群にくらべて梗塞巣の体積が約48%と半分以下に小さくなっていった⁴⁾。興味深いことに、GDNF投与群は脳血流に影響をおよぼさずに梗塞巣を軽減していた。さらにこのような梗塞巣が縮小された脳においては、虚血障害で陽性となるTUNEL染色やcaspase-3染色がいちじるしく抑制されており、cytochrome Cの細胞質内流出も大幅に軽減されていた¹⁾。このような事実から、アデノウイルスに組み込まれたGDNF遺伝子の発現により、脳血流の改善をとまなわなくとも主としてアポトーシスの抑制により脳障害を軽減できたものと推定された。また最近のJinらの報告によれば、センダイウイルスベクターをもちいた神経栄養因子GDNFによりミトコンドリアからのAIF放出を効果的に抑制するが、時間経過とともに効果が減弱していくことが確認された(Fig. 1)⁴⁾。遺伝子治療では、半減期の短い蛋白治療にくらべて持続の長い発現が期待されるので、初期効果を企図した蛋白治療と同時に持続的效果を期待した遺伝子治療を併用することで、より有効な治療へ発展させる戦略的治療法が期待される。

2000年ごろから遺伝子治療と再生医療単独の融合療法が

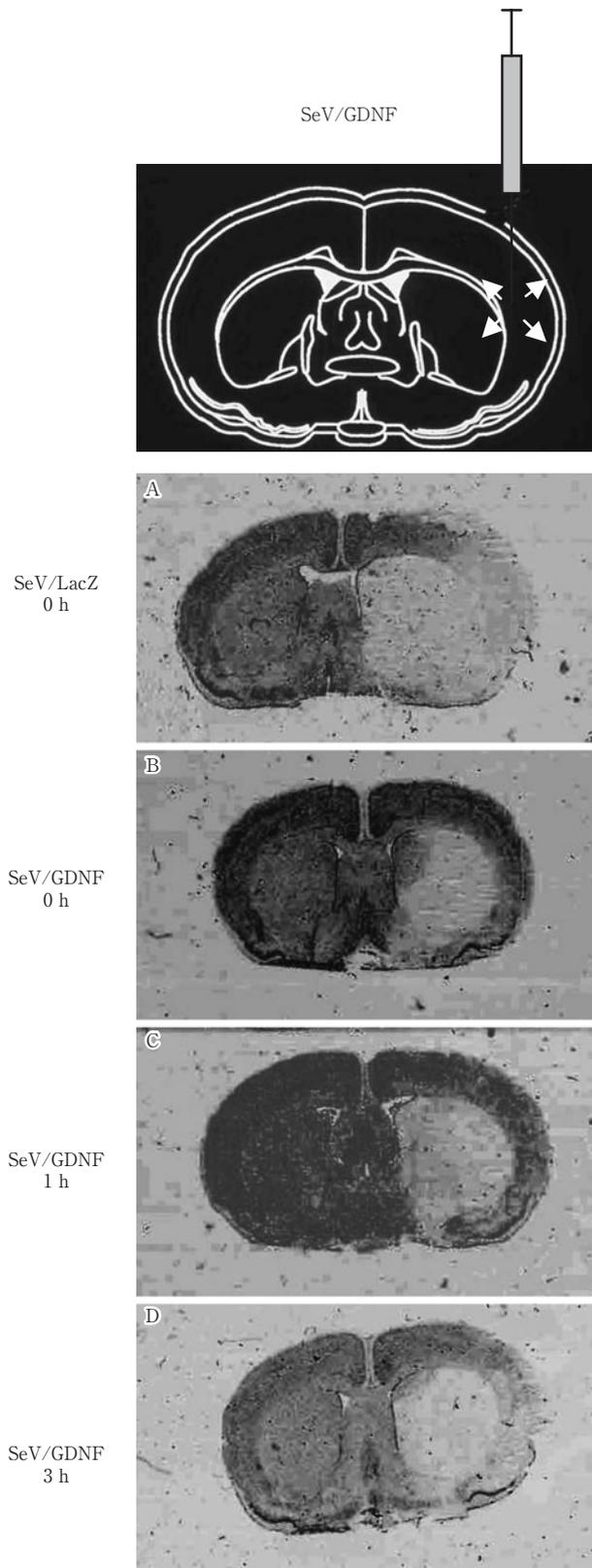


Fig. 1 センダイウイルスベクター (SeV) に神経栄養因子 GDNF 遺伝子を組込んでおこなった脳梗塞遺伝子治療実験 (ラット脳)。対照脳 (A) に比較して GDNF 遺伝子治療群では虚血後再開通 0 (B), 1 (C), 3 h (D) 後ともに脳梗塞面積が減少している。

報告され始めて新たな注目を集めている。すなわち単純な幹細胞移植における問題点を、何らかの遺伝的改変や遺伝的修飾を施して移植する ex vivo 遺伝子治療は移植再生医療との融合治療として当然の方向性といえる。現在までに, neurosphere (NS) や neuronal progenitor cell (NPC), NT2 細胞, 骨髄細胞 (MSC) などに, NGF や BDNF, GDNF などの神経栄養因子遺伝子を導入して正常あるいは虚血脳に移植して, 導入遺伝子の発現や移植細胞の生着, 脳梗塞治療効果を観察したものが報告されている 2006 年に発表された大阪医大の宮武らによる HGF 遺伝子導入骨髄幹細胞移植療法⁵⁾や, 2007 年に発表された岡山大学の亀田らによる神経幹細胞への GDNF 遺伝子導入細胞移植療法も注目を浴びている⁶⁾。また遺伝子そのものではないがミクログリアを interferon で活性化修飾して移植することにより治療効果を向上するといった試みもされ始めている。遺伝子導入するベクターの種類も, アデノウイルスから retrovirus, lentivirus まで様々にもちいられており, 発現プロモーターも Tc, CA, eIF1 α など研究者の目的に応じて様々に試行されている。この ex vivo 遺伝子治療は将来的に分化誘導ならびにローカル・遠隔ネットワークのプログラミングをうまく導入してやることで, 脳梗塞の急性期・慢性期共に実用的な再生医療へと発展していくものと考えられている。

文 献

- 1) The Edaravone Acute Brain Infarction Study Group (Chair: Otomo E): Effect of a novel free radical scavenger, Edaravone (MCI-186) on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 222—229
- 2) Toyoda K, et al: Free radical scavenger, edaravone, in stroke with internal carotid artery occlusion. *J Neurol Sci* 2004; 221: 11—17
- 3) Abe K, Yuki S, Kogure K: Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger. *Stroke* 1988; 19: 480—485
- 4) Sendai virus-mediated gene transfer of GDNF reduces AIF translocation and ameliorates ischemic cerebral injury. *Neurol Res.* 2008 Jun 30. [Epub ahead of print] Jin G, Inoue M, Hayashi T, Deguchi K, Nagotani S, Zhang H, Wang X, Shoji M, Hasegawa M, Abe K
- 5) Zhao MZ, Nonoguchi N, Ikeda N, et al: Novel therapeutic strategy for stroke in rats by bone marrow stromal cells and ex vivo HGF gene transfer with HSV-1 vector. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 1176—1188
- 6) Kameda M, Shingo T, Takahashi K, et al: Adult neural stem and progenitor cells modified to secrete GDNF can protect, migrate and integrate after intracerebral transplantation in rats with transient forebrain ischemia. *Eur J Neurosci* 2007; 26: 1462—1478

Abstract**Neuroprotective therapy for ischemic stroke with free radical scavenger and gene-stem cell therapy**

Koji Abe, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama University

A free radical scavenger Edaravone is the first clinical drug for neuroprotection in the world which has been used from 2001 in most ischemic stroke patients in Japan, and is especially useful in thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator (tPA). Of great importance for regenerative therapy and gene therapy are the neural stem cells which are intrinsically activated or exogenously transplanted. Addition of NTFs greatly enhanced an intrinsic migration or invasion of stem cells into the scaffold, which could provide a future regenerative potential against ischemic brain damage at chronic stage.

(Clin Neurol, 48: 896—898, 2008)

Key words: Cerebral infarction, neuroprotection, edaravone, gene therapy, restorative therapy
