

第 200 回山梨大学医学会例会

日時：令和 5 年 6 月 28 日（水）午後 4 時 10 分～5 時 10 分

会場：管理棟 3 階大会議室

教授就任講演

脳梗塞発症機序の病態解明と、機能回復を目的とした 新規治療法開発

上野 祐司

山梨大学大学院総合研究部医学域内科学講座神経内科教室

司会 小泉 修一教授

【要旨】

私は幅広い神経学領域において脳血管障害をライフワークとし、脳梗塞の臨床・基礎の両立を目指し研究を推進してきた。

臨床研究では、発症機序が不明な潜因性脳梗塞に着目した。潜因性脳梗塞に対して経食道心エコー検査を実施することで、卵円孔開存や弓部大動脈粥腫に代表される潜在的な塞栓源を診断し、再発予防への治療戦略へと繋げることが可能となる。卵円孔開存を介した奇異性脳塞栓症の診断基準、弓部大動脈粥腫の臨床的特徴や予測スコアを報告した。2017 年より潜因性脳梗塞で経食道心エコー検査を実施した患者を対象とした多施設レジストリー研究（CHALLENGE ESUS/CS）を構築し、潜因性脳梗塞の病態を解明した。

基礎研究においては、「脳梗塞後の軸索再生と機能回復の病態解明」をテーマに研究を推進した。ラット中大脳動脈閉塞モデルの慢性期（脳梗塞後 56 日目）において、脳梗塞周辺部である peri-infarct area では脳梗塞急性期で脱落した軸索が顕著に再生され有髄化されることを確認した。*In vitro* において、軸索の再生には PTEN/Akt/GSK-3 β や miR-17-92 cluster を介した情報伝達系が関与する事を発見した。Semaphorin3A(Sema3A) に着目し、peri-infarct area において亜急性期に発現上昇する sema3A を機能阻害することで神経細胞内の情報伝達系の制御を介して軸索再生、脳梗塞ラットの機能回復を報告した。虚血負荷後の培養アストロサイト (Ast) における sema3A を機能阻害することで、Ast の活性を制御し、Ast 由来エクソソームが軸索再生を促進することを解明した。脳梗塞機能回復に対するエクソソーム治療をさらに発展させるため、マイクログリア (Mg) による Ast のクロストークへも着目した。虚血負荷後の培養 Ast に P2Y1 受容体拮抗薬と Mg 培地を投与することで炎症系の情報伝達が制御され、この Ast から放出されるエクソソームを脳梗塞モデルラットへ投与することで、グリア瘢痕制御と軸索再生の促進が組織学的に確認された。今後は、エクソソーム治療の臨床応用を目指して、更なる治療法の開発を追求したい。