



第 12 回

テニユアトラック教員支援セミナー

日時：2013年11月20日(水) 18時-19時

場所：外来センター 大会議室

演者：青木友浩先生

所属：京都大学医学部 次世代免疫制御を目指す
創薬医学融合拠点(AKプロジェクト) 特定准教授

2013
11/20(水)
開催

タイトル：

「脳動脈瘤形成機序の分子生物学的解析と創薬標的の同定」

要旨：脳動脈瘤は脳血管分岐部に生じる嚢状の病変であり人口の数%に認められる高頻度の疾患である。同時に致死性疾患であるくも膜下出血の原因疾患として社会的に重要な疾患である。しかし、その形成機序の詳細が明らかでないため有効な薬物治療法が存在しないことが大きな社会問題である。従来のヒト脳動脈瘤標本を用いた解析から脳動脈瘤形成への炎症機序特に慢性炎症反応の寄与が示唆されていた。近年の主に動物モデルを使用した分子生物学的検討により脳動脈瘤形成に至る慢性炎症反応の一端が明らかとなった。まず、脳動脈瘤の誘因である血流ストレスにより脳血管分岐部内皮細胞においてprostaglandinE₂ (PGE₂) の産生酵素COX-2が誘導される。誘導されたCOX-2により産生されたPGE₂はその受容体EP2を介し、脳動脈瘤病態形成に重要な転写因子NF-κBを活性化する。ここで、COX-2はNF-κBにより転写誘導を受けるため、COX-2-PGE₂-EP2-NF-κBからなる正のフィードバック経路が形成される。この経路の存在により一旦血流ストレスによりCOX-2が誘導されるとその炎症反応が増幅され遷延化する。さらに、NF-κBの下流で誘導されるMCP-1により血管壁内へ浸潤したマクロファージは様々なサイトカイン等を分泌する事により炎症反応を内皮細胞に留まらず近隣の細胞へ波及拡大させる。最終的には、正のフィードバック経路の形成とマクロファージの浸潤により血流ストレスにより誘発された炎症反応は慢性化・拡大し脳血管壁全層の炎症反応が惹起され脳動脈瘤形成に至る。これら脳動脈瘤を慢性炎症疾患であると理解する事は重要であり、炎症の慢性化に寄与する経路を遮断する事が脳動脈瘤治療戦略となり得る。実際、NF-κB阻害作用を有するスタチン製剤による脳動脈瘤増大破裂抑制効果がモデル動物での実験やヒト症例を使用した観察研究により示唆された。

■お問い合わせ

統合医科学研究所 古川 徹(内線29675) furukawa.toru@twmu.ac.jp
総合研究所 竹宮孝子(内線30425) takakot@lab.twmu.ac.jp