

血液脳関門という側面から挑む難治性神経疾患の病態解明と難治性克服



山口大学大学院医学系研究科病理形態学講座

池田 栄二

脳・脊髄・網膜などの神経組織にある血管は、血液と神経組織との間の物質移動を厳重に制限・管理する機能（血液脳関門機能といいます）を有しており、‘閉じた状態’にある血液脳関門により神経組織が正常に機能するために最適な環境が維持されています。そして、この我々の身体が正常に機能するために重要な血液脳関門機能は、神経疾患（神経組織の病気）の成り立ちと治療に大きく関わっています。そこで我々は、血液脳関門機能を調節している責任分子を特定し、それらを標的として血液脳関門機能を人為的に制御（‘閉じた状態’ ⇔ ‘開いた状態’）する手法を確立することにより、いまだ有用な治療法がなく治りにくい神経疾患を克服すべく研究を進めています。

●はじめに

血液脳関門機能は、神経組織を他の組織から隔離するためにヒトを含む多細胞生物が獲得した機能であり、神経細胞が正常に機能するために最適な環境を維持しています。血液脳関門機能と神経疾患との関係については、国内外から多くの研究成果が報告され、様々な治りにくい神経疾患において、血液脳関門が病的に‘開いた状態’（機能が障害された状態）にあることが病気を悪化させていることが明らかにされています。また一方では、血液脳関門が‘閉じた状態’にあると、全身投与された薬剤の神経組織への到達が制限されるため、神経疾患に対する治療薬を開発する際の最も大きな障壁となる側面も有しています。したがって、もしも血液脳関門機能を人為的に制御できる手法が確立されれば、血液脳関門が病的に‘開いた状態’になることが病気を悪化させている多くの神経疾患の進行を阻害すること、また‘閉じた状態’の血液脳関門の存在により神経組織に到達できない薬剤を人為的に神経組織に到達させることが可能となります。

●血液脳関門機能の調節に関与する分子

我々は、血液脳関門が病的に‘開いた状態’となって神経疾患を悪化させる過程について、マウス脳血管内皮細胞を培養し解析した結果、「病変部に環境変化（酸素濃度の低下など）が生じる ⇒ 血管内皮細胞どうしを繋ぐための分子である Claudin-5 が消失 ⇒ 血液脳関門が病的に‘開いた状態’（機能が障害された状態） ⇒ 疾患の悪化」という流れを明らかにしました。そして、まず病変部に生じる酸素濃度の低下（低酸素状態）に注目し、低酸素状態ではどのような仕組みで血管内皮細胞において Claudin-5 の発現が変化するのかについて解析を進めました。その解析により、血液脳関門機能の調節に関与する分子として、血管内皮細胞の細胞膜に発現・局在している酵素分子 ADAM12 および ADAM17 を特定しました。その

後の神経疾患のモデルマウスを用いた解析では、‘開いた状態’の血液脳関門を‘閉じた状態’にするための標的として ADAM12 の有用性は示されましたが、ADAM17 については有用性が確認されませんでした。ただし、ADAM12 の治療標的としての有用性もわずかであったため、その原因を探索したところ、ADAM12 は低酸素状態に対応した血液脳関門機能調節に比較的特化した分子であることが判明しました。この知見は、低酸素状態以外にも炎症に伴う刺激など複数の病的な環境変化が混在する神経疾患においては、ADAM12 は治療標的として有用でないのではとの疑問を投げかけるものでした。そこで我々は、低酸素状態、炎症刺激などの複数の病的誘因によって血液脳関門が開く過程に共通して関与する分子の特定を目指し解析を進め、脳血管内皮細胞の細胞膜に発現している糖タンパク質 Basigin を特定することに成功しました。

●血液脳関門機能の人為的制御手法の確立に向けて

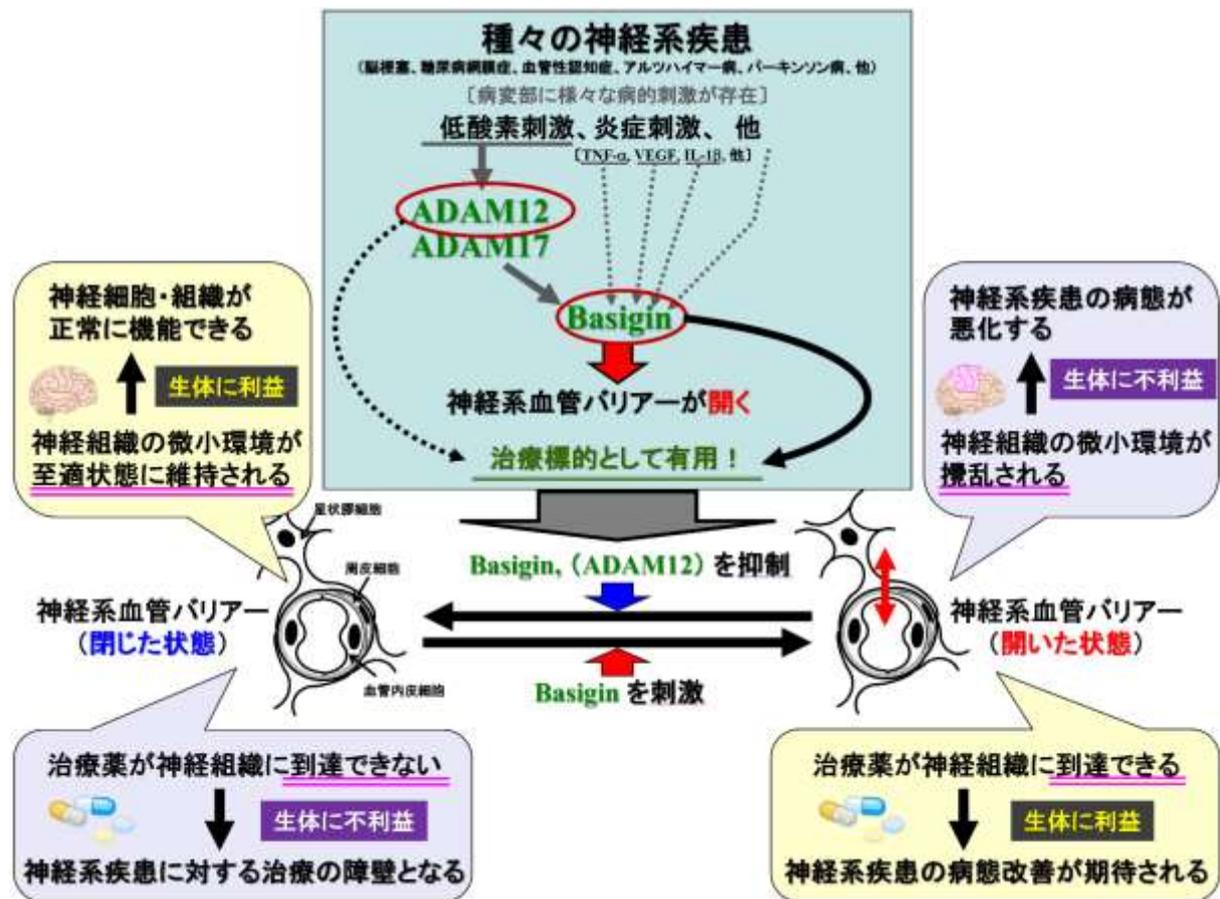
複数の病的誘因による血液脳関門機能調節に共通して関与する分子である Basigin に焦点をあて、血液脳関門機能を人為的に制御する手法の確立を試みました。

血液脳関門が病的に‘開いた状態’になる神経疾患のモデル動物として、ストレプトゾトシンの投与により膵ランゲルハンス島の β 細胞を死滅させ糖尿病を発症させたマウスの網膜（神経組織の一部です）を用いて解析を行いました。この糖尿病マウスは、糖尿病の3大合併症の1つである網膜症を発症し血液脳関門が‘開いた状態’になっており、血管内投与した色素が血管内から網膜実質に漏れることが確認されました。このマウスの眼球硝子体内に Basigin 機能阻害剤を投与したところ、血管内投与した色素の網膜血管からの漏れが抑制されるという研究結果が得られました。この結果は、神経疾患を悪化させる‘開いた状態’の血液脳関門を、Basigin を標的とすることにより‘閉じた状態’へと人為的に変化させる（修復する）ことが可能であることを示しており、臨床医療への応用が期待されます。しかし、実験室での研究成果を新規の治療法として実際の臨床医療現場に展開するためには、様々な問題を乗り越えなくてはなりません。そのなかでも、治療に伴う副作用の問題が重要です。Basigin は血液脳関門機能の調節以外にも身体にとって重要な機能を担っているため、Basigin の機能を全て阻害することにより有害な副作用が起こることが懸念されます。そこで我々は、Basigin の全ての機能を阻害することなく、病的に‘開いた状態’の血液脳関門を‘閉じた状態’へと修復する方法を見出すべく研究を進め、ある種の糖鎖が付加された状態の Basigin だけを特異的に阻害する手法の有効性を示す知見を得ました。これにより、副作用を最小限に抑えた新規治療法の確立が期待されます。

一方、‘閉じた状態’の血液脳関門の存在により、経口投与や血管内投与などの全身投与では神経組織実質に到達できないことが理由で、神経疾患に対する適応治療薬から外される多くの薬剤があります。そこで我々は、‘閉じた状態’の血液脳関門を人為的に‘開いた状態’に変化させることにより、薬剤を神経組織実質に到達させる手法の確立を試みました。そして、Basigin に結合して刺激する（機能を発揮させる）分子をマウス血管内に投与すると、投与した数時間後に‘閉じた状態’の血液脳関門が一過性に‘開いた状態’となること、その‘開いた状態’になるタイミングで薬剤を全身投与すると薬剤が神経組織実質に到達することが示されました。この研究成果が臨床医療現場に展開されると、多くの薬剤が、

いまだ有用な治療法がない神経疾患に適応可能な治療薬候補となり、疾患の進行の阻害あるいは治癒が期待されます。

現在、実験室で得られた上記の研究成果を臨床医療現場に展開するため、さらなる研究を進めております。



第 110 回日本病理学会総会 宿題報告 (令和 3 年度日本病理学会賞)

「神経系血管バリアー機能の人為的制御への挑戦 -難治性神経疾患の病態解明と新規治療法確立に向けて-