

165 プログラニューリンによる新規脳保護脳梗塞治療薬の開発

金澤 雅人

我々は、脳梗塞に対する組織プラスミノゲン・アクチベーター (tPA) 療法に併用し、予後を改善する薬剤の開発を目指している。プログラニューリン (PGRN) は、中枢神経系において生理機能の維持を担う重要な糖タンパク成長因子である。神経変性疾患における神経細胞死に保護的に作用し、また、創傷治癒における血管新生や炎症の抑制にも関与する。脳虚血に対する PGRN の保護的な働きも報告されているが、脳虚血後の動態や脳保護作用の機序については十分に明らかにされていない。本研究では、脳虚血後の PGRN の経時的な発現および局在の変化、脳保護作用の機序を解明することを目的とした。非虚血時、PGRN は神経細胞にのみ発現を認めるが、一過性脳虚血後は、虚血中心のミクログリアと虚血ペナンプラの神経細胞および血管内皮細胞で発現が認められた。また、PGRN は糖鎖修飾により 2 つのアイソフォームを持つが、脳虚血により完全糖鎖修飾型の発現が減少した一方で、不完全糖鎖修飾型 PGRN の発現が著しく増加した。脳虚血における PGRN の役割を確認するため、PGRN ノックアウトマウス脳梗塞モデルを用いた検証を行ったところ、PGRN の欠乏は脳梗塞を増悪させた。PGRN の効果は多彩で、TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43) を介する神経保護作用、血管内皮増殖因子 (VEGF) の抑制を介する血管保護作用、インターロイキン 10 (IL-10) を介する抗炎症作用を認めた。さらに、治療可能時間を越えた虚血 4 時間の時点で、tPA と組み換え PGRN 蛋白を同時に投与すると、脳梗塞、脳浮腫や脳出血合併症は軽減し、機能予後、生命予後も有意に改善した。PGRN は多面的な脳保護作用を持つ可能性があることから、脳梗塞の新規治療薬として有望である。

プログラニューリンによる脳保護効果

