

論文内容の要旨

報告番号		氏名	藤岡 政行
ADAMTS13 gene deletion enhances plasma high-mobility group box1 elevation and neuroinflammation in brain ischemia-reperfusion injury. (和訳) ADAMTS13遺伝子欠損は脳虚血再灌流傷害における血漿high mobility group box1の上昇を促進し神経炎症を悪化させる。			

論文内容の要旨

フォン・ヴィレブランド因子(VWF)多量体は、傷害された血管内皮上で血小板を血管内皮に結合し VWF-血小板血栓を形成する。この VWF-血小板血栓は白血球と相互反応し白血球の血管外遊出を助け、組織炎症を促進すると報告されている。この VWF の作用は、脳虚血-再灌流後の脳の微小循環障害と炎症に寄与していると考えられる。VWF を切断する内因性酵素 ADAMTS13 は、VWF 多量体の鎖を切断し、VWF の生理活性を抑制する。我々は以前、ADAMTS13 遺伝子欠損(KO)マウスでは、脳虚血再灌流後に VWF-血小板血栓が増加して脳微小循環を障害し、脳虚血傷害が増悪することを見出した(Blood 2010)。本研究では、野生型(WT)マウスと比較し ADAMTS13KO マウスでは、脳虚血再灌流において、虚血後炎症が増強しているのかについて検証した。ADAMTS13KO マウスと WT に 30 分間の中大脳動脈閉塞(MCAO)を作成し、虚血導入後 24 時間で血液、脳組織を解析した。脳梗塞体積、血漿 HMGB1(high-mobility group box1)レベル、大脳皮質組織の HMGB1/NeuN (neuron-specific nuclear protein)、HMGB1/MPO (myeloperoxidase)に対する二重免疫染色により検討した。ADAMTS13KO マウスでは WT に比較して、血漿 HMGB1 レベルが顕著に上昇した(p<0.05)。脳虚血後、ADAMTS13KO マウスでは、大脳皮質の梗塞(汎組織壊死)に陥っていない領域で、HMGB1/MPO を共発現する炎症細胞が顕著に認められ、また、より多くの神経細胞死が確認された。ADAMTS13KO マウスの脳梗塞容積は WT より増大した。これらの結果から、内因性酵素 ADAMTS13 が欠損すると、脳虚血後の炎症反応が増強し、HMGB1 による神経傷害効果が強まり、脳傷害を増強する可能性が示された。ADAMTS13 は、VWF 依存性血栓形成だけでなく炎症反応も制御することで虚血-再灌流から脳を保護する可能性がある。ADAMTS13 は、VWF 依存性に作用するため、血管狭窄の原因となる病的血栓のみを溶解し、生体に防御に必要な止血血栓を分解しない。本研究は、ADAMTS13 が、多様な機序を通じて、虚血に対して脳を保護する安全な薬剤となる可能性を示したものである。