

Cortical spreading depression causes and coincides with tissue hypoxia.

Takahiro T, Guo-Feng T, Wiguo P, Nahong L, Ditte L, Anker H, Karl K, Maiken N

Nat Neurosci 10 : 754-762, 2007

皮質拡張性抑制 (cortical spreading depression : CSD) は、片頭痛や、脳卒中や頭部外傷後の進行性神経細胞障害に関わっていると考えられている。筆者らは、マウスの脳皮質において、2 光子励起蛍光顕微鏡による NADH イメージングや微小電極などを用い、CSD 伝播に際して起こっている局所代謝や電気生理学的モニタリングを行い以下の結果を得た。① CSD の伝播に伴い NADH/NAD⁺ 比は短時間の低下の後に上昇するが、それは特に微小血管から離れた領域 (microwatershed) で著明にみられた。② CSD では局所脱分極の後に局所酸素分圧の低下が起こっていたが、心停止による血流停止条件では酸素分圧の低下からしばらく後に脱分極が起こった。③局所の微小血管は脱分極とともに一過性に拡張しこれは再分極後まで続いた。④脱分極に伴って細胞外に K⁺ が放出されるが、これにより神経細胞では一過性の樹上突起消退や腫脹がみられた。⑤吸入酸素

濃度を上げたり髄液中の酸素分圧を上げたりすることにより CSD 伝播後、再分極までの時間が短縮された。また、⑥酸素濃度を上げることにより CSD による NADH 増大領域は抑制された。これらの結果から、CSD によって局所低酸素状態が引き起こされるが、これは血流低下によるものではなく局所酸素需要が急激に増大するためであり、CSD 伝播後再分極のために Na⁺-K⁺-ATPase のエネルギー需要が高まり局所酸素消費が増大しているためであると結論される。またこの状態は吸入酸素濃度を増大することで軽減しうること示している。

【コメント】 NMDA 受容体拮抗薬など、CSD の発生を抑制する物質は知られている。しかし CSD の伝達物質は見つかっていない。いったん CSD が発生すると細胞外 K⁺ 濃度の上昇によって隣接する細胞の脱分極が誘発され伝播され、通過後には上記のような一過性の低酸素状態や神経細胞の変化が引き起こされる。筆者らは K⁺ と局所低酸素が CSD 伝播の本態ではないかと考えている。CSD は脳卒中や頭部外傷後の局所でも生じ、最近では片頭痛も CSD の関与が示唆されており、治療対象として考えられ始めている。視覚異常以外の神経脱落症状や、視覚異常が残存する片頭痛例では本研究のような代謝ストレスが関与しているのかもしれない。

Perivascular mast cells promote atherogenesis and induce plaque destabilization in apolipoprotein E-deficient mice.

Bot I, de Jager SC, Zernecke A, Lindstedt KA, van Berkel TJ, Weber C, Biessen EA

Circulation 115 : 2516-2525, 2007

Mast cell (肥満細胞) はアレルギー・自己免疫反応の主役であるが、動脈硬化の過程でこの細胞の増殖・活性化が認められることから、心血管障害への関与が示唆されてきた。本研究では Apo E 欠損マウスの、頸動脈周囲へのカラー留置により動脈硬化を誘導したモデルを使用し、血管周囲に存在する mast cell の動脈硬化症・プラーク (粥腫) 性状への関与について検討した。DNP (dinitrophenyl-albumin) の全身投与、または頸動脈カラーへの付加による局所投与を行い、全身または局所での mast cell の活性化を促し、コントロール群との比較を行っている。さらに、mast cell stabilizer である cromolyn を投与した際の、DNP 投与効果の変化につき検討した。その結果、① Mast cell の全身的

活性化により、マウス頸動脈プラークはより増大した。② Mast cell の局所的活性化により、プラーク内出血の増加、マクロファージのアポトーシスの増加、血管透過性の亢進が認められ、さらに CXCR2/VLA-4 を介した leukocyte のプラーク内への遊走が増加した。③ Cromolyn の投与により、これらの mast cell 活性化による反応はすべて抑制され、明らかな副作用は認められなかった。以上より、生体内でのプラーク形成・不安定化に mast cell が重要な役割を果たしていること、さらに mast cell stabilization が急性冠症候群などの動脈硬化症に対する新たな治療につながる可能性があることが示された。

【コメント】 Mast cell は IgE を介した I 型アレルギー反応の主役として知られるが、これ以外にもさまざまな生体反応に関与する。動脈硬化プラークにおける、この細胞の病勢と相関した集積は以前から指摘されていたが、実際にどの程度病態進行に関与しているのか、あるいは二次的な反応にすぎないのかは不明であった。本論文においては、mast cell を介したプラーク不安定化の機序だけでなく、これを標的とした新たな治療法開発の可能性が示されている。

(菊田健一郎 京都大学医学部脳神経外科)