

Improved therapeutic benefits by combining physical cooling with pharmacological hypothermia after severe stroke in rats

Lee JH, Wei L, Gu X, Won S, Wei ZZ, Dix TA, Yu SP

Stroke 47 : 1907-1913, 2016

急性期脳梗塞診療における低体温療法は以前より報告されているが、副作用が多い上に効果が弱いため、臨床応用は進んでいない。この研究の目的は、著者らが開発したニューロテンシン (NTR1) アゴニストである HPI-201 を用いた薬物誘発低体温療法と、物理的低体温療法を組み合わせることにより、急性期脳梗塞に対する効果的な低体温療法を開発することである。実験方法としては、Wistar ラットを用いて、90 分間の中大脳動脈閉塞モデル (糸栓子法) を作製し、梗塞発症 120 分後から 6 時間程度効果が持続するように低体温治療 (mild~moderate) が行われた。物理的冷却 (PC) 群、薬物投与による冷却 (HPI-201 単独) 群、両方使用 (PC+HPI-201) 群で比較された。評価は発症 3 日後と 21 日後で行われた。結果は、PC 群、HPI-201 単独群、PC+HPI-201 群、それぞれで神経保護効果があった。特に PC+HPI-201 群は、冷却プロセスに相乗効果を示し、梗塞巣縮小、細胞死や血液脳関門 (BBB) 破綻を抑制し、機能回復を示した。HPI-201 投与は、PC によるシバリングや頻脈の合併症を完全に抑制した。中枢作動性低体温薬である HPI-201 は、従来の PC の効果を有効・効率的に増大させた。本研究により、急性期脳梗塞治療における低体温療法の新たな可能性が示唆された。

【コメント】 重症脳梗塞後の発熱が、予後に大きく影響することは明確にされている。この研究では、PC 単独、HPI-201 単独、PC+HPI-201 併用が、有効かつ効率的に低体温を実現し、その効果は臨床的にも意味のある結果であったと言える。特に重要なことは、PC+HPI-201 併用にて、素早い冷却効果、シバリング軽減、緩やかな復温、神経症状の改善を証明したことであり、人体にも応用可能であると考えられた。PC を施行する上で、シバリングが起きないことで全身麻酔も必要なくなるため、低体温療法において非常に重要な知見である。現在の臨床では、中枢神経疾患や心臓疾患の治療における低体温療法の評価は低い。今回の報告は、初めて物理的低体温療法と薬物誘発低体温療法を組み合わせ、安全に効果的な低体温療法が脳梗塞治療に有効であることを証明した。今後、臨床応用を経て、その効果を検証していくことが期待される。

Cystatin C is a crucial endogenous protective determinant against stroke

Fang Z, Deng J, Wu Z, Dong B, Wang S, Chen X, Nie H, Dong H, Xiong L

Stroke 48 : 436-444, 2017

脳は内在性の脳保護効果を有しており、細胞にあらかじめ虚血負荷を行うと、その後、虚血耐性が獲得される現象である ischemic preconditioning (IP) や、虚血負荷を行わないで虚血耐性を獲得する non ischemic preconditioning (no IP) が報告されている。反復する高圧酸素 (HBO) 曝露が no IP の 1 つとして挙げられる。しかし、個々の症例によりその効果に差があることがわかっており、内因性の因子が寄与していると考えられる。本研究の目的は、HBO preconditioning の脳保護効果に関する内因性因子を検索し、その発現を遺伝子操作した実験を行うことで、内因性神経保護因子を同定し、その機能を検討することである。本研究では、まず Sprague-Dawley (SD) ラットに対し HBO preconditioning を行い、引き続き虚血負荷を行っている。強い脳保護効果を示した群において、特に発現したタンパクをプロテオミクスにより網羅的に検索した。その中でも、シスタチン C の上昇が確認された。次に、HBO preconditioning で獲得された虚血耐性におけるシスタチン C の役割を、遺伝子操作したラットを用いた実験を行い評価した。すると、シスタチン C の knockout ラット、knockdown ラットともに HBO preconditioning による神経保護効果が認められず、それらのラットに外因性のシスタチン C を投与すると有意に神経障害の改善を認めた。またシスタチン C が虚血部位の脳皮質においてリソソームの膜透過性を維持し、神経保護効果に寄与していることを、免疫電子顕微鏡検査にて証明した。

【コメント】 脳には自己保護能力があり、HBO preconditioning によって、内因性の神経保護効果が強化されることは報告されていたが、その機序は解明されていなかった。本研究では、プロテオミクスを施行し、HBO preconditioning において、シスタチン C の上昇が神経保護効果に重要であることを発見した。さらに、シスタチン C は HBO preconditioning により上昇し、リソソームの安定化を図り、神経保護効果を示すこともわかった。さらなる検証と評価が必要であるが、本研究によりシスタチン C が重要な内在性神経保護因子であることが証明され、脳梗塞治療研究において素晴らしい価値がある発見であると言える。