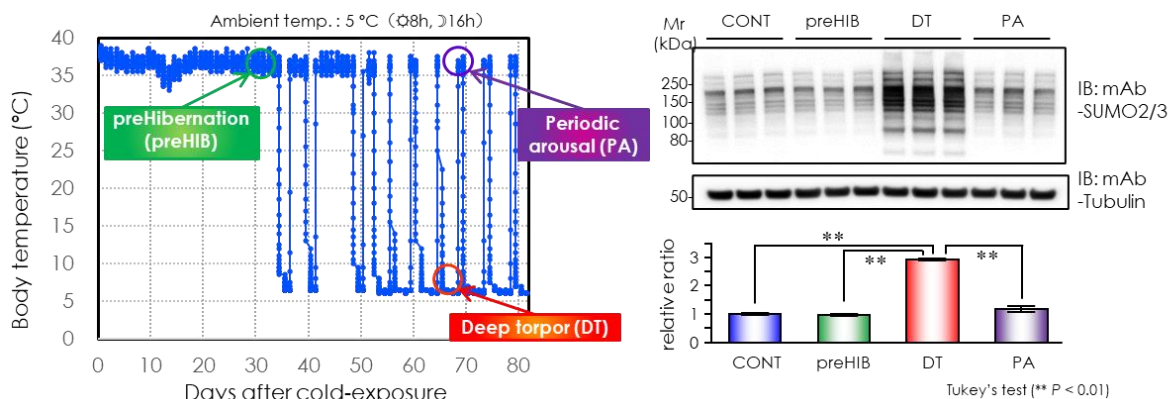


研究テーマ2：虚血再灌流障害に対する脳保護方法の確立

脳梗塞急性期では虚血再灌流障害がしばしば誘導されます。血流の停止によって低酸素状態となった脳組織に、アルテプラナーゼなどの治療により急激に血流を再開させると、酸素供給による酸化ストレスで神経細胞死が引き起こされます。この神経細胞死により高次脳機能障害などの後遺症が誘発されてしまうのです。そのため、虚血再灌流障害を予防することは臨床的に非常に重要ですが、脳保護薬としては抗酸化薬のエダラボンしかないのが現状（脳卒中治療ガイドライン2015 [追補 2017]）で、新たな治療薬・治療方法の確立が求められています。

ハムスターは冬眠期間に入ると、深冬眠と中途覚醒を何度も繰り返します（グラフ1）。深冬眠期は体温を6°C程度まで低下させ脳血流量も正常の5%以下まで著しく低下しますが、中途覚醒では正常に戻ります。これを何度も繰り返すのに脳や神経細胞は全くダメージがありません。それゆえ、自然の虚血耐性モデルと考えられています。本研究室では、冬眠ハムスターを解析することで虚血耐性の獲得メカニズムを解明し、これを応用することで、虚血再灌流障害に対する新しい脳保護方法の確立を目指しています。

これまでに、虚血耐性モデル（冬眠ハムスター）の解析では、体温が低下している深冬眠期（deep torpor; DT）にのみ脳内のSUMO（small ubiquitin-related modifiers）化修飾レベルが増加することを見出しました（グラフ3）。さらにこのSUMO化修飾レベルの増加は、体温低下レベルに依存することも明らかにしました。最近、虚血再灌流障害モデルにおいて、体温を低下させSUMO化修飾を増加させるとその障害が抑制され、SUMO化修飾を阻害すると低体温の保護作用が減弱することを見出しました（写真2）。



グラフ3：冬眠サイクルにおけるSUMO化修飾レベル

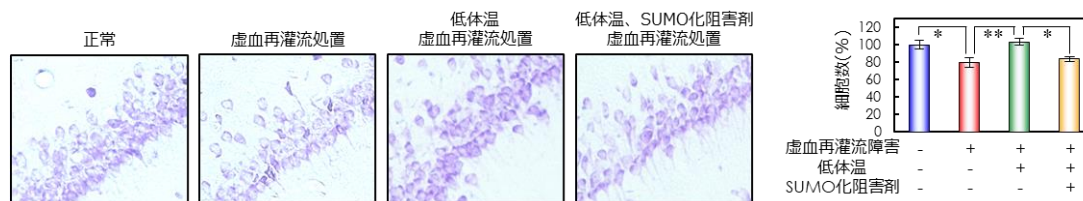


写真2：海馬CA1領域における虚血再灌流障害に対するSUMO化修飾の影響

虚血耐性獲得機構におけるSUMO化修飾の関与や、虚血再灌流障害に対するSUMO化修飾の脳保護作用を現象として見出すことができましたが、いずれもその分子メカニズムは不明です。今後はSUMO化修飾の標的分子を同定し、その機能解析から虚血再灌流障害に対する新しい脳保護方法の確立を目指します。