

令和元年5月28日現在

機関番号：82609

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19571

研究課題名（和文）脳梗塞後の炎症・修復を制御する脳内因子の探索

研究課題名（英文）Identification of tissue factor implicating in sterile inflammation after brain infarction

研究代表者

七田 崇（SHICHITA, Takashi）

公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・プロジェクトリーダー

研究者番号：00598443

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：脳梗塞後の炎症は、患者の神経機能予後を悪化させる。脳細胞の大量の虚血壊死によって内因性の脳組織由来炎症惹起因子（DAMPs: damage-associated molecular patterns）が細胞外に放出されると、周囲の免疫細胞を活性化して炎症を惹起する。したがってDAMPsの排除を促進できれば脳梗塞後の炎症収束を早め、組織修復を促進できると考えられる。本研究では脳内のDAMPsを排除するスカベンジャー受容体MSR1やMARCOに注目し、これらの発現を促進できる薬剤としてAM80が最も効率のよい治療剤となることを証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳梗塞後の炎症は、患者の神経機能予後を悪化させるが、その詳細な分子メカニズムは十分に解明されていない。本研究は脳梗塞後の炎症が自然に治まるための分子・細胞メカニズムを世界で初めて解明したものであり、研究成果はNature Medicine誌に掲載された。臓器の損傷に伴う炎症に対しては、既存の炎症抑制薬では治療効果が得られない可能性が最近では注目されており、このような炎症に対しては炎症の収束を早める治療剤の開発が期待されていた。本研究の成果によって、脳梗塞後の炎症に対して、ビタミンA誘導体が炎症の収束を早める治療剤となり得ることが証明できた。

研究成果の概要（英文）：Sterile inflammation after brain infarction worsens the functional prognosis of stroke patients. DAMPs are endogenous inflammatory molecules released from necrotic brain cells. In this study, we have identified MSR1 and MARCO as scavenger receptors of DAMPs in ischemic brain. AM80, an agonist of retinoic acid receptor, reinforced the expression of MSR1 in infiltrating myeloid cells and revealed neuroprotective effects against ischemic brain injury.

研究分野：神経免疫学

キーワード：脳血管障害 免疫学 生化学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳卒中の総患者数は 150~200 万人に達し、悪性新生物や心血管疾患に並ぶほど多いが、高齢化社会を迎えた本邦ではさらなる脳卒中患者の増加が懸念されている。脳卒中の約 8 割を脳梗塞が占めており、脳梗塞に対する有効な治療法はまだ乏しい状況にあり、リハビリなどによって神経機能を改善する手法が確立されている。従来、脳梗塞治療法を開発する研究は、主に神経保護効果を有する薬剤探しに重点が置かれていた。これらの薬剤のほとんどが臨床応用に失敗していることへの反省から、現在では脳梗塞における詳細な分子・細胞メカニズムを解明することにより、明確な治療標的を定めることが提唱されている。

2. 研究の目的

代表者はこれまでの研究で、脳梗塞モデルマウスを用いた分子生物学的・免疫学的手法を融合させた独自の解析手法によって、脳梗塞後の急性炎症が惹起されるメカニズム(代表者ら、*Nat Med* 2012)、亜急性期に炎症が遷延化するメカニズム(*Circulation* 2005, *Nat Med* 2009)を解明した。しかしながら、組織傷害に伴う急性炎症を収束させ、組織修復を開始する分子メカニズムについては最先端の科学をもってしても未解明のままである。本研究はこれまでの代表者の研究成果を土台として、脳梗塞による炎症の後に、炎症を収束して神経修復を開始する分子メカニズムの解明を目指し、脳梗塞後の治癒を早める治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

脳梗塞における内因性の炎症惹起因子(damage-associated molecular patterns: DAMPs)に着目して、これらを脳組織から排除する分子メカニズムの解明し、脳梗塞への治療応用を目指した。DAMPs として機能する脳内因子を検索し、これらを細胞内に取り込んで分解排除する受容体を同定した。受容体を発現する脳細胞の機能解析と、受容体の発現誘導メカニズムを探索し、DAMPs の排除を促進した場合に神経組織の修復を早めることができるか、脳梗塞モデルマウスを用いて検討を行った。

4. 研究成果

脳梗塞における DAMPs として、HMGB1、Peroxiredoxin、S100A8/9 タンパク質が知られている。これらの DAMPs を蛍光標識して、脳梗塞巣から採取した脳細胞に添加すると細胞内に取り込まれてリソソームに運ばれ、分解排除されることが明らかとなった。DAMPs を細胞内に取り込む脳細胞は主にマクロファージやミクログリアであったため、マクロファージ細胞株を用いて DAMPs の排除に関わる受容体を検索した。エチルニトロソウレアを用いた高効率な突然変異スクリーニングの結果、DAMPs を排除する受容体は MSR1 や MARCO の、2 つのスカベンジャー受容体であることが明らかとなった。MSR1 は脳内では主にマクロファージとミクログリアが発現しており、脳梗塞の経過に伴って炎症のピークを迎える発症 3 日目に MSR1 を高発現するマクロファージが脳内に出現していた。発症 4 日目には脳梗塞内の DAMPs は排除されていたことから、MSR1 の発現程度は脳梗塞内の DAMPs 排除の程度と相関していることが予想された。また、炎症惹起に関わる脳内因子を探索して、新規の DAMPs として DJ-1 タンパク質を同定した。

MSR1 の高発現する転写因子として Mafb を同定し、マクロファージ特異的な Mafb 欠損マウスは脳梗塞の病態が悪化することが証明できた。Mafb は Msr1 遺伝子のプロモーター領域に結合して Msr1 遺伝子の転写誘導に関与していた。したがって Mafb の作用を増強することによ

て MSR1 を高発現するマクロファージ、ミクログリアを脳梗塞内に誘導できることが予想された。ビタミン A は RAR/RXR 複合体を介して Mafk の発現誘導に関わることが知られており、ビタミン A 誘導体のタミパロテン (AM80) を脳梗塞モデルマウスに投与することによって、脳梗塞の炎症収束を早めることが可能であることを証明した。MSR1 を高発現するマクロファージは神経修復因子の産生も著明であることから、DAMPs の排除に伴う炎症の収束によって神経修復効果が得られると考えられた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

- 1) Nakamura K, Shichita T. Cellular and molecular mechanisms of sterile inflammation in ischemic stroke. *J Biochem*. pii: mvz017 (2019) doi: 10.1093/jb/mvz017 査読あり
- 2) 中村幸太郎、七田 崇 : 脳梗塞後における無菌的炎症のメカニズム . The Mt.Fuji Workshop on CVD Proceedings (2019) 査読なし
- 3) Ito M, Komai K, Omata-Mise S, Iizuka-Koga M, Noguchi Y, Kondo T, Sakai R, Matsuo K, Nakayama T, Yoshi O, Nakatsukasa H, Chikuma S, Shichita T, Yoshimura A. Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery. *Nature*. 565(7738):246-250 (2019) doi: 10.1093/jb/mvz017 査読あり
- 4) Tsuyama J, Nakamura A, Ooboshi H, Yoshimura A, Shichita T. Pivotal role of innate myeloid cells in cerebral post-ischemic sterile inflammation. *Semin Immunopathol*. 40(6):523-538 (2018) doi: 10.1007/s00281-018-0707-8 査読あり
- 5) Sakai S, Shichita T. Inflammation and neural repair after ischemic brain injury. *Neurochem Int*. pii: S0197-0186(18)30298-5 (2018) doi: 10.1016/j.neuint.2018.10.013 査読あり
- 6) 七田 崇 : 脳梗塞における無菌的な炎症メカニズムの解明 . 神経化学 57(2):47-53 (2018) 査読なし
- 7) 七田 崇 : 脳梗塞における無菌的炎症とマクロファージ . 細胞 51(1):20-23 (2018) 査読なし
- 8) 七田 崇 : 脳梗塞における自然免疫系のかかわり . 医学のあゆみ 265(13):1292-1295 (2018) 査読なし
- 9) 中村幸太郎、中村朱里、大星博明、七田 崇 : 脳梗塞における炎症の役割 . 日本脳循環代謝学会雑誌 30(1):77-81 (2018) 査読なし
- 10) 七田 崇 : 脳梗塞における炎症惹起・収束メカニズム . 日本薬理学雑誌 151(1):9-14 (2018) 査読なし
- 11) 七田 崇、吉村昭彦 : スカベンジャー受容体を介した無菌的炎症の収束メカニズム . 生化学 90(1):99-102 (2018) 査読なし
- 12) Shichita T, Ito M, Morita R, Komai K, Noguchi Y, Ooboshi H, Koshida R, Takahashi S, Kodama T, Yoshimura A. Mafk prevents excess inflammation after ischemic stroke by accelerating clearance of danger signals through MSR1. *Nat Med*. 23(6):723-732 (2017) doi: 10.1038/nm.4312 査読あり

〔学会発表〕(計 32 件)

- 1) 七田 崇 : 脳梗塞における無菌的炎症のメカニズム 学会名 : 第 44 回日本脳卒中学会集会 2019 年 口頭発表 (招待講演)

- 2) 七田 崇：脳梗塞と炎症 ～炎症は敵か？味方か？～ 学会名：国立精神神経センター神経研究所セミナー 2018年 口頭発表（招待講演）
- 3) 七田 崇：脳虚血における細胞死と炎症制御 学会名：生体システム連関研究会 2018年 口頭発表（招待講演）
- 4) 七田 崇：脳梗塞と炎症 ～炎症は敵か？味方か？～ 学会名：第61回日本神経化学大会 2018年 口頭発表（招待講演）
- 5) Takashi Shichita：Sterile inflammation induced by ischemic brain cell death. 学会名：第91回日本生化学会大会 2018年 口頭発表（招待講演）
- 6) 七田 崇：脳梗塞における無菌的炎症のメカニズム 学会名：第61回日本神経化学大会 2018年 口頭発表（招待講演）
- 7) 七田 崇：脳梗塞における炎症の制御メカニズム 学会名：第2回和光 精神神経懇話会 2018年 口頭発表（招待講演）
- 8) 七田 崇：脳梗塞後における無菌的炎症のメカニズム 学会名：Mt.Fuji Workshop on CVD 2018年 口頭発表（招待講演）
- 9) 七田 崇、津山淳、酒井誠一郎：脳と無菌的炎症 学会名：第41回日本神経科学大会 2018年 口頭発表（招待講演）
- 10) 七田 崇：脳内炎症の収束過程に関わるリポクオリティ 学会名：第60回日本脂質生化学会 2018年 口頭発表（招待講演）
- 11) Shichita T：Sterile inflammation in ischemic stroke. 学会名：Australia-Japan Meeting on Cell Death 2018年 口頭発表（招待講演）
- 12) 七田 崇：脳梗塞と無菌的炎症 ～炎症は敵か？味方か？～ 学会名：医科研フォーラム 2018年 口頭発表（招待講演）
- 13) 七田 崇：Mafk-MSR1 経路による DAMPs の排除と無菌的炎症の収束 学会名：第27回東京免疫フォーラム 2018年 口頭発表（招待講演）
- 14) 七田 崇：脳梗塞における炎症の制御メカニズム 学会名：日本薬学会第138年会 2018年 口頭発表（招待講演）
- 15) 七田 崇：脳梗塞後の炎症の惹起と収束の分子メカニズム 学会名：第43回日本脳卒中学会学術集会 2018年 ポスター発表
- 16) 七田 崇：脳卒中後の炎症 始まりから終わりまで 学会名：第27回多摩キャンパス神経カンファレンス 2018年 口頭発表
- 17) 七田 崇：脳卒中後の炎症メカニズムや治療法の研究について 学会名：第131期東京都北区区民大学 2018年 口頭発表
- 18) Takashi Shichita：Sterile inflammation in ischemic stroke. 学会名：The 4th Symposium Smart-Aging Research Center Tohoku University 2018年 口頭発表（招待講演）
- 19) 七田 崇：脳梗塞後と炎症の収束 学会名：第5回お茶の水サイエンス倶楽部 2018年 口頭発表（招待講演）
- 20) Takashi Shichita：The resolution of sterile inflammation after ischemic stroke. 学会名：The 9th International Symposium in IFRc 2018年 口頭発表（招待講演）
- 21) 七田 崇：脳梗塞後と無菌的炎症 学会名：慶應サイエンス会 2017年 口頭発表（招待講演）
- 22) 七田 崇：脳梗塞後の炎症とミクログリア・マクロファージ 学会名：ConBio2017 2017年 口頭発表（招待講演）

- 23) Takashi Shichita : Sterile inflammation after ischemic stroke. 学会名：首都大学バイオカンファレンス 2017年 口頭発表（招待講演）
- 24) 七田 崇、大星博明、吉村昭彦：転写因子 Mafb は MSR1 の発現を誘導して炎症惹起因子を排除し、脳梗塞後の炎症を収束させる 学会名：第 60 回脳循環代謝学会 2017年 口頭発表
- 25) 七田 崇：ペルオキシレドキシンによる脳梗塞後の炎症制御 学会名：第 14 回レドックスシンポジウム 2017年 口頭発表（招待講演）
- 26) 七田 崇：脳梗塞と炎症～炎症は敵か？味方か？～ 学会名：16th Cardiovascular Research Conference 2017年 口頭発表（招待講演）
- 27) 七田 崇、酒井誠一郎：脳梗塞後の炎症と修復のメカニズム 学会名：第 9 回光操作研究会 2017年 ポスター発表
- 28) 七田 崇、吉村昭彦：転写因子 Mafb は MSR1 の発現を誘導して炎症惹起因子を排除し、脳梗塞後の炎症を収束させる 学会名：第 60 回日本神経化学大会 2017年 口頭発表
- 29) Takashi Shichita : Regulation of cerebral post-ischemic inflammation by DAMPs. 学会名：第 40 回日本神経科学学会大会 2017年 口頭発表
- 30) 七田 崇、吉村昭彦：転写因子 Mafb は MSR1 の発現を誘導して炎症惹起因子を排除し、脳梗塞後の炎症を収束させる 学会名：第 38 回日本炎症再生医学会学会大会 2017年 ポスター発表
- 31) 七田 崇：脳梗塞と炎症～炎症は敵か？味方か？～ 学会名：岡山大学医学部セミナー 2017年 口頭発表（招待講演）
- 32) Shichita T, Ooboshi H, Takahashi S, Kodama T, Yoshimura A : Mafb prevents excess inflammation after ischemic stroke by accelerating clearance of danger signals through MSR1. 学会名：Brain 2017 2017年 ポスター発表

〔図書〕(計 1 件)

- 1) 七田 崇：脳卒中病態学のススメ「13.D. 神経細胞保護療法 免疫的アプローチ」251-256 (2018)

〔その他〕

・日本経済新聞「脳梗塞の炎症が収束するメカニズムを解明」平成 29 年 4 月 11 日

https://www.nikkei.com/article/DGXLRSP442190_R10C17A4000000/

・慶應義塾大学病院「脳梗塞後の炎症が治まる仕組みの解明と治療への応用」平成 29 年 10 月 1 日

http://kompas.hosp.keio.ac.jp/sp/contents/medical_info/science/201710.html

・Nature Reviews Drug Discovery「DAMPening damage after stroke」平成 29 年 5 月 19 日

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。