

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591138
 研究課題名（和文） 脳梗塞亜急性期造血サイトカイン投与による
 脳組織再生法の開拓
 研究課題名（英文） Subacute phase-cytokine therapy for the regeneration of infarcted
 brain tissue.
 研究代表者
 川田 浩志（KAWADA HIROSHI）
 東海大学・医学部・准教授
 研究者番号：20276801

研究成果の概要：

造血サイトカインである顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）とエリスロポエチンの両者が神経細胞の増殖促進作用や保護作用を示すことがわかっている。そこで本研究では、脳梗塞に対する造血サイトカイン療法の可能性を、マウス脳梗塞モデルを用いて探った。

骨髄細胞のみを遺伝子マキнгしたマウスに脳梗塞を作成後、亜急性期に造血サイトカインの投与を行い、脳梗塞の4週間後に脳機能と脳組織再生の評価を行った結果、脳梗塞亜急性期における G-CSF とエリスロポエチンの両者の投与は、神経組織再生に有効であると考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：血液内科学

キーワード：造血サイトカイン、脳梗塞亜急性期、脳組織再生

1. 研究開始当初の背景

すでに臨床の現場において、血液疾患患者や

透析患者に広く投与されている造血サイトカイン
である顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）とエリスロポ

IFNの両者に対するレプターが血液細胞のみならず神経細胞にも存在していて、これらのサイトカインが神経細胞の増殖促進作用や保護作用を示すことが明らかとなり注目されていた。

2. 研究の目的

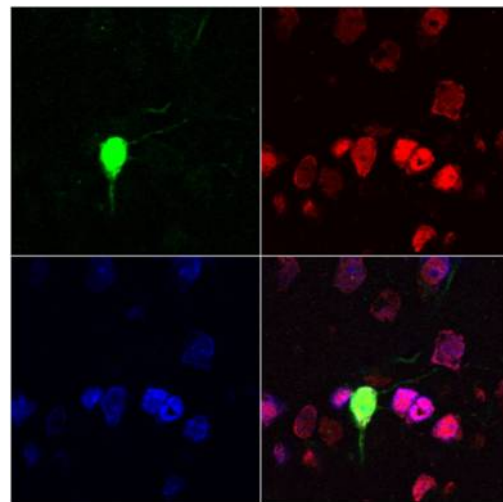
そこで本研究では、脳梗塞に対する造血サイトカイン療法の可能性を、マウス脳梗塞モデルを用いて探った。

3. 研究の方法

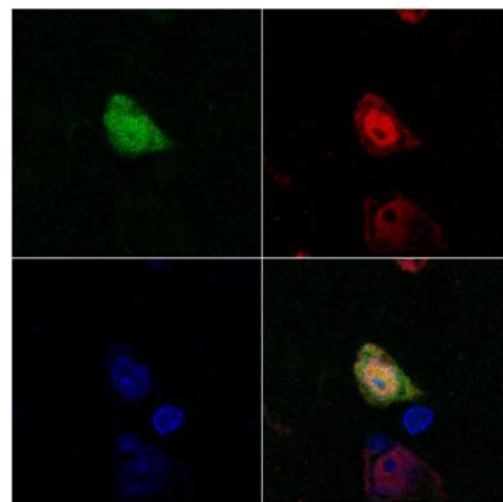
骨髄細胞のみを遺伝子マッキングしたマウスに脳梗塞を作成後、亜急性期に造血サイトカインの投与を行い、脳梗塞の4週間後に脳機能と脳組織再生の評価を行った。

4. 研究成果

造血サイトカインを投与したマウスにおいては、運動機能のみならず高次脳機能の改善も得られていることがわかった。次に、脳組織を免疫組織化学的に観察した結果、造血サイトカインは内在性の神経幹細胞/前駆細胞の増殖を刺激するとともに、骨髄由来の神経細胞の脳組織への移行を促進して、脳梗塞後の脳機能を改善させることが示唆された。以上より、脳梗塞亜急性期におけるG-CSFとリスホIFNの両者の投与は、神経組織再生に有効であると考えられた。



(A)



(B)

図は、脳梗塞後に造血サイトカインによって動員された骨髄由来細胞（緑）が、神経細胞マーカーである Neu-N（赤）を発現して脳梗塞周辺領域に存在していることを、免疫組織化学的手法を用いた多重染色で示している。

(A) G-CSF 投与群、(B) リスホIFN投与群

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

1. Imai M, Kawada H, et al. Delayed accumulation of activated macrophages and inhibition of remyelination after spinal cord injury in an adult rodent model. J Neurosurg Spine. 2008 ; 8(1): 58-66. 査読有

2. Tsuboi K, Kawada H, et al. Granulocytic sarcoma of the prostate presenting with urinary obstruction which progressed to acute myeloid leukemia. Rinsho Ketsueki. 2008 Nov; 49(11): 1562-1565. 査読有

3. Morita Y, Takizawa S, Kawada H, et al. Administration of hematopoietic cytokines increases the expression of anti-inflammatory cytokine (IL-10) mRNA in the subacute phase after stroke. Neurosci Res. 2007;58(4):356-360. 査読有

4. Fujita J, Kawada H, Ando K, et al. Administration of granulocyte colony-stimulating factor after myocardial infarction enhances the recruitment of hematopoietic stem cell-derived myofibroblasts and contributes to cardiac repair. Stem Cells. 2007;25(11):2750-2759. 査読有

5. Ieda Y, Kawada H, et al. G-CSF and HGF: combination of vasculogenesis and angiogenesis synergistically improves recovery in murine hind limb ischemia. J Mol Cell Cardiol. 2007;42(3):540-548. 査読有

6. Suzuki R, Kawada H, et al. Preferential hypermethylation of the Dickkopf-1 promoter in core-binding factor leukaemia. Br J Haematol. 2007;138(5):624-631. 査読有

7. Suzuki R, Kawada H, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and NPM1 mutations in acute myeloid leukemia in an unselected patient population. Int J Hematol. 2007;86(5):422-428. 査読有

[学会発表] (計 6 件)

1. 西崎泰弘、川田浩志ほか 抗加齢ドック受診者における動脈硬化促進因子の検討. 第8回日本抗加齢医学会総会 2008年6月6日 東京国際フォーラム

2. 町田真一郎、川田浩志ほか HLA一致同胞間移植におけるHCT-CIの有用性 第69回日本血液学会総会 2007年10月11日 パシフィコ横浜

3. 鈴木利貴央、川田浩志ほか CBF白血病におけるDKK-1 遺伝子のプロモーター領域の高度メチル化

第 69 回日本血液学会総会

2007 年 10 月 12 日 パシフィコ横浜

4. 深川智美、川田浩志ほか 当科における Rituximab-CHOP 療法導入後 CD20 陽性 DLBCL99 例の予後解析 第 70 回日本血液学会総会 2008 年 10 月 12 日 国立京都国際会館

5. 西崎泰弘、川田浩志ほか 抗加齢ドック受診者の各種背景と健康意識に関する検討. 第7回日本抗加齢医学会総会 2007年7月20日 国立京都国際会館

6. 西崎泰弘、川田浩志ほか 抗加齢医学および抗加齢ドックに対する一般ドック受診者の意識に関する検討. 第7回日本抗加齢医学会総会 2007年7月20日 国立京都国際会館

[図書] (計 2 件)

1. 川田浩志「サクセスフルエイジングのための3つの自己改革」保健同人社 (2007年). 159頁
2. 川田浩志「HEALTH HACKS!」デイスカヴァーメントエンティヴン (2009年2月). 288頁

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川田 浩志 (KAWADA HIROSHI)

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：20276801

(2) 研究分担者

安藤 潔 (ANDO KIYOSHI)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：70176014

(2007年)

瀧澤 俊也 (TAKIZAWA SHUNYA)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：70197234

(2007年)

(3) 連携研究者

安藤 潔 (ANDO KIYOSHI)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：70176014

(2008年)

瀧澤 俊也 (TAKIZAWA SHUNYA)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：70197234

(2008年)