

平成21年3月31日現在

研究種目： 若手研究 (B)
 研究期間： 2007~2008
 課題番号： 19790766
 研究課題名 (和文)
 時間依存的プロスタノイド産生抑制を機軸とした低酸素性虚血性脳症の治療戦略の開発
 研究課題名 (英文)
 Inhibition of prostanoid productions as prophylaxis and therapeutic strategy
 for treatment of long lasting neuronal death in excitotoxicity
 研究代表者
 吉川 圭介 (YOSHIKAWA KEISUKE)
 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・病理学部・研究員
 研究者番号： 10435860

研究成果の概要：

低酸素性虚血性脳症モデルラットの脳内にて産生されるプロスタノイドを NSAID 投薬によって抑制することにより、ミクログリア活性化を抑制し、その後の神経細胞死を予防・治療できる可能性が示された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,400,000	0	1,400,000
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	450,000	3,350,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・胎児・新生児医学

キーワード：神経変性、プロスタノイド、脂質メディエーター、カイニン酸、LC-MS/MS

1. 研究開始当初の背景

これまでプロスタノイド産生酵素、受容体に着目した研究は広く行われていたが、プロスタノイド産生量の時間依存性に着目した研究はほとんど行われていなかった。これまでの検討において、カイニン酸を投与したラット海馬において、初期相と後期相で構成される二相性のプロスタノイド産生が起こることを報告しており、二層性プロスタノイド産生に着目した研究は未だ世界で行われてなく、我々の独創的な研究である。

2. 研究の目的

低酸素性虚血性脳症モデルラット海馬におけるプロスタノイド産生プロファイルをカイニン酸、プロスタノイド産生阻害剤インドメタシンによって変化させた。その際の海馬における神経変性を評価することにより、時間依存的なプロスタノイドの生理活性を明らかにすることにより、低酸素性虚血性脳症の治療戦略を提唱する。

3. 研究の方法

我々が開発に成功した LC-ESI-MS/MS を用いた一斉定量システムによりプロスタノイド産生量の定量が可能となり、ラット海馬における詳細なプロファイルを作成することが可能となった。カイン酸、インドメタシン投与後のラット海馬を組織学的に神経細胞死、またグリア細胞の活性化を評価した。

4. 研究成果

低酸素性虚血性脳症モデルラット海馬における二相性プロスタノイド産生（初期相・後期相）が共に神経細胞傷害に関与することが示された。またこれまでに報告されていた急性期神経細胞死、遅発性神経細胞死と本モデルラットで新たに観察された持続的神経細胞死の解析を行った。その結果、プロスタノイド産生は急性期神経細胞死にはあまり関わらず、ミクログリアを活性化することによる海馬微小環境を細胞毒性状況にすることにより遅発性・持続性神経細胞死に関与することが示された。またそれはカルパイン-カテプシンカスケードを解したネクローシス様神経細胞死であることが示された。興奮毒性の初期におけるプロスタノイド産生、とりわけその後期相を抑制することによって、神経細胞死の抑制が可能であったことは、低酸素性虚血性脳症の興奮毒性による神経細胞死がプロスタノイド産生抑制により予防、治療できる可能性を示された。

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 4 件）全て査読有り

(1) Chiba, Y., Shimada, A., Kumagai, N., Yoshikawa, K., Ishii, S., Furukawa, A., Takei, S., Sakura M., Kawamura, N., and Hosokawa, M. (2009) The Senescence-accelerated Mouse (SAM): a higher oxidative stress and age-dependent degenerative diseases model. *Neurochem. Res.* 34:679-87.

(2) Satoh, M., Shimada, A.*, Kawamura, N., Chiba, Y., Yoshikawa, K., Ishii, S., Furukawa, A., Kumagai, N., and Hosokawa, M. (2008) Neuronal toxicity of expanded polyglutamine depends on intracellular distribution in addition to the expression level. *Neuropathology.* 28:485-496.

(3) Saitoh, Y., Matsui, F., Chiba, Y., Kawamura, N., Keino, H., Satoh, M., Kumagai, N., Ishii, S., Yoshikawa, K., Shimada, A., Maeda, N., Oohira, A., and Hosokawa, M. (2008) Reduced expression of

MAb6B4 epitopes on chondroitin sulfate proteoglycan aggrecan in perineuronal nets from the cerebral cortices of SAMP10 mice: A model for age-dependent neurodegeneration. *J. Neurosci. Res.* 86: 1316-1323.

(4) Kumagai, N., Chiba, Y., Hosono, M., Fujii, M., Kawamura, N., Keino, H., Yoshikawa, K., Ishii, S., Saitoh, Y., Satoh, M., Shimada, A., and Hosokawa, M. (2007) Involvement of pro-inflammatory cytokines and microglia in an age-associated neurodegeneration model, the SAMP10 mouse. *Brain Res.* 1185:75-85.

〔学会発表〕（計 26 件）

(1) 石井さなえ、千葉陽一、吉川圭介、古川絢子、河村則子、武井史郎、細川昌則、島田厚良、梅垣宏行。ミクログリアの神経保護機能低下が加齢性神経変性を引き起こす。第13回グリア研究会。2008年11月8日。東京都千代田区。

(2) 吉川圭介、河村則子、石井さなえ、古川絢子、千葉陽一、島田厚良。プロスタノイド産生抑制を機軸とした持続性神経細胞死の治療戦略。第13回グリア研究会。2008年11月8日。東京都千代田区。

(3) 石井さなえ、島田厚良、千葉陽一、吉川圭介、古川絢子、河村則子、細川昌則。ミクログリアの神経保護機能低下が加齢性神経変性を引き起こす。老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会。2008年7月18日。京都市。

(4) 千葉陽一、島田厚良、河村則子、吉川圭介、石井さなえ、古川絢子、武井史郎、細川昌則。SAMP10マウス由来培養神経細胞に誘導したaggresome関連 ubiquitin陽性封入体形成と神経突起退縮。老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会。2008年7月18日。京都市。

(5) 古川絢子、島田厚良、及川伸二、千葉陽一、吉川圭介、石井さなえ、河村則子、細川昌則。SAMP10の加齢性神経変性に伴う α -internexinの早期リン酸化に関するプロテオミクス解析。老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会。2008年7月18日。京都市。

(6) 石井さなえ、島田厚良、千葉陽一、吉川圭介、古川絢子、河村則子、細川昌則。老化促進モデルマウスの興奮毒性に対するミクログリアの応答異常と海馬の脆弱性。第31回日本神経科学大会。2008年7月9日。東京都千代田区。

(7) 千葉陽一、島田厚良、河村則子、吉川圭介、石井さなえ、古川絢子、武井史郎、細川昌則。SAMP10マウス由来培養神経細胞におけるaggresome関連

ubiquitin陽性封入体形成により誘導される神経突起退縮. 第31回日本神経科学大会. 2008年7月9日. 東京都千代田区.

(8) 千葉陽一、島田厚良、河村則子、吉川圭介、石井さなえ、古川絢子、武井史郎、細川昌則. SAMP10マウス由来培養神経細胞に誘導したユビキチン化封入体形成による神経突起退縮. 日本基礎老化学会. 2008年6月12-13日. 松本市.

(9) 石井さなえ、島田厚良、千葉陽一、吉川圭介、古川絢子、河村則子、細川昌則. 加齢性神経変性モデルSAMP10マウスに見られるミクログリアの神経保護機能の減弱. 日本基礎老化学会. 2008年6月12-13日. 松本市.

(10) 古川絢子、島田厚良、及川伸二、千葉陽一、吉川圭介、石井さなえ、河村則子、細川昌則. SAMP10の加齢性神経変性に伴うタンパク質発現変動のプロテオミクス解析. 日本基礎老化学会. 2008年6月12-13日. 松本市.

(11) 石井さなえ、島田厚良、千葉陽一、吉川圭介、古川絢子、河村則子、細川昌則. 老化促進モデルマウスの興奮毒性に対するミクログリアの応答異常と海馬の脆弱性. 第49回日本神経病理学会. 2008年5月20日. 東京都江戸川区.

(12) 千葉陽一、島田厚良、河村則子、吉川圭介、石井さなえ、古川絢子、細川昌則. SAMP10マウス由来培養神経細胞に誘導したaggresome関連 ubiquitin陽性封入体形成による神経突起退縮. 第49回日本神経病理学会. 2008年5月20日. 東京都江戸川区.

(13) 石井さなえ、島田厚良、千葉陽一、吉川圭介、古川絢子、河村則子、細川昌則. SAMに関する実験的研究 136. 老化促進モデルマウスの興奮毒性に対するミクログリアの応答異常と海馬の脆弱性. 第97回日本病理学会総会. 2008年5月17日. 金沢市.

(14) 吉川圭介、北芳博、島田厚良、石井さなえ、古川絢子、河村則子、千葉陽一、熊谷直子、清水孝雄、細川昌則. 加齢性神経変性モデルSenescence-accelerated mice SAMP10におけるエイコサノイドの網羅的定量解析. 第80回日本生化学会大会. 2007年12月11日、13日. 横浜市.

(15) 石井さなえ、島田厚良、千葉陽一、吉川圭介、古川絢子、河村則子、熊谷直子、細川昌則. 老化促進モデルマウスの海馬の興奮毒性に対する脆弱性とミクログリアの応答異常. 第12回グリア研究会. 2007年11月17日. 名古屋市.

(16) 松井ふみ子、齊藤優子、河村則子、慶野裕美、千葉陽一、熊谷直子、石井さなえ、吉川圭介、島田厚良、前田信明、大平敦彦、

細川昌則. SAMP10マウス大脳皮質におけるプロテオグリカン関連エピトープ6B4の発現低下. 第30回日本神経科学大会. 2007年9月10日. 横浜市.

(17) 千葉陽一、島田厚良、熊谷直子、河村則子、吉川圭介、石井さなえ、古川絢子、細川昌則. プロテアソーム活性阻害とユビキチン化封入体形成が SAMP10マウス由来培養神経細胞に与える影響. 第30回日本神経科学大会. 2007年9月10日. 横浜市.

(18) 島田厚良、石井さなえ、吉川圭介、千葉陽一、河村則子、古川絢子、細川昌則. 神経変性モデル SAMP10マウスの海馬の興奮毒性に対する脆弱性とミクログリアの応答異常. 第30回日本神経科学大会. 2007年9月10日. 横浜市.

(19) 石井さなえ、島田厚良、吉川圭介、千葉陽一、河村則子、古川絢子、細川昌則. 神経変性モデル SAMP10マウスにおけるミクログリア退行変性の早期出現. 第30回日本神経科学大会. 2007年9月10日. 横浜市.

(20) 吉川圭介、北芳博、島田厚良、細川昌則、清水孝雄. 海馬興奮毒性における二相性プロスタノイド産生 (脂質の網羅的質量分析). 第30回日本神経科学大会. 2007年9月10日. 横浜市.

(21) 石井さなえ、島田厚良、千葉陽一、吉川圭介、古川絢子、河村則子、熊谷直子、細川昌則. 加齢に伴うミクログリアの退行性変化. 第22回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会. 2007年7月27日. 酒田市.

(22) 熊谷直子、千葉陽一、細野正道、藤井庄人、河村則子、吉川圭介、石井さなえ、古川絢子、島田厚良、細川昌則. SAMP10を用いた加齢性中枢神経変性における神経炎症の関わりについて - proinflammatory cytokinesの加齢変化と脳萎縮-. 第22回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会. 2007年7月27日. 酒田市.

(23) 千葉陽一、島田厚良、熊谷直子、河村則子、吉川圭介、石井さなえ、古川絢子、細川昌則. SAMP10由来初代培養神経細胞を用いたユビキチン化封入体形成の病的意義. 第22回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会. 2007年7月27日. 酒田市.

(24) 佐倉正明、平出孝枝、河村則子、千葉陽一、熊谷直子、吉川圭介、石井さなえ、古川絢子、島田厚良、細川昌則. 老化促進モデルマウスSAMP10系統における被毛と皮膚の加齢変化. 第22回老化促進モデルマウス(SAM)研究協議会. 2007年7月27日. 酒田市.

(25) 千葉陽一、島田厚良、熊谷直子、河村則子、吉川圭介、石井さなえ、細川昌則. SAMP10マウスにおけるユビキチン化封入体形成の病的意義に関する培養系を用いた解析. 第48回日本神経病理学会総会. 2007年5月30日. 東京都江戸川区.

(26) 島田厚良、石井さなえ、吉川圭介、千葉陽一、河村則子、熊谷直子、細川昌則. 老化促進モデルマウスの海馬の興奮毒性に対する脆弱性とミクログリアの応答異常. 第48回日本神経病理学会総会. 2007年5月30日. 東京都江戸川区.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉川 圭介 (YOSHIKAWA KEISUKE)

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・病理学部・研究員

研究者番号：10435860

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし