

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 28 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20390108

研究課題名 (和文)

脳高次機能および修復反応における血小板由来増殖因子シグナル解明

研究課題名 (英文)

Role of PDGF signal in normal and injured brain.

研究代表者

笹原 正清 (SASAHARA MASAKIYO)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・教授

研究者番号：20154015

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学

キーワード：疾患モデル動物

1. 研究計画の概要

本研究は、脳に発現する血小板由来増殖因子 (PDGF) が、高次脳機能の維持や、損傷脳の再生にどのように関与するのかを解明することを目的としている。このために、独自に開発した PDGF 受容体の条件的ノックアウト (KO) マウスを用いた、*In vivo*, *In vitro* の解析を行うことが特徴である。

2. 研究の進捗状況

元来、PDGF またはその受容体 (PDGFR) は脳組織で豊富に発現している。これらの KO マウスは新生仔時期に死亡し、生後の生体あるいは脳組織中での役割が不明である。本研究では、二種類ある PDGF 受容体のそれぞれ、あるいは双方について同時に、生後のマウスで KO を誘導することにより、KO の後にもマウスが生存するモデルの開発に成功した。生後脳における PDGF シグナルの役割の解析を可能にする世界で初めての遺伝子改変モデルである。行動実験では、 β 受容体 (PDGFR- β) の KO を脳に誘導することによって、社会行動の異常と認知障害が見られること、これらの行動異常には、辺縁系の神経発達の異常が基礎となっていることを見出した (論文受理)。さらに、同マウスにおける記憶・学習能力を評価したところ、海馬依存性の空間学習能力が低下していること、これには海馬の長期記憶増強 (Long term potentiation) の低下や不十分なシナプス発達が基盤となって発生していることを明らかにしている (論文投稿中)。さらに、開発した遺伝子改変動物に実験的に脳梗塞を誘導し、傷害脳における役割も検証を行って

る。PDGFR- β KO マウスでは、対照のマウスに比較して、大きな梗塞病変が形成され、さらに修復の過程が遅延することを見出した。これらの現象は、PDGFR- β が 1) 神経細胞の保護、2) 血管の成熟と脳血液関門の機能回復、3) グリア反応の促進、の主として 3 つの機序に関与することを示す結果であり、論文を作成中である。培養神経細胞を用いた研究により PDGFR- β が神経細胞の初代細胞において酸化ストレスに対して、Akt や MAP Kinase の活性化を介して保護作用を誘導することを見出した (論文受理)。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

当初の予定どおり、脳における PDGF の機能評価を行うモデルマウスの作製に成功した。これらを用いて、正常および損傷を与えた脳における PDGFR- β のはたす新しい役割を解明しつつある。さらに、培養細胞を用いた研究から生体で得られつつある結果をより詳細に分子レベルで検証している。以上の従来計画に則した研究脳に関する研究のみではなく、腎臓における機能評価も論文として受理されたものや論文を作製中のものである。従って、計画以上に研究は進展していると判断した。

4. 今後の研究の推進方策

最終年度は、損傷脳についての論文を完成させ、投稿論文の受理に向けて研究活動を継続して行く予定である。さらに、臓器特異的なノックアウトから、神経細胞、グリア細胞あ

るいは間葉系細胞等、より遺伝子改変を細胞種特異的にしていくことにより、正確な脳の病態生理学の解析に発展していく必要がある。腎臓での研究は代謝性疾患に PDGF が関与することを示すものであり、脳から全身における PDGF の役割の評価を行う必要がある。

5. 代表的な研究成果

(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 14 件)

1) Cognitive and Socio-Emotional Deficits in Platelet-Derived Growth Factor Receptor- β Gene Knockout Mice. Nguyen PT, Nakamura T, Hori E, Urakawa S, Uwano T, Zhao J, Li R, Bac ND, Hamashima T, Ishii Y, Matsushima T, Ono T, Sasahara M, Nishijo H. PLoS One. 2011 Mar 18;6(3):e18004. 査読有り

2) Roles of PDGF receptor-beta in the structure and function of postnatal kidney glomerulus. Nakagawa T, Izumino K, Ishii Y, Oya T, Hamashima T, Jie S, Ishizawa S, Tomoda F, Fujimori T, Nabeshima Y, Inoue H, Sasahara M. Nephrol Dial Transplant. 2011 Feb;26(2):458-68. 査読有り

3) Involvement of platelet-derived growth factor-BB and its receptor-beta in hypoxia-induced depression of excitatory synaptic transmission in the nucleus tractus solitarius of mice. Ohi Y, Ishii Y, Sasahara M, Haji A. J Pharmacol Sci. 2010 Apr;112(4):477-81. 査読有り

4) Neuroprotective effects of PDGF against oxidative stress and the signaling pathway involved. Zheng L, Ishii Y, Tokunaga A, Hamashima T, Shen J, Zhao QL, Ishizawa S, Fujimori T, Nabeshima Y, Mori H, Kondo T, Sasahara M. J Neurosci Res. 2010 May 1;88(6): 1273-84. 査読有り

5) Activation of MAP kinases, Akt and PDGF receptors in injured peripheral nerves. Yamazaki T, Sabit H, Oya T, Ishii Y, Hamashima T, Tokunaga A, Ishizawa S, Jie S, Kurashige Y, Matsushima T, Furuta I, Noguchi M, Sasahara M. J Peripher Nerv Syst. 2009 Sep;14(3):165-76. 査読有り

6) Hypoxic ventilatory response in platelet-derived growth factor receptor-beta-knockout mice. Tsunekawa S, Ohi Y, Ishii Y, Sasahara M, Haji A. J Pharmacol Sci. 2009 Jul; 110(3):270-5. 査読有り

7) PDGF receptor beta is a potent regulator of mesenchymal stromal cell function. Tokunaga A, Oya T, Ishii Y, Motomura H, Nakamura C, Ishizawa S, Fujimori T, Nabeshima Y, Umezawa A, Kanamori M, Kimura T, Sasahara M. J Bone Miner Res. 2008 Sep;23(9):1519-28. 査読有り

8) Characterization of neuroprogenitor cells expressing the PDGF beta-receptor within the subventricular zone of postnatal mice. Ishii Y, Matsumoto Y, Watanabe R, Elmi M, Fujimori T, Nissen J, Cao Y, Nabeshima Y, Sasahara M, Funa K. Mol Cell Neurosci. 2008 Mar;37(3):507-18. 査読有り

[学会発表] (計 51 件)

1) Sasahara M, Ishii Y, Shen J. and Hamashima T: Neurovascular signaling of PDGF receptor beta protects CNS from insults, a study using conditional knockout mouse. BIT's 1st Annual World Congress of NeuroTalk-2010, 2010, 6, 25-28. Singapore. (Invited lecture)

2) Shen J., Ishii Y, Hamashima T. and Sasahara M: The Role for PDGFR-s as a Positive Regulator of Vessels Maturation after Focal Cerebral Ischemia in Mice. BIT's 1st Annual World Congress of NeuroTalk-2010. 2010, 6, 25-28. Singapore.

3) Suzuki H., Usui I., Kato I., Kanatani Y., Yamazaki Y., Fujisaka S., Senda S., Urakaze M., Sasahara M, Takasawa S., Okamoto H., Kobayashi M. and Tobe K.: PDGFR- β deletion improves diabetic nephropathy in CaM Kinase II α (Thr286Asp) Transgenic Mice. American Diabetes Association (ADA) 70th Scientific Sessions, 2010, 6, 25-29, Orlando, USA. Diabetes, 59(Suppl.1):A1, 2010.

4) Shen J., Ishii Y, Xu G., Hamashima T, Matsushima T., Yamamoto S., Takatsuru Y., Nabekura J. and Sasahara M: The Involvement of PDGFR- β in the Maturation of Blood Vessel after Focal Cerebral Ischemia. The 33rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro 2010), 2010, 9, 2-4, Kobe. Neurosci. Res., 68(Suppl.1): e97, 2010.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権] ○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他] 略