

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09330

研究課題名(和文) 新たな神経炎症経路に着目したくも膜下出血後認知機能障害の病態解明と治療応用

研究課題名(英文) Role of neuroinflammation in the molecular mechanism of cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage

研究代表者

高瀬 創 (TAKASE, Hajime)

横浜市立大学・附属病院・助教

研究者番号：00549975

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、くも膜下出血後認知機能障害の分子病態の一端を解明することであり、究極的には、得られた知見に基づいた新規治療開発につながる知見創出である。研究期間の基礎実験データは現段階では未公表である。既存データを用いた関連する臨床研究については、破裂後動脈瘤のコイル単独治療において、抗血小板薬の有用性を示唆するデータについて論文化を行なった(Takase and Tatezaki et al. J Neurointerv Surg, 2022)(Takase et al. World Neurosurg, 2023)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

くも膜下出血後認知機能障害のメカニズムに関して、基礎研究的なアプローチで探求している。現在、これまで採取したサンプルやデータを解析中である。今後、認知機能関連部位における炎症性損傷機構が時間変化とともに明らかになる可能性があり、将来の治療応用にむけた学術的な基盤の一部となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The aim of this research project is to identify the molecular mechanism of cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage.

At present, all data is under analysis and thus unpublished.

研究分野：脳神経外科学 分子生物学

キーワード：くも膜下出血 認知機能障害

1. 研究開始当初の背景

(1) **SAH予後因子としての急性期脳損傷の重要性**：SAHの治療成績は、血管内治療を含めた医療技術などの進歩により向上しているが、劇的な進歩はない。その最大の理由は、30-40%を占める入院時重症例で、機能的予後の負の相関が極めて高いことがあげられている(脳卒中ガイドライン2015)。従来、機能予後の主な決定因子は遅発性虚血性脳障害と考えられ、積極的に研究がなされてきた。しかし近年の前向き大規模臨床試験は、血管攣縮治療薬は特に中等症以上の脳血管攣縮発生率を抑える(Macdonald, *Stroke*, 2008)一方で、予後を改善しない(Guo, *PLoS One*, 2012)と報告して、遅発性虚血性脳障害の予後規定因子としての影響を否定した。この大きなパラダイムシフト以降、SAH治療成績向上の鍵は、「急性期の脳内微小環境障害(急性期脳損傷)のメカニズム解明」にあると考えられている。

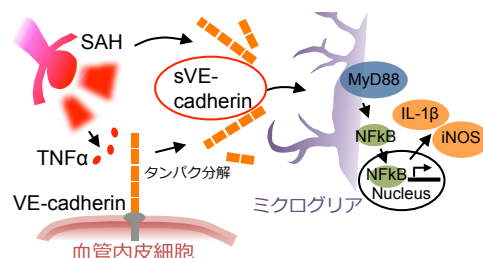


Fig.1 sVE-cadherinが誘導する新たな中枢神経炎症(Takase,*Neurology*,2019)

(2) **SAH後の大脳白質損傷と認知機能障害**：認知機能障害は、従来のSAH予後良好例にも実際には高率で認められることが明らかとなり、罹患後のQOLに大きく影響することで近年特に注目されている(AHA guideline,2012)。一方で現在、SAH関連の研究で、認知機能の中心的部位である大脳白質に注目したものは限定的である。SAH臨床画像での急性期の白質損傷(特に脳梁)と長期的認知機能の相関から、SAH急性期における白質保護療法の必要性が示唆されつつあるものの、SAH後の白質損傷の分子メカニズムは殆ど未知である。

(3) **可溶性VE-cadherinが誘導する神経炎症分子機構**：2019年、申請者らは、

- ① 血管内皮/BBB由来の炎症産物[可溶性VE-cadherin(sVE-cadherin)]が髄液中に存在する。
- ② SAH後は、1次的(血液の直接流入)2次的(BBB損傷)に髄液中のsVE-cadherinが増加し、発症後急性期(1週)における増加がSAH後の長期機能予後(mRS)を鋭敏に反映する。
- ③ sVE-cadherinはMyD88-NFκBシグナルを介してmicroglia(MG)を活性化し、炎症を惹起

することを明らかにした(Fig.1)。血管内皮/BBB由来の炎症性代謝産物と免疫担当細胞MGの細胞間相互作用が,SAH後の神経炎症を一層増強していることが示された一方で,この神経炎症分子機構の機能的な作用部位や,治療応用への可能性の検討が課題として残った。

(4) sVE-cadherin誘導性神経炎症はSAH後の認知機能障害に関与するか?: 大脳白質を主に構成する oligodendrocyte(OLG)から伸びた髄鞘は,活性化MG/神経炎症で顕著に障害され認知機能障害の原因となることは広く知られている。sVE-cadherinを脳梁内投与した予備実験では極めて強いMGの活性化を認め(Fig.2),同分子がSAH後の認知障害に深く関与している可能性が示唆されている。

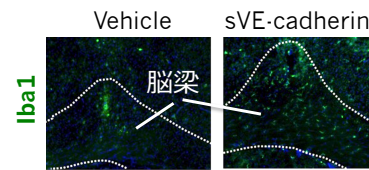


Fig.2 sVE-cadherin によって著増した脳梁内の microglia

2. 研究の目的

本研究は,新しく発見された sVE-cadherin 誘導性神経炎症カスケードの (1) SAH 治療ターゲットとしての妥当性を探索的に検討し, (2) SAH 後の白質損傷への関与と, 内在する障害性分子メカニズムを解明して, (3) 障害経路の阻害実験と低分子化合物の開発により, 新たな治療アプローチの創出を目指して開始した。

3. 研究の方法

2020年からの3年間で、臨床検体と関連データの回収・解析(前向き観察臨床研究)、動物を用いた疾患モデルや各種細胞実験系を用いた詳細な分子経路解析 (in-vivo を中心とした基礎研究)を予定して研究を開始した。

4. 研究成果

しかしながら、臨床におけるくも膜下出血治療の変化、臨床検体サンプリングにおけるリスク、施設症例数などの事情で、予定された研究計画を遂行するための症例数の臨床検体と関連データの蓄積は困難と判断するに至った。2021年度から2022年度にかけて、予定していた基礎実験系に重点を移して研究を行っている。再現性の高い動物モデルの系を確立し、障害実験で得られたサンプルの解析と、その論文化を目指している。また、予定されたが実施が不可能であった前向き観察臨床研究を補完する研究として、既存の臨床データ・論文データを用いたリアルワールドデータ解析(後方視観察研究)を進めている。基礎実験の研究データは現在解析中であるため未公表である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 21件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Takase Hajime, Hamanaka Gen, Ohtomo Ryo, Ishikawa Hidehiro, Chung Kelly K., Mandeville Emiri T., Lok Josephine, Fornage Myriam, Herrup Karl, Tse Kai-Hei, Lo Eng H., Arai Ken	4. 巻 9
2. 論文標題 Transcriptome Profiling of Mouse Corpus Callosum After Cerebral Hypoperfusion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.685261	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Takase Hajime, Regenhardt Robert W	4. 巻 16
2. 論文標題 Motor tract reorganization after acute central nervous system injury: a translational perspective	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neural Regeneration Research	6. 最初と最後の頁 1144 ~ 1144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/1673-5374.300330	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Kinoshita Keita, Hamanaka Gen, Ohtomo Ryo, Takase Hajime, Chung Kelly K., Lok Josephine, Lo Eng H., Katsuki Hiroshi, Arai Ken	4. 巻 52
2. 論文標題 Mature Adult Mice With Exercise-Preconditioning Show Better Recovery After Intracerebral Hemorrhage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 1861 ~ 1865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.120.032201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Takase Hajime, Hamanaka Gen, Ohtomo Ryo, Park Ji Hyun, Chung Kelly K., Gelman Irwin H., Kim Kyu-Won, Lok Josephine, Lo Eng H., Arai Ken	4. 巻 17
2. 論文標題 Roles of A-kinase Anchor Protein 12 in Astrocyte and Oligodendrocyte Precursor Cell in Postnatal Corpus Callosum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Reviews and Reports	6. 最初と最後の頁 1446 ~ 1455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12015-021-10118-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohtomo Ryo, Ishikawa Hidehiro, Kinoshita Keita, Chung Kelly K., Hamanaka Gen, Ohtomo Gaku, Takase Hajime, Wrann Christiane D., Katsuki Hiroshi, Iwata Atsushi, Lok Josephine, Lo Eng H., Arai Ken	4. 巻 13
2. 論文標題 Treadmill Exercise During Cerebral Hypoperfusion Has Only Limited Effects on Cognitive Function in Middle-Aged Subcortical Ischemic Vascular Dementia Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2021.756537	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Wu Limin, Islam Mohammad R, Lee Janice, Takase Hajime, Guo Shuzhen, Andrews Allison M, Buzhdygan Tetyana P, Mathew Justin, Li Wenlu, Arai Ken, Lo Eng H, Ramirez Servio H, Lok Josephine	4. 巻 41
2. 論文標題 ErbB3 is a critical regulator of cytoskeletal dynamics in brain microvascular endothelial cells: Implications for vascular remodeling and blood brain barrier modulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 2242 ~ 2255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X20984976	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takase Hajime, Tanoshima Reo, Singla Navneet, Nakamura Yoshihiko, Yamamoto Tetsuya	4. 巻 45
2. 論文標題 Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation: a systematic review and contemporary management of 389 cases reported during the last two decades	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosurgical Review	6. 最初と最後の頁 1135 ~ 1155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10143-021-01674-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takase Hajime, Tatzuki Junya, Salem Mohamed M, Tayama Katsuko, Nakamura Yoshihiko, Burkhardt Jan-Karl, Yamamoto Tetsuya	4. 巻 -
2. 論文標題 Antiplatelet therapy for standalone coiling of ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of NeuroInterventional Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/neurintsurg-2021-018346	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyake Shigeta, Suenaga Jun, Nakamura Taishi, Akimoto Taisuke, Suzuki Ryosuke, Ohtake Makoto, Takase Hajime, Tateishi Kensuke, Shimizu Nobuyuki, Murata Hidetoshi, Funakoshi Kengo, Sawamura Yutaka, Yamamoto Tetsuya	4. 巻 151
2. 論文標題 Practical Arachnoid Anatomy for the Technical Consideration of Galen Complex Dissection: Cadaveric and Clinical Evaluation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e372 ~ e378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2021.04.041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shindo Akihiro, Takase Hajime, Hamanaka Gen, Chung Kelly K., Mandeville Emiri T., Egawa Naohiro, Maki Takakuni, Borlongan Mia, Takahashi Ryosuke, Lok Josephine, Tomimoto Hidekazu, Lo Eng H., Arai Ken	4. 巻 27
2. 論文標題 Biphasic roles of pentraxin 3 in cerebrovascular function after white matter stroke	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CNS Neuroscience & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 60 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cns.13510	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takase H, Chou SHY, Hamanaka G, Ohtomo R, Islam MR, Lee JW, Hsu L, Mathew J, Reyes-Bricio E, Hayakawa K, Xing C, Ning MM, Wang X, Arai K, Lo EH, Lok J	4. 巻 24;94(12)
2. 論文標題 Soluble vascular endothelial cadherin in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e1281-e1293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000008868.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takase H*, Regenhardt RW.	4. 巻 16(6)
2. 論文標題 Motor Tract Reorganization after Acute CNS Injury: A Translational Perspective	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neural Regen Res	6. 最初と最後の頁 1144-1149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/1673-5374.300330	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takase H*, Tayama K, Nakamura Y, Mathew J, Regenhardt RW, Murata H, Yamamoto T.	4. 巻 45(22)
2. 論文標題 Anterior Cervical Decompression and C5 Palsy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Three Reconstructive Surgeries.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Spine (Phila Pa 1976)	6. 最初と最後の頁 1587-1597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BRS.00000000000003637	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takase H, Hamanaka G, Ohtomo R, Park JH, Chung KK, Gelman IH, Kim KW, Lok J, Lo EH, Arai K.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Roles of A-kinase Anchor Protein 12 in Astrocyte and Oligodendrocyte Precursor Cell in Postnatal Corpus Callosum.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Rev Rep	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12015-021-10118-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Regenhardt RW, Takase H, Lo EH, Lin DJ.	4. 巻 38(1)
2. 論文標題 Translating concepts of neural repair after stroke: Structural and functional targets for recovery.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Restor Neurol Neurosci	6. 最初と最後の頁 67-92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/RNN-190978.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hamanaka G, Kubo T, Ohtomo R, Takase H, Reyes-Bricio E, Oribe S, Osumi N, Lok J, Lo EH, Arai K.	4. 巻 68(7)
2. 論文標題 Microglial responses after phagocytosis: Escherichia coli bioparticles, but not cell debris or amyloid beta, induce matrix metalloproteinase-9 secretion in cultured rat primary microglial cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 1435-1444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/glia.23791.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kinoshita K, Hamanaka G, Ohtomo R, Takase H, Chung KK, Lok J, Lo EH, Katsuki H, Arai K.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Mature Adult Mice with Exercise-Preconditioning Show Better Recovery after Intracerebral Hemorrhage.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.120.032201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shindo A, Takase H, Hamanaka G, Chung KK, Mandeville ET, Egawa N, Maki T, Borlongan M, Takahashi R, Lok J, Tomimoto H, Lo EH, Arai K	4. 巻 27(1)
2. 論文標題 Biphasic roles of pentraxin 3 in cerebrovascular function after white matter stroke.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CNS Neurosci Ther	6. 最初と最後の頁 60-70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cns.13510. Epub 2020 Dec 11	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Wu L, Islam MR, Lee J, Takase H, Guo S, Andrews AM, Buzhdygan TP, Mathew J, Li W, Arai K, Lo EH, Ramirez SH, Lok J	4. 巻 in press
2. 論文標題 ErbB3 is a critical regulator of cytoskeletal dynamics in brain microvascular endothelial cells: Implications for vascular remodeling and blood-brain-barrier modulation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cereb Blood Flow Metab	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X20984976	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Seo JH, Maki T, Miyamoto N, Choi YK, Chung KK, Hamanaka G, Park JH, Mandeville ET, Takase H, Hayakawa K, Lok J, Gelman IH, Kim KW, Lo EH, Arai K.	4. 巻 21(23)
2. 論文標題 AKAP12 Supports Blood-Brain Barrier Integrity against Ischemic Stroke.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 E9078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21239078	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kinoshita K, Ohtomo R, Takase H, Hamanaka G, Chung KK, Lok J, Katsuki H, Arai K.	4. 巻 735
2. 論文標題 Different responses after intracerebral hemorrhage between young and early middle-aged mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurosci Lett	6. 最初と最後の頁 135249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.135249	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyake S, Suenaga J, Miyazaki R, Sasame J, Akimoto T, Tanaka T, Ohtake M, Takase H, Tateishi K, Shimizu N, Murata H, Funakoshi K, Yamamoto T.	4. 巻 95(4)
2. 論文標題 Thiel's embalming method with additional intra-cerebral ventricular formalin injection (TEIF) for cadaver training of head and brain surgery.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anat Sci Int	6. 最初と最後の頁 564-570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12565-020-00545-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Takase H, Chou SHY, Hamanaka G, Ohtomo R, Islam MR, Lee JW, Hsu L, Mathew J, Reyes-Bricio E, Hayakawa K, Xing C, Ning MM, Wang X, Arai K, Lo EH, Lok J
2. 発表標題 くも膜下出血後の神経炎症：中枢神経系における可溶性VE-cadherinの新たな役割
3. 学会等名 第50回日本脳卒中の外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Li W, Cao F, Takase H, Arai K, Lo EH, Lok J.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 320
3. 書名 Handbook of Experimental Pharmacology	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------