

令和 5 年 6 月 25 日現在

機関番号：17201

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17935

研究課題名（和文）頸動脈プラーク内出血におけるIL-27の機能解明と新規治療の開発

研究課題名（英文）Functional elucidation of IL-27 in carotid intraplaque hemorrhage and development of novel therapy

研究代表者

緒方 敦之（Ogata, Atsushi）

佐賀大学・医学部・病院講師

研究者番号：10404138

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：IL-23の関与が報告されている動脈硬化や脳梗塞におけるIL-27の作用機序とその関連性について調査した。IL-27p28K0マウスを用いて頸動脈プラーク内出血モデルと一過性中大脳動脈閉塞モデルを作成し、脳梗塞量、神経機能、炎症性サイトカイン発現、炎症性細胞分画、活性化などを評価した。IL-27p28K0マウスでは脳梗塞容積が有意に減少し、IL-1、TNF、IL-6の発現が減少し、浸潤するマクロファージや好中球の数も減少した。また、IL-27の抑制により治療ターゲットとなる可能性が示唆されたが、頸動脈プラーク出血モデルやIL-27p28K0マウスの作成にはさらなる検討が必要とされた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではIL-27と関連する因子が脳梗塞の予防や治療の標的となる可能性が示唆された。脳梗塞は健康寿命の延伸を阻害する疾患である。本研究により、IL-27の機能を制御することで新たな治療法や予防策が開発される可能性がある。これにより医療負担の軽減につながる可能性もある。

研究成果の概要（英文）：We investigated the mechanism of action of IL-27 and its relevance in carotid stenosis and cerebral infarction, in which IL-23 has been reported to be involved. IL-27p28K0 mice were used to create models of intraplaque hemorrhage and transient middle cerebral artery occlusion, and brain infarct volume, neural function, inflammatory cytokine expression, inflammatory cell fraction. In IL-27p28K0 mice, cerebral infarct volume was significantly reduced, expression of IL-1, TNF, and IL-6 was decreased, and the number of infiltrating macrophages and neutrophils was also reduced. The results also suggested that IL-27 inhibition may be a potential therapeutic target, but further studies are needed to create a carotid plaque hemorrhage model and IL-27p28K0 mice.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳梗塞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、動脈硬化や脳梗塞の炎症機序が解明され、IL-23 の関与が報告されている。また我々はこれまで、頸動脈プラークにおける新生血管の脆弱性および炎症がプラーク内出血に関与している可能性を報告した。IL-12 関連サイトカインには IL-23 と IL-27 があるが、IL-27 は p40 様サブユニット EBI-3 と p35 様ユニット p28 から構成され、免疫反応の促進と抑制という相反する作用を持つと考えられている。IL-27 と頸動脈狭窄症および脳梗塞の関連についての報告は少なく、その作用機序も明らかでない。

2. 研究の目的

頸動脈狭窄症や脳梗塞における IL-27 の作用機序について調べる。

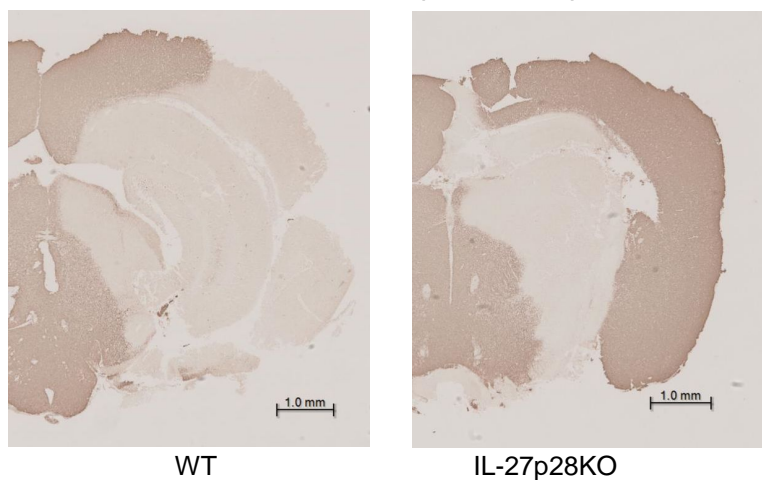
3. 研究の方法

8~12 週齢の野生型マウスと IL-27p28KO マウスを用いた。Yi GW ら (Cytokine 2011) は、6 週齢アポリポ蛋白 E 欠損マウスに 6 週間の高脂肪食摂取させることで頸動脈プラーク内出血モデルを作成している。これに IL-27p28KO マウスを交配させ二重欠損マウスを作成することとした。また、糸プラグ法により中大脳動脈を 60 分間遮断した後、再灌流により一過性中大脳動脈閉塞モデルを作成した。再灌流 24 時間後に脳を採取し、脳梗塞量、神経機能、炎症性サイトカイン発現、炎症性細胞分画、活性化について評価した。

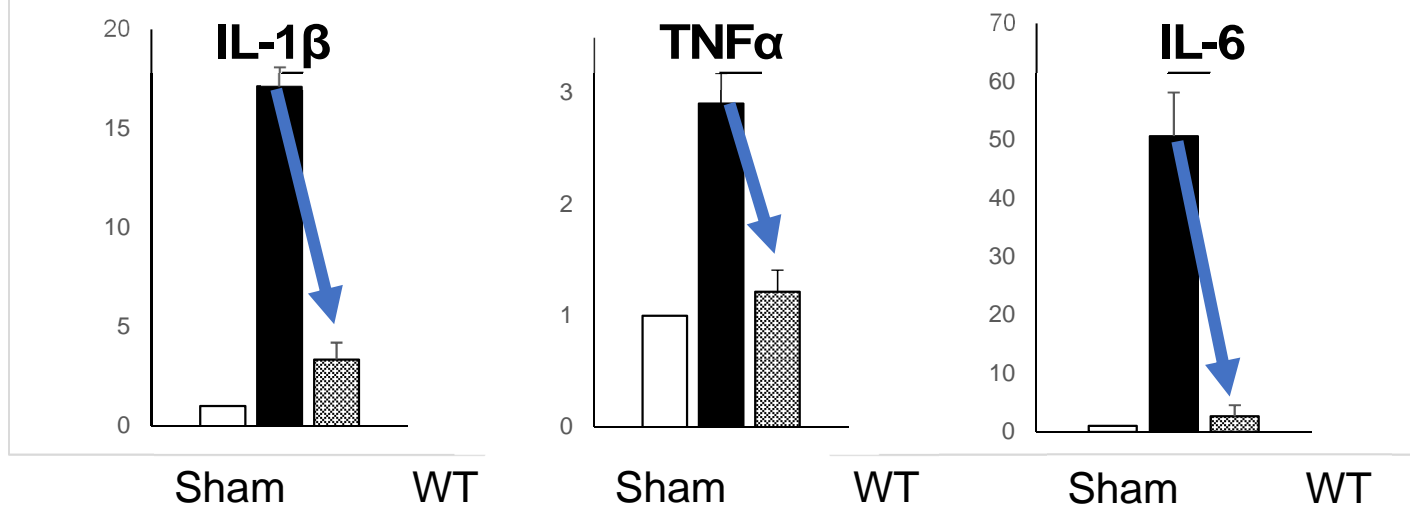
4. 研究成果

頸動脈プラーク出血モデル・IL-27p28KO 二重欠損マウスの作成は困難であり、さらなる検討が必要である。IL-27p28KO マウスは野生型マウスと比較して、神経機能に有意差は認められなかったが、脳梗塞容積は有意に減少した (図 1)。IL-27p28KO 群では、IL-1、TNF、IL-6 の発現が有意に減少した (図 2) 脳梗塞に浸潤するマクロファージや好中球の数も減少した。さらに、野生型マウスではミクログリアに MHCclassII の発現が認められたが、IL-27p28KO マウスでは MHCclassII の発現が減少した。IL-27 の抑制により、梗塞後 24 時間の脳梗塞容積が減少したことから、IL-27 および関連因子が新たな治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

図 1 脳梗塞の範囲 (MAP2 染色)



Relative mRNA expression (/GAPDH)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ogata A, Ebashi R, Koguchi M, Suzuyama K, Liu X, Tanaka T, Masuoka J, Yakushiji Y, Hara H, Abe T	4. 巻 146
2. 論文標題 Influence of Microcatheter Position on First-pass Success of Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Neurosurg.	6. 最初と最後の頁 e708-e713
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.wneu.2020.10.173.	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------