

令和 3 年 8 月 22 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01548

研究課題名(和文) 第2世代ヘテロ核酸による脳血管内皮細胞マイクロRNA制御と脳梗塞治療法開発

研究課題名(英文) Development of a Heteroduplex Oligonucleotide Targeting MicroRNAs For Ischemic Stroke

研究代表者

石橋 哲 (Satoru, Ishibashi)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：30533369

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,300,000円

研究成果の概要(和文)：急性期脳梗塞では、neurovascular unitにおいて中心的な役割を来す脳血管内皮細胞を制御することで治療効果が期待できる。医学、薬学、工学の連携により、世界最高水準のin vivo遺伝子抑制効果をもつ独自のヘテロ核酸をmicroRNA阻害目的に改良した第二世代ヘテロ核酸、脳梗塞病態特異的に作用する人工核酸技術「細胞内環境応答型核酸」、ヒト由来脳血管内皮細胞に対して低酸素負荷をかけて同定した治療効果が期待できるmicroRNA、3つの知財を軸に、急性期脳梗塞の病態に最適化した核酸医薬の研究を行い、脳血管内皮細胞のmicroRNAを効率的に制御する核酸医薬の開発を行なった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳梗塞は重篤な後遺症を起こし、時に死因となりうる国民病である。microRNAは脳梗塞において新しい治療標的分子として知られており、脳血管内皮細胞に存在するmicroRNAを制御することで、血管新生を促進させ、脳梗塞後の神経予後の改善が期待できる。本研究で検討されたmicroRNAを標的とした第二世代ヘテロ人工核酸は、以前の人工核酸と比較すると、脳血管内皮細胞への効率的なデリバリー効果や、遺伝子抑制効果を示すことができたため、より副作用が少なく、また、効果の高い人工核酸の基盤技術となり得ると考えている。

研究成果の概要(英文)：Brain endothelial cells (BECs) play a central role at the neurovascular unit (NVU) in acute phase of ischemic stroke. Because some microRNAs regulate endothelial function in the ischemic stroke, modulating microRNAs in endothelial cells could contribute to develop brand new therapeutics for ischemic stroke.

We recently developed a heteroduplex oligonucleotide (HDO), which effectively delivered and downregulated its target gene in BECs, and a peptide ribonucleic acids (PRNA), which regulated genes expression based on intracellular environmental condition (e.g. pH). In addition, we identified effective microRNAs for the treatment of ischemic stroke, when HUVECs were subjected to Oxygen-glucose deprivation (OGD). We aimed to open a new therapeutic field of microRNAs silencing at BECs for acute phase of ischemic stroke. In our studies, we have developed HDO targeting microRNA, which could effectively deliver and silence microRNA expressions in BECs.

研究分野：Neuroscience

キーワード：脳卒中 核酸医薬 脳血管内皮細胞 マウス 人工核酸 環境応答型核酸 水素イオン指数

1. 研究開始当初の背景

脳梗塞は、世界中で主要な死因となる病気である。近年脳梗塞の治療においては、血栓溶解療法や血管内治療が著しい進歩を遂げているものの、時間的制約を始めとした厳格な適応条件があるため、全ての症例において適応になるわけではない。そのため、幅広い患者において適応となりうる新規脳梗塞治療薬の開発が望まれている。急性期脳梗塞では、脳血管内皮細胞、神経細胞、アストロサイト、周皮細胞などで構成される neurovascular unit がダイナミックな反応を示すが、その中で、他の細胞と中心的な役割を果たすのが脳血管内皮細胞である。脳血管内皮細胞を制御することで、脳梗塞後に生じる血液脳関門における障害の減弱や、血管新生促進効果により、脳保護、神経再生作用を促し治療効果が期待できるが、現在まで有効な治療法は確立されていない。

(1). ヘテロ核酸と脳血管内皮細胞へのデリバリー

核酸医薬による遺伝子治療は、アンチセンス核酸 (ASO) で 2012 年から米国で最初の臨床応用が始まっている。我々は ASO に相補鎖 RNA を結合させ、細胞内の RNase H を利用して相補鎖を解離させる新規の核酸医薬である DNA/RNA ヘテロ核酸 (HDO) を開発した (特許出願番号 PCT/JP2012/083180)。静脈投与で肝臓において従来の ASO の 200-1000 倍、siRNA の約 100 倍 (ED50 として) の飛躍的な有効性の上昇に成功した。さらに、我々の特許であるビタミン E (Toc) をヘテロ核酸医薬の誘導分子に用いることで、脳血管内皮細胞への良好なデリバリーが実現され、経静脈投与でアンチセンス核酸 (ASO) の 10 倍以上の脳血管内皮細胞特異的遺伝子 (OAT3 mRNA) の抑制効果を示した (PCT/JP2008/003523) (図 1)。さらにこれまでの核酸医薬の経験を生かし、microRNA を標的とした antimiR に相補鎖 RNA を結合させた新規の核酸医薬であるヘテロ二本鎖核酸アンチミア (HDO-antimiR) を開発し、静脈投与により従来の antimiR の 10 倍以上の肝臓内の microRNA の抑制効果を有することが判明した。

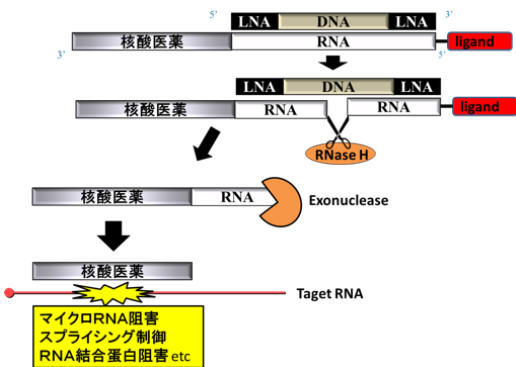


図 1. RNA/DNA 2 本鎖ヘテロ核酸のメカニズム：細胞内に輸送された RNA/DNA 2 本鎖ヘテロ核酸は、DNA-RNA ヘテロオリゴヌクレオチド構造を RNaseH が認識し cRNA 側を切断し、核酸医薬を含む RNA 鎖が離れる。核酸医薬に付随する RNA 鎖は nuclease 耐性を有さない核酸修飾のため細胞内の Exonuclease により分解され、単独の核酸医薬となる。

(2). 虚血部位のみに作用する人工核酸システム開発

核酸医薬が必要となる環境下でのみ薬効を発現する細胞内環境変化応答型核酸医薬は、標的臓器以外とも複合体を形成することによる副作用の発現の軽減が期待される。分担研究者である和田健彦らは細胞内環境変化、癌細胞に特徴的低酸素環境に応答し、癌細胞内でのみ標的 RNA との複合体を形成し、正常細胞では複合体が解離する、可逆的複合体形成制御を実現する人工核酸であるペプチドリボ核酸 (Peptide Ribonucleic Acid; PRNA) の設計及び合成に成功した (図 2)。このように全く新しい発想に基づく、新規人工核酸による核酸医薬を活用した病態特異性発現に成功している。

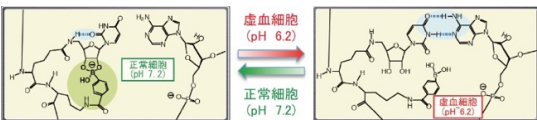


図 2. 虚血応答性人工核酸の概念図

(3). 脳血管内皮細胞と microRNA

最近、脳梗塞の新規治療薬における標的分子として注目されている分子に microRNA が知られている。MicroRNA は平均 22 塩基からなる小さな non-coding RNA で、実際に脳血管内皮細胞の遊走能、増殖能制御、神経栄養因子放出など、重要な働きをもった microRNA が確認されている。脳梗塞において発症直後から慢性期に働くことが知られており有用な標的分子といえる。

2. 研究の目的

本研究では、医学、薬学、工学の連携により、

- (1). 世界最高水準の *in vivo* 遺伝子抑制効果をもつ独自のヘテロ核酸を microRNA 阻害目的に改良した第二世代ヘテロ核酸 (JP2014/00282)
- (2). 脳梗塞病態特異的に作用する人工核酸技術「細胞内環境応答型核酸」(JP2001/096356)
- (3). ヒト由来脳血管内皮細胞に対して低酸素負荷をかけて同定した治療効果の期待できる microRNA

以上の3つの知財を軸に、急性期脳梗塞の病態に最適化した核酸医薬を開発し、全く新しい発想の治療薬を創薬することを目的とした。

3. 研究の方法

- (1). 我々は脳血管内皮細胞に豊富に存在する microRNA として miR-126 を標的として選定することで、脳血管内皮細胞への第二世代ヘテロ核酸の効果を検討する Proof of concept の研究として着手した。
- (2). 細胞内環境応答型核酸において有効な標的となりうる microRNA を選定した。
- (3). 既に報告されている microRNA に加え、ヒト由来脳血管内皮細胞に対して低酸素負荷をかけて同定した治療効果の期待できる複数の標的 microRNA を候補として上げ、マウス脳梗塞モデルを用いて、第二世代ヘテロ核酸を投与することで脳梗塞後の機能改善効果について検討した。

4. 研究成果

- (1). microRNA を標的とした第二世代ヘテロ核酸の作成
microRNA が標的 mRNA へ対合するシード配列を軸として、8種類の antimiR 配列を作成し、ルシフェラーゼレポーターアッセイにより遺伝子抑制効果を検討した。過去の報告通り、シード配列を含む antimiR 配列が遺伝子抑制効果に優れており、最も阻害効果の高かった antimiR を選定した。次に antimiR の抑制効果を確認するため、マウス脳微小血管内皮細胞株 (bEnd.3) に antimiR をトランスフェクションした所、miR-126 の発現は抑制され、さらに miR-126 の下流遺伝子である VCAM1 の上昇を認めたため、antimiR が microRNA を抑制していることが確認できた。この antimiR に対して、相補鎖 RNA を結合し、さらにデリバリーリガンドとしてビタミン E を付与した、ビタミン E 結合ヘテロ核酸二本鎖核酸 (Toc-HDO-antimiR) を作成した (図 3)。

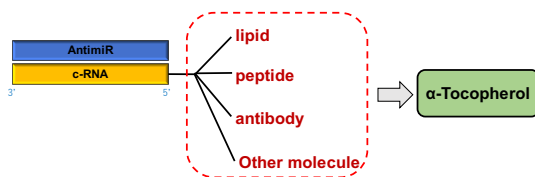


図 3. ビタミン E 結合ヘテロ核酸二本鎖核酸 (Toc-HDO-antimiR)

- (2). 脳梗塞モデルにおける miR-126 を標的とした第二世代ヘテロ核酸の効果

次に脳梗塞モデルマウスに miR-126 を標的とした Toc-HDO-antimiR を経静脈的に投与し、*in vivo* でのヘテロ核酸のデリバリー効果、遺伝子抑制効果、また miR-126 の機能抑制効果を検討した。デリバリー効果では、薄切切片で Toc-HDO-antimiR は、従来の antimiR と比較して、脳血管内皮細胞に強い信号を認めていたが、antimiR ではその信号は非常に弱かった (図 4)。また脳虚血部位において投与依存的な miR-126 の発現抑制効果がみられ、また antimiR と比しても有意な抑制効果であった。さらに、脳梗塞モデルマウスにおいては Toc-HDO-antimiR の投与により、脳虚血部位で miR-126 を抑制することで、その下流遺伝子である VCAM1 遺伝子の脱抑制が得られた。

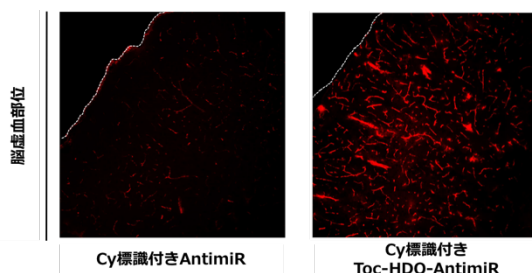


図 4. 脳虚血部位における Toc-HDO-antimiR のデリバリー効果: 蛍光色素 (Cy 標識) を付加した Toc-HDO 及び antimiR を脳梗塞作成後投与して、共焦点レーザー顕微鏡を用いて脳虚血部位の観察をした。Toc-HDO-antimiR は、antimiR と比較して非常に多くの signal が観察された。

(3). 人工核酸技術「細胞内環境応答型核酸」

研究分担者である、東北大学多元物質科学研究所、和田健彦研究室で、脳虚血の様に pH が低下する状態でのみ遺伝子抑制効果を発揮する人工核酸を作成し、in vitro における脳血管内皮細胞虚血モデルでの虚血応答性遺伝子抑制効果の検証効果を検証した。培養細胞系では Oxygen glucose deprivation (OGD) による負荷、また、マウス脳梗塞モデルでは虚血周辺領域で miR-155 の発現増加が見られたため、miR-155 を標的とした PRNA-PNA を作成した(図 5)。

2 types of PRNA-PNA were synthesized

	Sequence
α -PRNA ^{Anti-miR155}	N-Lys-(tcacaa <i>U_{Lys}</i> tagca <i>U_{Lys}</i> ta)-Lys-C
γ -PRNA ^{Anti-miR155}	N-Lys-(tcaCaat <i>U_{Lys}</i> agca <i>U_{Lys}</i> ta)-Lys-C

PRNA bases are shown in italic capitals, PNA bases in lowercases

図 5. miR-155 標的とする PRNA-PNA の作成

(4). 複数の microRNA を標的とし第二世代ヘテロ核酸のマウス脳梗塞モデルを用いた評価
miR-126, miR-155 およびその他 microRNA に対して、それぞれ標的とした第二世代ヘテロ核酸を作成し、マウス脳梗塞モデルの急性期に投与することで、脳梗塞機能予後の評価として梗塞体積、血管新生を測定したが改善効果は見られなかった。

しかしながら、今回作成した第二世代ヘテロ核酸は、目的とする脳血管内皮細胞における microRNA に対してデリバリー効果や、強い阻害効果を示し、また標的とする microRNA の下流遺伝子を変動させることに成功した。より良い標的 microRNA が発見されたならば、本研究で開発された人工核酸により、副作用が少なく、また、効果の高い治療法が開発できる基盤技術を、今回我々は構築できたと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Li FuYing, Ishibashi Satoru, Iwasawa Eri, Suzuki Motohiro, Ichinose Keiko, Takanori Yokota	4. 巻 65
2. 論文標題 Upregulation of lipoprotein receptors on brain endothelial cells and neurons in the early phase of ischemic stroke in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Medical and Dental Sciences	6. 最初と最後の頁 59～71
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11480/jmds.650203	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 Iwasawa Eri, Ishibashi Satoru, Suzuki Motohiro, Li FuYing, Ichijo Masahiko, Miki Kazunori, Yokota Takanori	4. 巻 27
2. 論文標題 Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1 Activation Enhances Leptomeningeal Collateral Development and Improves Outcome after Stroke in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 1237～1251
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.040	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 -
1. 著者名 Kashida Hiromu, Azuma Hidenori, Maruyama Ryoko, Asanuma Hiroyuki, Araki Yasuyuki, Wada Takehiko	4. 巻 59
2. 論文標題 Efficient Light-Harvesting Antennae Resulting from the Dense Organization of Dyes into DNA Junctions through d-Threoninol	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie	6. 最初と最後の頁 11360-11363
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anie.202004221	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 -
1. 著者名 Chen Bihai, Wada Takehiko, Yabu Hiroshi	4. 巻 36
2. 論文標題 Underwater Bubble and Oil Repellency of Biomimetic Pincushion and Plastron-Like Honeycomb Films	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 6365-6369
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.langmuir.0c00427	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 -

1. 著者名 Ghidinelli Simone, Abbate, Sergio, Koshoubu Jun, Araki Yasuyuki, Wada Takehiko, Longhi Giovanna	4. 巻 124
2. 論文標題 Solvent Effects and Aggregation Phenomena Studied by Vibrational Optical Activity and Molecular Dynamics: The Case of Pantolactone	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry C	6. 最初と最後の頁 4512-4526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.0c01483.	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 -

1. 著者名 Yu Sekizawa, Hideyuki Mitomo, Mizuki Nihei, Satoshi Nakamura, Yusuke Yonamine, Akinori Kuzuya, Takehiko Wada and Kuniharu Ijro	4. 巻 9
2. 論文標題 Reversible Changes in the Orientation of Gold Nanorod Arrays on Polymer Brushes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nanoscale advances	6. 最初と最後の頁 3789-3803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0na00315h	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 -

1. 著者名 Ui Mihoko, Miyauchi Yusuke, Inoue Masataka, Murakami Makoto, Araki Yasuyuki, Wada Takehiko, Kinbara Kazushi	4. 巻 3
2. 論文標題 Development of an Engineered Photoactive Yellow Protein as a Cross-Linking Junction for Construction of Photoresponsive Protein-Polymer Conjugates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemPhotoChem	6. 最初と最後の頁 262-268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cptc.201900024	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 -

1. 著者名 Inagaki Masahito, Uematsu Ryohei, Mizutani Tatsuya, Unabara Daisuke, Araki Yasuyuki, Sakamoto Seiji, Kashida Hiromu, Nishijima Masaki, Asanuma Hiroyuki, Inoue Yoshihisa, Wada Takehiko	4. 巻 48
2. 論文標題 N-Benzoyl-protected Peptide Nucleic Acid (PNA) Monomers Expand the Range of Nucleobases Available for PNA-DNA Chimera	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 341 ~ 344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.181048	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 -

1. 著者名 Sugai Hiroka, Nakase Ikuhiko, Sakamoto Seiji, Nishio Akihiro, Inagaki Masahito, Nishijima Masaki, Yamayoshi Asako, Araki Yasuyuki, Ishibashi Satoru, Yokota Takanori, Inoue Yoshihisa, Wada Takehiko	4. 巻 47
2. 論文標題 Peptide Ribonucleic Acid (PRNA)-Arginine Hybrids. Effects of Arginine Residues Alternatingly Introduced to PRNA Backbone on Aggregation, Cellular Uptake, and Cytotoxicity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 381 ~ 384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.171186	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 -

1. 著者名 Anetai Hayato, Takeda Takashi, Hoshino Norihisa, Araki Yasuyuki, Wada Takehiko, Yamamoto Shunsuke, Mitsuishi Masaya, Tsuchida Hiromu, Ogoshi Tomoki, Akutagawa Tomoyuki	4. 巻 122
2. 論文標題 Circular Polarized Luminescence of Hydrogen-Bonded Molecular Assemblies of Chiral Pyrene Derivatives	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry C	6. 最初と最後の頁 6323 ~ 6331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.7b12747	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 -

1. 著者名 Hiroka Suga, Ikuhiko Nakase, Seiji Sakamoto, Akihiro Nishio, Masahito Inagaki, Masaki Nishijima, Asako Yamayoshi, Yasuyuki Araki, Satoru Ishibashi, Takanori Yokota, Yoshihisa Inoue, Takehiko Wada	4. 巻 47
2. 論文標題 Peptide Ribonucleic Acid (PRNA)-Arginine Hybrids. Effects of Arginine Residues Alternatingly Introduced to PRNA Backbone on Aggregation, Cellular Uptake, and Cytotoxicity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 381-384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.171186	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 Iwasawa Eri, Ishibashi Satoru, Suzuki Motohiro, Li FuYing, Ichijo Masahiko, Miki Kazunori, Yokota Takanori	4. 巻 27
2. 論文標題 Sphingosine-1-Phosphate Receptor 1 Activation Enhances Leptomeningeal Collateral Development and Improves Outcome after Stroke in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 1237 ~ 1251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.040	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 -

1. 著者名 Numasawa Yoshiyuki, Hattori Takaaki, Ishiai Sumio, Kobayashi Zen, Kamata Tomoyuki, Kotera Minoru, Ishibashi Satoru, Sanjo Nobuo, Mizusawa Hidehiro, Yokota Takanori	4. 巻 213
2. 論文標題 Depressive disorder may be associated with raphe nuclei lesions in patients with brainstem infarction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 191 ~ 198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2017.02.005	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 -

1. 著者名 Li FY, Ishibashi S, Iwasawa E, Suzuki M, Ichinose K, Yokota T	4. 巻 5
2. 論文標題 Upregulation of lipoprotein receptors on brain endothelial cells and neurons at the early phase of ischemic stroke in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Med Dent Sci	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) なし	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 -

1. 著者名 Tokuo Kokichi, Sakai Hayato, Sakanoue Tomo, Takenobu Taishi, Araki Yasuyuki, Wada Takehiko, Hasobe Taku	4. 巻 1
2. 論文標題 Control of the electrochemical and photophysical properties of N-substituted benzo[ghi]perylene derivatives	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Materials Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 2299 ~ 2308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7QM00301C	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 -

1. 著者名 Nakai Satoshi, Sunayama Hirobumi, Kitayama Yukiya, Nishijima Masaki, Wada Takehiko, Inoue Yoshihisa, Takeuchi Toshifumi	4. 巻 33
2. 論文標題 Regioselective Molecularly Imprinted Reaction Field for [4 + 4] Photocyclodimerization of 2-Anthracenecarboxylic Acid	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 2103 ~ 2108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.6b04104	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 -

1. 著者名 Yamayoshi Asako, Miyoshi Daisuke, Zouzumi Yu-ki, Matsuyama Yohei, Ariyoshi Jumpei, Shimada Naohiko, Murakami Akira, Wada Takehiko, Maruyama Atsushi	4. 巻 121
2. 論文標題 Selective and Robust Stabilization of Triplex DNA Structures Using Cationic Comb-type Copolymers	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 4015 ~ 4022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.7b01926	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18件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 李富瑩
2. 発表標題 脳梗塞超急性期モデルマウスにおけるヘテロ核酸の虚血部位選択的デリバリー並びに遺伝子抑制効果
3. 学会等名 日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 基弘
2. 発表標題 脳梗塞におけるヘテロ二本鎖核酸による脳血管内皮細胞特異的microRNAの制御
3. 学会等名 日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoru Ishibashi
2. 発表標題 Therapeutic strategies promoting collateral circulation
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石橋哲
2. 発表標題 脳側副血行路とS1P受容体
3. 学会等名 第44回日本脳卒中学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石橋哲
2. 発表標題 Upregulation of lipoprotein receptors on brain in the early phase of ischemic stroke in mice.
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石橋哲
2. 発表標題 脳梗塞後の炎症制御と神経新生
3. 学会等名 第37回 The Mt. Fuji Workshop on CVD（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoru Ishibashi, Eri Iwasawa, Motohiro Suzuki, Li Fuying, Masahiko Ichijo, Kazunori Miki, Takanori Yokota
2. 発表標題 S1P1 activation enhances leptomenigeal collateral development and improves outcome after stroke
3. 学会等名 Stroke 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takehiko WADA
2. 発表標題 Development of Cancer Cell-Specific Oligonucleotide Therapeutics Delivery System with MMP Activatable PEG-Conjugated Oligoarginine Peptides
3. 学会等名 FIBER International Summit for Nucleic Acids 2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takehiko WADA
2. 発表標題 Supramolecular Asymmetric Photochirogenesis (SMAP) of 2-Anthracene Carboxylate and 2,6-Anthracene Dicarboxylate mediated by Serum Albumin as Chiral Reaction Nanoreactor - Utilizing a Dynamics of Photoexcited Molecule for New Type of Asymmetric Photoreaction
3. 学会等名 Special Lecture of University; de Bordeaux, Bordeaux (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 和田健彦
2. 発表標題 細胞内環境応答型人工核酸の開発 イスキミア（虚血）細胞選択的核酸医薬の創製を目指して
3. 学会等名 東京医科歯科大学・脳統合機能研究センター講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 和田健彦
2. 発表標題 細胞内環境応答型人工核酸の開発 虚血性細胞選択的核酸医薬の創製を指向して
3. 学会等名 第45回最前線科学フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takehiko WADA
2. 発表標題 Creation of Cancer Cell Specific Oligonucleotide Therapeutics System with Intracellular Environmental Condition Responsive Peptide Ribonucleic Acids (PRNAs)
3. 学会等名 International Conference on Advanced Polymer Science and Technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takehiko WADA
2. 発表標題 Creation of Hypoxia/Ischemia (Cancer) Cell Specific Oligonucleotide Therapeutics System with Intracellular Environmental Condition Responsive Peptide Ribonucleic Acids (PRNAs)
3. 学会等名 Special Lecture of Institute of Biological Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 和田健彦
2. 発表標題 イスキミア細胞選択的核酸医薬の創製
3. 学会等名 第18回核酸化学最前線フォーラム (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 和田健彦
2. 発表標題 がん細胞、脳梗塞選択的核酸医薬の創製
3. 学会等名 分野融合を目指した次世代メディカル・バイオ機能材料シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ichijo M, Ishibashi S, Miki K, Itaya S, Amino T, Kamata T, Yokota T.
2. 発表標題 Significance of hyperintense vessels in negative DWI area as a prognostic factor after thrombolysis
3. 学会等名 XXIII World Congress of Neurology 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Iwasawa E, Li F, Ishibashi S, Ichijo M, Miki K, Yokota T.
2. 発表標題 Expression of S1P1 in leptomeningeal arteries is upregulated and its agonist improves nuerological outcome in ischemic stroke in mice
3. 学会等名 XXIII World Congress of Neurology 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Numasawa Y, Hattori T, Ishiai S, Kobayashi Z, Kamata T, Kotera M, Ishibashi S, Sanjo N, Mizusawa H, Yokota T
2. 発表標題 Components of depressive disorder due to raphe-nuclei damage: subclass analysis of patients with braistem infarction
3. 学会等名 XXIII World Congress of Neurology 2017
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 鈴木基弘、石橋哲	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 4
3. 書名 神経・筋幹細胞による研究 -脳梗塞-	

1. 著者名 石橋哲	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本臨床	5. 総ページ数 6
3. 書名 脳卒中 -側副血行路-	

1. 著者名 吉岡耕太郎、石橋哲	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 8
3. 書名 脳卒中とCPR	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 虚血病変部位特異的な遺伝子治療法	発明者 横田隆徳、石橋哲	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/7458	取得年 2019年	国内・外国の別 外国

〔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
研究 分担者	和田 健彦 (Wada Takehiko) (20220957)	東北大学・多元物質科学研究所・教授 (11301)	

	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
連携 研究者	横田 隆徳 (Yokota Takanori) (90231688)	東京医科歯科大学・脳神経病態学分野・主任教授 (12602)	

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
---------	---------