

令和 3 年 5 月 19 日現在

機関番号：14101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16557

研究課題名（和文）脳梗塞後、ペントラキシン3を起点とした新たな治療法の開発

研究課題名（英文）Development of novel treatment of ischemic stroke via pentraxin 3

研究代表者

新堂 晃大（Shindo, Akihiro）

三重大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：60422820

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：炎症性タンパク質であるペントラキシン3（PTX3）は、脳梗塞急性期に脳血管内皮細胞における密着結合の強化に働くこと、またその一方で脳梗塞亜急性期では血管新生の抑制に働くことが報告されている。今回、PTX3が神経幹細胞やオリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖と分化を抑制する働きを有する可能性に着目し、それぞれ神経幹細胞の増殖を抑制すること、神経幹細胞から神経細胞への分化を抑制することを見出した。さらにオリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖とオリゴデンドロサイトへの分化を抑制する可能性が示され、新たな治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

虚血性脳卒中の新たな治療法開発は高齢化社会を迎えている本邦において重要なテーマである。ペントラキシン3は血管内皮由来の炎症性タンパク質として知られるが、同時に血液脳関門保護、一方で血管新生の抑制に働くことが示され、オリゴデンドロサイト前駆細胞の分化抑制といった効果の存在が示唆された。現在血栓回収療法などにより脳血管障害の予後改善が得られているが、追加治療の存在によりさらなる治療成績の向上につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Bi-phasic and cell-type dependent roles of pentraxin 3 after cerebral white matter injury: Accumulating evidence now suggest that deleterious factors in acute brain injury may in turn contribute to brain remodeling in the recovery phase. Pentraxin 3 (PTX3), which is known to be upregulated after stroke, supports blood-brain barrier integrity under pathological conditions. However, one of the role of PTX3 might suppress the angiogenesis in recovery phase of ischemic stroke. In this study, we examined the hypothesis that PTX3 may have important roles after ischemic stroke in both acute and sub-acute phase, mediate crosstalk between reactive astrocytes and other types of cells. PTX3 may possess differential effects on compensatory angiogenesis, neurogenesis, and oligodendrogenesis. Our findings would give a novel insight in developing therapies to support stroke recovery.

研究分野：神経内科学

キーワード：脳梗塞 白質 ペントラキシン3 血液脳関門 グリア 血管新生

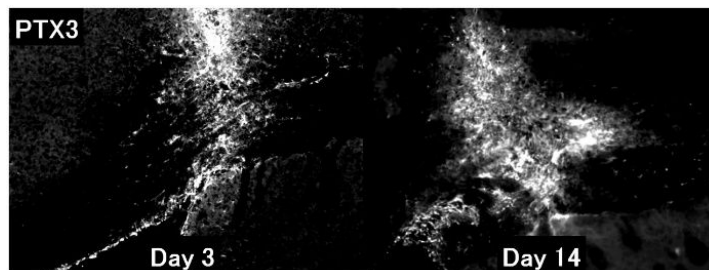
1. 研究開始当初の背景

脳卒中は我が国のみならず世界中において主要な死亡原因の一つであり、さらにその後遺症による要介護状態が社会的な問題となっている。研究代表者は、頸動脈アテローム硬化症において脳梗塞の危険度が高い不安定プラーク患者で炎症性タンパク質の血清ペントラキシン 3 (Pentraxin 3, PTX3) 値が有意に上昇していることを示した (Shindo et al. PLoS ONE 2014)。PTX3 は脳梗塞後に強く発現するが、さらに PTX3 が血液脳関門の保護作用を有し、脳保護に働くことを報告している (Shindo et al. Stroke 2016)。PTX3 は脳内において様々な役割を担い、特に神経血管ユニットにおける細胞間連絡に非常に重要であることが判明しつつある。さらに、PTX3 は血管内皮のみならず、神経幹細胞にも作用する可能性示唆された。また一方で PTX3 は脳梗塞急性期において血液脳関門の保護、脳保護に働くが、亜急性期においては血管再生を抑制していることが確認されている。このように PTX3 は脳梗塞後、急性期と亜急性期において異なる作用を示すことが判明している。本研究では、PTX3 の作用をさらに検討すべく、神経幹細胞やオリゴデンドロサイト前駆細胞に対する働きを解明する。特にこれらの細胞への効果から、治療へとつなげることが可能となることが予想され、重要な検討となる。

特に本研究を通して、虚血性脳卒中後、亜急性期に PTX3 が神経再生や白質再生を阻害することが明らかとなれば、脳梗塞後の新たな創薬ターゲットとして PTX3 を挙げることができる。神経細胞のみならず白質再生を促すことは、脳卒中後の機能回復に重要な治療戦略となる。

2. 研究の目的

PTX3 が神経幹細胞やオリゴデンドロサイト前駆細胞に対し働く作用を確認し、脳血管障害の新たな治療法を展開することを目的とする。具体的には、PTX3 を脳梗塞亜急性期に抑制することで神経再生と白質再生を促すことが可能かを検証する。



白質梗塞モデルにおける PTX3 の発現

梗塞後、急性期から亜急性期にかけ梗塞周囲に PTX3 の発現を認める。

3. 研究の方法

本研究では培養細胞 (in vitro の系) と脳梗塞モデル動物 (in vivo の系) を用いて検討した。

(1) in vitro の系

神経幹細胞に対する PTX3 の作用を明らかにする

ラット神経幹細胞初代培養に対し recombinant PTX3 (rPTX3) を投与し、PTX3 の作用を確認する。具体的には、増殖、細胞障害の程度、神経細胞や他のグリア細胞への分化を評価する。

オリゴデンドロサイト前駆細胞に対する PTX3 の作用を明らかにする

ラットオリゴデンドロサイト前駆細胞初代培養を用いて rPTX3 による影響を評価する。

(2) in vivo の系

脳梗塞モデルマウスを用いて PTX3 の作用を確認する

本研究では選択的な白質障害を中心に引き起こす白質梗塞モデルマウスを使用した。血管収縮作用を有するエンドセリン 1 (endothelin-1, ET-1) をマウス白質に対し投与し白質梗塞を作成する (Hayakawa K, et al. JCBFM 2015)。脳梗塞後 3 日目に梗塞周囲のアストロサイトにおいて PTX3 の発現を認めた。さらに梗塞後 14 日、21 日目においても PTX3 は梗塞周囲に強く発現を認めている。

PTX3 siRNA を用いて脳内の PTX3 発現を抑制する

PTX3 siRNA を側脳室内に投与し、PTX3 発現を低下させた。脳梗塞後、急性期および亜急性期において、側脳室内に PTX3 siRNA を投与し、PTX3 の発現を低下させる。

4. 研究成果

(1) in vitro の系

神経幹細胞培養細胞を用いた実験

rPTX3 を神経幹細胞に投与し、神経幹細胞の増殖抑制が確認された。

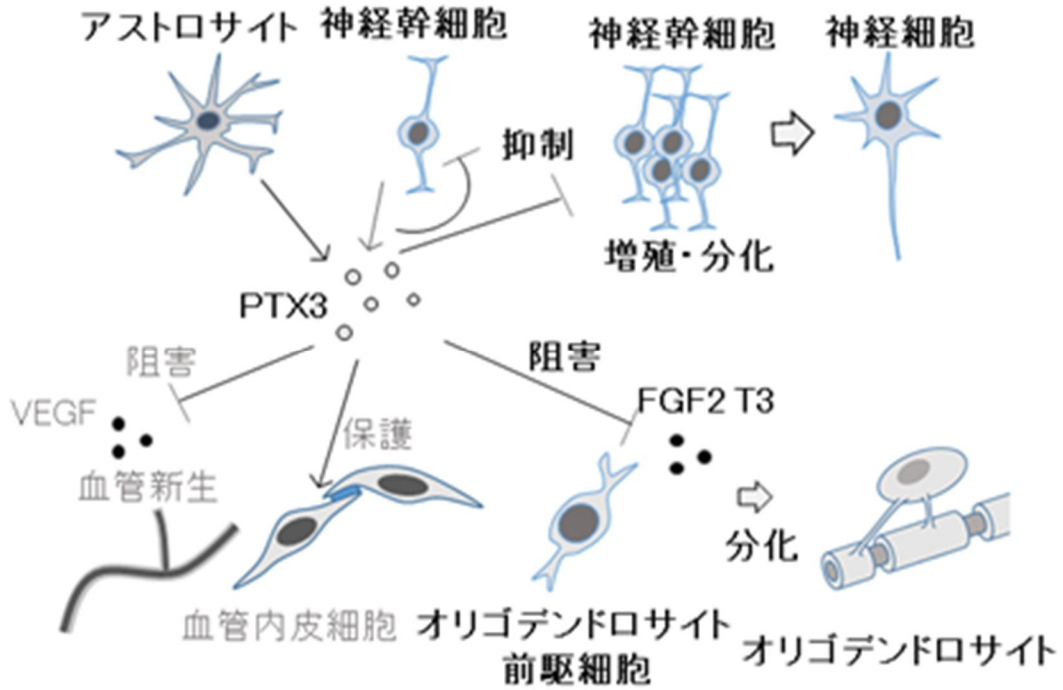
神経幹細胞は神経細胞へと分化するが、その抑制も認められた。

オリゴデンドロサイト前駆細胞を用いた実験
 rPTX3 のみの投与では変化を認めなかったが、FGF2 と同時に rPTX3 を投与したところ
 増殖の抑制効果が認められた。

(2) in vivo の系

ET-1 投与後、3 日で白質梗塞が明らかとなり、梗塞周囲のアストロサイトにおいて
 PTX3 の発現を認めた。

亜急性期に PTX3 siRNA を投与し、神経細胞の増加、白質の再生傾向を認めた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Shindo Akihiro, Ishikawa Hidehiro, Ii Yuichiro, Niwa Atsushi, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 12
2. 論文標題 Clinical Features and Experimental Models of Cerebral Small Vessel Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 109
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnagi.2020.00109	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 Mizutani Akane Unno, Shindo Akihiro, Arikawa Shigeo, Shimada Takuya, Matsuura Keita, Ikejiri Kaoru, Suzuki Kei, Imai Hiroshi, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 18
2. 論文標題 Reversible splenial lesion in a patient with new-onset refractory status epilepticus (NORSE)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eNeurological Sci	6. 最初と最後の頁 100220 ~ 100220
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.enesci.2019.100220	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 Matsuyama Hirofumi, Shindo Akihiro, Shimada Takuya, Yata Kenichiro, Wakita Hideaki, Takahashi Ryosuke, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 1736
2. 論文標題 Chronic cerebral hypoperfusion activates AIM2 and NLRP3 inflammasome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 146779 ~ 146779
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brainres.2020.146779	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 Shimada Takuya, Shindo Akihiro, Matsuyama Hirofumi, Yata Kenichiro, Niwa Atsushi, Sasaki Ryogen, Ayaki Takashi, Maki Takakuni, Wakita Hideaki, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 704
2. 論文標題 Chronic cerebral hypoperfusion upregulates leptin receptor expression in astrocytes and tau phosphorylation in tau transgenic mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 133 ~ 140
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2019.04.009	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 Ito Ai Ogawa, Shindo Akihiro, Ii Yuichiro, Matsuura Keita, Tabei Ken-ichi, Maeda Masayuki, Umino Maki, Suzuki Yume, Shiba Masato, Toma Naoki, Suzuki Hidenori, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 9
2. 論文標題 Microbleeds after Carotid Artery Stenting: Small Embolism May Induce Cerebral Microbleeds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cerebrovascular Diseases Extra	6. 最初と最後の頁 57 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000500112	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 Mizutani Akane Unno, Shindo Akihiro, Arikawa Shigeo, Shimada Takuya, Matsuura Keita, Ikejiri Kaoru, Suzuki Kei, Imai Hiroshi, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 18
2. 論文標題 Reversible splenial lesion in a patient with new-onset refractory status epilepticus (NORSE)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100220 ~ 100220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.enesci.2019.100220	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 Matsuyama Hirofumi, Shindo Akihiro, Shimada Takuya, Yata Kenichiro, Wakita Hideaki, Takahashi Ryosuke, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 1736
2. 論文標題 Chronic cerebral hypoperfusion activates AIM2 and NLRP3 inflammasome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 146779 ~ 146779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2020.146779	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 Ito Ai Ogawa, Shindo Akihiro, Ii Yuichiro, Ishikawa Hidehiro, Taniguchi Akira, Shiba Masato, Toma Naoki, Suzuki Hidenori, Tomimoto Hidekazu	4. 巻 28
2. 論文標題 Small Cortical Infarcts Transformed to Lobar Cerebral Microbleeds: A Case Series	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 e30 ~ e32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.050	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
---------	---------