

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17724

研究課題名（和文）浸透圧性脱髄に対する再生治療の開発

研究課題名（英文）Development of Regenerative Therapy of Osmotic Demyelination Syndrome

研究代表者

藤沢 治樹 (Fujisawa, Haruki)

藤田医科大学・医学部・講師

研究者番号：50836830

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）：浸透圧性脱髄は、低ナトリウム血症治療時の合併症で、血清Na濃度が急速に上昇することによって発症し、意識障害、四肢麻痺、偽性球麻痺、呼吸障害等の一部は不可逆的な症状を呈し、しばしば致命的になる重篤な疾患である。一旦発症した場合にはその治療法は存在しない。そこで、本研究では動物モデルを用いて髄鞘再生の促進による浸透圧性脱髄の治療法を開発することを目的とした。浸透圧性脱髄モデルマウスの前段階として、慢性低Na血症モデルマウスの作製に成功した。このマウスモデルを用いて、行動解析を行い、記憶障害、不安様行動の増強を生じることを明らかに、論文発表を行った。今後、そのメカニズム解明を行っていく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で、浸透圧性脱髄の前段階である慢性低Na血症モデルマウスの作製に成功し、論文発表を行った。これを用いて、慢性低Na血症が神経症状を生じることを明らかにした。今後、このマウスを用いて慢性低Na血症による神経症状のメカニズムの解明を計画している。さらに、これを基にした治療法の開発も予定しており、これにより慢性低Na血症患者のquality of lifeの向上に寄与すると考えられる。また、学術的にも、いまだ全貌が明らかになっていない、神経組織の浸透圧受容のメカニズム、細胞体積調節のメカニズムおよびそれによる神経機能の変化のメカニズムの解明につながるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Osmotic demyelination syndrome (ODS) is a complication during treatment of chronic hyponatremia. It develops as a result of a rapid increase in serum Na concentrations and is associated with neurologic morbidity and mortality. Once the disease develops, there is no treatment for it. Therefore, the purpose of this study is to develop a treatment for ODS by promoting remyelination using an animal model. As a preliminary step for developing ODS model mice, we succeeded in producing a mouse model of chronic hyponatremia. Using this mouse model, we conducted behavioral analysis and found that chronic hyponatremia causes memory impairment and enhanced anxiety-like behavior. We are now elucidating the mechanism of chronic hyponatremia-induced anxiety and developing treatment for it.

研究分野：内分泌学

キーワード：浸透圧性脱髄 低ナトリウム血症 再生治療 オリゴデンドロサイト 電解質

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

低ナトリウム (Na) 血症は電解質異常の中でも最も頻度が高く日常診療でもよく遭遇する疾患である。重症の低 Na 血症でいれん等の中枢神経症状や呼吸障害を呈する場合は死亡する例もあるため高張食塩水の静脈内投与で血清 Na 濃度が上昇するよう治療する。浸透圧性脱髄は、その低 Na 血症治療時の合併症で、血清 Na 濃度が急速に上昇することによって発症し、ヒトにおいては脳内の橋でよく認められるため橋中心髄鞘崩壊(CPM)と呼ばれる脱髄疾患である。浸透圧性脱髄は一旦発症すると意識障害、四肢麻痺、偽性球麻痺、呼吸障害等の一部は不可逆的な症状を呈し、しばしば致命的になる重篤な疾患である。申請者の所属するグループは、これまでに浸透圧性脱髄モデルラットにおいて低 Na 血症の治療前にデキサメタゾンまたはミノサイクリンを投与することにより、血液脳関門の破綻防止や中枢神経系の免疫担当細胞であるミクログリアの活性化を抑制することで、浸透圧性脱髄の発症率を低下させることを見出してきた。しかしながら、それでも完全に発症を防止することはできず、一旦発症した場合には、その治療法は存在しない。

脱髄による神経症状の改善には、中枢神経系で髄鞘を形成する細胞であるオリゴデンドロサイトの分化・増殖とオリゴデンドロサイトによる髄鞘再生が必要である。新しいオリゴデンドロサイトは中枢神経系の幹細胞の一種であるオリゴデンドロサイト前駆細胞 (Oligodendrocyte progenitor cells:OPCs)から分化増殖する。これまでに、髄鞘再生を抑制するシグナルとして、オリゴデンドロサイト上の LINGO-1 やムスカリン受容体が知られており、これらのシグナルを抑制する抗 LINGO-1 抗体やムスカリン受容体拮抗薬である benzotropine は髄鞘再生を促進することが報告されている。また、抗真菌薬である miconazole やグルココルチコイド受容体アゴニストである clobetasol も髄鞘再生を促進することが報告されている。

さらに、脱髄疾患に対する幹細胞治療の研究もおこなわれている。間葉系幹細胞 (mesenchymal Stem Cells : MSCs) を多発性硬化症モデルマウスに投与すると、MSC からの成長因子の分泌および MSC の免疫調節作用により、髄鞘再生が促進されたことが報告されている。

### 2. 研究の目的

本研究では、これまでに報告されている様々な薬物および幹細胞による髄鞘再生治療を応用して、浸透圧性脱髄モデル動物において浸透圧性脱髄の治療法を開発することを目的とした。そのためには、浸透圧性脱髄の前段階となる低 Na 血症マウスモデルが必要となる。そのため、本研究では、まず、Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) による慢性低 Na 血症モデルマウスの作製およびその表現型の評価を目的とした。

### 3. 研究の方法

8 週齢の雄 C57BL/6 マウスに液体食投与とデスマプレシン酢酸塩水和物 (dDAVP) の持続皮下注を行った。dDAVP の用量は 0.03 ng/h (dDAVP0.03+液体食群)、0.3 ng/h (dDAVP0.3+液体食群)、0.5 ng/h (dDAVP0.5+液体食群) とした。また、比較として、生理食塩水持続皮下注と固形食を投与した群 (生食+固形食群)、生理食塩水持続皮下注と液体食投与群 (生食+液体食群)、dDAVP0.5 ng/h 持続皮下注と固形食投与群 (dDAVP0.5+固形食群) を作製した (図 1)。腎臓の AQP2 発現量は Western blotting 法で評価した。また、dDAVP0.03+液体食群をコントロール群、dDAVP0.3+液体食群を低 Na 血症群として、恐怖条件付けテスト、T 字型迷路による記憶の評価を行った。

### 4. 研究成果

dDAVP 投与 3 週間後、6 群間で体重の有意差を認めなかった。血清 Na 値は生食+液体食群 (153.3±0.3 mEq/L) と比較して、dDAVP0.03+液体食群 (140.5±2.7 mEq/L) では有意に低下し、dDAVP0.3+液体食群 (123.7±2.4 mEq/L)、dDAVP0.5+液体食群 (122.2 ±0.5 mEq/L) ではさらに低下していた (図 2)。また、血清尿酸値は、生食+液体食群と比較して、dDAVP0.3+液体食群、dDAVP0.5+液体食群で有意に低下していた。さらに、尿浸透圧は、生食+液体食群と比較して、dDAVP0.3+液体食群、dDAVP0.5+液体食群で有意に上昇していた。腎 AQP2 発現量は、dDAVP0.5+固形食群 (血清 Na 値 153.9±0.5 mEq/L) と比較して dDAVP0.5+液体食群で有意に低下していた。行動解析では、低 Na 血症群で記憶の低下を認め (図 3)、慢性 Na 血症を補正することにより、完全ではないものの、記憶の改善を認めた (図 4)。

これらの結果から、本マウスモデルは、体重の変化なく、血清尿酸値の低下、尿浸透圧上昇を伴って血清 Na 値が低下しており、ヒトの SIADH の病態を呈していると考えられた。また、SIADH による慢性低 Na 血症の状態では AQP2 の発現量が低下しており、バソプレシンエスケープが生じていると考えられた。本マウスモデルは、世界初と言える安定した慢性低 Na 血症を呈する SIADH マウスモデルであり、今後低 Na 血症、SIADH の病態解析、さらには、浸透圧性脱髄の研究に有用であると考えられる。

図1. 実験のプロトコール

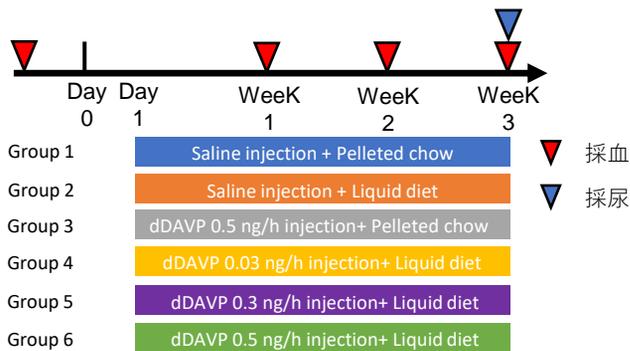
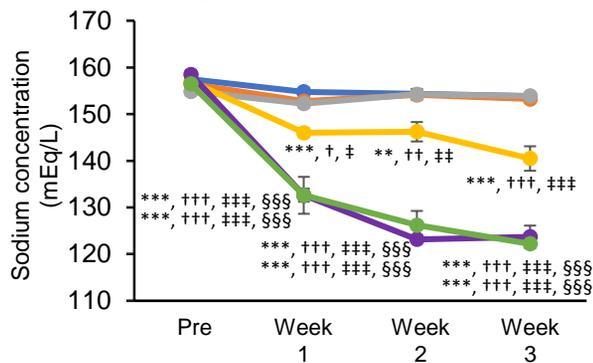


図2. 血清Na濃度



\*\* , p < 0.01 vs. Group 1; \*\*\* , p < 0.001 vs. Group 1;  
 † , p < 0.05 vs. Group 2; †† , p < 0.01 vs. Group 2; ††† , p < 0.001 vs. Group 2;  
 ‡ , p < 0.05 vs. Group 3; ‡‡ , p < 0.01 vs. Group 3; ‡‡‡ , p < 0.001 vs. Group 3;  
 §§§ , p < 0.001 vs. Group 4;

図3. T字型迷路の結果

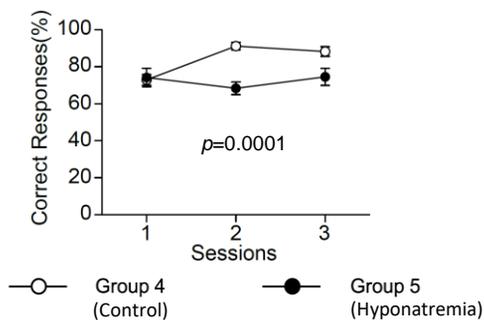
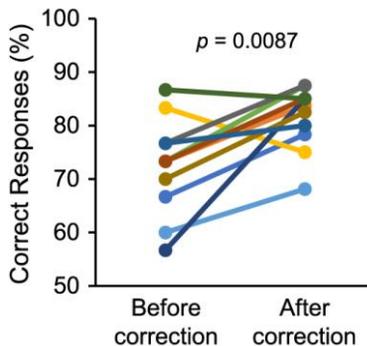


図4. 低Na血症補正前と補正後のT字型迷路の結果の比較



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 9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 Tsujiimoto Yasutaka, Nakamura Tomoaki, Onishi Jun, Ishimaru Naoto, Iwata Naoko, Fujisawa Haruki, Suzuki Atsushi, Sugimura Yoshihisa, Chihara Kazuo	4. 巻 61
2. 論文標題 Ketoacidosis, Hypertriglyceridemia and Acute Pancreatitis Induced by Soft Drink Polydipsia in a Patient with Occult Central Diabetes Insipidus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 365 ~ 371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.7663-21	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 Takahashi Yuka, Kameda Hiraku, Miya Aika, Nomoto Hiroshi, Cho Kyu Yong, Nakamura Akinobu, Nishimura Hiroki, Kimura Hirokazu, Suzuki Masaru, Konno Satoshi, Shimizu Ai, Matsuno Yoshihiro, Okamoto Michinari, Motegi Hiroaki, Iwata Naoko, Fujisawa Haruki, Suzuki Atsushi, Sugimura Yoshihisa, Miyoshi Hideaki, Atsumi Tatsuya	4. 巻 25
2. 論文標題 Lymphocytic panhypophysitis and anti-rabphilin-3A antibody with pulmonary sarcoidosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pituitary	6. 最初と最後の頁 321 ~ 327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11102-021-01200-0	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 Morota Kazutaka, Tadokoro Hiroaki, Sawano Kentaro, Watanabe Kenichi, Iwata Naoko, Fujisawa Haruki, Suzuki Atsushi, Sugimura Yoshihisa, Nagasaki Keisuke	4. 巻 0
2. 論文標題 A 7-year-old boy with central diabetes insipidus presenting with thickened pituitary stalk and anti-rabphilin-3A antibody positivity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism	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) 10.1515/jpem-2021-0674	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 Ueno Shinji, Seino Yusuke, Hidaka Shihomi, Maekawa Ryuya, Takano Yuko, Yamamoto Michiyo, Hori Mika, Yokota Kana, Masuda Atsushi, Himeno Tatsuhiro, Tsunekawa Shin, Kamiya Hideki, Nakamura Jiro, Kuwata Hitoshi, Fujisawa Haruki, Shibata Megumi, Takayanagi Takeshi, Sugimura Yoshihisa, Yabe Daisuke, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 High Protein Diet Feeding Aggravates Hyperaminoacidemia in Mice Deficient in Proglucagon-Derived Peptides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 975 ~ 975
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14050975	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 Arihara Zenei, Sakurai Kanako, Niitsuma Satsuki, Sato Ryota, Yamada Shozo, Inoshita Naoko, Iwata Naoko, Fujisawa Haruki, Watanabe Takashi, Suzuki Atsushi, Takahashi Kazuhiro, Sugimura Yoshihisa	4. 巻 12
2. 論文標題 Studies on anti-rabphilin-3A antibodies in 15 consecutive patients presenting with central diabetes insipidus at a single referral center	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-022-08552-y	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 Fujisawa Chisato, Umegaki Hiroyuki, Sugimoto Taiki, Huang Chi Hsien, Fujisawa Haruki, Sugimura Yoshihisa, Kuzuya Masafumi, Toba Kenji, Sakurai Takashi	4. 巻 163
2. 論文標題 Older adults with a higher frailty index tend to have electrolyte imbalances	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	6. 最初と最後の頁 111778 ~ 111778
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2022.111778	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 Fujisawa Chisato, Umegaki Hiroyuki, Sugimoto Taiki, Samizo Satoshi, Huang Chi Hsien, Fujisawa Haruki, Sugimura Yoshihisa, Kuzuya Masafumi, Toba Kenji, Sakurai Takashi	4. 巻 21
2. 論文標題 Mild hyponatremia is associated with low skeletal muscle mass, physical function impairment, and depressive mood in the elderly	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Geriatrics	6. 最初と最後の頁 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12877-020-01955-4	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 Niri Tetsuro, Horie Ichiro, Kawahara Hiromi, Ando Takao, Fukuhara Noriaki, Nishioka Hiroshi, Inoshita Naoko, Fujisawa Haruki, Suzuki Atsushi, Sugimura Yoshihisa, Abiru Norio, Kawakami Atsushi	4. 巻 68
2. 論文標題 A case of isolated hypothalamitis with a literature review and a comparison with autoimmune hypophysitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 119 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0300	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 Kawakami Tsukasa, Fujisawa Haruki, Nakayama Shogo, Yoshino Yasumasa, Hattori Satoko, Seino Yusuke, Takayanagi Takeshi, Miyakawa Tsuyoshi, Suzuki Atsushi, Sugimura Yoshihisa	4. 巻 68
2. 論文標題 Vasopressin escape and memory impairment in a model of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 31 ~ 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0289	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 Fujisawa Haruki, Sugimura Yoshihisa	4. 巻 109
2. 論文標題 II. Hyponatremia and Endocrine Disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nihon Naika Gakkai Zasshi	6. 最初と最後の頁 712 ~ 717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/naika.109.712	査読の有無 無
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 藤沢治樹, 梶村益久	4. 巻 51
2. 論文標題 尿崩症診断におけるcopeptinの意義	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 月刊糖尿病・内分泌代謝科	6. 最初と最後の頁 473-476
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 無
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 藤沢治樹, 梶村益久	4. 巻 50
2. 論文標題 【内分泌疾患に関連する緊急症への対応-最近の進歩】低ナトリウム血症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 月刊糖尿病・内分泌代謝科	6. 最初と最後の頁 266-269
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 無
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 藤沢治樹、梶村益久	4. 巻 49
2. 論文標題 薬剤性低ナトリウム血症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 内分泌・糖尿病・代謝内科	6. 最初と最後の頁 125-128
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 無
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 西本由佳、前田明彦、梶村益久、藤沢治樹、鈴木敦詞、萩野紘平、丸金拓蔵、澤井孝典、島田誠一、白石泰資、荒木まり子	4. 巻 10
2. 論文標題 リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の6歳児例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 小児リウマチ	6. 最初と最後の頁 33-37
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 無
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6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 藤沢 治樹、中山 将吾、川上 司、上野 慎士、浅田 陽平、戸松 瑛介、吉野 寧維、平塚 いづみ、清野 祐介、四馬田 恵、高柳 武志、梶村 益久、鈴木 敦詞
2. 発表標題 慢性の抗利尿ホルモン不適切分泌症候群 (SIADH) マウスモデルにおけるバソプレシンエスケープと 記憶障害
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 在原善英、桜井華奈子、新妻さつき、佐藤良太、山田正三、井下尚子、藤沢治樹、鈴木敦詞、梶村益久
2. 発表標題 中枢性尿崩症の原因と抗rabphilin-3A抗体
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川上 司, 藤沢 治樹, 中山 将吾, 浅田 陽平, 増田 富, 戸松 瑛介, 吉野 寧維, 平塚 いづみ, 清野 祐介, 四馬田 恵, 高柳 武志, 梶村 益久, 鈴木 敦詞
2. 発表標題 SIADH慢性低ナトリウム(Na)血症モデルマウスの作製
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤沢 治樹, 梶村 益久, 中山 将吾, 川上 司, 浅田 陽平, 増田 富, 戸松 瑛介, 吉野 寧維, 平塚 いづみ, 清野 祐介, 四馬田 恵, 高柳 武志, 鈴木 敦詞
2. 発表標題 リンパ球性漏斗下垂体後葉炎(LINH)診断マーカーとしての抗Rabphilin-3A抗体の有用性の検討
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. FUJISAWA, H. IZUMIDA, A. SUZUKI, Y. SUGIMURA
2. 発表標題 NMDA receptor antagonist prevents cell death in the hippocampal dentate gyrus induced by hyponatremia accompanying adrenal insufficiency in rats
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruki Fujisawa, Hiroyuki Mizoguchi, Hideyuki Takeuchi, Yukio Komatsu, Atsushi Suzuki, Yoshihisa Sugimura
2. 発表標題 Chronic Hyponatremia Causes Neurologic and Psychologic Impairments
3. 学会等名 第10回武田科学振興財団薬科学シンポジウム
4. 発表年 2020年

〔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
---------	---------