

機関番号：13802
研究種目：若手研究 (B)
研究期間：2008 ~ 2010
課題番号：20790204
研究課題名 (和文) 組織型プラスミノゲン活性化因子とストラムライシン-1 による脳血管障害の解明
研究課題名 (英文) The resolution of cerebralvascular disorder by tissue-type plasminogen activator and stromelysin-1
研究代表者 鈴木 康裕 (SUZUKI YASUHIRO) 浜松医科大学・医学部・助教 研究者番号：00324343

研究成果の概要 (和文)：組織型プラスミノゲン活性化因子(t-PA)の脳梗塞治療開始遅延による脳出血の危険性を回避できれば、治療有効時間が延長でき、より多くの患者を救命することができる。LDL related-protein 1 (LRP-1)が虚血によって内皮細胞に誘導され、t-PA と結合して転写因子 NF-κB を活性化することでストラムライシン-1 (MMP-3) の産生を誘導していることが示され、t-PA による脳血管障害の重要な経路ではないかと推察される。

研究成果の概要 (英文)：The delayed treatment with tissue-type plasminogen activator (t-PA) on ischemic stroke increases the risk of intracranial bleeding. When we can avoid it, we can save more patients by extending the therapeutic time window. We have found that low density lipoprotein receptor-related protein-1 (LRP-1) is upregulated in endothelial cells by ischemic stress, and the delayed-treated t-PA binds to LRP-1 and induces stromelysin-1 (MMP-3) through the nuclear factor kappa-B (NF-κB) activation. These findings suggest essential pathway for the cerebralvascular disorder by t-PA

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：薬理学

科研費の分科・細目：基礎医学・薬理学一般

キーワード：脳虚血、脳内出血、組織型プラスミノゲン活性化因子

1. 研究開始当初の背景

日本人の死因のうち3分の1を占める脳梗塞の多くは、虚血性脳血管障害によるものであるが、満足できる治療薬は少なく、発症後に要介護になる割合が最も多い疾患である。治療薬の中で組織型プラスミノゲン活性化因子 (t-PA) は、プラスミノゲン(Plg)をプラスミン(Pli)に活性化し血栓溶解をする。発

症後3時間以内での静脈内投与で脳血栓を溶解し、脳梗塞を改善するが、治療開始遅延による副作用として脳出血の危険性の問題が未だ残されている。我々は t-PA による脳出血には血管内皮細胞で誘導されるストラムライシン-1 (MMP-3) が重要であることを示していた。また、t-PA が LDLRs のひとつである Low Density Lipoprotein

Receptor-related protein (LRP)に作用してMMP-9を発現することが報告されていた。

2. 研究の目的

t-PAにより誘導される脳出血においてt-PA/plasmin/MMP-3を中心として作用機所を明らかにする。

- (1) t-PAがLRPを介してMMP-3を産生するか
- (2) LRPが脳微小血管内皮細胞に発現されているかどうか

3. 研究の方法

(1) 脳虚血動物モデルによる検討

- ① 脳切片免疫染色にてLRPの分布
- ② LRP阻害によるMMP-3の産生と脳内出血抑制

(2) 脳血管内皮培養細胞による検討

- ① MMP-3の産生経路
- ② 虚血によるLRPの誘導

4. 研究成果

(1) 血管内皮細胞にてLRPが誘導

- ① 動物虚血病態モデルでの確認
- ② 培養細胞での確認

(2) MMP-3産生経路

- ① 虚血およびt-PA処置で相加的な増加
- ② 転写因子NF- κ Bを介している
- ③ LRP阻害にて産生抑制

(3) t-PA投与による脳出血モデルにおけるLRP阻害の検討

- ① 内皮細胞でのMMP-3産生抑制
- ② 脳内出血量の減少

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- ① Yasuhiro Suzuki, Role of tissue-type plasminogen activator in ischemic stroke. Journal of Pharmacological Science, 査読有り, 113巻, 2010年, 203-207
- ② 鈴木康裕、組織型プラスミノゲン活性化因子(t-PA)はリポタンパク質受容体関連タンパクを介してストロメライシン-1(MMP-3)を内皮細胞で誘導する。日本血栓止血学会誌、査読有り、21巻、2010年、308-313
- ③ Yasuhiro Suzuki, Nobuo Nagai, Kasumi Yamakawa, Junichi Kawakami, H. Roger Lijnen, Kazuo Umemura, Tissue-type plasminogen activator (t-PA) induces stromelysin-1 (MMP-3) in endothelial cells through activation of lipoprotein receptor-related protein. Blood,

査読有り、114巻、2009年、3352-3358

[学会発表] (計4件)

- ① 鈴木康裕、光増感反応を用いて脳梗塞巣の大きさを一定にしたマウス病態モデルの確立、第84回日本薬理学会学術集会2011年3月23日、横浜パシフィコ(誌上開催)
- ② 鈴木康裕、薬物による脳出血:tPA治療による脳出血のメカニズムと血管内皮細胞、第83回日本薬理学会年会2010年3月18日、大阪国際会議場(大阪)
- ③ 鈴木康裕、Tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke、日本血栓止血学会2008年11月20-22日、大阪国際交流センター(大阪)
- ④ 鈴木康裕、超急性期脳卒中治療におけるアルテプラゼとプラスミン誘導体との比較:脳梗塞発症後3時間以降における評価。日本医療薬学会、2008年9月21日、札幌コンベンションセンター(札幌)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 康裕 (SUZUKI YASUHIRO)
浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号 : 00324343

(2) 研究分担者
()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

永井 信夫 (NAGAI NOBUO)

長浜バイオ大・バイオサイエンス学部・教授

研究者番号 : 90260281

山川花朱美 (YAMAKAWA KASUMI)

浜松医科大学・医学部附属病院・その他

研究者番号 : 70563287

(4) 研究協力者

Collen Desire

ルーヴァン大学分子血管生物学研究所・前所
長

Lijnen Roger

ルーヴァン大学分子血管生物学研究所・所長