

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：13301

研究種目：奨励研究

研究期間：2020～2020

課題番号：20H01115

研究課題名 脳梗塞における血管新生の動的挙動および分子機構の解明

研究代表者

沖谷 なほ子 (Okitani, Nahoko)

金沢大学・医学系・研究員

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：脳動脈の閉塞により引き起こされる脳梗塞では脳機能が障害される。現在行われている治療が適用される患者は一部であり、急性期より後に有効な治療法が求められている。脳梗塞後には自発的な機能回復が認められ、慢性期の病態機序を明らかにすることが機能障害を克服する上で重要と考えられる。本研究では、脳梗塞後の血管内皮成長因子シグナルの空間的・時間的变化について、遺伝子組換えマウスを用いて組織学的解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳梗塞後の血管内皮成長因子の重要性が報告されていたが、そのシグナル分子がどの領域でどのような時間経過を示すかの詳細は不明だった。本研究により、脳梗塞後の血管内皮成長因子受容体の時間的・空間的な変化が明らかとなった。本成果は、脳梗塞後の機能回復を目指す治療法の開発の上で新たな知見を提供できたと考えられる。

研究分野：神経解剖学

キーワード：脳虚血 血管内皮成長因子 血管

## 1. 研究の目的

脳卒中のおよそ7割を占める脳梗塞は脳の血管が詰まることにより引き起こされ、その動脈が栄養していた領域で壊死が起こり、脳機能が障害される。現在、脳梗塞の治療は血流再開を標的として血栓溶解療法や血管内治療が行われているが、治療は発症後時間などの制限を受けるため適用となる患者は一部である。すなわち、脳梗塞後の急性期を過ぎても使用可能な治療法の開発が求められている。脳梗塞後には自発的な機能回復が認められ、その分子機序を明らかにすることで機能回復を促進する治療標的を同定できる可能性があり、脳梗塞慢性期の病態解明は機能障害を克服する上で極めて重要と考えられる。脳梗塞後の機能回復に関連して血管新生が起こることが知られており、血管新生を誘導する因子の中でも VEGF シグナルの重要性が知られる。しかし、この VEGF シグナルが脳梗塞後どのような空間的広がりをもってどのような時間経過で働くかの詳細については明らかになっていない。本研究では2種の VEGF 受容体 VEGFR1 と VEGFR2 のレポーターマウスを用いた解析により、脳梗塞後の血管機能変化の時空間パターンを明らかにすることを目的とする。

## 2. 研究成果

脳梗塞モデルとして、左側頭部を開頭後に中大脳動脈をバイポーラで電気焼灼する中大脳動脈永久閉塞(pMCAO)マウスモデルを用いた。pMCAO 後の運動機能変化については、Cylinder test での左右前肢の使用頻度により評価した。pMCAO 処置後に処置前と比較して右前肢の使用頻度の低下が認められ、その後経時的な使用頻度の回復が認められた。次に VEGF シグナルの変化を可視化する目的で、Vegfr1-tDsRed BAC Tg マウス、Vegfr2-GFP BAC Tg マウス、およびダブル Tg マウスの解析を行った。浮遊切片を用いた組織学的解析の結果、Vegfr1-tDsRed は CD31 で染色される血管内皮細胞に一致して認められ、pMCAO 処置後には虚血領域で陽性細胞の減少が認められた。Vegfr2-GFP 陽性細胞は正常マウスでは Vegfr1-tDsRed 陽性の血管内皮細胞の一部に認められ、pMCAO 処置後には対側皮質に比して虚血領域でのシグナルの増強が認められた。さらに、Vegfr2-GFP 陽性細胞の形態変化の経時的増加が認められ血管リモデリングが起こっている可能性が示唆された。VEGFR2 は VEGF の主な受容体として働き VEGFR1 はこれを制御することが知られる。脳梗塞後において VEGFR2 シグナルが増強される可能性が視覚的に明らかとなった。また、我々は以前に脳梗塞急性期におこる血液脳関門の破綻を制御する因子について報告している。同分子の欠損マウスと Vegfr2-GFP BAC Tg マウスを交配し解析した結果、同因子の欠損により pMCAO 処置後の Vegfr2-GFP シグナルの増強が認められ、同因子が血液脳関門破綻だけでなく血管新生を制御する可能性が示唆された。

本研究により脳梗塞後の VEGF シグナル分子の時空間変化が明らかとなった。本成果は、脳血管機能の調節により脳梗塞後の機能回復を目指す治療法の開発の上で、有用な知見を提供できたと考えられる。

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 Takarada-Iemata Mika, Yoshihara Toru, Okitani Nahoko, Iwata Keiko, Hattori Tsuyoshi, Ishii Hiroshi, Roboon Jureepon, Nguyen Dinh Thi, Fan Qiyang, Tamatani Takashi, Nishiuchi Takumi, Asano Masahide, Hori Osamu	4. 巻 743
2. 論文標題 Abnormal social behavior and altered gene expression in mice lacking NDRG2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 135563 - 135563
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2020.135563	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〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
宝田 美佳	(Takarada-Iemata Mika)