

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462166

研究課題名(和文) 高血糖による血液脳関門障害におけるペリサイトの役割

研究課題名(英文) Effect of pericyte on the blood-brain barrier damage due to the hyperglycemia

研究代表者

林 健太郎 (HAYASHI, Kentaro)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・客員研究員

研究者番号：40404222

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：血液-脳関門モデルを使用した透過性の検討では高血糖状態ではsodium fluoresceinの透過性が増加し、血液-脳関門機能が低下したが、GLP-1はsodium fluoresceinの透過性を減少させ、血液-脳関門機能が回復した。GLP-1は蛋白電気泳動ではtight junction蛋白のoccludin, claudin-5の発現を増加させた。血液-脳関門機能への効果はtight junctionを強固にすることが関与していた。GLP-1 antagonist exendin-3はそれらの作用を抑制した。GLP-1の効果はcAMP/PKAシグナルを介して作用していた。

研究成果の概要(英文)：GLP-1 increased transendothelial electrical resistance and decreased the permeability of sodium fluorescein in RBECs in a dose- and time-dependent manner. The effects on these barrier functions were significantly reduced in the presence of the GLP-1 receptor antagonist exendin-3 (9-39) and the protein kinase A (PKA) inhibitor H-89. Western blot analysis showed that GLP-1 increased the amount of occludin and claudin-5. GLP-1 analogs are approved for treatment of type 2 diabetes mellitus, and thus, we examined the effects of GLP-1 on hyperglycemia-induced BBB damage. GLP-1 inhibited the increase in production of reactive oxygen species under hyperglycemia conditions and improved the BBB integrity induced by hyperglycemia. As GLP-1 stabilized the integrity of the BBB, probably via cAMP/PKA signaling, the possibility that GLP-1 acts as a BBB-protective drug should be considered.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：blood-brain barrier

1. 研究開始当初の背景

高血糖状態では動脈硬化が進行し、脳梗塞や脳内出血を併発することで血管原性認知症を来すと考えられるが、高血糖状態そのものが血液-脳関門を傷害し、血液中の物質の脳への移行が制御されないことで脳神経細胞が機能低下したり、減少することで認知症が進行することが考えられる。

2. 研究の目的

高血糖状態では認知症を呈することも多く、その原因として血液-脳関門障害を検討した。

3. 研究の方法

ラット脳血管内皮細胞を分離培養し、血液-脳関門の in vitro model を作成した。透過性試験を行い、免疫染色にて tight junction 蛋白の発現を評価した。拮抗試験を追加し、細胞内シグナルを評価した。

4. 研究成果

血液-脳関門モデルを使用した透過性の検討では高血糖状態では sodium fluorescein の透過性が増加し、血液-脳関門機能が低下したが、GLP-1 は sodium fluorescein の透過性を減少させ、血液-脳関門機能が回復した。その効果は容量依存性、時間依存性の結果であった。GLP-1 は蛋白電気泳動では tight junction 蛋白の occludin, claudin-5 の発現を増加させた。血液-脳関門機能への効果は tight junction を強固にすることが関与していた。GLP-1 antagonist exendin-3 はそれらの作用を抑制した。GLP-1 の効果は cAMP/PKA シグナルを介して作用していた。また、GLP-1 は高血糖で誘導される活性酵素を抑制し、血液-脳関門機能を回復した。

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 10 件)

1)Assessment of veins in T2*-weighted MR angiography predicts infarct growth in hyperacute ischemic stroke.

Yamaguchi S, Horie N, Morikawa M, Tateishi Y, Hiu T, Morofuji Y, Izumo T, Hayashi K, Matsuo T. *PLoS One*. 2018 Apr 4;13(4):e0195554. 査読有

2)破裂内頸動脈-重複中大脳動脈分岐部動脈瘤に対してコイル塞栓術を施行した1例
林健太郎, 林之茂, 松尾義孝, 白川靖, 上之郷眞木雄. 脳神経外科 45:391-396, 2017 査読有

3)多発性に脳出血を繰り返した転移性脳腫

瘍の1例. 林健太郎, 林之茂, 松尾義孝, 白川靖, 上之郷眞木雄. 脳神経外科 45:541-547, 2017 査読有

4)Hayashi K, Matsuo Y, Hayashi Y, Shirakawa K, Kaminogo M. Traumatic pseudoaneurysm in maxillary sinus presenting intractable epistaxis: a case report of transarterial embolization. *Journal of Neuroendovascular Therapy* 11:76-80,2017 査読有

5)Hayashi K, Matsunaga Y, Hayashi Y, Shirakawa K, Iwanaga M. Observation method of the mesh-type embolus protection filter for carotid artery stenting. *Journal of Neuroendovascular Therapy* 11:592-596, 2017 査読有

6)Glucagon-Like Peptide-1 Strengthens the Barrier Integrity in Primary Cultures of Rat Brain Endothelial Cells Under Basal and Hyperglycemia Conditions. Fukuda S, Nakagawa S, Tatsumi R, Morofuji Y, Takeshita T, Hayashi K, Tanaka K, Matsuo T, Niwa M. *J Mol Neurosci*. 2016 Jun;59(2):211-9. 査読有

7)Point-by-point parent artery/sinus obliteration using detachable, pushable, 0.035-inch coils. Yamaguchi S, Horie N, Hayashi K, Fukuda S, Morofuji Y, Hiu T, Izumo T, Morikawa M, Matsuo T. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016 Nov;158(11):2089-2094 査読有

8)Acute stroke with major intracranial vessel occlusion: Characteristics of cardioembolism and atherosclerosis-related in situ stenosis/occlusion. Horie N, Tateishi Y, Morikawa M, Morofuji Y, Hayashi K, Izumo T, Tsujino A, Nagata I, Matsuo T. *J Clin Neurosci*. 2016 Oct;32:24-9. 査読有

9)One Cause of Secondary Hypertension: Neurogenic Etiology. Fujimoto T, Morofuji Y, Horie N, Izumo T, Hayashi K, Kawano H, Matsuo T, Nagata I. *Circulation*. 2016 May 17;133(20):1985-6. 査読有

10)One Cause of Secondary Hypertension: Neurogenic Etiology. Fujimoto T, Morofuji Y, Horie N, Izumo T, Hayashi K, Kawano H, Matsuo T, Nagata I. *Circulation*. 2016 May 17;133(20):1985-6. 査読有

[学会発表](計 14 件)

1) Carotid artery stenting versus carotid endarterectomy 特別講演

Hayashi K.

1st international and 5th annual conference of Nepalese society of neurosurgeon. 2017

2) 脳卒中急性期における FIESTA-MRI を用いた大動脈疾患の鑑別

林健太郎, 松永裕希, 林之茂, 白川靖, 岩永充人

第42回日本脳卒中学会 2017

3) 総頸動脈狭窄症に対するステント留置術

林健太郎, 松永裕希, 林之茂, 白川靖, 岩永充人

第46回日本脳卒中の外科学会 2017

4) 頸動脈狭窄症に対する外科的治療と合併症の回避

林健太郎, 松永裕希, 林之茂, 白川靖, 岩永充人

第76回日本脳神経外科学会総会 2017

5) 頸動脈ステントフィルター観察からの遠位塞栓の再考

林健太郎, 松永裕希, 林之茂, 白川靖, 岩永充人

第33回日本脳神経血管内治療学会学術総会 2017

6) 等浸透圧造影剤によるシリンジラベルの剥離：塞栓合併症のリスク

林健太郎, 松永裕希, 林之茂, 白川靖, 岩永充人

第33回日本脳神経血管内治療学会学術総会 2017

7) Hayashi K

Past and present status of the endovascular treatment for acute cerebral artery occlusion

The 17th ASEAN congress of neurological surgery and The 7th national congress of Indonesian society of neurological surgeons. 2017

8) Hayashi K

Development of Carotid artery stenting in JAPAN

The 17th ASEAN congress of neurological surgery and The 7th national congress of Indonesian society of neurological surgeons. 2017

9) Hayashi K

Endovascular treatment of spinal dural AVF
The 17th ASEAN congress of neurological surgery and The 7th national congress of Indonesian society of neurological surgeons. 2017

10) 林健太郎, 林之茂, 松尾義孝, 白川靖, 上之郷眞木雄, 諸藤陽一, 堀江信貴, 出雲 剛, 松尾孝之

急性期脳梗塞に対する再開通療法の過去と現在

第21回日本脳神経外科救急学会 2016

11) 林健太郎, 林之茂, 松尾義孝, 白川靖, 上之郷眞木雄, 諸藤陽一, 堀江信貴, 出雲 剛, 松尾孝之

急性期脳梗塞に対する再開通療法の体制と成績の変遷

第41回日本脳卒中学会総会 2016

12) 脳卒中急性期に大動脈解離をいかに早急に鑑別するか

林健太郎, 松永裕希, 林之茂, 白川靖, 岩永充人

第3回日本心血管脳卒中学会 2016

13) 脳虚血超急性期に対する再開通療法の進歩と課題

林健太郎, 松永裕希, 林之茂, 白川靖, 岩永充人

第75回日本脳神経外科学会総会 2016

14) Hayashi K

Microscopical observation of embolus protection filter on carotid artery stenting and etiology of the ischemic complication

The 13th Japanese-Korean Joint Conference on Surgery for Cerebral Stroke. 2016

〔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

林 健太郎 (HAYASHI, Kentaro)
長崎大学・医歯薬学総合研究科 (医学系)・
客員研究員
研究者番号：40404222

(2)研究分担者

出雲 剛 (IZUMO, Tsuyoshi)
長崎大学・病院 (医学系)・講師
研究者番号：40343347

(3)研究分担者

諸藤 陽一 (MOROFUJI, Youichi)
長崎大学・病院 (医学系)・助教
研究者番号：40437869

(4)研究分担者

福田 修志 (FUKUDA, Shuji)
長崎大学・病院 (医学系)・医員
研究者番号：40646577