

Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—

研究成果最終報告書<概要>

施設・所属: 先端医療センター再生医療研究部

氏名 猪原 匡史

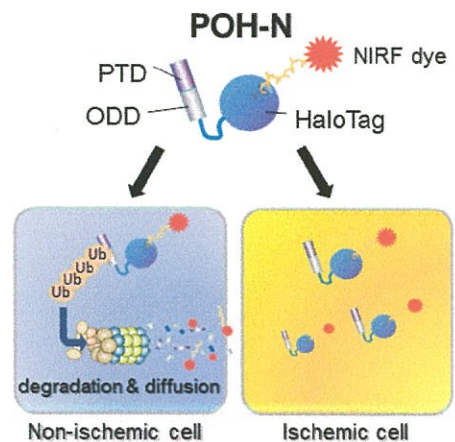
1. 概要の構成は自由ですが、研究助成報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 枚数は1ページでまとめてください。(図表、写真などの添付を含む)

1. 目的

脳梗塞を主体とする脳血管疾患は我が国の死因の第3位、寝たきりの第1位の原因であり、新規治療法の開発が急務である。全医療費の実に1割近くが脳卒中診療に費やされており、新たな治療法の開発が医療経済に及ぼす影響は計り知れない。したがって、本申請課題では、脳梗塞巣選択的に薬剤を蓄積させるという、全く新しい発想に基づいた脳梗塞に対する治療介入の試みを提案する。

2. 研究方法

融合ナノ材料 PTD-ODD-HaloTag-Alexa Fluor660 (POHA) は、細胞膜透過ペプチド (PTD)、酸素依存性分解ドメイン (ODD)、キャリアタンパク (HaloTag)、および蛍光色素 (AF; Alexa Fluor660) を連結したものであり、細胞膜透過ペプチド PTD を有しているため容易に細胞膜を通過でき、酸素依存性分解ドメイン ODD を連結することで、正常酸素細胞内 (右図 Non-ischemic cell) での薬剤の速やかな分解を促進し、送達タンパク質を虚血巣に集積させる (右図 Ischemic cell) ことが期待できる。脳血管障害モデルマウスへ適用することで、脳虚血巣選択的イメージング、その技術を応用した脳虚血巣へのターゲティング技術の実用化を目指す。



3. 研究成果

1) 虚血巣選択的集積の実現

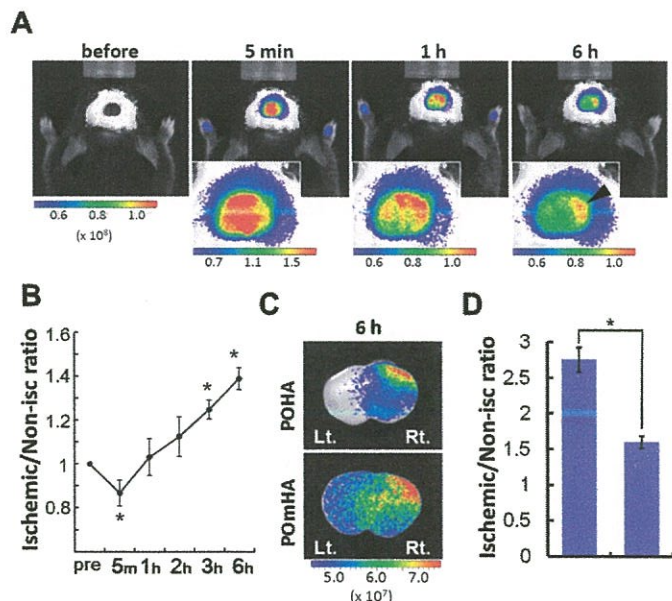
右中大脳動脈を一過性に閉塞した後に再灌流する局所脳虚血モデルマウスを用いて、再灌流後に POHA を投与し、IVIS を用いて脳への取り込みを検討したところ、血流に比例する左半球 (健側) からの蛍光シグナルは次第に減弱し、投与6時間後には、右 (虚血側) 半球から、極めて選択的な蛍光シグナルが観察された (右図A, 矢頭)。IVIS による定量評価でも、虚血側の経時的なシグナル増強を示した (右図B)。脳の冠状断での観察でも虚血側に強い蛍光シグナルが観察された (右図C上)。一方、変異型 ODD に置換した融合ナノ材料 PmHA を用いると虚血巣選択的な集積は消失し (右図C下, 図D)、虚血巣への選択的ターゲティングが実現したことが明らかとなった。

2) カスパーゼ阻害薬による治療効果の検討

カスパーゼ阻害ペプチドとして DEVD を用い、遺伝子工学的に PTD-ODD-DEVD を作製した。中大脳動脈虚血・再灌流後に PTD-ODD-DEVD を投与したところ、コントロールとして溶媒を投与した時と比べて、脳梗塞体積は縮小し、神経学的障害スコアも改善した。PTD-ODD-DEVD は虚血側半球の細胞にのみ選択的に取り込まれていることが確認できた。

4. 結論

本システムは脳梗塞の選択的イメージングやドラッグデリバリーの基盤技術となり得る。



Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—
研究成果最終報告書<発表実績/予定一覧>

施設・所属: 先端医療センター再生医療研究部 氏名 猪原 匡史

	発表時期	発表学会または論文掲載/投稿誌
①	2012, in press	PLoS One. In vivo imaging of brain ischemia using an oxygen-dependent degradative fusion protein probe.
2	2012, in press	Curr Alzheimer Res. Vascular risk factors and neurodegeneration in ageing related dementias: Alzheimer's disease and vascular dementia.
3	2012, in press	Am J Neuroradiol. Visualization capability of lenticulostriate arteries by flow-sensitive black-blood MR angiography on a 1.5T-MRI system: a comparative study between subjects with and without strokes.
4	2012, in press	J Neurol Sci. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes?
5	2012, in press	J Stroke Cerebrovasc Dis. Greater suitability of the Montreal Cognitive Assessment against the Mini-Mental State Examination in the detection of vascular cognitive impairment.
6	2012 ;33(5):1012.e25-35	Neurobiol Aging. Selective white matter abnormalities in a novel rat model of vascular dementia.
⑦	2012;233(1):523-533	Exp Neurol. Cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, prevents no-reflow and hemorrhage in mice with focal cerebral ischemia.
8	2012;123(3):381-394	Acta Neuropathol. Cerebral hypoperfusion induces microinfarcts in cerebral amyloid angiopathy.
⑨	2012, Feb 8 (セミナー講演)	Institute for Ageing and Health Special Seminar (Newcastle University, UK). Generating rodent models of chronic cerebral hypoperfusion and investigating the pathogenesis of cerebral amyloid angiopathy and vascular cognitive impairment.
10	2011;2011: 978761	J Aging Res. Lessons from a mouse model characterizing features of vascular cognitive impairment with white matter changes.
⑪	2011, Oct 31 (招待講演)	Stroke Symposium in National University of Singapore. Animal models for vascular cognitive impairment due to large vessel disease.
12	2011, Sep 14 (口演)	Vas-Cog 2011 (Lille, France). Angiogenic and vasoprotective effects of adrenomedullin on prevention of cognitive decline after chronic cerebral hypoperfusion in mice.
13	2011, Sep 13 (指定講演)	Vas-Cog 2011 (Lille, France). Poster review session.
14	2011;499(2):80-83	Neurosci Lett. Watershed Infarcts in a multiple microembolic model of monkey.

15	2011;22(9):442-447	Neuroreport. Angiogenic roles of adrenomedullin through VEGF induction.
16	2011;32(12):2324.e7-12	Neurobiol Aging. Selective white matter pathology induces a specific impairment in spatial working memory.
17	2011;42(4):1125-1131.	Stroke. Angiogenic and vasoprotective effects of adrenomedullin on prevention of cognitive decline after chronic cerebral hypoperfusion in mice.
18	2011;6(1):e16567.	PLoS ONE. The influence of chronic cerebral hypoperfusion on cognitive function and amyloid β metabolism in APP overexpressing mice.
19	2011;25(1):32-39.	Dementia Japan(日本認知症学会誌). 混合型認知症と血管性認知障害の位置づけ.

* 本研究に直接かかわる論文に○を附した.