

## 成果報告書<概要>

施設・所属:スタンフォード大学循環器内科 氏名: 外山 研介

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果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. A4 1ページでまとめてください。(図表・写真などの貼付を含む、日本語)

### 【研究目的】

認知症や脳梗塞、多発性硬化症などの神経疾患の病態の進展には血液脳関門の破綻が深く関与している。一方で、異物侵入の防御機構である血液脳関門の存在は中枢神経疾患に対する治療戦略の開発の大きな障壁となっている。このため、血液脳関門の透過性亢進の制御、もしくは、防御機構を回避することのできるメカニズムを解明できれば、血液脳関門の存在により生じるDrug Deliveryの問題の解決や、多くの神経疾患の病態進展の抑制につながることを期待される。

近年、複数のmRNAの翻訳抑制や分解を引き起こす20~22ヌクレオチド長のmicroRNAが様々な病態の発症や生体における制御機構において重要な役割を演じていることがわかってきた。しかし、血液脳関門機能におけるmicroRNAの果たす役割については十分に解明されていない。そこで、本研究ではmicroRNAに着目して血液脳関門破綻の病態を解明し、microRNA制御による血液脳関門の破綻に関連した疾患に対する新規治療法の開発につながる道筋を立てる。

### 【研究手法・成果】

血液脳関門の制御、および、破綻の過程においては、特に脳の血管内皮細胞に存在するClaudin-5を中心としたタイトジャンクションが形態学的・機能的にも最も重要な役割を担っている。過去の知見から、TNF $\alpha$ 、IL-6、低酸素・低グルコースや酸化ストレス等がタイトジャンクション崩壊を導く一因子である。マウス由来の脳血管内皮細胞にこれらのメディエーターをもちいて刺激し、直接的にタイトジャンクションを制御しうるmicroRNAの候補をまず絞りこむこととした。

脳血管内皮細胞に過酸化水素水とTNF $\alpha$ の刺激を加え、Claudin-5、Claudin-1、ZO-1、Zo-2、OccludinとLipolysis-stimulated lipoprotein receptor (LSR)の6つのタイトジャンクション関連のmRNAの変化を評価したところ、各刺激においてそれぞれ数種類のタイトジャンクションの発現が減少していた。血液脳関門破綻の過程において重要なタイトジャンクションであるClaudin-5に着目した。トランスレーショナルリサーチの観点から、ヒトとマウスのClaudin-5 mRNAを共通して制御しうるmicroRNAをin silicoベースに検索したところ、miR-124a、miR-122とmiR-760が検索された。各刺激下におけるこれら3つのmicroRNAの発現を測定したところ、過酸化水素水の刺激下ではmiR-122とmiR-760が顕著に増加していた。以上より、酸化ストレスの亢進下でmiR-760とmiR-122が、脳血管内皮細胞におけるタイトジャンクション破綻に関連している可能性が示唆された。

### 【今後の展望】

miR-122、miR-760のもつClaudin-5発現の調節機構の解析、また、疾患モデルを用いてmiR-122、miR-760のもつタイトジャンクションの制御機構について解析する。以上より、血液脳関門の破綻、または、制御機構におけるmicroRNAの持つ役割が明らかにされ、血液脳関門破綻に関連した疾患における新規治療法の開発につながることを期待される。