

研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

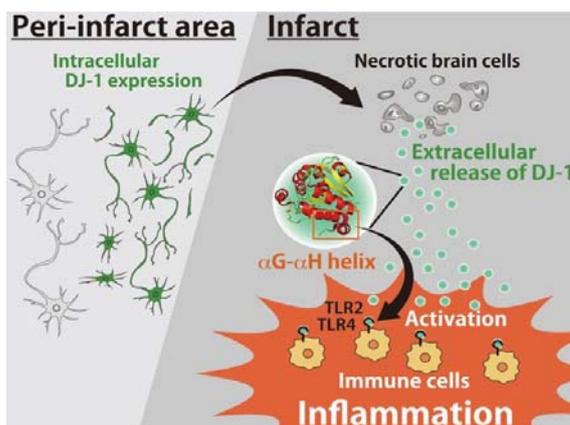
所 属	東京都医学総合研究所 脳卒中ルネサンスプロジェクト
氏 名	七田 崇
研究テーマ	脳梗塞後の神経修復に関わる分子群の同定

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

脳卒中は本邦における主な死因、寝たきりの原因となっており、高齢化社会の加速に伴って今後も患者数が増大することが懸念されている。本邦では脳卒中の約 7～8 割を脳梗塞が占めているが、脳梗塞に対する治療法は発症早期の再灌流療法や脳保護療法に限られており、十分な治療法が確立されていない状況にある。脳卒中に対して神経症状を改善する手段の開発のため、脳梗塞後の組織修復に関わる分子・細胞メカニズムを解明し、これを新規治療法の開発につなげる必要がある。

脳梗塞は、脳血管の閉塞または高度狭窄などにより脳血流が著明に減少した場合に、神経組織が虚血に陥って壊死する病態である。このように臓器が壊死すると、血管内を循環している白血球（免疫細胞）が臓器に浸潤し、免疫細胞が活性化されることによって炎症が惹起される。脳梗塞においても大量の免疫細胞が脳組織に浸潤して炎症性の因子を産生することによって、脳組織の浮腫や神経細胞死が加速する。そのため脳梗塞における炎症は、神経組織の損傷を減らすための重要な治療ターゲットとなることが世界的に注目されている。一方で、組織損傷に伴う炎症は、損傷した組織が免疫細胞などによって排除されると次第に収束に向かい、組織修復の開始にも重要なトリガーとなることが知られている。脳梗塞に対する新規治療法の開発のためには、神経組織の損傷に伴う炎症と修復のトリガーとなる分子・細胞メカニズムを詳細に明らかにすることが必須である。

我々は脳梗塞後の炎症を惹起する新規の内因性組織因子として DJ-1 タンパク質を見出した。脳組織の抽出液を生化学的に解析することにより、脳抽出液に、免疫細胞の一種であるマクロファージを活性化して炎症性因子の産生を誘導する画分を見出した。この画分に含まれるタンパク質を解析することにより、DJ-1 タンパク質がマクロファージに作用して強力に炎症性因子を産生誘導することを発見した。DJ-1 タンパク質はマクロファージが発現する Toll 様受容体 2（Toll-like receptor 2: TLR2）と TLR4 を介して直接活性化し、この炎症誘導活性には DJ-1 タンパク質のαG とαH ヘルックス構造が重要であることが判明した。脳梗塞巣においては、発症 24 時間以内に DJ-1 タンパク質が、虚血壊死に陥った神経細胞から細胞外に放出されており、この細胞外 DJ-1 タンパク質は脳内に浸潤したマクロファージと細胞膜の表面上で接触していた。DJ-1 タンパク質を中和する抗体を脳梗塞モデルマウスに投与すると、著明な炎症抑制効果と脳梗塞体積の縮小が認められた。以上のことから、DJ-1 タンパク質は脳梗塞における主要な炎症惹起因子の 1 つであると考えられた。今後、脳梗塞後の炎症が神経修復に与える影響を解析する予定である。



研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

所	属	東京都医学総合研究所 脳卒中ルネサンスプロジェクト
氏	名	七田 崇

1. 論文発表実績

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- ・ 国内外雑誌を問わない。
- ・ 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。
- ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Nakamura K, <u>Shichita T</u> . Cellular and molecular mechanisms of sterile inflammation in ischemic stroke. <i>J Biochem</i> . pii: mvz017 (2019) 査読有
2	Ito M, Komai K, Omata-Mise S, Iizuka-Koga M, Noguchi Y, Kondo T, Sakai R, Matsuo K, Nakayama T, Yoshi O, Nakatsukasa H, Chikuma S, <u>Shichita T</u> , Yoshimura A. Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery. <i>Nature</i> . 565(7738):246-250 (2019) 査読有
3	津山淳、 <u>七田 崇</u> :脳虚血後の炎症と修復における自然免疫の役割. 実験医学増刊 37(17):54-58 (2019) 査読なし
4	<u>七田 崇</u> : 加齢と脳血管障害. アンチ・エイジング医学 15(3):37-41 (2019) 査読なし
5	Tsuyama J, Nakamura A, Ooboshi H, Yoshimura A, <u>Shichita T</u> . Pivotal role of innate myeloid cells in cerebral post-ischemic sterile inflammation. <i>Semin Immunopathol</i> . 40(6):523-538 (2018) 査読有
6	Sakai S, <u>Shichita T</u> . Inflammation and neural repair after ischemic brain injury. <i>Neurochem Int</i> . pii: S0197-0186(18)30298-5 (2018) 査読有
7	<u>七田 崇</u> : 脳梗塞における無菌的な炎症メカニズムの解明. 神経化学 57(2):47-53 (2018) 査読なし
8	<u>七田 崇</u> : 脳梗塞における無菌的な炎症とマクロファージ. 細胞 51(1):20-23 (2018) 査読なし
9	<u>七田 崇</u> : 脳梗塞における自然免疫系のかかわり. 医学のあゆみ 265(13):1292-1295 (2018) 査読なし
10	中村幸太郎、中村朱里、大星博明、 <u>七田 崇</u> : 脳梗塞における炎症の役割. 日本脳循環代謝学会雑誌 30(1):77-81 (2018) 査読なし
11	<u>七田 崇</u> : 脳梗塞における炎症惹起・収束メカニズム. 日本薬理学雑誌 151(1):9-14 (2018) 査読なし

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019年7/26	<u>Takashi Shichita</u> : The role of innate immunity and lipid metabolism in ischemic stroke. 学会名 : Neuro2019
2	2019年7/16	七田 崇 : 脳梗塞における炎症の分子・細胞メカニズム 学会名 : 第40回日本炎症・再生医学会
3	2019年7/6	<u>Takashi Shichita</u> : Damage-associated molecular patterns in ischemic stroke. 学会名 : Brain 2019 (国際脳循環代謝学会)
4	2019年6/16	七田 崇 : 脳組織の虚血壊死に伴う炎症と修復のメカニズム 学会名 : 第19回日本抗加齢医学会総会
5	2019年3/21	七田 崇 : 脳梗塞における無菌的炎症のメカニズム 学会名 : 第44回日本脳卒中学会集会
6	2018年9/25	<u>Takashi Shichita</u> : Sterile inflammation induced by ischemic brain cell death. 学会名 : 第91回日本生化学会大会
7	2018年9/7	七田 崇 : 脳梗塞と炎症 ～炎症は敵か？味方か？～ 学会名 : 第61回日本神経化学大会
8	2018年7/29	七田 崇、津山淳、酒井誠一郎 : 脳と無菌的炎症 学会名 : 第41回日本神経科学大会
9	2018年5/31	七田 崇 : 脳内炎症の収束過程に関わるリポクオリティ 学会名 : 第60回日本脂質生化学会
10	2018年5/22	<u>Takashi Shichita</u> : Sterile inflammation in ischemic stroke. 学会名 : Australia-Japan Meeting on Cell Death
11	2018年3/26	七田 崇 : 脳梗塞における炎症の制御メカニズム 学会名 : 日本薬学会第138年会
12	2018年3/15	七田 崇 : 脳梗塞後の炎症の惹起と収束の分子メカニズム 学会名 : 第43回日本脳卒中学会学術集会
13	2017年12/6	七田 崇 : 脳梗塞後の炎症とミクログリア・マクロファージ 学会名 : ConBio2017 (第40回日本分子生物学会/第90回日本生化学会)
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中	Nakamura K, Sakai S, Tsuyama J, Nakamura A, Otani K, Yogiashi Y, Kurabayashi K, Masai H, <u>Shichita T</u> . Extracellular DJ-1 induces sterile inflammation in the ischemic brain. <i>Proc Natl Acad Sci USA.</i> in revision