

研究助成 2019 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	大阪大学大学院医学系研究科 創薬神経科学/分子神経科学
氏 名	糸数 隆秀
研究テーマ	神経-免疫-血管クロストークに着目した糖尿病性末梢神経障害新規治療法の探索

- 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

【研究目的】 本提案課題では、糖尿病動物モデルを用い、in vivo において神経-血管病態を鋭敏に捉えることのできるような評価系を確立し、糖尿病病態下で進行する血管障害と神経障害、および両者をつなぐ免疫系（グリア細胞を含む）の動態を経時的に評価することで、糖尿病合併症の進行に関わる新たな病態メカニズムを見出し、新規治療法の確立に向けた基礎的データを取得することを目指した。

【研究手法・研究成果】

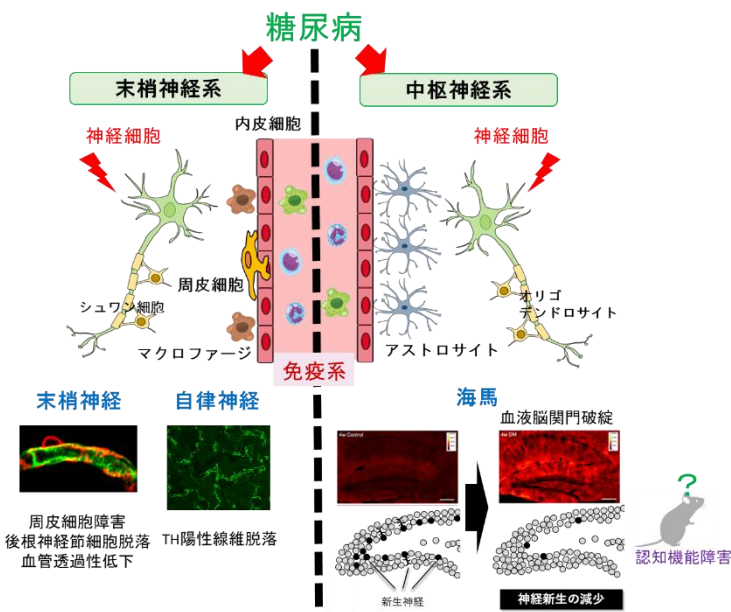
・ストレプトゾシンを用いた急性 1 型糖尿病マウスモデル（以下 DM マウス）を用い、透明化法を併用した免疫染色、及び遺伝子改変動物を用いた in vivo イメージング法を併用して病態評価系を構築した。さらに行動的に DM マウスの末梢神経障害（アロディニア）、中枢神経障害（認知機能障害）を定量的に評価できる実験系を構築した。

・末梢神経障害の進行と並行して起こる血管周皮細胞の血管被覆率低下、血管透過性の低下、及び接着分子の発現上昇を見出した。一方、中枢神経系において、糖尿病病態下では血液脳関門破綻および海馬機能障害がみられ、認知機能が低下することを見出した。さらに血管病態と神経障害をつなぐ候補分子を同定し、末梢神経系・中枢神経系双方において糖尿病病態における役割を検討した。

・海馬歯状回の神経前駆細胞が糖尿病性認知機能障害にかかわることを見出し、同定した候補シグナルを抑制することで、糖尿病による神経新生の障害を緩和できること、さらには行動学的にも認知機能を回復させることができることを示した。本結果は全く新しい観点からの糖尿病性認知機能障害治療法を提案するものであり、さらに詳細な解析を進める。

【今後の展望】

糖尿病病態が全身の神経系に与える影響を鋭敏に評価可能な実験系を構築し、複数の興味深い知見を得ることができた。当初は末梢神経系を中心に検討することとしていたが、検討を進める中で認知機能障害についての非常に安定的な評価系が構築でき、さらに認知機能障害の緩和を目指した新奇性の高い治療ストラテジーを提案することができた。網羅的解析によりさらに複数の候補分子を同定しており、検討を継続中の末梢神経障害の病態研究と並行し、これらのシーズをより発展させるべく研究を継続させる予定である。



研究助成 2019 – 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	大阪大学大学院医学系研究科 創薬神経科学/分子神経科学
氏	名	糸数 隆秀

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	Miyajima H, <u>Itokazu T</u> , Tanabe S, Yamashita T. Interleukin-17A regulates ependymal cell proliferation and functional recovery after spinal cord injury in mice. Cell Death Dis. 2021;12(8):766. (査読あり)
2	Parajuli G, Tekguc M, Wing JB, Hashimoto A, Okuzaki D, Hirata T, Sasaki A, <u>Itokazu T</u> , Handa H, Sugino H, Nishikawa Y, Metwally H, Kodama Y, Tanaka S, Sabe H, Yamashita T, Sakaguchi S, Kishimoto T, Hashimoto S. Arid5a Promotes Immune Evasion by Augmenting Tryptophan Metabolism and Chemokine Expression. Cancer Immunol Res. 2021;9(8):862-876. (査読あり)
3	Fatoba O, <u>Itokazu T</u> , Yamashita T. Complement cascade functions during brain development and neurodegeneration. FEBS J. 2021 ; doi: 10.1111/febs.15772. Epub ahead of print. (査読あり)
4	Hiraga SI, <u>Itokazu T</u> , Hoshiko M, Takaya H, Nishibe M, Yamashita T. Microglial depletion under thalamic hemorrhage ameliorates mechanical allodynia and suppresses aberrant axonal sprouting. JCI Insight. 2020 ;5(3):e131801. (査読あり)
5	Fatoba O, Ohtake Y, <u>Itokazu T</u> , Yamashita T. Immunotherapies in Huntington's disease and α -Synucleinopathies. Front Immunol. 2020;11:337. (査読あり)
6	Fatoba O, <u>Itokazu T</u> , Yamashita T. Microglia as therapeutic target in central nervous system disorders. J Pharmacol Sci. 2020;144(3):102-118. (査読あり)

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	2021.5.21	第 62 回日本神経学会学術大会 <u>Itokazu T, Hiraga S, Hoshiko M, Takaya H, Nishibe M, Yamashita T (2021)</u> Microglia contribute to the development of central post-stroke pain.
2	2021.3.30	第 126 回日本解剖学会総会・全国学術集会/ 第 98 回日本生理学会大会合同大会 <u>糸数隆秀、平田武史、佐々木淳、杉原文徳、山下俊英 (2021)</u> マウス EAE モデルの MRI 解析により明らかになった脱髄の予測性バイオマーカーとしての血液脊髄関門破綻指標の意義
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		