

第 8 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（追加助成） <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、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）

世界的に高齢化社会が加速する中で、健康寿命の延伸に向けた対策が進行している。脳卒中は寝たきりの原因の 1 位であり、今後も患者数が増加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。脳卒中患者に対して長期的な加療が必要な状況が続くと医療経済を逼迫させる可能性があることから、脳卒中後の神経症状を効率よく改善する治療手段の開発が切望されている。

脳卒中による脳組織の損傷に伴い、脳内では炎症が引き起こされて脳内環境は劇的に変化する。脳梗塞は、脳血管の閉塞または高度狭窄などにより神経組織が虚血に陥って壊死する病態である。白血球（免疫細胞）が脳内に浸潤して活性化されることによって、炎症が惹起され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 (*PLoS Biology* 2021)。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 α G と α H ヘリ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。このように脳梗塞後の炎症を開始させるメカニズムが解明できた。

一方で、脳梗塞後の修復を開始させるメカニズムはこれまでに不明であった。脳を損傷してもリハビリによる脳機能回復が見込めることから、脳は自律的な修復機能を内在する臓器であると考えられる。脳梗塞モデルマウスを用いて、脳損傷後の脂質動態を網羅的に解析した結果、機能未知であったジホモリノレン酸の代謝物が損傷後の脳内で生成されることを見出した。脳梗塞周囲で生き残った神経細胞は PLA2G2E を産生することによって、壊死した細胞残骸に含まれるホスファチジルセリンを代謝してジホモリノレン酸を遊離させ、脳内でその代謝物を生成させる。これらの代謝物は脳梗塞周囲の神経細胞に Padi の発現を誘導し、脳機能回復に必要な神経組織の再構築、シナプスの再形成、再髄鞘化を促進する遺伝子発現パターンを示す神経修復性の神経細胞を誘導した。すなわち、脳損傷に伴って修復に特化した神経細胞が誘導されることが明らかとなり、脳は損傷部の周りで修復性の脂質を作り出すことによって自律的な神経修復を開始することを発見した (論文投稿中)。

第 8 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成）＜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	
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 論文 PDF 添付ありとなしに分けてリストを作成のこと。 ● 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 <論文 PDF 添付あり>	
1	Nakamura K, Sakai S, Tsuyama J, Nakamura A, Otani K, Kurabayashi K, Yogiashi Y, Masai H, <u>Shichita T</u> . Extracellular DJ-1 induces sterile inflammation in the ischemic brain. <i>PLOS Biol.</i> 19(5):e3000939 (2021) 査読有
2	
3	
4	
② <論文 PDF 添付なし>	
1	Nakahashi-Oda C, Fujiyama S, Nakazawa Y, Kanemaru K, Wang Y, Lyu W, <u>Shichita T</u> , Kitaura J, Abe F, Shibuya A. CD300a blockade enhances efferocytosis by infiltrating myeloid cells and ameliorates neuronal deficit after ischemic stroke. <i>Sci Immunol.</i> 6(64):eabe7915 (2021) 査読有
2	中村幸太郎、七田 崇：脳梗塞後の DAMPs による無菌的炎症の役割。実験医学増刊 39(15):2415-2420 (2021) 査読なし
3	Nakamura A, Otani K, <u>Shichita T</u> . Lipid mediators and sterile inflammation in ischemic stroke. <i>Int Immunol.</i> 32(11):719-725 (2020) 査読有
4	Otani K, <u>Shichita T</u> . Cerebral sterile inflammation in neurodegenerative diseases. <i>Inflamm Regen.</i> 40(1):28 (2020) 査読有
5	中村朱里、七田 崇：脳梗塞における炎症と脂質メディエーター。臨床免疫・アレルギー科 74(5):1-6 (2020) 査読なし

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。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 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 年 7/28	七田 崇: Cerebral post-ischemic inflammation and lipid metabolism 学会名: 第 44 回日本神経科学大会
2	2021 年 7/26	七田 崇: 脳組織の虚血壊死に伴う炎症と修復の開始メカニズム 学会名: 第 29 回日本 Cell Death 学会
3	2021 年 5/28	七田 崇: 脳梗塞後の炎症と修復のメカニズム 学会名: 第 62 回日本神経病理学会総会
4	2021 年 3/13	七田 崇: 脳虚血後の無菌的炎症と神経修復 学会名: 第 46 回日本脳卒中学会学術集会
5	2020 年 11/13	七田 崇: 脳修復的な脂質に着目した脳卒中治療法の開発 学会名: 第 63 回日本脳循環代謝学会
6	2020 年 8/31	七田 崇: Therapeutic strategies modulating post-stroke inflammation 学会名: 第 61 回日本神経学会学術大会
7	2020 年 7/29	七田 崇: 脳梗塞における無菌的炎症と修復 学会名: 第 43 回日本神経科学大会
8	2019 年 12/12	七田 崇: Relationships between cerebral post-ischemic inflammation and neural repair 学会名: 第 48 回日本免疫学会
9	2019 年 11/29	七田 崇: 脳梗塞における新規 DAMPs の同定 学会名: 第 62 回日本脳循環代謝学会
10	2019 年 7/26	Takashi Shichita: The role of innate immunity and lipid metabolism in ischemic stroke. 学会名: Neuro2019
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿済み	Nakamura A, Sakai S, Taketomi Y, Tsuyama J, Miki Y, Hara Y, Sugiura Y, Kawaji H, Murakami M, Shichita T. Identification of brain-autonomous neural repair through lipid metabolism.
2		
3		
4		