

第 10 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	大阪大学 大学院医学系研究科
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)

【背景】

糖尿病病態下では種々の神経障害（自律神経障害、末梢神経障害、認知機能障害等）が生じ、日常生活の質を下げる大きな要因となるが、血糖コントロールを中心とした糖尿病そのものへの対処以外にはこれら神経症状に対する特異的治療法は存在しない。本研究では、神経病態を緩和するような新規治療戦略を提案することを目指し、糖尿病動物モデルを用い、in vivo において糖尿病性神経障害の可視化と病態解明を行った。特に、糖尿病性認知機能障害についての安定的な評価系が構築できたため、分子メカニズム解明を進めた。

【結果】

動物モデルとして、自然発症 2 型糖尿病マウス（db/db マウス）、およびストレプトゾシン誘発性 1 型糖尿病マウスを用いた。認知機能障害を観測するための行動試験として新奇物体認識試験（NORT: Novel object recognition test、主に海馬依存性の認知機能を評価できる）をはじめとした一連の行動試験を行ったところ、明確な認知機能の低下が惹起されていることが確認された。

海馬依存性の認知機能において、海馬歯状回で成体期においてもみられる神経新生が重要であることが知られている。そこで、これらの糖尿病マウスにおいて、認知機能障害が生じたタイミングで歯状回における神経新生の程度を定量したところ、いずれのマウスにおいても神経新生が大幅に抑制されていることが見出された。したがって、糖尿病病態により惹起された何らかの分子メカニズムの影響で海馬歯状回の神経新生が抑制され、認知機能障害を呈していることが示唆された。そこで糖尿病マウスにおける海馬歯状回発現分子プロファイルについてコントロールマウスとの比較を種々の手法で行い、病態関連シグナルとして、ホルミルペプチド受容体 2 (FPR2) シグナルや Repulsive guidance molecule A (RGMa) シグナル等を同定した。特に後者については、受容体である Neogenin が歯状回顆粒層に存在する神経前駆細胞で発現しており、神経新生の抑制に直接的に関与している可能性が高いと考えられた。

糖尿病モデルマウスにおいて、神経前駆細胞の周辺に存在する成熟神経細胞において RGMa の発現上昇が認められた。in vitro においても高血糖負荷された海馬神経細胞において同様の発現上昇が認められたため、これらと神経前駆細胞の共培養系を構築し、高血糖状態において生じる神経前駆細胞の分化障害が、RGMa シグナルの阻害で緩和されることを見出した。

これらの結果に基づき、1 型および 2 型糖尿病マウスそれぞれに対して RGMa の機能阻害実験を行ったところ、本処置は海馬における神経新生の減少を大幅に緩和し、行動試験においても顕著な認知機能改善効果をもつことが明らかになった。RGMa シグナル阻害は、糖尿病病態下において生じる海馬機能障害に由来する認知機能障害に対する、全く新しい治療戦略となることが期待される。

第 10 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	大阪大学 大学院医学系研究科
氏	名	糸数 隆秀

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。 ● 論文の PDF を添付すること。 ● 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	Furumiya T, <u>Itokazu T*</u> , Nakanishi T, Yamashita T*. CXCR4 signaling regulates repair Schwann cell infiltration into the spinal cord after spinal cord injury in mice. Neurosci Res. 2023;191:38-47. 査読有
2	Morita Y, <u>Itokazu T*</u> , Nakanishi T, Hiraga SI, Yamashita T*. A novel aquaporin-4-associated optic neuritis rat model with severe pathological and functional manifestations. J Neuroinflammation. 2022;19(1):263. 査読有
3	Hirata T, <u>Itokazu T*</u> , Sasaki A, Sugihara F, Yamashita T*. Humanized Anti-RGMA Antibody Treatment Promotes Repair of Blood-Spinal Cord Barrier Under Autoimmune Encephalomyelitis in Mice. Front Immunol. 2022;13:870126. 査読有
4	Hiraga SI, <u>Itokazu T</u> , Nishibe M, Yamashita T. Neuroplasticity related to chronic pain and its modulation by microglia. Inflamm Regen. 2022;42(1):15. 査読有
5	Shibuya N, <u>Itokazu T*</u> , Ueda T, Yamashita T*. Intravital Imaging Reveals the Ameliorating Effect of Colchicine in a Photothrombotic Stroke Model via Inhibition of Neutrophil Recruitment. Transl Stroke Res. 2023;14(1):100-110. 査読有
6	Iwamoto S, <u>Itokazu T*</u> , Sasaki A, Kataoka H, Tanaka S, Hirata T, Miwa K, Suenaga T, Takai Y, Misu T, Fujihara K, Yamashita T*. RGMA Signal in Macrophages Induces Neutrophil-Related Astrocytopathy in NMO. Ann Neurol. 2022;91(4):532-547. 査読有

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	2023.12	糸数隆秀、山下俊英（2023）中枢性脳卒中後疼痛モデルマウスを用いた慢性疼痛発症メカニズムの解明、第 45 回日本疼痛学会
2	2023.11	中川僚太、澁谷直、糸数隆秀、中村元、高垣匡寿、尾崎友彦、貴島晴彦、山下俊英(2023) SAH モデルマウスを用いた microvasospasm のメカニズム解明、第 66 回日本脳循環代謝学会学術集会
3	2023.9	森田裕子、糸数隆秀、山下俊英（2023）高親和性抗アクアポリン 4 抗体によるラット視神経炎モデルの病理・機能障害 に関する検討、第 35 回日本神経免疫学会学術集会
4	2023.6	糸数隆秀、宇野広樹、山元真也、山下俊英（2023）RGMa signaling as a novel therapeutic target against vascular and diabetes-related dementia、第 64 回日本神経学会学術大会
5	2023.3	糸数隆秀、澁谷直、山下俊英（2023）マウス in vivo イメージングによる脳梗塞急性期好中球動態の解明、第 128 回日本解剖学会総会・全国学術集会
6	2023.3	森田裕子、糸数隆秀、山下俊英（2023）高親和性抗アクアポリン 4（AQP4）抗体による新規視神経炎モデルの確立と病理・機能障害の検討、第 128 回日本解剖学会総会・全国学術集会
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		
2		
3		
4		