

脳血管障害の病態解明・新規治療法探索研究

田中亮太・山城一雄

順天堂大学医学部脳神経内科脳血管障害治療研究グループでは、臨床から基礎へ、基礎から臨床をモットーに勢力的に研究を推進しています。本邦発の新たな知見と治療法を世界に発信していきたいと考えております。ともに研究開発を進めていきたい研究者を求めています。

I. 脳血管障害の臨床研究

脳梗塞のリスクファクターとその治療をターゲットとした臨床研究を数多く行っています。

1. 脳梗塞と糖代謝異常に関する臨床研究

近年糖尿病や耐糖能異常を有する成人が急増しています。脳梗塞患者にも糖尿病だけでなく、耐糖能異常の合併率が非常に高いことを報告してきました¹。これら糖尿病や耐糖能異常の合併は脳梗塞急性期の予後不良因子であることも明らかにし、急性期治療における重要なリスクであることを明らかにしました²。この糖代謝異常の存在は長期的にも脳梗塞再発や心血管イベント発生の独立したリスクとなり、重要な治療のターゲットとなります³。現在附属病院や関連病院と連携し、糖尿病と耐糖能異常を合併した脳梗塞症例に対するインスリン抵抗性改善薬や DPP-4 阻害剤の再発予防効果を目的とした前向き臨床試験を進めていて、糖代謝異常を有するハイリスク症例の治療戦略を確立していきたいと考えています。

2. 腸内細菌異常と脳梗塞に関する臨床研究

人間の腸には 100 種類以上、100 兆個以上の腸内細菌が生息し、これらが適切なバランスを保つことで正常な腸内細菌叢を形成しています。最近の研究から、腸内細菌叢の異常は感染症や下痢のみならず、がんやアレルギー、さらには脳梗塞の原因となる糖尿病や肥満⁴、動脈硬化⁵とも関係していることが示されています。現在、脳梗塞患者の便を調べて腸内細菌の解析を行うことにより、腸内細菌叢の異常と脳梗塞発症との関わりを明らかにするための臨床試験を進めています。

3. 大動脈弓プラーク病変に関する臨床研究

大動脈弓部粥腫病変は脳梗塞のリスクのみならず、**polyvascular disease** における位置づけとしても重要です。しかしながら、大動脈弓部粥腫病変を有する脳梗塞患者に対する有効な治療法は明らかにされておられません。当施設では、経食道心エコー検査を用いて脳梗塞患者における大動脈弓部粥腫病変の診断を行い、有効な診断方法の確立やスタチンによるプラーク退縮効果に関する臨床研究を推進しております^{6,7}。

主要論文

1. Urabe T, Watada H, Okuma Y, Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, Tanaka Y, Hattori N, Kawamori R. Prevalence of abnormal glucose metabolism and insulin resistance among subtypes of ischemic stroke in Japanese patients. *Stroke* 2009;40:1289-95.
2. Tanaka R, Ueno Y, Miyamoto N, Yamashiro K, Tanaka Y, Shimura H, Hattori N, Urabe T. Impact of diabetes and prediabetes on the short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2013;332:45-50.
3. Putaala J, Liebkind R, Gordin D, Thorn LM, Haapaniemi E, Forsblom C, Groop PH, Kaste M, Tatlisumak T. Diabetes mellitus and ischemic stroke in the young: clinical features and long-term prognosis. *Neurology.* 2011;24:1831-7.
4. Greiner T, Backhed F. Effects of the gut microbiota on obesity and glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22:117-123
5. Karlsson FH, Fak F, Nookaew I, Tremaroli V, Fagerberg B, Petranovic D, Backhed F, Nielsen J. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun.* 2012;3:1245
6. Shimada Y, Ueno Y, Tanaka Y, Okuzumi A, Miyamoto N, Yamashiro K, Tanaka R, Hattori N, Urabe T. Aging, aortic arch calcification, and multiple brain infarcts are associated with aortogenic brain embolism. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35:282-90
7. Ueno Y, Yamashiro K, Tanaka Y, Watanabe M, Shimada Y, Kuroki T, Miyamoto N, Daimon M, Tanaka R, Miyauchi K, Daida H, Hattori N, Urabe T. Rationale and design of EPISTEME trial: Efficacy of post-stroke intensive rosuvastatin treatment for aortogenic embolic stroke. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013

II. 脳血管障害の基礎研究

虚血性脳卒中に対する脳保護療法、再生治療などを中心に研究を推進しています。

1. 脳梗塞急性期に対する新規脳保護療法の開発

脳梗塞の急性期治療の基盤は発症 4.5 時間以内の血栓溶解療法と脳保護療法です。この脳保護療法の進歩は脳梗塞を軽減させるだけでなく、血栓溶解療法の **therapeutic time window** を拡大することが可能となります。我々は **small heat shock protein** の **HSP27** に注目し、マウスを用いた急性期脳梗塞において強力な脳保護効果を示すことを報告してきました¹。現在国内で承認されている脳保護薬は 1 剤のみです。より強力な脳保護療法の開発は脳卒中患者の予後を著明に改善する可能性があります。現在 **HSP27** を用いた急性期脳梗塞治療の臨床応用に向けた更なる解析を弾力的に進めています。

2. プロバイティクスを用いた脳梗塞の新たな治療戦略

プロバイオティクスとは、‘腸内細菌叢のバランスを改善することにより、人によい作

用をもたらす生きた微生物'です。ヨーグルトや乳酸菌飲料もこれに該当します。動物を用いた基礎研究から、腸内細菌叢の異常は全身性の炎症を引き起こすことが報告されています²。一方で、全身性炎症は脳梗塞を悪化させる要因のひとつであることが知られています³。プロバイオティクスの投与により腸内細菌叢を正常化して炎症を制御することで、脳梗塞の悪化を抑制し脳梗塞患者の予後を改善できる可能性があります。現在、プロバイオティクスによる脳梗塞への治療効果について研究を進めています。

3. 中枢神経系における再生能力を応用した脳梗塞に対する治療戦略

中枢神経系の再生に関する研究の進歩により、脳梗塞により障害された脳組織では内在性神経幹細胞が分化・誘導され組織を修復することが明らかにされています。特に脳梗塞後遺症を改善される現実的な治療として、軸索や髄鞘の再生を通じて神経症状を改善させることを目標としています。オリゴデンドロサイトの内在性前駆細胞(OPC)の分化、生存能を促進させたラットでは虚血後の脱髄性病変を改善させることを明らかにし、ヒトの虚血性脳病変でも OPC による修復・再生能が充進していることを明らかにしてきました⁴。また脳梗塞後における神経軸索の再生に関わるメカニズムを解明してきました^{5,6}。Bed-to-Bench、Bench-to-Bed をモットーに、今後これらの技術を応用し、実際の脳梗塞による症状を改善させることを目的とした治療法を確立していきたいと考えています。

主要論文

1. Teramoto S, Shimura H, Tanaka R, Shimada Y, Miyamoto N, Arai H, Urabe T, Hattori N. Human-derived physiological heat shock protein 27 complex protects brain after focal cerebral ischemia in mice. *PLoS One*. 2013;8(6):e66001.
2. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57:1470-1481
3. McColl BW, Rothwell NJ, Allan SM. Systemic inflammation alters the kinetics of cerebrovascular tight junction disruption after experimental stroke in mice. *J. Neurosci*. 2008;28:9451-9462
4. Miyamoto N, Tanaka R, Shimura H, Watanabe T, Mori H, Onodera M, Mochizuki H, Hattori N, Urabe T. Phosphodiesterase III inhibition promotes differentiation and survival of oligodendrocyte progenitors and enhances regeneration of ischemic white matter lesions in the adult mammalian brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010;30:299-310.
5. Zhang Y, Ueno Y, Liu XS, Buller B, Wang X, Chopp M, Zhang ZG. The MicroRNA-17-92 cluster enhances axonal outgrowth in embryonic cortical neurons. *J Neurosci* 2013;33:6885-6894.

6. Ueno Y, Chopp M, Zhang L, Buller B, Liu Z, Lehman NL, Liu XS, Zhang Y, Roberts C, Zhang ZG. Axonal outgrowth and dendritic plasticity in the cortical peri-infarct area after experimental stroke. *Stroke*. 2012;43:2221-2228.