

2022 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	上野 祐司
研究機関名	山梨大学
所属部署名	大学院総合研究部医学域内科学講座神経内科教室
役職名	教授
研究課題名	テイラーメイドエクソソームによる脳梗塞新規治療の開発
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

脳梗塞慢性期では機能回復を目的としてリハビリテーションが行われているがその効果は限定的である。本研究課題は脳梗塞後の組織修復過程におけるグリア・神経細胞ネットワークの病態解明、またその細胞間連絡を担う細胞外膜小胞のプロファイルを解析し、それを応用した細胞外膜小胞治療の社会実装化を目的としている。脳梗塞周辺領域の peri-infarct area において脳梗塞慢性期に形成されるグリア瘢痕は軸索再生を阻害する。私は、in vitro において虚血後にグリア瘢痕を形成する活性化アストロサイトには炎症系シグナルが亢進し、サイトカイン等が軸索再生に反発作用があることを確認した。そして、この活性化アストロサイト内の炎症系シグナルを制御する細胞外膜小胞内 microRNA を同定した。一方で、この microRNA が豊富な細胞外膜小胞は培養神経細胞へ虚血負荷後に投与しても軸索再生は促進されなかった。つまり、グリア瘢痕を構成する活性化アストロサイトの炎症制御、且つ、様々な遺伝子発現を変化させ脳梗塞後軸索再生に寛容な環境を調整するが、軸索再生には直接促進作用がなかった。現在 TGF- β シグナルにも着目し、TGF- β が高発現する細胞外膜小胞の作製方法を確立し、この細胞外膜小胞を虚血負荷後の培養神経細胞に投与する事で軸索再生促進効果を確認した。トランスクリプトーム解析を行い詳細な分子病態機構を同定している。次年度は細胞外膜小胞をラット脳梗塞モデルに投与し、虚血脳へ選択的なデリバリーシステムを同定したい。