

2023 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	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

**研究成果の概要**

脳梗塞慢性期における機能回復を目的とした治療は希求されている。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エクソソームのプロファイルを解析し、それを応用した脳梗塞慢性期における機能回復を促進するエクソソーム治療の社会実装化を目的としている。脳梗塞慢性期に形成されるグリア瘢痕の炎症を制御することで、軸索再生や機能回復を促進させる環境となりうることを解明した。P2Y1 阻害薬を併用することで、ミクログリアは虚血アストロサイトの炎症制御作用を有し、MAPK/NF $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  (IL-1 $\beta$ ) シグナルが関与し、炎症制御された。アストロサイトから放出されるエクソソームは miR-146a-5p を含有し、グリア瘢痕制御作用並びに機能回復を促進させることを脳梗塞モデルラットで解明した。つまり、アストロサイト由来エクソソーム中の miR-146a-5p が抗炎症作用を有し、グリア瘢痕抑制かつ、機能回復を有する成果を得た(Kijima C et al, Mol Neurobiol 2023;61:1002-1021)。一方、TGF- $\beta$ 、VEGF など血小板由来成長因子は組織再生作用があり、PRP(多血小板血漿)治療は、運動器疾患における再生治療として着目されている。血小板エクソソームに着目し、PRP から抽出されるエクソソームを解析した。8 週齢雄性 Wistar ラットと、5 週齢から 4 週間にかけてトレッドミル運動を行った 8 週齢雄性 Wistar ラットを作成し、これらのラット全血から PRP を分離し、PRP エクソソームを抽出した。初代培養神経細胞において、トレッドミル運動ラットの PRP 由来エクソソームは虚血負荷後に軸索再生作用を確認した。また、運動ラットの PRP 由来エクソソームを脳梗塞モデルラットに経静脈投与することで、mNSS で評価した神経徴候と rotarod test で評価した運動機能において vehicle 群に比較して改善を認めた。