

Brain attack から脳を守るための研究

I 試験研究の全体計画

1. 研究の趣旨

これまで、心臓及び脳の虚血性疾患（心筋梗塞、脳梗塞）に対しては、代謝を妨げる非生理的な循環環境の改善こそが治療戦略のすべてと考えられ、循環器病制圧と同様の概念に基づく治療戦略が進められてきた。しかしながら、血管と脳は全く異なる独立した臓器であり、心筋梗塞が栄養血管の病巣に基づく大血管（冠血管と心筋）の障害であるのに対し、脳血管障害は、血管の病巣に基づく脳（脳神経）という特殊臓器の障害である。したがって循環器という血管病変のみを対象とした単一の科学領域を用いた治療戦略のみでは、不十分となっている。

一方、近年脳科学は目覚ましい進歩を遂げつつあり、中枢神経の再生と機能再建という新たな科学領域が生まれ、不可能と思われた神経回路網の再生を示す基礎研究が行われている。また、脳の虚血他、様々なストレスに対する抵抗性（生存維持能力）は変動することが明らかとなり、神経栄養因子の投与や高温負荷あるいは生理的脱分極を用いた神経生存能を高めるための脳制御実験が行われており、脳の生存能の制御機構の解析に関する分子生物学的神経科学領域が発展しつつある。また、先端技術を用いた新たな脳疾患画像診断法における分野では、新たな脳の病態や機能障害の評価に関する技術開発が行われようとしている。さらに血管系の分野では、動脈硬化の成因や血管病巣の分子機構の解明が成されつつある。これらの各領域の先端研究をさらに推進することにより Brain attack から脳を守るための新たな予防・治療戦略を確立させることが本研究の目標である。

2. 研究内容及び目標

1. 脳機能及び脳の病態生理に関する研究

脳の血流障害に起因する脳障害から脳を守るため

(1) 新たな脳機能の画像化

(2) 脳神経細胞の生存能調節機構の解明、中枢神経再生能の解明に関する研究を行う。

(1) 新たな脳機能と脳病態の画像化に関する研究

① 脳の高次機能画像化に関する研究（明治鍼灸大学 MR センター）

今まで評価が困難であった脳の高次機能の変化や脳病態像を新たな画像技術を用いて明らかにするための研究を行う。

ア. MRSI 法を用いた脳代謝マッピング技術の確立。

イ. fMRI 技術を用いた言語や視覚刺激に対する脳高次機

能の応答性あるいは局所賦活状態の解析。

ウ. MR 脳灌流画像法／拡散係数画像法を用いた脳灌流状態の画像評価による脳活動に伴う局所脳循環の変化の解析。

② 脳機能障害における脳の可塑的变化に関する研究（福井医科大学高エネルギー医学研究センター）

脳機能障害後の回復過程における可塑的变化および機能回復と治療との関連を明らかにするための新たな画像技術を開発する。

ア. fMRI と PET との比較を行うことで脳代謝と脳機能との関連を検索する。

イ. 脳血管障害の機能回復過程における可塑的变化を画像技術を用いて評価する。

③ 脳血管障害超急性期診断法と病態画像に関する研究（国立循環器病センター）

急性期診断技術の開発に資するため、Diffusion MRI の臨床応用を行うとともに、animal PET を用いた急性期病態画像の解析を行う。

ア. Diffusion MRI を用いた超急性期脳血管障害検出法の検討。

イ. Animal PET を用いた spreading depression (SD) の脳循環代謝と脳障害に及ぼす効果の検討。

ウ. PET, SPECT を用いた脳血管障害慢性期に向かう脳循環予備能及び知的機能の変化の評価。

(2) 脳神経細胞生存能調節機構の解明に関する研究

① 外因子による脳保護機能の評価と脳神経生存能強化機構に関する研究（国立循環器病センター（下記ア. イ. 担当）、京都大学ウイルス研究所（下記ウ. 担当））

脳血流障害に起因する脳障害に対する新たな神経防御技術開発のため、脳神経細胞、アストロサイト、あるいはそれらを取りまく情報伝達系に内在すると考えられている神経細胞生存能調節機構解明に関する研究を行う。

ア. 脳梗塞耐性機能発現動物モデルの確立。

イ. 神経栄養因子活性及び神経・血管作動性ペプチドの脳神経障害（脳梗塞）抑制能の評価。

ウ. ADF (adult T-cell leukemia-derived factor, TRX) 等生体内防御因子の脳神経細胞保護効果の評価。

② 低脳温の果たす神経保護効果の至適条件解明と臨床応用技術開発に関する研究（国立循環器病センター）

低脳温を脳保護知療として確立し新たな医療技術を開発するため、低脳温の神経ならびに脳血管保護効果の発現機構を解明するとともに薬剤を用いた新たな治療方法の評価を行う。

ア. MRS を用いた虚血巣温度測定技術の評価と虚血後高

脳温の検討。

イ. 低脳温の脳保護機構の解明及び低脳温療法の有効性と安全性の評価。

③ 脳血管障害重傷例に対する低脳温療法による脳保護機構の解明とその有効性に関する研究（秋田県立脳血管研究センター）

低脳温の脳保護効果のメカニズムを PET による脳循環代謝の測定から解明するとともに低脳温治療法の問題点を明らかにし臨床的な治療法として確立する。

ア. PET による脳循環代謝の測定により低脳温療法の脳保護機構を解明する。

イ. 重症脳血管障害例に対する低脳温療法の有効性の評価

④ 虚血性神経細胞死におけるアポトーシス依存性機構解明に関する研究（国立循環器病センター）

ア. 神経細胞アポトーシス解析による神経細胞死の分子機構の解明

(3) 中枢神経再生能解明に関する研究

① 機能的神経伝導路の再構築機構解明に関する研究（京都大学医学部）

損傷を受けた神経伝導路の再構築機構を明らかとするための研究を行う。

ア. 神経突起マーカーを用いた神経再生至適グリア環境の解析。

イ. 神経線維の離断後の新たな架橋及び神経シナプス形成の解析。

ウ. 神経移植を用いた神経線維再生誘導実験及び機能的回復の証明。

② 神経幹細胞を用いた中枢神経機能再生に関する研究（京都大学医学部）

ラット海馬由来神経系幹細胞の *in vitro* 及び *in vivo* における解析を行う。

ア. 神経系幹細胞の自己複製と分化に関する分子機構の解析。

イ. 神経系幹細胞を虚血脳へ移植した差異の移動・分化の解析。

2. 脳神経障害の原因となる血管障害発生機構の解明に関する研究

脳の血管障害に起因する脳神経障害から脳を守るため、脳神経障害の原因となる脳血管障害発生機構の解明に関する研究を行う。

(1) 脳神経と脳血管との相互作用に関する研究

① 血管壁増殖（修復）機構に関する研究（国立循環器病センター）

脳神経の防御機構を解明し新たな脳及び脳血管保護治療技術の開発に資するため、脳血管の障害及び修復における血管作動性ペプチドの役割と血管壁における情報伝達機構を解明する。

ア. アストロサイト、血管内皮、平滑筋細胞を用いた血管

作動性ペプチドの作用機序の解明。

イ. アストロサイト、血管内皮、平滑筋細胞を用いた血管作動性ペプチドの産生調節機序の解明。

② モノサイト系細胞の病態成立に果たす役割に関する研究（国立循環器病センター）

脳神経の防御機構を解明し、新たな脳および脳血管保護治療技術の開発に資するため、脳血管の障害成立におけるモノサイト系細胞の関与を解明する。

ア. マクロファージを活性化し、血管収縮能の獲得に関する作用機序の解明を行う。

イ. モノサイト系細胞の分化と機能に対する酸化 LDL 等生体内物質の作用機序を解明。

③ 閉塞性・拡張性脳血管障害の病態解明と新たな治療技術開発に関する研究（国立循環器病センター）

閉塞性脳血管障害の治療を目的とした脳あるいは血管障害治療技術の発展に資するため、病態生理の解析と閉塞性脳血管障害成立に果たす血管、脳保護（障害）因子の役割を解明する。

ア. 閉塞性血管病変の病態解明と新たな治療法基礎技術の開発

(2) 血管壁障害機構の解明に関する研究

① 血管病変成立に果たす血管壁障害機構要因に関する研究（国立循環器病センター）

脳血管病変の進行阻止と予防に資するために、脳血管病変成立過程の局所的ストレス及び血管内皮障害機構の解明に関する研究を行う。

ア. 脳血管障害の成因において局所的ストレスの果たす役割の評価を行う。

イ. 動脈硬化発生における血管内皮障害と再生機構の評価を行う。

3. 年次計画

本プロジェクトでは、Brain attack から脳を守るための新しい治療、予防戦略を確立することを目標とする。

第 I 期（前期 3 年間）では脳機能と脳病態の画像化に関する研究として、脳機能画像技術の高度化、脳の可塑性変化の画像化による評価、脳血管障害超急性期診断法の高度化を進める。脳神経細胞生存能調節機構の解明に関する研究としては、神経栄養因子活性の脳保護機能の評価及び脳神経生存能強化機構に関する検討、低脳温治療技術の高度化を進める。中枢神経再生能の解明に関する研究としては、中枢神経伝導路再構築の証明を行う。脳神経と脳血管との相互作用に関する研究としては、血管作動性ペプチドの脳血管修復機能の評価、単球系細胞あるいは酸化 LDL の脳血管障害機構の解明、血管保護因子発現増強あるいは生体工学的技術を用いた治療技術の評価を行う。血管壁障害機構の解明に関する研究としては、脳血管壁障害成立に果たす局所性ストレスの機序の解明を行う。

第Ⅱ期（後期2年間）では脳機能と脳病態の画像化に関する研究として、①臨床応用可能な高次脳機能の画像評価技術の開発を目指し、②画像技術を用いた脳の機能回復と可塑的变化との関連性の証明、③新たな脳機能障害の評価法の確立を行う。脳神経細胞生存能調節機構の解明に関する研究としては、①脳神経生存能強化に関わる制御因子の解明、②薬物による新たな脳保護療法の開発、③低脳温療法の脳保護機構の解明、④虚血性神経細胞死におけるアポトーシス依存性機構の解明を行う。中枢神経再生能の解明

に関する研究としては、①機能的回復を伴う中枢神経伝導路再構築の証明を行う、②神経系幹細胞の自己複製と分化に関する遺伝子の単離及び神経系幹細胞移植による中枢神経機能改善の証明を行う。脳神経と脳血管との相互作用に関する研究では、①生体内での血管作動性ペプチドの脳血管修復機能の評価、②新たな脳血管障害因子の解明、③閉塞性血管障害に対する新たな治療法基礎技術の開発を行う。血管壁障害機構の解明に関する研究としては、①局所性ストレスによる脳血管障害の修復機構の制御を行う。

研究項目	9年度	10年度	11年度	12年度	13年度
1. 脳機能および脳の病態生理に関する研究					
(1) 新たな脳機能と脳病態の画像化に関する研究					
① 脳の高次機能画像化の技術開発					
ア. MRSI法を用いた脳代謝マッピング技術の確立	← 脳代謝マッピング技術の確立 →				
イ. fMRI技術を用いた脳高次機能の解析	← 脳高次機能の新たな画像化技術の開発 →				
ウ. MR脳灌流画像法を用いた脳灌流状態の画像評価	← 脳灌流や拡散強調画像の高度化 →				
② 脳機能障害における脳の可塑的变化に関する研究					
ア. fMRIとPETとの比較による脳代謝機能の検討	← fMRIとPETの比較による脳機能の評価 →				
イ. 脳血管障害の機能回復過程における可塑的变化の画像的評価	← 脳機能回復と脳可塑的变化との関連性の検討 →				
③ 脳血管障害超急性期診断法と病態画像に関する研究					
ア. Diffusion MRIを用いた超急性期脳血管障害検出	← 超急性期脳血管障害検出法の開発 →				
イ. Animal PETを用いたspreading depression (SD)の検討	← Animal PETによる脳循環代謝と脳損傷との関連性の評価 →				
ウ. PET, SPECTを用いた脳血管障害慢性期の評価	← PETとSPECTの比較による脳診断技術の高度化 →				
(2) 脳神経細胞生存能調節機構の解明に関する研究					
① 外因子による脳保護機能の評価と脳神経生存能強化機構に関する研究					
ア. 脳梗塞耐性機能発現動物モデルの確立	← 脳梗塞耐性機能発現モデルの確立 →				
イ. 神経栄養因子活性及び神経・血管ペプチドの脳神経障害（脳梗塞）抑制能の評価	← 神経栄養因子活性及び神経・血管作動性ペプチドの脳神経障害抑制能の評価 →				
ウ. ADF等生体内防御因子の脳神経細胞保護効果発現に関する研究	← ADF等生体内防御因子の神経細胞保護効果の評価 →				
② 低脳温の果たす神経保護効果の至適条件解明と臨床技術開発に関する研究					
ア. MRSを用いた虚血巣温度測定技術の検討	← MRSによる低脳温療法技術の高度化 →				
イ. 脳梗塞に対する低脳温の有効性と安全性の評価	← 低脳温による脳保護機構及び至適条件の解明 →				
③ 脳血管障害重症例に対する脳保護機構の解明とその有効性に関する研究					
ア. PETによる脳循環代謝の測定により低脳温療法の脳保護機構を解明	← PETによる低脳温療法の脳保護機構の解明 →				
イ. 重症脳血管障害例に対する低脳温療法の有効性の評価	← 重症脳血管障害例に対する低脳温療法の有用性の評価 →				
④ 虚血性神経細胞死に於けるアポトーシス依存性機構解明に関する研究					

研究項目	9年度	10年度	11年度	12年度	13年度
ア. 神経細胞アポトーシス解析による神経細胞死の分子機構の解明		虚血性神経細胞死のアポトーシス依存性機構の解明			
(3) 中枢神経再生能解明に関する研究		神経再生における至適グリア環境の解析			
① 機能的神経伝導路の再構築機構解明に関する研究		神経線維離断後の神経修復機構の解明			
ア. 神経突起マーカーを用いた神経再生至適グリア環境の解析		神経移植による神経再生・機能回復の証明			
イ. 神経線維の離断後の新たな架橋および神経シナプス形成の解析		自己複製, 分化関連因子の単離			
ウ. 神経移植を用いた神経線維再生誘導実験及び機能的回復の証明		神経系幹細胞移植による機能改善の評価			
② 神経系幹細胞を用いた中枢神経機能再生に関する研究					
ア. 神経系幹細胞の自己複製と分化に関する分子機構の解析					
イ. 神経系幹細胞を虚血脳へ移植した際の移動・分化の解析					
2. 脳神経障害の原因となる血管障害発生機構の解明に関する研究					
(1) 脳神経と脳血管との相互作用に関する研究		血管壁修復機構における血管作動性ペプチドの果たす役割の解明			
① 血管壁増殖(修復)機構に関する研究		血管壁からの血管作動性ペプチドの分泌機構の解明			
ア. アストロサイト, 血管内皮, 平滑筋細胞を用いた血管作動性ペプチドの作用機序の解明		血管壁障害因子としての単球系細胞活性化機構の解明			
イ. アストロサイト, 血管内皮, 平滑筋細胞を用いた血管作動性ペプチドの産生調節機序の解明		血管壁障害因子としての単球系細胞分化機構の解明			
② モノサイト系細胞の病態成立に果たす役割に関する研究		閉塞性血管病変の病態解明と新たな治療法基礎技術の開発			
ア. マクロファージの活性化機構の検索					
イ. モノサイト系細胞の分化と機能に対する酸化赤血球膜の検討					
③ 閉塞性脳血管障害の病態解明および治療法開発に関する研究					
ア. 狭窄性血管病変の病態解明と外因子導入を用いた治療法基礎技術の開発					
(2) 血管壁障害機構の解明に関する研究		局所性ストレスの脳血管障害成立に果たす役割の評価			
① 血管病変成立に果たす血管壁障害機構要因に関する研究		血管内皮障害及び再生修復機構の評価			
ア. 脳血管障害の成因において局所的ストレスの果たす役割の評価					
イ. 動脈硬化発生における血管内皮障害と再生機構の評価					
3. 研究管理					
所要経費(合計)	165百万円	167百万円	181百万円		

4. 平成11年度における達成目標

1. 脳機能および脳の病態整理に関する研究

(1) 新たな脳機能と脳病態の画像化に関する研究

① 脳の高次機能画像化に関する研究

・MRSI法を用いた脳代謝マッピング技術における全脳の代謝マッピング法の開発。fMRIによる脳の言語野の局在の検討、造影剤を用いた脳灌流画像法による急性期脳血管障害患者の脳循環検査法としての評価。

② 脳機能障害における脳の可塑的变化に関する研究

・脳血管障害による脳機能障害の回復過程を機能画像による脳賦活検査を用いて検討し、画像検査時点の機能評価と機能画像の相関を検討する。また、選択された症例に関して、回復過程と画像所見が経時的に相関する領域を同定する。

③ 脳血管障害超急性期診断法と病態画像に関する研究

・AnimalPETを用いた脳虚血下のSD発生の脳循環代謝、stress応答に及ぼす影響を明らかにし、先進の脳神経超音波診断とdiffusion-, perfusion-MRI, PET, SPECTとリンクした脳卒中超急性期診断及び治療効果モニターシステムを確立する。

(2) 脳神経細胞生存能調節機構の解明に関する研究

① 外因子による脳保護機能の評価と脳神経生存能強化機構に関する研究

・リコンビナント脳由来神経栄養因子のラット生体内投与による脳梗塞耐性能の時間経過の解析、虚血後低脳温の脳神経生存能に与える効果の評価。虚血性ストレス後のTRXの神経幹細胞活性化に果たす役割の解析。

② 低脳温の果たす神経保護効果の至適条件解明と臨床応用技術開発に関する研究

・低温及び高温のグリア細胞生存能に与える影響の検討、ラット視床下部限局性虚血モデルの作成の再現性に関する検討、脳血管障害患者の体温変化の解析、MRSを用いた脳梗塞患者における脳局所温度の解析、脳梗塞患者における低脳温療法の臨床応用に関する検討。

③ 脳血管障害重症例に対する低脳温療法による脳保護機構の解明とその有効性に関する臨床的研究

・低脳温療法中の脳循環代謝測定法の確立、脳塞栓重症例に対する低脳温療法の効果の解析。

④ 虚血性神経細胞死に於けるアポトーシス依存性機構解明に関する研究

・虚血負荷によるMAPキナーゼ等の神経細胞内シグナル伝達分子の活性化の解析と細胞内カルシウム濃度の上昇とシグナル伝達分子活性化との関連を検討する。

(3) 中枢神経再生能解明に関する研究

① 機能的神経伝導路の再構築機構解明に関する研究

・脳幹における中枢聴覚路の再生の証明、再生線維の経路と終止部位の同定、運動神経路である錐体路、赤核脊髄路、前庭脊髄路と感覚神経路である後索路の再生の証明、脊髄神経髄節置換標本における運動機能回復の程度の定量的評価。

② 神経系幹細胞を用いた中枢神経機能再生に関する研究

・幹細胞を用いたcDNAライブラリーの作成、シグナルシーケンスストラップ法によるスクリーニング、得られた分子のノザンプロット解析、*in situ*ハイブリダイゼーション、ならびに虚血モデルラットの作成。

2. 脳神経障害の原因となる血管障害発生機構の解明に関する研究

(1) 脳神経と脳血管との相互作用に関する研究

① 血管壁増殖（修復）機構に関する研究

・血管内皮培養細胞からの血管作動性ペプチドの遺伝子発現及び分泌調整機序の解析、血管系細胞のアポトーシスに対する血管作動性ペプチドの効果の検討。

② モノサイト系細胞の病態成立に果たす役割に関する研究

・脳血管攣縮モデルの確立とモノサイト系細胞の病態成立に果たす役割の解析。

③ 閉塞性脳血管障害の治療法基礎技術の開発に関する研究

・血管壁あるいは血管周囲に対する遺伝子導入技術、あるいは薬剤投与による実験的肥厚抑制効果の検討及びステント技術を用いた頭頸部血管内治療法評価のためのモデル作成の検討を行う。

(2) 血管壁障害機構の解明に関する研究

① 血管病変成立に果たす血管壁障害機構要因に関する研究

・脳動脈瘤誘発モデルを用いて、動脈瘤形成過程におけるcaspase cascade関連因子及びNOの関与の解析。生体内における酸化脂質による内皮アポトーシスの頻度、誘導機構及び血管機能に対する影響の検討。

II 平成 11 年度における実施体制

研究項目	担当機関	研究担当者
1. 脳機能および脳の病態生理に関する研究		
(1) 新たな脳機能と脳病態の画像化に関する研究		
① 脳の高次機能画像化の技術開発	明治鍼灸大学 MR センター	田中 忠 蔵
② 脳機能障害における脳の可塑的变化に関する研究	福井医科大学高エネルギー医学研究センター	米倉 義 晴
③ 脳血管障害超急性期診断法と病態画像に関する研究	厚生省国立循環器病センター	峰松 一 夫
(2) 脳神経細胞生存能調節機構の解明に関する研究		
① 外因子による脳保護機能の評価と脳神経生存能強化機構に関する研究	厚生省国立循環器病センター 京都大学ウイルス研究所	柳本 広 二 淀井 淳 司
② 低脳温の果たす神経保護効果の至適条件解明と臨床応用技術開発に関する研究	厚生省国立循環器病センター	成富 博 章
③ 脳血管障害重症例に対する低脳温療法による脳保護機構の解明とその有効性に関する研究	秋田県立脳血管障害研究センター	安井 信 之
④ 虚血性神経細胞死に於けるアポトーシス依存機構解明に関する研究	厚生省国立循環器病センター	名村 尚 武
(3) 中枢神経再生能解明に関する研究		
① 機能的神経伝導路の再構築機構解明に関する研究	京都大学医学研究科医学部	川口 三 郎
② 神経系幹細胞を用いた中枢神経機能再生に関する研究	京都大学医学研究科医学部	高橋 淳
2. 脳神経障害の原因となる血管障害発生機構の解明に関する研究		
(1) 脳神経と脳血管との相互作用に関する研究		
① 血管壁増殖（修復）機構に関する研究	厚生省国立循環器病センター	寒川 賢 治
② モノサイト系細胞の病態成立に果たす役割に関する研究	厚生省国立循環器病センター	眞崎 知 生
③ 閉塞性脳血管障害治療技術開発に関する研究	厚生省国立循環器病センター	永田 泉
(2) 血管壁障害機構の解明に関する研究		
① 血管病変成立に果たす血管壁障害機構要因に関する研究	京都大学医学研究科医学部	橋本 信 夫
3. 研究管理	厚生省国立循環器病センター	菊池 晴 彦

Ⅲ リエゾン会議

委 員	所 属
○菊 池 晴 彦	厚生省 国立循環器病センター総長
川 口 三 郎	京都大学 医学部認知行動脳科学講座教授
寒 川 賢 治	厚生省 国立循環器病センター研究所生化学部門部長
高 橋 淳	京都大学 医学部脳神経外科助手
田 中 忠 蔵	明治鍼灸大学 MR センター長
永 田 泉	厚生省 国立循環器病センター脳血管外科部門部長
名 村 尚 武	厚生省 国立循環器病センター研究所放射線医学部室長
成 冨 博 章	厚生省 国立循環器病センター内科脳血管部門部長
橋 本 信 夫	京都大学 医学部脳神経外科教授
眞 崎 知 生	厚生省 国立循環器病センター研究所長
峰 松 一 夫	厚生省 国立循環器病センター内科脳血管部門部長
安 井 信 之	秋田県立脳血管研究センター 脳神経外科研究部部長
柳 本 広 二	厚生省 国立循環器病センター研究所病因部室長
淀 井 淳 司	京都大学 ウイルス研究所生体応答学研究部教授
米 倉 義 晴	福井医科大学 高エネルギー医学研究センター教授

(注：○は研究管理統括者)