

2021年3月2日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科
東北大学病院

超音波治療による血管-神経新生作用を発見
- 脳梗塞後の神経機能回復のための新しい治療法へ期待 -

【研究のポイント】

- 脳梗塞後に一部の領域で神経新生が生じることが報告されているが、神経新生の誘導を可能にする有効な治療法は未だ存在していない。
- 低出力パルス波超音波 (LIPUS)^{注1} 治療が虚血領域に血管新生を惹起し、慢性炎症を抑制することを明らかにしてきたが、今回、脳梗塞マウスモデルにおいて、LIPUS 治療が血管-神経新生を惹起して、梗塞サイズを縮小し神経学的後遺症を軽減することを明らかにした。
- 本研究結果により、脳梗塞などの神経疾患に対して LIPUS 治療が有効である可能性が示された。

【研究概要】

脳に梗塞が起きると一部の脳領域で神経が新生し、損なわれた機能を補完しようとすることが報告されていますが、この神経新生を効果的に誘導する治療法は未だ確立されていません。東北大学大学院 医学系研究科 循環器内科学分野の下川 宏明(しもかわ ひろあき)客員教授、安田 聡(やすだ さとし)教授、進藤 智彦(しんどうともひこ)助教、一條 貞満(いちじょう さだみつ)医師らの研究グループは、マウス脳梗塞モデルにおいて、低出力パルス波超音波 (LIPUS) が血管-神経新生を促進し、脳梗塞に対して治療的効果を発揮することを明らかにしました。下川教授らは、現在、認知症患者に対する LIPUS 治療の効果を検証する医師主導治験を実施しています。本研究により LIPUS のさらなる作用機序が解明され、今後、脳梗塞などの神経疾患に対しても LIPUS 治療が応用できる可能性が期待されます。

本研究成果は、2021年3月2日午前10時(現地時間、日本時間3月2日午後7時) Scientific Reports 誌(電子版)にオンライン掲載されます。

【研究内容】

近年、神経疾患に対する新しい治療戦略として神経新生が注目されています。一度死滅した神経細胞は再生しないと長年考えられてきましたが、成人した後も新しい神経細胞が生まれ続けており、脳梗塞やけいれんなどを発症すると神経新生が活性化し、障害部位の機能を補完しようとすることがわかってきました。

神経新生には血管からの栄養因子が重要であり、血管新生の促進は神経新生の基盤となることが示唆されています。血管新生促進物質の中でも、特に一酸化窒素(NO)は重要な役割を果たしています。これまでに、下川客員教授らの研究グループは、LIPUS が NO 合成酵素の一つである内皮型 NO 合成酵素(eNOS)の発現や血管新生を誘導することを明らかにしました。さらに、LIPUS がマウス認知症モデルにおいて認知機能低下を抑制することを見出し、現在、認知症患者に対する医師主導治療を実施しています。

本研究では、脳梗塞マウスモデル(中大脳動脈閉塞モデル)を用いて、LIPUS 治療が血管-神経新生を促進することを示しました。脳梗塞を作製した手術の翌日から LIPUS 治療を受けたマウスでは、主に運動機能において神経機能の回復が認められました。さらに、LIPUS 治療を受けたマウスにおいて、梗塞領域周辺の障害を受けた虚血組織における血管密度の増加、新生された神経細胞数の増加が認められました。経時的に治療経過を観察した結果、血管新生に続いて神経新生が生じており、血管内皮細胞から産生される細胞遊走因子が神経新生を促進している可能性が示唆されました。また、障害された脳半球の一部の領域(線条体)においては血管新生を促進する作用を持つ血管内皮増殖因子 VEGF や eNOS、新生神経細胞を誘引する作用を持つ間質細胞由来因子(SDF-1)や C-X-C ケモカイン受容体 4(CXCR4)の分子発現の亢進が認められました。さらに、eNOS 遺伝子欠損マウスにおいて同様の検討を行ったところ、LIPUS 治療の効果が消失したことから、LIPUS 治療の効果が eNOS に依存するものであることが確認されました(図 1)。

結論: 今回の一連の実験結果から、LIPUS 治療は、eNOS の活性化を介して血管-神経新生を促進し、脳梗塞後の神経機能回復に寄与する可能性が示唆されました。LIPUS 治療による神経新生の促進作用は、パーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症など、治療法が確立していない他の神経疾患に対しても有効である可能性があり、今後、LIPUS 治療の適応拡大が期待されます。

支援: 本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)革新的医療シーズ実用化研究事業(研究科題名:認知症に対する経頭蓋超音波治療装置の開発、2017年度~2019年度)の支援を受けて行われました。

【用語説明】

注1. 低出力パルス波超音波 (LIPUS: low-intensity pulsed ultrasound) : 人間の可聴域を超える周波数 (20kHz 以上) を持った波は超音波と呼ばれ、媒質を振動して伝導する縦波 (疎密波) から構成される。パルス波は、連続的に音波を発信し続ける連続波とは対照的に、断続的に音波を発信する照射方法であり、生体内の機械的振動によって生じる熱の発生を抑えられるため、連続波よりも高い強度での照射が可能になる。

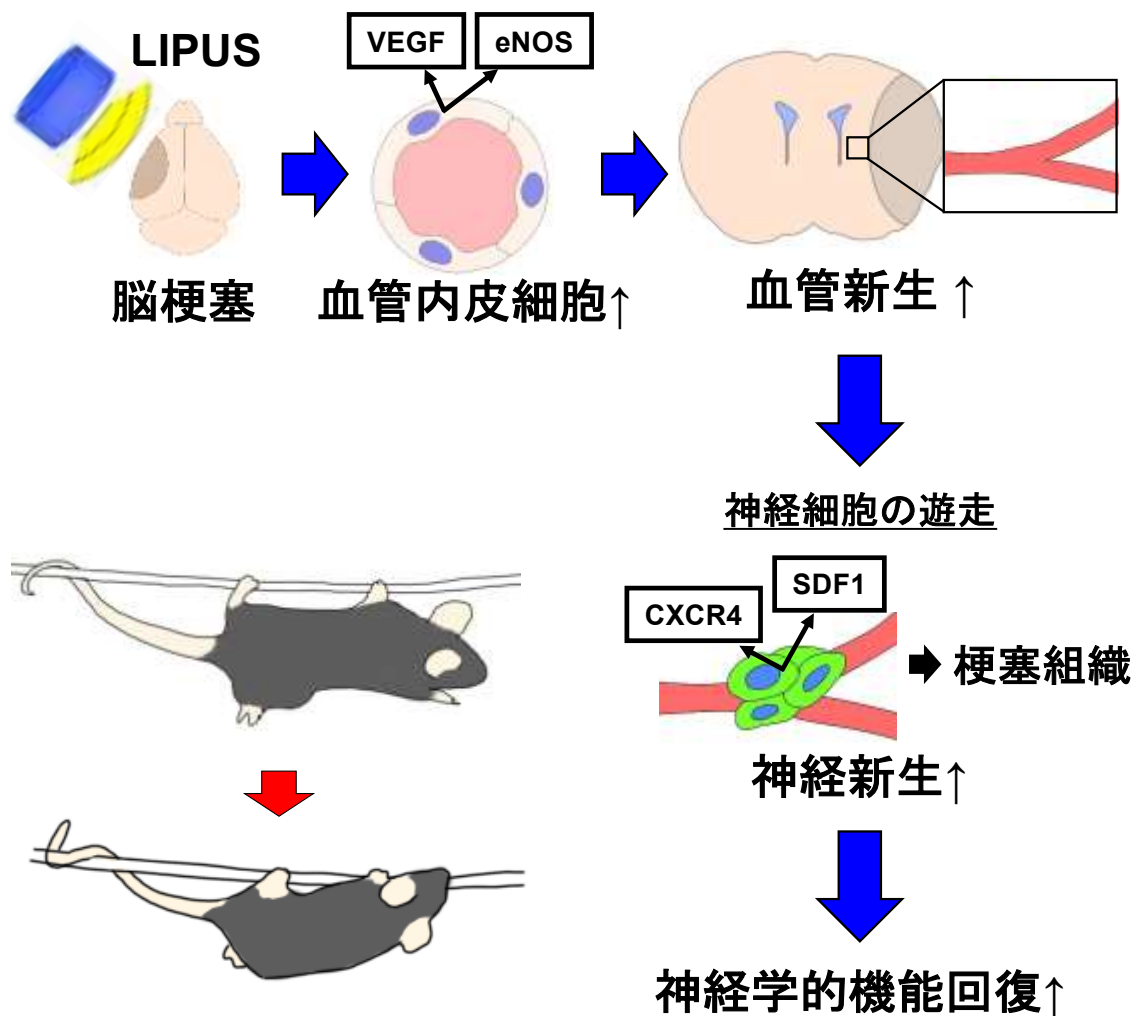


図 1. 脳梗塞に対する LIPUS の作用機序

LIPUS 治療は、血管内皮細胞に作用し eNOS の活性化および VEGF の産生を亢進させ、梗塞領域周囲の血管新生を促進する。それに続き、SDF-1 および CXCR4 が誘導され、新生神経細胞が梗塞部位へ遊走し、神経機能回復を促進することが明らかになった。

【論文題目】

Title: Low-intensity pulsed ultrasound therapy promotes recovery from stroke by enhancing angio-neurogenesis in mice in vivo

Authors: Sadamitsu Ichijo, Tomohiko Shindo, Kumiko Eguchi, Yuto Monma, Takashi Nakata, Yoshihiko Morisue, Hiroshi Kanai, Noriko Osumi, Satoshi Yasuda, Hiroaki Shimokawa

タイトル: 低出力パルス波超音波治療(LIPUS)は血管-神経新生を促進し脳梗塞マウスモデルの機能回復を促進する

著者名: 一條貞満、進藤智彦、江口久美子、門間雄斗、中田貴史、森末良彦、金井浩、大隅典子、安田聡、下川宏明

掲載誌名 : Scientific Reports

DOI: 10.1038/s41598-021-84473-6

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野

客員教授 下川 宏明(しもかわ ひろあき)

(現職:国際医療福祉大学 副大学院長)

電話番号:022-717-7152

Eメール:shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号:022-717-7891

FAX 番号:022-717-8187

Eメール:pr-office@med.tohoku.ac.jp