

Title	くも膜下出血後早期脳損傷治療標的としての大脳皮質毛細血管内皮細胞由来遺伝子の検討
Sub Title	Investigation of cerebral cortical capillary endothelial cell-derived genes as therapeutic targets for early brain injury after subarachnoid hemorrhage.
Author	高橋, 里史(Takahashi, Satoshi)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2023
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>Neurovascular Unit ( NVU ) 崩壊が確認されているくも膜下出血 ( subarachnoid hemorrhage: SAH ) モデルマウス作成後72時間の時点で脳毛細血管内皮細胞における遺伝子の発現解析を行った。</p> <p>SAHモデルマウスとしてはNVUの崩壊を組織学的SAHモデルマウスとしてはNVUの崩壊を組織学的に確認しているマウス自家血注入前方循環モデルを用いた。モデル作成時に頭蓋内圧を測定し、神経症状と併せてモデルマウスを重症群と軽症群に分けた。それぞれをSAH後72時間に安楽死させ、脳を取り出し、初代培養脳毛細血管内皮細胞を得た。重症群および軽症群、コントロール群のマウスから得た脳毛細血管内皮細胞それぞれからRNAを抽出し、マイクロアレイ解析を行いSAHの影響を受けて発現が低下する10個の遺伝子を同定した。</p> <p>一方、自験のSAH患者血液中において、コントロール群である未破裂脳動脈瘤患者血清中と比べて発現が上昇していることが明らかになった27個のマイクロRNAを同定し、ネット上のデータベースであるTarget scan (<a href="http://www.targetscan.org/vert_72/">http://www.targetscan.org/vert_72/</a>)でin silicoの標的遺伝子を検索し、前述の研究結果において血管内皮細胞で発現が低下しているものを標的としているか否かを検討した。解析の結果、患者血清の解析から同定されたマイクロRNA(hsa-miR-619-5p)は内皮細胞の遺伝子発現解析で同定された10個の遺伝子のうちの3つの遺伝子を標的としていた。反対にSAHを生じた内皮細胞において発現が低下していることが明らかになったGpx8とSoat1はSAH患者血清の解析から同定された4つのそれぞれ異なるマイクロRNAから標的とされていた。hsa-miR-619-5pはGpx8とSoat1の両方を標的としていた。</p> <p>以上の検討からGpx8とSoat1はくも膜下出血後早期脳損傷に関与しており、治療標的となり得る可能性が示唆された。</p> <p>Expression analysis of genes in cerebral capillary was performed at 72 hours after creation of a mouse model of subarachnoid hemorrhage (SAH) with documented Neurovascular Unit (NVU) collapse.</p> <p>As a SAH model mouse, the autologous blood anterior circulation injection model which histologically confirmed the collapse of NVU was used. Intracranial pressure was measured at the time of model creation, and the model mice were divided into severe group and mild group in conjunction with neurological symptoms. Each was euthanized 72 h after SAH, and brains were removed to obtain primary cultured brain capillary endothelial cells. RNA was extracted from brain capillary endothelial cells obtained from mice in the severe and mild groups and the control group, respectively, and microarray analysis was performed to identify 10 genes whose expression decreased as affected by SAH.</p> <p>On the other hand, we identified 27 microRNAs whose expression was found to be elevated in the blood of SAH patients compared with the serum of patients with unruptured cerebral aneurysms, a control group, and searched in silico for target genes in Target scan (<a href="http://www.targetscan.org/vert_72/">http://www.targetscan.org/vert_72/</a>), a database on the nets to determine whether they targeted those whose expression was reduced in vascular endothelial cells in the aforementioned study results. Analysis revealed that microRNAs (hsa-miR-619-5p) identified from the analysis of patient-sera targeted three genes out of 10 genes identified in the gene expression analysis of endothelial cells. On the other hand, Gpx8 and Soat1, which were found to have decreased expression in endothelial cells that gave rise to SAH, were targeted by four distinct microRNAs identified from the analysis of SAH sera. Hsa-miR-619-5p targeted both Gpx8 and Soat1.</p> <p>These results suggest that Gpx8 and Soat1 are involved in early cerebral injury after subarachnoid hemorrhage and may be therapeutic targets.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000003-20210239">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000003-20210239</a>

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師(有期・医学部)	補助額	300 (A) 千円
	氏名	高橋 里史	氏名 (英語)	Satoshi Takahashi		
研究課題 (日本語)						
くも膜下出血後早期脳損傷治療標的としての大脳皮質毛細血管内皮細胞由来遺伝子の検討						
研究課題 (英訳)						
Investigation of cerebral cortical capillary endothelial cell-derived genes as therapeutic targets for early brain injury after subarachnoid hemorrhage.						
1. 研究成果実績の概要						
<p>Neurovascular Unit (NVU) 崩壊が確認されているくも膜下出血 (subarachnoid hemorrhage: SAH) モデルマウス作成後 72 時間の時点で脳毛細血管内皮細胞における遺伝子の発現解析を行った。</p> <p>SAH モデルマウスとしては NVU の崩壊を組織学的 SAH モデルマウスとしては NVU の崩壊を組織学的に確認しているマウス自家血注入前方循環モデルを用いた。モデル作成時に頭蓋内圧を測定し、神経症状と併せてモデルマウスを重症群と軽症群に分けた。それぞれを SAH 後 72 時間に安楽死させ、脳を取り出し、初代培養脳毛細血管内皮細胞を得た。重症群および軽症群、コントロール群のマウスから得た脳毛細血管内皮細胞それぞれから RNA を抽出し、マイクロアレイ解析を行い SAH の影響を受けて発現が低下する 10 個の遺伝子を同定した。</p> <p>一方、自験の SAH 患者血液中において、コントロール群である未破裂脳動脈瘤患者血清中と比べて発現が上昇していることが明らかになった 27 個のマイクロ RNA を同定し、ネット上のデータベースである Target scan (<a href="http://www.targetscan.org/vert_72/">http://www.targetscan.org/vert_72/</a>) で in silico の標的遺伝子を検索し、前述の研究結果において血管内皮細胞で発現が低下しているものを標的としているか否かを検討した。解析の結果、患者血清の解析から同定されたマイクロ RNA (hsa-miR-619-5p) は内皮細胞の遺伝子発現解析で同定された 10 個の遺伝子のうちの 3 つの遺伝子を標的としていた。反対に SAH を生じた内皮細胞において発現が低下していることが明らかになった Gpx8 と Soat1 は SAH 患者血清の解析から同定された 4 つのそれぞれ異なるマイクロ RNA から標的とされていた。hsa-miR-619-5p は Gpx8 と Soat1 の両方を標的としていた。</p> <p>以上の検討から Gpx8 と Soat1 はくも膜下出血後早期脳損傷に関与しており、治療標的となり得る可能性が示唆された。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Expression analysis of genes in cerebral capillary was performed at 72 hours after creation of a mouse model of subarachnoid hemorrhage (SAH) with documented Neurovascular Unit (NVU) collapse.</p> <p>As a SAH model mouse, the autologous blood anterior circulation injection model which histologically confirmed the collapse of NVU was used. Intracranial pressure was measured at the time of model creation, and the model mice were divided into severe group and mild group in conjunction with neurological symptoms. Each was euthanized 72 h after SAH, and brains were removed to obtain primary cultured brain capillary endothelial cells. RNA was extracted from brain capillary endothelial cells obtained from mice in the severe and mild groups and the control group, respectively, and microarray analysis was performed to identify 10 genes whose expression decreased as affected by SAH.</p> <p>On the other hand, we identified 27 microRNAs whose expression was found to be elevated in the blood of SAH patients compared with the serum of patients with unruptured cerebral aneurysms, a control group, and searched in silico for target genes in Target scan (<a href="http://www.targetscan.org/vert_72/">http://www.targetscan.org/vert_72/</a>), a database on the nets to determine whether they targeted those whose expression was reduced in vascular endothelial cells in the aforementioned study results. Analysis revealed that microRNAs (hsa-miR-619-5p) identified from the analysis of patient-sera targeted three genes out of 10 genes identified in the gene expression analysis of endothelial cells. On the other hand, Gpx8 and Soat1, which were found to have decreased expression in endothelial cells that gave rise to SAH, were targeted by four distinct microRNAs identified from the analysis of SAH sera. Hsa-miR-619-5p targeted both Gpx8 and Soat1.</p> <p>These results suggest that Gpx8 and Soat1 are involved in early cerebral injury after subarachnoid hemorrhage and may be therapeutic targets.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
高橋里史	くも膜下出血患者における microRNA 発現プロファイルの検討	第 21 回日本分子脳神経外科学会	2021/09/25			