

Title	ケトン体代謝を介したグリア系3細胞の統合的制御による新規脳梗塞治療開発
Sub Title	Novel therapeutic strategy against ischemic stroke based on glial cell interaction by ketone bodies
Author	高橋, 慎一(Takahashi, Shinichi) 安部, 貴人(Abe, Takato) 中原, 仁(Nakahara, Jin)
Publisher	
Publication year	2018
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書(2017.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>ケトン体の1つβヒドロキシ酪酸(BHB)が脳虚血でアストログリア(AG)から放出されることを明らかにした。ケトン体の脳保護作用と多発性硬化症治療薬フマル酸ジメチル(DMF)の関連が注目されている。Nrf2を介した作用が提唱されてきたが, DMFおよびBHBのHCAR2リガンド作用を介する神経保護的ミクログリア(mg)誘導作用が注目されている。培養細胞でDMFはNrf2活性化を惹起し, qRT-PCRによるHO-1遺伝子転写亢進が確認された。脳梗塞モデルマウスに対するDMF経口投与でも有意に梗塞巣体積を縮小, 運動機能も改善した。Nrf2-KOマウスでも効果が維持され, HCAR2の関与が示唆された。</p> <p>Astroglia produce and release ketone bodies, especially beta-hydroxybutyrate (BHB) by ischemic insult. BHB plays a neuroprotective role in various neurological disorders. Dimethyl fumarate (DMF), used as a disease modifying drug for multiple sclerosis patients, has been found to be a ligand of HCAR2. BHB also acts as a ligand for HCAR2. We have hypothesized that astroglia-derived BHB reduces infarct volume and improves neurological function after a transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO). tMCAO was performed in male C57BL/6 mice and Nrf2^{-/-} mice. Infarct volume and neurological function assessed by hanging wire test was significantly improved by DMF treatment both in C57BL/6 mice and in Nrf2^{-/-} mice, suggestive of a Nrf2-independent mechanism. In cultured central nervous system cells, DMF upregulated the expression HO-1 which is most common downstream gene of Keap1 / Nrf2 system. Importantly, however, both BHB and DMF may play neuroprotective roles through HCAR2.</p>
Notes	研究種目: 基盤研究(C)(一般) 研究期間: 2015~2017 課題番号: 15K09324 研究分野: 神経内科学, 脳卒中
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_15K09324seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

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.

平成 30 年 5 月 20 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09324

研究課題名(和文) ケトン体代謝を介したグリア系3細胞の統合的制御による新規脳梗塞治療開発

研究課題名(英文) Novel therapeutic strategy against ischemic stroke based on glial cell interaction by ketone bodies

研究代表者

高橋 慎一 (TAKAHASHI, Shinichi)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授

研究者番号：20236285

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ケトン体の1つ、ヒドロキシ酪酸(BHB)が脳虚血でアストログリア(AG)から放出されることを明らかにした。ケトン体の脳保護作用と多発性硬化症治療薬フマル酸ジメチル(DMF)の関連が注目されている。Nrf2を介した作用が提唱されてきたが、DMFおよびBHBのHCAR2リガンド作用を介する神経保護的ミクログリア(mg)誘導作用が注目されている。培養細胞でDMFはNrf2活性化を惹起し、qRT-PCRによるHO-1遺伝子転写亢進が確認された。脳梗塞モデルマウスに対するDMF経口投与でも有意に梗塞巣体積を縮小、運動機能も改善した。Nrf2-KOマウスでも効果が維持され、HCAR2の関与が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Astroglia produce and release ketone bodies, especially beta-hydroxybutyrate (BHB) by ischemic insult. BHB plays a neuroprotective role in various neurological disorders. Dimethyl fumarate (DMF), used as a disease modifying drug for multiple sclerosis patients, has been found to be a ligand of HCAR2. BHB also acts as a ligand for HCAR2. We have hypothesized that astroglia-derived BHB reduces infarct volume and improves neurological function after a transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO). tMCAO was performed in male C57BL/6 mice and Nrf2^{-/-} mice. Infarct volume and neurological function assessed by hanging wire test was significantly improved by DMF treatment both in C57BL/6 mice and in Nrf2^{-/-} mice, suggestive of a Nrf2-independent mechanism. In cultured central nervous system cells, DMF upregulated the expression HO-1 which is most common downstream gene of Keap1 / Nrf2 system. Importantly, however, both BHB and DMF may play neuroprotective roles through HCAR2.

研究分野：神経内科学、脳卒中

キーワード：ケトン体 ヒドロキシ酪酸 アストログリア ミクログリア 脳虚血モデル

1. 研究開始当初の背景

脳機能を担う中心細胞がニューロンであることに異論はない。ニューロンは活動電位発生による情報処理に特化した細胞であり、これに伴うエネルギー需要すなわち ATP 消費の高さを特徴とする。エネルギー産生をミトコンドリアにおける酸素とグルコースに依存するため、副産物として産生される活性酸素 (ROS) は細胞障害の原因として重要である。虚血性脳卒中すなわち脳梗塞の本態は、ATP 産生というエネルギー代謝破綻による非可逆的なニューロン損傷であり、早期介入による血流再開が治療の中心となる。すなわち rt-PA による薬理的、もしくは血栓除去デバイスによる機械的な再灌流療法である。再灌流療法に伴う最大の問題は、再供給される酸素とグルコースが障害を受けたニューロンのミトコンドリアにおいて、ROS の爆発的産生を惹起し、残存ニューロンのさらなる細胞死を惹起することである。同時に ROS もしくは損傷ニューロンから放出される damage-associated molecular patterns (DAMPs) は、ニューロン周囲のグリア系細胞 (アストログリア、オリゴデンドログリア、ミクログリア)、血管構造に組織障害シグナルとして作用し連鎖的な機能、構造障害を起こす。ニューロンの救済に必要な再灌流自体の惹起する細胞障害は脳梗塞治療のジレンマであり、時に血管構造の破綻から大出血 (出血性梗塞) を生じ致命的な結果を起こす。ROS 発生の軽減は再灌流療法に付随する重要な治療ターゲットであり、本邦で rt-PA と併用されるエダラポンはラジカルスカベンジャーとして作用することで、脳保護作用を有することは多くの臨床データから明らかであるが、国際的なエビデンスとしては十分ではない。さらにこの 10 年間に新規脳梗塞治療薬の実用化例はゼロであることが大きな問題であり、その反省に立ちニューロンのみならず、血管とグリア系細胞を統合的に捉え、脳梗塞の病態の理解を進めるための neurovascular unit (NVU) という conceptual framework が提唱されていることは周知のとおりである。NVU の中でも、特に血管構造とその周囲のアストログリアの足突起から構成される glio-vascular unit の理解は最も研究が進んでおり、我々のグループもこの領域の研究に大きく貢献してきた。脳は元来、ATP 消費の高いニューロンにおいてその効率的産生を保持しつつ、ROS 発生に伴う細胞障害を軽減するための内因性保護システムを有しており、その代表がアストログリアを中心としたグルコース代謝コンパートメントであると考えられる。研究代表者はこれまで一貫してアストログリアとニューロンのグルコース代謝モデルの研究を続けてきたが、アストログリアがグルコース代謝の中心として解糖系で乳酸を産生し、これをニューロンに供与する astrocyte-neuron lactate shuttle (ANLS) モデル (Pellerin &

Magistretti:PNAS,1994) とほぼ同時期からこのモデルにかかわり (Takahashi, et al:PNAS,1995) 研究を継続し脳卒中のみならず神経免疫疾患、神経変性疾患理解のキーとなることを明らかにしている。その過程で、アストログリアの代謝コンパートメントにはグルコースに加え、さらに脂肪酸、アミノ酸にも拡大、適応されることを明らかにしてきた。脳梗塞急性期における再灌流療法のジレンマ (上述) の回避となる 1 つのターゲットとしての脂肪酸・ケトン体の内因性代謝をグリア系 3 細胞の相互作用から検討し、ニューロンの保護に応用するという研究テーマに至った。

2. 研究の目的

成体脳の機能はグルコースを基質とした酸化代謝に依存するが、グルコースはアストログリアで代謝され解糖系最終産物の乳酸をニューロンに供与し、ミトコンドリアの TCA 回路の基質とすることで効率的 ATP 産生を行う。この時の副産物である ROS の除去にはグルタチオンによる抗酸化システムが重要な作用を持つ。グルタチオン自体の合成はアストログリアに局在し、還元型への変換には解糖系分岐路の pentose-phosphate pathway (PPP) が重要な作用をする。PPP 活性制御に関与する Keap1/Nrf2 は重要な抗酸化システムのマスターレギュレーターであるが、近年エネルギー代謝を脂肪酸にシフトする可能性が示された。一方、脂肪酸は主に肝臓で代謝されケトン体を産生する。ケトン体の 1 つ β -hydroxybutyrate (BHB) は、飢餓時やインスリン抵抗性のある特殊な環境下ではグルコースに代わり脳のエネルギー基質となることが知られている。我々はケトン体が脳内で産生され、その中心となる細胞が虚血シグナルで活性化するアストログリアであることを明らかにした。さらに虚血化では低酸素による乳酸産生が増大するにも関わらず、再酸素化に伴う ROS で障害されるニューロンのミトコンドリア、特に乳酸代謝に必須の pyruvate dehydrogenase complex (PDHC) 活性低下に伴って乳酸利用障害が生じるにも拘わらず、アストログリア由来のケトン体利用は保持され、ニューロンのエネルギー代謝障害を救済する可能性を示した。従来ケトン体を対外から投与することで、虚血性神経細胞障害を軽減し、脳梗塞巣を縮小することは報告されているが、外因性ケトン体ではなく、内因性ケトン体の保護作用の可能性を *in vitro* で示したことが重要である。しかし、この内因性ケトン体が *in vivo* で脳梗塞治療効果があるかどうかは、その方法論の欠如から不明であった。我々の研究室では近年、研究分担者の中原がアストログリア特異的ケトン体合成欠損マウスの作成に成功し、これを用いることで初めて明らかにできる可能性が開かれた。さらに近年、BHB がニコチン酸 (ナイアシン) 受容体の 1 つ

hydroxy-carboxylic acid (HCA) 受容体 2 (HCA2) の内因性リガンドであることが判明し、HCA2 を発現する好中球、マクロファージ、単球などへの作用を介する炎症抑制効果が報告された (Rahman, et al: Nat Commun, 2014)。しかし、HCA2 を発現すると考えられるミクログリアへの作用は全く検討されていない。さらに虚血時に障害を受ける神経軸索周囲のオリゴデンドログリアによる髄鞘機能・形態維持には細胞膜構成成分としてのコレステロール代謝が重要であるが、その合成にはケトン体が重要であると推測されている。このことは、髄鞘形成期に脳のエネルギー代謝は、成体脳がグルコース代謝に依存することと対照的に母乳由来のケトン体に依存している事実からも明らかと思われる。先に述べた虚血下のアストログリアで活性化する脂肪酸・ケトン体代謝が、ミクログリア、オリゴデンドログリアのグリア系細胞に与える影響を *in vitro* および *in vivo* 脳梗塞モデルを用いることで明らかにし、ニューロンの障害への保護効果の有無を確認する。

3. 研究の方法

(1) 培養細胞の調整と維持:

SD ラット・C57 マウスの初代もしくは 2 代目の培養細胞を用いて行う。RI アッセイの主体となる培養アストログリア (AG) は、2 代培養法にて調整する。RI アッセイ系ではトレーサーの取り込みを 24 穴プレートレベルの細胞集団の総体として測定するため、アッセイに供する細胞集団の均一性が要求されるが、AG では 1 回の継代 (2 代目培養) によってこれが達成される。ミクログリア (mg) については、上記の AG の培養中に生育する細胞 (浮遊もしくは軽度の接着性) をフラスコの振盪後、回収することで得られる。また AG 培養系に 10% 程度混在する mg は、Ara-C と L-leucine methyl ester (LME) を用いた化学的除去法により、ほぼ 100% 純粋な AG 細胞系となる。初代培養ニューロンについては、妊娠確定動物を購入後、実験動物センターでの飼育を行うことなく直接実験に供する。これらの細胞群の単独、共培養を行うことで細胞間の相互作用が明らかとなる。

(2) *In vitro* RI アッセイ:

培養 AG もしくはニューロンを、培養メディアム内のグルコース濃度を正常値下限である 2 mM を基準とし、5、10、20 mM とした上で 2 - 4 週間の培養後にアッセイを行う。総グルコース利用の指標である [¹⁴C]deoxyglucose リン酸化率を基準とする。培養メディアムを、トレーサー量の [¹⁴C]deoxyglucose を含む 2 mM glucose アッセイ溶液 (その他のイオン組成は培養メディアムと同等) に置換し、37 °C、5%CO₂ に設定したインキュベータ内でリン酸化反応を測定する。細胞内の未反応 [¹⁴C]deoxyglucose を細胞外に排出後、細胞を融解し、¹⁴C 量を測定し

[¹⁴C]deoxyglucose リン酸化率が定量できる。グルコースの酸化的代謝活性の測定には [¹⁴C]lactate もしくは [¹⁴C]glucose をトレーサーとして使用する。産生物質は完全酸化の結果産生される気体 ¹⁴CO₂ をトラップするために細胞は予めキャップ付の密閉型フラスコ内で培養する。産生される ¹⁴CO₂ をフラスコ内に吊り下げたウェル内の綿球にしみ込ませた hyamine hydroxide 10-X 溶液に吸着後、¹⁴C を LSC でカウントする。PPP 活性の測定は Hotherhall らの原法 (Arch Biochem Biophys 198:478-92, 1979) に従って、定量的評価を行う。ケトン体の産生は [1-¹⁴C]palmitic acid からの可溶性分画の抽出法などにて行う。これらの実験は全て RI 共同利用実験施設内で実施し、¹⁴C 量カウントは施設内に現有する液体シンチレーションカウンター (LSC) で行う。

(3) *In vitro* 蛍光イメージングによる ROS 測定:

ROS として細胞内の H₂O₂、[•]O₂-測定を行う。前者に対する蛍光色素として CM-H₂DCFDA (chloromethyl derivative of dichlorodihydrofluorescein diacetate) を、後者に対して hydroethidine (HETH) を選択する。また、NO の産生は 4,5-diaminofluorescein diacetate (DAFDA) で測定する。培養アストログリアもしくはニューロンを 35 mm ディッシュ、もしくは 24 穴プレート上で培養する。蛍光強度の測定にはバルク解析として蛍光マルチプレートリーダー (Tecan, Infinite F200Pro、慶應義塾大学医学部神経内科内に現有) 個々の細胞解析には蛍光顕微鏡 (NIKON エクリプス TE2000) と CCD カメラ、解析ソフト (AQUACOSMOS) (慶應義塾大学医学部神経内科内に現有) を用いて行う。これ以外にも細胞内グルタチオン濃度、MTT アッセイや AlamarBlue (AB) アッセイによる標準的な細胞死 (ミトコンドリア障害) 判定も同様の方法にて行う。

(4) 免疫組織染色および、qRT-PCR、WB 解析: 培養細胞を 35 mm ガラスボトムディッシュに培養し、グルコース条件変化 (慢性、急性高グルコース培養) 薬剤負荷等による Nrf2 の免疫染色を行う。観察は共焦点レーザー顕微鏡 (Leica, TCS-SP5、慶應義塾大学医学部共同利用研究施設にて共同使用) にて行い、これにより Nrf2 については細胞質内からの核移行が観察される可能性があるが、さらに 6 穴プレートに細胞培養後、回収した細胞から WB による核分画の Nrf2 変化を、細胞内全 Nrf2 に対する比率として評価する。Nrf2 活性化の指標としてその下流遺伝子 HO-1 の転写を qRT-PCR にて定量する。現在入手可能なリン酸化 Nrf2 特異抗体 (p-ser40: OriGene Technologies, MD, USA) による免疫組織学的、WB による検討を行う。

4. 研究成果

(1) 脳虚血におけるグリア系細胞相互のコミュニケーションと神経細胞への保護、障害作用を検討するため、アストログリア (AG) とミクログリア (mg) に発現する toll-like receptor 4 (TLR4) を介したメカニズムを検討した。TLR4 はミクログリア中心に発現し、その古典的リガンド lipopolysaccharide (LPS) は ROS/NO 産生を介して炎症反応を惹起する。我々は LPS が培養 AG に対して pentose-phosphate pathway (PPP) 活性化とグルタチオン還元を介する抗酸化作用を惹起することを報告したが、数%混在する mg との相互作用を明らかにするため、mg を化学的に除去し、LPS による ROS/NO 産生と PPP 活性化について、低酸素誘導性の PPP 活性化と比較検討した。SD ラットより AG を調整し、Ara-C + L-leucine methyl ester (LME) 処理により mg を除去した。正常 (21%)・低 (1%) O₂ チャンバー内で LPS (0.01 μg/mL) を負荷後、PPP flux ([1-¹⁴C]と [6-¹⁴C] glucose の代謝差分) ROS/NO 産生率 (H₂DCFDA と DAFDA 蛍光強度) を測定した。AG、mg 同定、Nrf2 核移行は免疫染色で、TLR4 発現は WB で検討した。培養 AG (GFAP+) に約 10% 認められた mg (Iba1+) は、Ara-C + LME 処理で消失したが、TLR4 発現は維持された。LPS 投与 (12 h) で惹起される ROS/NO 産生は mg 除去後消失、AG の Nrf2 核移行と PPP 活性化も消失した。低酸素下の PPP 活性化は維持された。MEK 阻害薬 U0126 前処理は LPS による NO 産生と PPP 活性化を阻害した。mg 除去後 AG にグルタチオン産生阻害を施すことで、LPS 誘導性 ROS 産生が再観察された。TLR4 刺激は、mg 由来の NO を介して AG に Nrf2 依存性 PPP 活性化を惹起し、mg のもたらす酸化ストレスに対する防御作用が示唆された。AG の TLR4 刺激も ROS/NO 産生をもたらしが、高い除去活性により顕在化せず、PPP 活性化トリガーとして低酸素は mg 非依存性に、TLR4 刺激は mg 依存性に作動すると推測された。

(2) ラット由来の初代培養ニューロンを培養プレート底面にて培養し、プレートインサート底面には培養 AG (約 10% の mg を含有) および化学的 (Ara-C + LME) mg 除去法にて純粋 AG、さらに mg のみの単独培養 (総数の AG を含む) を準備した。4.5 時間の OGD (無グルコース + 1% 酸素) 不可をかけ、通常の培養条件に復した 24 時間後におけるニューロンの生存率を LDH アッセイ、AB アッセイにて定量した。mg 単独ではニューロンの生存率はコントロールに比して低下し、AG 存在か、さらに mg 併存はニューロンの生存率を上昇させた。培地にはケトン体合成に必要なパルミチン酸を添加後には、mg を含まない純粋 AG でもニューロン保護作用を認めた。

臨床的考察のための付加情報として以下を記載する。当施設の倫理審査で承認された

臨床研究計画に基づき、神経内科外来患者に対して書面同意を取得の後、ミエリンマップを含むルーチンのシーケンスの頭部 MR (一部 Gd 造影あり) を実施した。対象患者は頭痛、めまいなどの愁訴にて当院外来に通院中、もしくは初診の患者であり、神経学的局在徴候を認めず、認知機能正常の患者である。また心血管疾患の危険因子を有さず、抗血栓療法を受けていない患者から、通常シーケンスにて MR 上無症候性ラクナ、白質病変を有する患者を選別した。同時に撮像されたミエリンマップでは FLAIR 画像にて描出された白質病変には全例で髄鞘密度の低下が確認された。一部の病変では FLAIR 画像の病変に比して髄鞘脱落はより広範であった。Gd による造影効果は認めなかった。FLAIR 画像による病変とミエリンマップによる病変の両者の間で継時的に変化が乗じるか否かは現在解析中である。ケトン体合成能が髄鞘障害と連想するか否かを実証する基礎データとして重要な知見を得ていることを強調したい。

(3) 我々は既にケトン体の 1 つ ヒドロキシ酪酸 (BHB) が、脳虚血刺激によりアストログリアにおいて産生、放出されることを明らかにした。一方、ケトン体自体のもたらす種々の脳保護作用とフマル酸ジメチル (DMF) との関連が注目されている。DMF はもともと尋常性乾癬の治療薬として古くから使用されていたが、近年多発性硬化症 (MS) の再発予防に有効であることが判明し、本邦でも昨年 MS の再発抑制効果に対する承認を得ている。その作用機序としては nuclear factor-kappa B (NF-κB) を介した炎症を抑制する作用や、nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) を介した組織保護作用が提唱されており、これらの経路は脳梗塞急性期の神経障害に対する保護作用をもたらす可能性を示唆する。一方、DMF および BHB が hydroxycarboxylic acid 受容体 2 (HCA2) に対するリガンド作用を介し mg を神経保護的な形態に変化させる作用が注目されている。本課題における AG 由来のケトン体の脳保護作用を、第 3 のグリア細胞である mg との関連で検討するため、フマル酸ジメチルがマウス脳梗塞急性期モデルにおいて神経保護効果を検証した。培養細胞において DMF は Nrf2 活性化を惹起し、qRT-PCR による HO-1 遺伝子 (Nrf2 下流の代表的遺伝子として Nrf2 活性化の指標として標準的に用いられる) 転写亢進が定量的に確認された。脳梗塞モデルマウスに対する経口投与においても有意に梗塞巣の体積を縮小し、運動機能にも改善効果をもたらした。しかし、その作用には培養細胞で確認された mg における Nrf2 活性化作用にも拘わらず、Nrf2 ノックアウトマウスにおいても脳梗塞縮小効果が維持されるなど、相反するデータが取得されたため、DMF や BHB の作用機序は慎重に検討する必要があると考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計9件)

Mashima K, Takahashi S, Minami K, Izawa, Abe T, Tsukada N, Hishiki T, Suematsu M, Kajimura M, Suzuki S: Neuro-protective role of astroglia in Parkinson disease by reducing oxidative stress through dopamine-induced activation of pentose-phosphate pathway. ASN Neuro (2018 in press) 査読あり DOI: 10.1177/1759091418775562journals.sagepub.com/home/asn

高橋慎一: Neurovascular unit と脳循環代謝: Update. 神経治療学(2018 印刷中) 査読なし
https://www.jsnt.gr.jp/system/journal.php?magazine_code=cq3neuro,cq3shin

Tsukada N, Katsumata M, Oki K, Minami K, Abe T, Itoh Y, Takahashi S, Suzuki N: Diameter of fluorescent microspheres determines their distribution throughout the cortical watershed area in mice. Bain Research 2018;1679:109-115. 査読あり DOI: 10.1177/1759091414550997.

Tanikawa M, Nakahara J, Hata J, Suzuki S, Fujiyoshi K, Fujiwara H, Momoshima S, Jinzaki M, Nakamura M, Okano H, Takahashi S, Suzuki N: q-Space Myelin Map imaging for longitudinal analysis of demyelination and remyelination in multiple sclerosis patients treated with fingolimod: A preliminary study. J Neurol Sci. 2017;373:352-357. 査読あり DOI: 10.1177/1759091414550997.

高橋慎一: くも膜下出血後の NVU 機能障害と脳循環代謝調節異常. 脳血管攣縮 33:3-7, 2017 査読なし

Fujiyoshi K, Hikishima K, Nakahara J, Tsuji O, Hata J, Konomi T, Nagai T, Shibata S, Kaneko S, Iwanami A, Momoshima S, Takahashi S, Jinzaki M, Suzuki N, Nakamura M, Toyama Y, Okano H: Application of q-Space Diffusion MRI for the Visualization of White Matter. J Neurosci 2016; 36(9): 2796-808. 査読あり DOI: 10.1177/1759091414550997.

Iizumi T, Takahashi S, Mashima K, Minami K, Izawa Y, Abe T, Hishiki T, Suematsu M, Kajimura M, Suzuki N: A possible role of microglia-derived nitric oxide by lipopolysaccharide in activation of astroglial

pentose-phosphate pathway via the Keap1/Nrf2 system. J Neuroinflammation. 2016;13(1):99. doi: 10.1186/s12974-016-0564-0. 査読あり DOI: 10.1177/1759091414550997.

高橋慎一: グリア系細胞の統合的制御による脳梗塞治療開発(第27回日本脳循環代謝学会総会シンポジウム2: 脳梗塞の病態と新規治療開発の将来像). 脳循環代謝 27:255-258, 2016 査読なし
<https://doi.org/10.16977/cbfm.27.2.255>

高橋慎一: アストログリアをターゲットとした脳梗塞治療戦略の構築. (第26回日本脳循環代謝学会総会シンポジウム3: 脳梗塞病態と新治療開発) 脳循環代謝 26:67-75, 2015 査読なし
<https://doi.org/10.16977/cbfm.26.2.67>

[学会発表](計11件)

高橋慎一: 教育講演 18 脳血管障害基礎研究の勧め (Stroke in patients with cancer). 第42回日本脳卒中学会総会 (STROKE 2017)(平成29年)

高橋慎一: 脳血管障害の最近の動向. 日本神経学会 生涯教育講演会 (平成29年)

高橋慎一: 学会支援研究: MRI 髄鞘イメージング「ミエリンマップ」を用いた大脳深部白質病変における髄鞘障害の検討. 第26回日本脳ドック学会総会 (2017年)

高橋慎一: Neurovascular unit と脳循環代謝: Update. 第35回日本神経治療学会教育講演 (平成29年)

高橋慎一、飯泉琢矢、伊澤良兼、安部貴人、鈴木則宏: ラット培養アストログリアとミクログリアの NO を介する酸化ストレス相互応答. 日本神経治療学会 (平成29年)

Takahashi S, Iizumi T, Mashima K, Minami K, Izawa Y, Abe T, Hishiki T, Suematsu M, Kajimura M, Suzuki N: Cytoprotective role of microglia-derived nitric oxide induced by TLR4 stimulation in concert with astroglial pentose-phosphate pathway activation through the Keap1/Nrf2 system (ポスター). BRAIN & BRAIN PET 2017(28th Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function/13th Conference on Quantification of Brain Function with PET), 2017

Takahashi S, Iizumi T, Mashima K, Minami K, Izawa Y, Abe T, Hishiki T, Suematsu M, Kajimura M, Suzuki N: Activated microglia enhance astroglial neuroprotective pentose-phosphate pathway through the

activation of the Keap1/Nrf2 system by nitric oxide (ポスター). XXIII World Congress of Neurology (WCN2017) 2017
高橋慎一:アストロサイトと脳循環調節. 第28回臨床MR脳機能研究会;シンポジウム「脳のflow imaging (平成28年)
高橋慎一:脳梗塞の病態におけるミクログリアとアストログリア (Roles of microglial-astroglial interaction in the pathophysiology of cerebral ischemia) 第41回日本微小循環学会総会 シンポジウム1:微小循環と炎症:神経疾患におけるミクログリアの位置づけ(平成28年)
高橋慎一:シンポジウム:脳小血管病(SVD)スペクトラムにおける白質病変の意義とその対応. 第24回日本脳ドック学会総会(平成27年)
高橋慎一:アストログリアをターゲットとした脳梗塞治療戦略の構築. 第27回日本脳循環代謝学会総会 シンポジウム:脳梗塞病態と新治療開発(平成27年)

〔図書〕(計1件)

高橋慎一:脳虚血後のグルコース代謝異常とアストロサイトの役割、治療応用への戦略. 脳卒中病態学のススメ(下畑享良 編)南山堂、2018年、pp. 93-102

〔産業財産権〕

出願状況(なし)
取得状況(なし)

〔その他〕

ホームページ等(なし)

6. 研究組織

(1)研究代表者

高橋 慎一 (TAKAHASHI, Shinichi)
慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授
研究者番号:20236285

(2)研究分担者

安部 貴人 (ABE, Takato)
大阪市立大学大学院医学研究科・講師
研究者番号:30365233

中原 仁 (NAKAHARA, Jin)
慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教
研究者番号:60537950

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし