



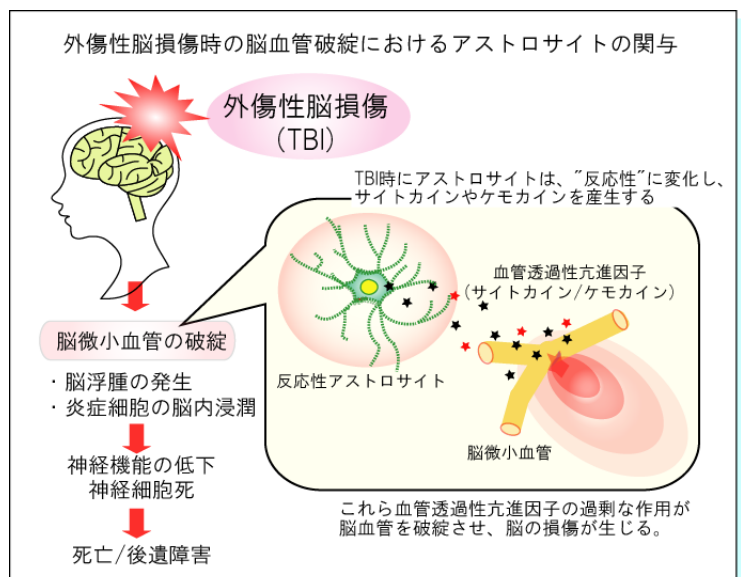
報道関係者 各位

2026年4月10日

外傷性脳損傷における脳内サイトカイン/ケモカインの発現調節メカニズム
～RNA 結合タンパクを介した抑制的調節機構の発見～

外傷的脳損傷(Traumatic Brain Injury:TBI)とは、交通事故や転倒など頭部に加わる物理的な衝撃が脳組織を損傷する致死的な病態で、その重篤性に関わらず、現在その有効な薬物治療は確立されていません。TBIの急性期に生じる脳血管の破綻は、脳浮腫や炎症性細胞の脳内浸潤を引き起こし、ヒトを死に至らしめる脳機能の低下を引き起こします。そのため TBI 時に生じる脳血管の破綻を防ぐことは、脳障害を軽減するための有効な治療方法であると考えられています。神戸薬科大学 薬理学研究室の小山豊教授の研究グループは、これまで TBI による脳血管破綻に至るメカニズムを研究し、グリア細胞であるアストロサイト*1でのサイトカイン/ケモカインの産生が、脳血管の破綻を導く血管透過性亢進*2の原因となることを明らかにして来ました。今回、同グループは明治薬科大学 道永昌太郎講師らと共に、TBI 急性期に脳内で増加したエンドセリン(ET)*3がアストロサイトのサイトカイン/ケモカインの産生増加と同時に、Zfp36ファミリーの RNA 結合タンパク(RNA binding protein:RBP)*4を介してこれらの産生を低下することを、マウス TBIモデルを用い明らかにしました。今回の発見は、脳血管破綻を抑制するアストロサイトの細胞内機構を示すもので、この機能の選択的な活性化は TBI による脳機能低下の改善につながる可能性があります。

本研究成果は2026年4月2日に米国生化学・分子生物学会が発行する学術誌「*Journal of Biological Chemistry*」のオンライン版で公開されました。



<研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学薬理学研究室
教授 小山 豊

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7572

FAX: 078-441-7572

E-mail: koyama-y@kobepharmaceutical-u.ac.jp

<報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学 広報窓口(入試広報課内)

〒658-8558

神戸市東灘区本山北町4丁目19-1

TEL: 078-441-7691

FAX: 078-441-7693

E-mail: kouhou@kobepharmaceutical-u.ac.jp

URL: https://www.kobepharmaceutical-u.ac.jp



【研究の背景】

外傷的脳損傷(TBI)とは、交通事故や転倒など頭部に加わる物理的な衝撃が、脳組織を損傷する病態で、我が国での有病率は年齢を問わず 10 万人あたり 400~500 人と推定されています。TBI は単に致死的なだけでなく、存命した患者にも後遺症として運動機能障害の他、記憶・認知や気分など高次脳機能の障害が高頻度に生じるため、TBI の治療方法の確立は大きな社会的要請となっています。TBI の急性期(数時間から数日)では、損傷部位周辺での脳血管の破綻が生じます。破綻した脳血管からは血中タンパクが脳組織内に流入し、これは脳機能を大きく損なう脳浮腫の成因となります。また、白血球などが脳内に浸潤し、神経炎症を引き起こすことで脳の損傷を増悪します。そのため脳血管の保護は、TBI での脳機能低下を防ぐ治療戦略であると考えられていますが、未だ有効な薬物治療法は確立していません。TBI 時の脳血管の破綻にはサイトカインやケモカインなど血管透過性亢進因子の過剰な産生が関わります。サイトカインやケモカインは本来、損傷された組織の修復を促す働きを持つ因子ですが、これらの働きが過剰になると逆に正常な組織を破壊することになります。そのため、これら因子の発現は、厳格な調節機構が求められます。これらサイトカインやケモカインの発現を調節する機構として RNA 結合タンパク(RBP)と呼ばれる一群の分子があります。*Zfp36*タンパクは、RBP 群のひとつのファミリーで、サイトカインやケモカイン mRNA の 3' 非翻訳領域に存在する AU リッチ配列に結合しその分解を促します。この *Zfp36* ファミリーの機能に関しては、これまでの免疫系細胞での研究で示されていますが、中枢神経系での発現および脳病態での役割については研究されていません。これまで小山教授らは、脳微小血管を取り囲むアストロサイトでのサイトカイン/ケモカインの産生調節メカニズムについて研究を行って来ました。そして、TBI 時に増加した ET が、サイトカイン/ケモカイン産生を促進し、脳血管透過性を亢進することを報告しています。そこで、本研究では、TBI 時のサイトカイン/ケモカイン産生の調節メカニズムを解明するため、アストロサイトの *Zfp36* ファミリータンパク発現とその役割が調べられました。

【研究の方法】

マウスでの TBI 実験モデル作成には、流体打撃傷害(fluid percussion injury:FPI)モデルを用いました。*Zfp36* ファミリータンパクの発現量は定量的 PCR およびイムノブロットで、サイトカイン/ケモカインの発現は ELISA で測定しました。エンドセリン ET_B 受容体の拮抗薬である BQ788 は、FPI 直後からマウス脳室内へ投与されました。また、脳より単離したアストロサイトを培養し、サイトカイン/ケモカイン産生に対する ET-1 および *Zfp36* ファミリーのノックダウンの作用を検討しました。RBP の標的 mRNA への結合は、RNA 免疫沈降により測定されました。

【研究成果の概要】

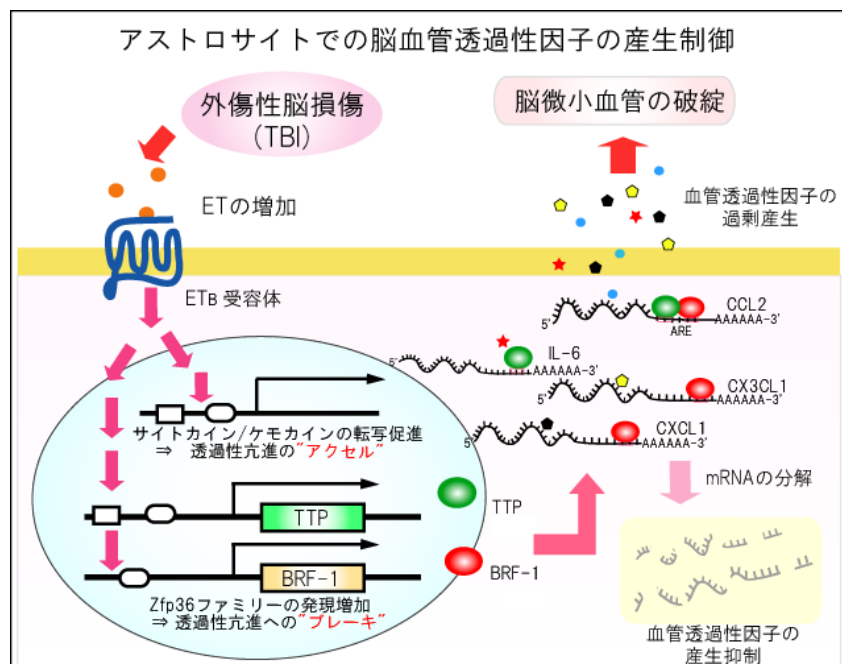
測定した RNA 結合タンパクのうち TBI モデルマウスでは、脳損傷後1~5日で *Zfp36* ファミリーに属する tristetraprolin(TTP)および butyrate response factor-1(BRF-1)の発現増加が観察されました。組織学的観察は、これらのタンパクが損傷部位のアストロサイトで発現していることを示しました。一方で BRF-2、AUF-1、HuR および KSRP などの RNA 結合タンパクは、その発現量に大きな変化はありませんでした。TBI による TTP および BRF-1 増加は、BQ788 投与により有意に抑制されました。また、培養アストロサイトにおいて ET-1 は TTP および BRF-1 発現を増加させ、この作用は BQ788 の共存で阻害されました。これらの結果は、TBI 急性期でのアストロサイト ET_B 受容体刺激が *Zfp36* ファミリーである TTP および BRF-1 発現を促進することを示すものです。続いて ET による *Zfp36* ファミリーの発現増加が、サイトカイン/ケモカイン発現増加に与える影響を siRNA による遺伝子ノックダウン



で検討しました。培養アストロサイトの TTP ノックダウンは ET-1 による CCL2 および IL-6 発現増加を更に増強しました。TTP 抗体を用いた RNA 免疫沈降/PCR アッセイは、ET 処置により CCL2 および IL-6 mRNA の 3' 非翻訳領域 AU リッチ配列への TTP タンパクの結合が増加することを示しました。他方、BRF-1 ノックダウンは、ET による CCL2、CXCL1 および CX3CL1 の産生を増強すること、BRF-1 抗体による RNA 免疫沈降/PCR は、BRF-1 タンパクのこれら mRNA の AU リッチ配列への結合を増加させました。以上の結果より、TTP および BRF-1 は、それぞれ異なるサイトカイン/ケモカイン mRNA に結合し、それらの発現を抑制することが明らかとなりました。アストロサイトが産生する CCL2、CXCL1、CX3CL1 および IL-6 は白血球の活性化や遊走を促進するほか、隣接する脳血管に作用し、その透過性を高める作用を持ちます。TBI 時ではこの血管への作用が過剰となり、脳血管の破綻となります。本研究で明らかとなった ET 刺激に対する TTP および BRF-1 発現増加は、脳血管破綻をもたらす過剰なサイトカイン/ケモカイン産生を妨げる”ブレーキ”を、アストロサイト自らが持つことを示すものです。

TBI 急性期での脳血管の破綻は、患者の予後を左右する大きな要因です。そのため、脳血管の保護は、TBI から脳損傷を防ぐ有効な方法であると考えられています。しかし、未だ有効な薬物治療法は確立していません。今回明らかとなった *Zfp36* ファミリータンパクによるサイトカイン/ケモカインの抑制機構は、このアストロサイトの仕組みを選択的に活性化することで、TBI による脳機能低下を軽減し得る可能性を示すものです。

本研究の一部は日本学術振興会(JSPS)科研費 (JP21K06609、JP20K16016) の助成により行われました。



【用語説明】

- *1 **アストロサイト**: 脳を構成するグリア細胞のひとつ。脳内では脳微小血管を取り囲むように存在し、脳血管内皮細胞と共に血液脳関門を形成する。損傷を受けた脳では多様な生理活性物質を産生し、神経系での病態生理反応を惹起する。
- *2 **脳血管透過性**: 脳内への血液成分の侵入を防ぐため、脳血管の透過性は他の組織に比べ低い。しかし、脳組織が損傷された際には、白血球の損傷組織への移動を促すため、血管透過性は一時的に高められる。この時に働くのが、アストロサイトが産生するサイトカイン/ケモカインなどの血管透過性因子である。本



来この機能は、脳内に移行した白血球が壊れた細胞を取り除き、組織の再生を促すための仕組みであるが、血管透過性因子が過剰に産生されると脳血管が破綻し、脳浮腫や正常組織の損傷が生じる。

- *3 **エンドセリン(ET)**:強い血管収縮作用を持つペプチドファミリー。脳内に存在する ET は脳損傷時に増加し、種々の病態生理反応を惹き起こす。ET 受容体には ET_A と ET_B 受容体の2つのサブタイプがあり、既に幾つもの ET 拮抗薬が開発されている。このうち、ボセンタン、アンブリセンタンおよびマシテンタンは、肺動脈肺高血圧症の治療薬として臨床で広く用いられている。また、急性脳傷害の治療については、2022年にクラゾセンタンが、くも膜下出血術後の脳血管攣縮の改善への適用として承認を受けた。
- *4 **Zfp36ファミリーRNA 結合タンパク**:mRNA 上の特定の配列に結合し、転写後の mRNA 量の調節に関わる RNA 結合タンパクの一種。サイトカインやケモカイン mRNA の3'非翻訳領域に存在する AU リッチ配列に結合し、mRNA 分解を促進する。これらは免疫系細胞において、過剰な炎症反応に対する“ブレーキ”としての役目を持つことが知られている。

【掲載論文】

雑誌名: *Journal of Biological Chemistry*

論文名: Endothelin-1 induces Zfp36 family RNA binding proteins and restrains cytokine and chemokine production in reactive astrocytes

著者名: Koyama Y, Nishiuma A, Takahashi N, Izumikawa E, Hamada C, Izumi Y, Hishinuma S, Michinaga S

<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2026.111424>