

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：81404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08880

研究課題名(和文) 高齢者くも膜下出血の超急性期病態と認知機能に着目した神経集中治療法の開発

研究課題名(英文) Impact of acute hemodynamic changes on cognition in elderly patients with subarachnoid hemorrhage

研究代表者

武藤 達士 (Mutoh, Tatsushi)

秋田県立循環器・脳脊髄センター(研究所)・脳卒中治療学研究部・研究部長

研究者番号：80462472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、高齢者および認知症に関する動物モデルを用いて、くも膜下出血直後の脳循環動態・酸素代謝の無侵襲リアルタイムイメージングを導入し、老化脳の可塑性・脆弱性を踏まえた超急性期SAHの病態解明に迫る。次に遅発性脳虚血と機能予後の規定因子となり得る、くも膜下出血後の早期脳損傷に起因した血行動態指標を探索するとともに、発症前および周術期の脳保護効果をもたらす薬物療法につき検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的は、高齢者におけるSAHの超急性期における脳循環動態に着目した病態の解明と、予後改善に向けた有効な神経集中治療法の確立である。こうした老化に伴う病態が、SAH後のEBIや予後に及ぼす影響については未だ明らかにされておらず、高齢者SAHにおける治療後の機能回復の戦略を立てる上でも学術的に有益である。神経集中治療の観点から、認知機能・手段的生活機能を最終予後に見据えた研究結果は、高齢者におけるくも膜下出血患者の予後改善と治療費の軽減に直結する点においても、意義のある研究と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Early brain injury (EBI) is closely linked to the development of delayed cerebral ischemia and poor outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH). This in vivo study aimed to evaluate the hemodynamic effect induced by SAH on cognitive function, using a mouse model of SAH created by filament perforation method. We found post-event treatment with several drugs (e.g., neurotrophin) could be protective against EBI, lowering the incidence of ischemia and improving some motor and neurocognitive functions after SAH.

研究分野：神経集中治療

キーワード：くも膜下出血

1. 研究開始当初の背景

破裂動脈瘤によるくも膜下出血 (Subarachnoid Hemorrhage; SAH)は、脳卒中の突然死の第一位として挙げられる悪名高き疾患である。特に発症から 2 週以内に約 4 割の患者で発症する遅発性脳虚血 (Delayed cerebral ischemia; DCI)と総称される病態は、その半数が重度後遺症や死に至る最大の予後規定因子である。

DCI の原因と治療に関しては、脳血管攣縮 (cerebral vasospasm)を初めとする脳側因子や神経原性疾患に代表される全身性因子の解明を中心に研究が進められてきた。しかし、最新の研究成果によれば、SAH 直後の早期脳損傷 (Early Brain Injury; EBI)とそれに関連した微小循環障害 (microvascular dysfunction)が予後不良の主な原因であることが次第に明らかとなりつつあり、世界的な研究の流れは EBI の病態解明に確実にシフトしつつある。

SAH の予後不良に影響を及ぼすもう一つの大きな側面として、我が国における急激な高齢化があげられる。本邦の社会構造の高齢化とともに健康寿命が上がる一方で、SAH の発症年齢も上昇している。さらにアルツハイマー型認知症を初めとする神経変性疾患の罹患率も、加齢と共に増加の一步を辿っている。そのため、背景となる加齢性変化や認知症を考慮に入れた高齢者の SAH の病態の解明と有効な神経集中治療法の確立が求められる。また脳卒中後の予後評価に関しても、日常生活動作に必要な運動機能・健康状態のみならず、認知機能を加味した社会活動や参加、環境・個人因子を含む目的指向型アプローチが望ましい。

2. 研究の目的

本研究の目的は、高齢者における SAH の超急性期における脳循環動態に着目した病態の解明と、予後改善に向けた有効な神経集中治療法の確立にある。こうした老化に伴う病態が、SAH 後の EBI や予後に及ぼす影響については未だ明らかにされておらず、高齢者 SAH における治療後の機能回復の戦略を立てる上でも有益といえる。

研究では、高齢者および認知症に関する動物モデルを用いて、SAH 直後の脳循環動態・酸素代謝の無侵襲リアルタイムイメージングを導入し、老化脳の可塑性・脆弱性を踏まえた超急性期 SAH の病態解明に迫る。次に DCI と機能予後の規定因子となり得る、SAH 後の EBI に起因した簡便なバイオマーカーを検索するとともに、発症前および周術期の脳保護効果をもたらす薬物療法につき検証する。

3. 研究の方法

研究は主として基礎研究からなり、SAH モデルはマウスを用いて実施した。既に当グループで作出法が確立している血管内穿通法 (Endovascular perforation model) を選択した。SAH 超急性期の脳循環動態の分析のために、SAH 直前に小動物用高解像度超音波エコーによる全脳走査を行い、3D 再構成により解剖学的構造と血流情報を得る。次に、超音響イメージングによる組織酸素飽和度のリアルタイムモニタリングを行った。引き続き、小動物用 MRI による遅発性脳虚血の出現頻度、神経行動ならびに認知機能評価、急性および慢性期死亡率につき分析した。次に脳保護を目的とした治療薬として、脳保護作用を有するとされる既存薬 (ノイロトロピン等) に注目し、その効果につき、非投与群と比較検証した。

臨床研究として、これまで明らかでなかった SAH 急性期の病態として、神経原性肺水腫に着目し、循環動態モニタリングを用いた検証を追加した。

4．研究成果

年度ごとの計画に沿って研究を進め、下記の通りの研究成果を挙げ、急性期循環動態の変動ならびに認知機能低下が脳保護薬により回復を促進することを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tatsushi Mutoh, Shuzo Yamamoto, Takahiro Moriya	4. 巻 9
2. 論文標題 Post-Event Application of Neurotrophin Protects against Ischemic Insult toward Better Outcomes in a Murine Model of Subarachnoid Hemorrhage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9060664	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto Shuzo, Mutoh Tatsushi, Sasaki Kazumasu, Mutoh Tomoko, Tatewaki Yasuko, Taki Yasuyuki	4. 巻 46
2. 論文標題 Non invasive three dimensional power Doppler imaging for the assessment of acute cerebral blood flow alteration in a mouse model of subarachnoid haemorrhage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology	6. 最初と最後の頁 99 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1440-1681.13035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto Shuzo, Mutoh Tatsushi, Sasaki Kazumasu, Mutoh Tomoko, Taki Yasuyuki	4. 巻 144
2. 論文標題 Central action of rapamycin on early ischemic injury and related cardiac depression following experimental subarachnoid hemorrhage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research Bulletin	6. 最初と最後の頁 85 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainresbull.2018.11.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mutoh Tatsushi, Sasaki Kazumasu, Yamamoto Shuzo, Yasui Nobuyuki, Ishikawa Tatsuya, Taki Yasuyuki	4. 巻 31
2. 論文標題 Performance of Electrical Velocimetry for Noninvasive Cardiac Output Measurements in Perioperative Patients After Subarachnoid Hemorrhage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgical Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 422 ~ 427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ANA.0000000000000519	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Shuzo, Mutoh Tatsushi, Sasaki Kazumasu, Mutoh Tomoko, Taki Yasuyuki	4. 巻 144
2. 論文標題 Central action of rapamycin on early ischemic injury and related cardiac depression following experimental subarachnoid hemorrhage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research Bulletin	6. 最初と最後の頁 85 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainresbull.2018.11.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Shuzo, Mutoh Tatsushi, Sasaki Kazumasu, Mutoh Tomoko, Tatewaki Yasuko, Taki Yasuyuki	4. 巻 46
2. 論文標題 Non invasive three dimensional power Doppler imaging for the assessment of acute cerebral blood flow alteration in a mouse model of subarachnoid haemorrhage	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology	6. 最初と最後の頁 99 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1440-1681.13035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 武藤達士
2. 発表標題 超音波を用いた最先端マルチモダリティイメージングシステム: マウスくも膜下出血モデルを用いた脳血流評価法について
3. 学会等名 プライムテック・ワークショップ (東京・東京大学農学部) 2019年8月6日 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------