

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09507

研究課題名(和文) くも膜下出血に伴う脳血管攣縮の脳・髄液代謝変化のオミクスによる包括的解析

研究課題名(英文) Comprehensive analysis of cerebral metabolism and cerebrospinal fluid changes in subarachnoid hemorrhage patients

研究代表者

魚住 洋一 (Uozumi, Yoichi)

神戸大学・医学研究科・助教

研究者番号：50815446

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)：くも膜下出血患者のうち、2割程度の患者が脳血管攣縮という麻痺や意識障害など後遺症の原因となる現象を生じるがその発症が予測できない。この脳血管攣縮を予測することが本研究の目的である。集積した患者さんの採血データの中で、くも膜下出血を生じた日のアルギニンバゾプレッシン(AVP)、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、血清コルチゾールが脳血管攣縮を生じた患者では高いことが新たに分かった。このデータを用いれば脳血管攣縮を予測して、将来のくも膜下出血患者さんをよりよい状態に回復させられる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果を将来のくも膜下出血患者の治療に生かすことができれば、どのくも膜下出血患者がより脳血管攣縮を生じやすいかが予測できるようになる。さらにくも膜下出血患者治療中に生じる脳血管攣縮の予防が可能となる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：In patients with subarachnoid hemorrhage, about 20% develop a phenomenon called symptomatic vasospasm, which causes sequelae such as paralysis, impaired consciousness, aphasia and so on. Its onset is unpredictable. The purpose of this study is to predict this symptomatic vasospasm. We investigated accumulated patients' blood sampling data, and newly showed that arginine vasopressin (AVP), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), and serum cortisol on the onset of subarachnoid hemorrhage are significantly higher in patients with symptomatic vasospasm than in patients without symptomatic vasospasm. It was suggested that these data could be used to predict cerebral vasospasm and be helpful for future patients with subarachnoid hemorrhage to get better outcome.

研究分野：くも膜下出血

キーワード：くも膜下出血 脳血管攣縮 ストレス関連ホルモン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

くも膜下出血は働き盛りの世代に多く発症しその命を奪うため、患者だけでなくその家族や国にとって損失の大きい疾患である。くも膜下出血の予後は発症時の重症度と発症後 2 週間内に起こる脳血管攣縮に大きく影響を受ける。にもかかわらず脳血管攣縮は発症を今だ正確に予測できず、確実な予防と治療にも至っていない。その原因は脳血管攣縮の病態生理の全体像が把握されていないということに尽きる。近年のメタボローム解析, トランスクリプトーム解析と言ったオミクス手法の発達により, 低分子代謝物の変化や組織中の遺伝子発現の変化を網羅的に調べることが可能となった。同手法によりくも膜下出血患者の髄液を解析すれば脳血管攣縮の病態生理の解明の一助となりうると考え本研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究の目的はくも膜下出血患者の髄液中の代謝物の変化をオミクスの手法を用いて解析し、脳血管攣縮時の代謝経路・代謝物の特異的な変化を明らかにし、これを利用した新しい脳血管攣縮の予防法や治療法の開発へと展開するための研究基盤を確立することである。また同時に電子カルテより収集された患者の年齢、性別、既往歴、家族歴、検査所見(血液検査、髄液検査、神経放射線学的検査、生理学的検査など)、治療内容(手術、薬物療法など)などの診療情報は個人情報秘匿化された後にデータベース化する。回収した髄液および血液残余検体はナンバリングされた後分注し-80℃で保管し将来の研究基盤とした。

3. 研究の方法

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血患者に挿入された脊髄ドレナージから排出された髄液を採取する。同時に診療に必要な時に採血された血液の残余検体も同時に回収する。採取した血液、髄液はすぐに遠心して上清をチューブに分注して-80℃で保存する。採取した血液・髄液を用いてメタボローム解析を行う。

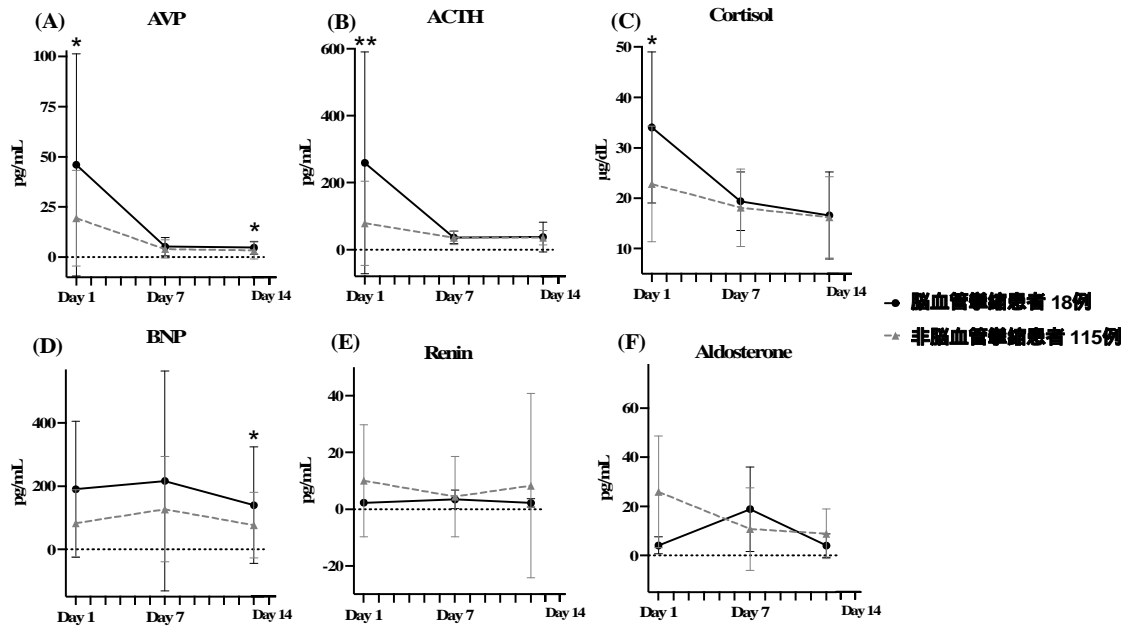
4. 研究成果

3年間で75患者から合計275検体の髄液と219検体の血清を採取した。髄液に関してメタボローム解析を行い、得られた結果を踏まえて主成分解析などの多変量解析手法を用いて解析し脳血管攣縮において特異的に変化する代謝経路同定を試みたが、脳血管攣縮の出現と関連性の高い代謝産物を明らかにするに至らなかった。

そこで検体採取と同時に収集したそれぞれのくも膜下出血患者における採血データなどを解析した結果、脳血管攣縮を予測しうる内分泌代謝学的マーカーの候補物質を同定した。これは脳血管攣縮2日前から血清ナトリウム値が低下することに着目し、ナトリウム代謝関連ホルモンアルギニンバゾプレッシン(AVP)、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、血清コルチゾール、脳関連利尿ペプチド(BNP)、レニン、アンギオテンシンの推移を精査した結果得られたものである。

以上の6つのナトリウム代謝関連ホルモンのうち、くも膜下出血発症日のAVP, ACTH, コルチゾールは症候性脳血管攣縮群で統計学的に有意差を持って高いことがわかった(図1)。AVP, ACTH, コルチゾールはいずれもストレス関連ホルモンでもあることから、脳動脈瘤破裂時の脳にかかるストレスの重症度がその後引き起こされる症候性脳血管攣縮に関与していることが示唆された。

図1



AVP、ACTH、コルチゾールは発症日（Day 1）においていずれも脳血管攣縮患者の方が有意に高値であった（A,B,C）。

この研究実績の一部は国内及び国際学会において発表した。さらにも膜下出血発症日のストレス関連ホルモン値からその後の脳血管攣縮発症を予測できることが明らかになったため（図2、表1）、その結果をまとめて論文化し、国際雑誌へ投稿した。現在査読を受けている最中である。

図2

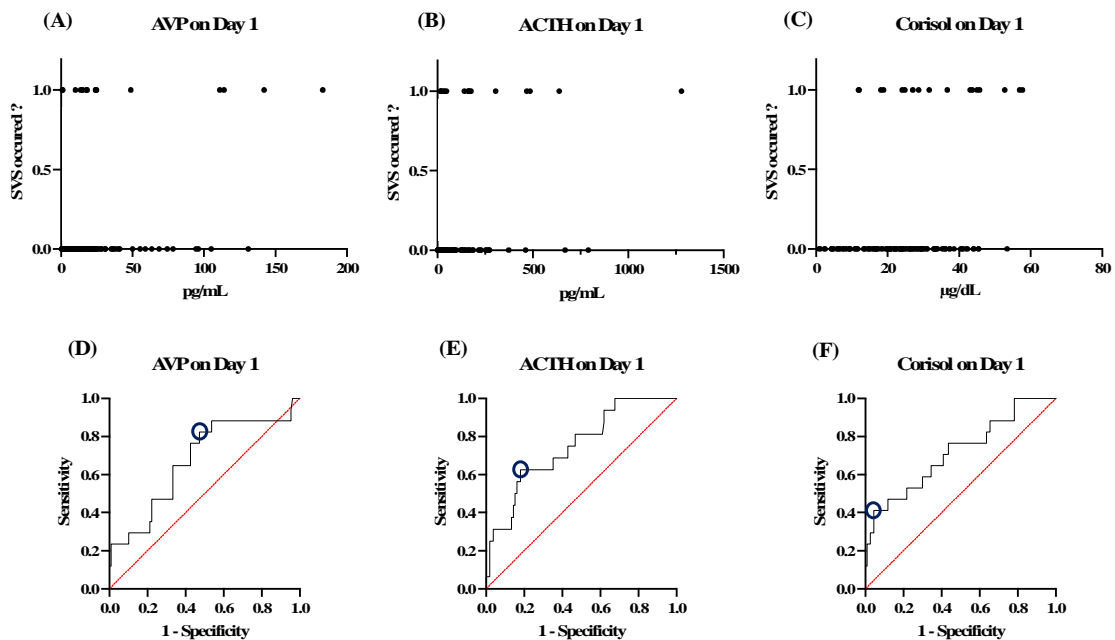


表1 くも膜下出血発症日 (Day 1) の AVP, ACTH, コルチゾールの予測力評価

	Area under curve	95% CI	<i>p</i>
AVP on day 1	0.67	0.52 to 0.82	0.0218
ACTH on day 1	0.75	0.63 to 0.87	0.0014
Cortisol on day 1	0.72	0.58 to 0.86	0.0041

CI, confidence interval.

オミクス手法を用いた脳血管攣縮原因物質特定には至らなかったが、くも膜下出血発症日に脳血管攣縮の発症が予測できることの臨床的意味、患者の受ける利益は非常に大きく、この結果は脳血管攣縮を予防する治療にもつながる成果だと考えられる。

さらに200症例にちかいくも膜下患者の臨床データをデータベース化し、その中の75患者、合計275検体の髄液と219検体の血清を-80 °でストックし将来の研究基盤とできたことも大きな成果の一つと言える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Yoichi Uozumi, Shigeru Miyake, Yusuke Okamura, Taiji Ishii, Shotaro Tatsumi, Takashi Mizobe, Eiji Kohmura
2. 発表標題 THE SURGE OF ANTIDIURETIC HORMONE ON THE ONSET OF SUBARACHNOID HEMORRHAGE MAY BE THE CAUSE OF HYPONATREMIA PRECEDING SYMPTOMATIC VASOSPASM.
3. 学会等名 The joint European Stroke Organisation and World Stroke Organization Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 魚住洋一、原田知明、三宅 茂、岡村有祐、石井大嗣、巽 祥太郎、溝部 敬、甲村英二、篠山隆司
2. 発表標題 症候性脳血管攣縮に先行する血清Na値低下はくも膜下出血発症時のACTHサージが一因と推測される
3. 学会等名 第46回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 魚住 洋一、原田 知明、福岡 秀規、三宅 茂、岡村 有祐、石井 大嗣、巽 祥太郎、溝部 敬、相原 英夫、谷口 理章
2. 発表標題 くも膜下出血後脳血管攣縮に先行する血清Na値低下の発症機序に関する検討
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第79回学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 魚住洋一、三宅 茂、岡村有祐、石井大嗣、巽 祥太郎、溝部 敬、甲村英二
2. 発表標題 脳血管攣縮に先行する低Na血症の発症機序に関する検討
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第78回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 魚住洋一、三宅 茂、岡村有祐、石井大嗣、巽 祥太郎、溝部 敬、甲村英二
2. 発表標題 くも膜下出血後脳血管攣縮に先行する低Na血症の発症機序に関する検討
3. 学会等名 第45回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoichi Uozumi, Shigeru Miyake, Yusuke Okamura, Taiji Ishii, Shotaro Tatsumi, Takashi Mizobe, Eiji Kohmura
2. 発表標題 THE SURGE OF ANTIDIURETIC HORMONE ON THE ONSET OF SUBARACHNOID HEMORRHAGE MAY BE THE CAUSE OF HYPONATREMIA PRECEDING SYMPTOMATIC VASOSPASM.
3. 学会等名 The joint European Stroke Organisation and World Stroke Organization Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	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
研究分担者	甲村 英二 (Kohmura Eiji) (30225388)	神戸大学・医学研究科・名誉教授 (14501)	
研究分担者	谷口 理章 (Taniguchi Masaaki) (60346195)	神戸大学・医学研究科・准教授 (14501)	
研究分担者	中井 友昭 (Nakai Tomoaki) (60596089)	神戸大学・医学研究科・助教 (14501)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	木村 英仁 (Kimura Hidehito) (90514753)	神戸大学・医学部附属病院・講師 (14501)	

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