

自己評価報告書

平成23年3月31日現在

機関番号：37116
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2008～2012
課題番号：20591699
研究課題名(和文) クモ膜下出血後の脳血管攣縮に対する蛋白リン酸化酵素Cをターゲットにした創薬の研究
研究課題名(英文) Development of therapeutic agent for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage using protein kinase C inhibitor.
研究代表者
西澤 茂 (NISHIZAWA SHIGERU)
産業医科大学・医学部・教授
研究者番号：40135257

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：クモ膜下出血、脳血管攣縮、蛋白リン酸化酵素C、アイソフォーム

1. 研究計画の概要

クモ膜下出血後の脳血管攣縮発生には血管平滑筋細胞内にある蛋白リン酸化酵素C(PKC)が重要な働きをしており、中でもPKCのisoformであるPKC δ とPKC α がその発生、維持に大きく関係していることがわかってきている。これをふまえPKC δ とPKC α の両者の阻害剤であるM-62885という物質を至適濃度でクモ膜下出血後の脳内に投与できれば脳血管攣縮は抑制されると考えられる。そこで治療における至適濃度はどのくらいか、副作用はどうかを明らかにする。その後この薬剤が徐放性にクモ膜下腔に放出されるようなpelletを開発し、その中にこの薬剤を注入し、クモ膜下出血後に脳層内に設置して脳血管攣縮発生が有効に抑制することができるかを検証する。

2. 研究の進捗状況

(1) 既にわれわれ自身の研究結果から、われわれが学会や論文で報告しているように、PKC δ とPKC α が抑制されればクモ膜下出血後の脳血管攣縮が予防できることは明らかになっている。

(2) そこで上記の研究計画にしたがって、両者の蛋白リン酸化酵素C阻害効果をもつM-62885を含有するpelletの開発を目指し、実験をおこなってきたが、pelletの開発に時間を要した。当初計画していたようなpelletが開発できず、pelletから薬剤の放出が困難であることがわかってきた。

(3) これらの実験結果をふまえdrug delivery systemの改善を目指すためにpelletの開発から微量の薬液が浸透圧差で自動的に注入できる微量薬液注入ポンプを利用することにした。

(4) 実験動物の体内に薬液を充填したポンプを皮下に埋め込み、チューブ先端を実験動物の大槽内に留置できるようにし、クモ膜下出血後にここから浸透圧差を利用して微量の薬剤が注入できるように研究を進めている。まずは小動物で実験計画を遂行し、予想通りに薬液が注入できるか検討する。その実験である程度評価できる結果が得られれば、その注入ポンプを犬の皮下、チューブ先端を大槽内に埋め込む。犬二回自家血注入モデルでクモ膜下出血モデルを作成し、以後薬液が大槽内に注入できるようにする。その後脳血管撮影を行い、脳血管攣縮の程度を確認、その後犬脳底動脈を取り出し、Western blotting法でPKC δ 、PKC α の活性が抑制されているかどうかを検証する。しかし現在まだ注入ポンプは試作の段階であり、実際に動物にそのポンプを設置する段階にはいたっていない。

3. 現在までの達成度

<区分> ③やや遅れている。

薬剤を含有するpelletの開発は当初の計画通りに実験が進まなかったため、drug delivery systemを変更、計画し、クモ膜下腔内に薬剤を微量注入できる体内埋め込み型のポンプを開発してその効果を検証する予定である。その意味ではまだ当初予定していた計画の達成にはいたっていない。

4. 今後の研究の推進方策

実験動物の体内埋め込み型の薬剤微量注入ポンプの開発にむけ今後の研究を進めていきたい。とにかく脳血管の蛋白リン酸化酵素Cを抑制すればクモ膜下出血後の脳血管攣縮の抑制ができることはこれまでのわれわれの基礎実験で実証されているので、それを

臨床応用できるように研究を継続したい。

5. 代表的な研究成果

(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7件)

1) Nishizawa,S: Roles of signal transduction mechanisms in cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage.

Acta Neurochirurgica Supplementum Supplement ,110,27-34, 2011 (査読有)

2) Nishizawa,S: Role of interleukin-1 (beta) in early brain injury after subarachnoid hemorrhage in mice. Stroke,40,2519-2525, 2009 (査読有)

3) Nishizawa,S: Multifaceted effects of selective inhibitor of phosphodiesterase III, Cilostazole, for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in a dog model.

Cerebrovascular Diseases, 28, 135-142, 2009 (査読有)

4) Nishizawa,S: Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought.

Neurological Research, 31,151-158, 2009 (査読有)

5) Nishizawa,S: The roles of cross-talk mechanisms in the signal transduction system in the pathophysiology of the cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage –what we know and what do not know.

Acta Neurochir suppl(Wien), 104,59-63, 2008 (査読有)

[学会発表] (計3件)

1) 西澤 茂:クモ膜下出血後の血管攣縮に対する治療戦略.

東京脳血管フォーラム, 2010.8.26 (東京)

2) Nishizawa,S:Signal transduction in cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage.

The 10th international conference on cerebral vasospasm, 2009.10.9 (CHINA)

3) 西澤 茂:脳血管攣縮と形質転換—シロスタゾールの薬理効果.

スパズムシンポジウム 2009.3.20 (松江)

1) [図書] (計1件)

Nishizawa,S: The Human Press Inc, Animal Models of Acute Neurological Injuries, 2008,301-308

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]