

令和元年6月18日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20012

研究課題名(和文) くも膜下出血後早期脳損傷および遅発性脳虚血への選択的ROCK2阻害薬による治療

研究課題名(英文) Treatment of early brain injury and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage

研究代表者

岡 史朗 (OKA, Fumiaki)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20420531

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：Cortical spreading depolarization(以下CSD)は脳灰白質において神経およびグリア細胞の脱分極が自己伝播し拡散する現象である。近年くも膜下出血急性期においてこの現象が観察され、病態への関与が注目されている。我々はくも膜下出血後必発する脳圧上昇がCSDの発生や脳循環代謝与える影響について動物モデルを用い検討した。その結果脳圧が上昇するとCSD発生時の脳循環の需要と供給バランスが破綻し、その結果脳代謝も正常とはかけ離れた動態を示すことが明らかとなり、くも膜下出血直後のように高い脳圧下のCSD発生は脳障害に関わることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は脳圧上昇がCSDに与える影響を動物モデルを用いて研究した。その結果くも膜下出血直後のように高い脳圧下のCSD発生は脳障害に関わることが示唆された。また脳圧が上昇した分だけ脳圧を上昇させると破綻した脳循環代謝が正常化することも発見した。このことはくも膜下出血に関わらず脳圧上昇を伴いやすい脳卒中や頭部外傷患者の治療において非常に重要な指針となる。すなわち、脳圧亢進患者においてその状態に併せて脳圧を維持コントロールすることが正常な脳循環代謝を維持し二次的脳損傷を最小限に食い止める可能性があることが示唆され、今後の治療に大きな影響を与えられる。

研究成果の概要(英文)：Cortical spreading depolarization (CSD) is a depolarization of the wave of neuron and glial cells that slowly propagate in the gray matter. CSD develops after subarachnoid hemorrhage and is supposed as one of the mechanisms of brain damage. Because increase in intracranial pressure (ICP) frequently occurs after subarachnoid hemorrhage, we studied the effects of intracranial hypertension on CSD. Increase in ICP caused the failure of demand-supply balance of cerebral blood flow and brain metabolisms. From our results, CSD occurrence under high ICP condition may contributed to brain damage.

研究分野：脳神経外科

キーワード：subarachnoid hemorrhage spreading depolarization

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

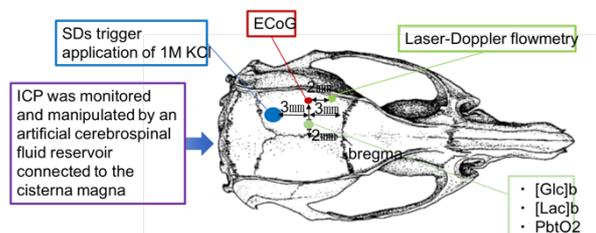
脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血は死亡率約 30%、社会復帰率約 30%と非常に予後の悪い疾患である。患者の予後に最も大きな影響を与えるくも膜下出血発症直後に生じる早期脳機能障害の主なメカニズムは、脳動脈瘤破裂後の急激な脳圧上昇にあるとされる。脳圧上昇に伴い脳灌流圧が著明に低下し、結果として脳全体に強い虚血性脳損傷を引き起こす。さらにくも膜下腔に広がる血腫が、血管拡張作用のある NO の減少や強い血管収縮作用のある endotheline の増加などを引き起こし cortical spreading depolarization (CSD) や微小循環障害、炎症、血液脳関門破綻などを引き起こし二次的・三次的に脳損傷を拡大させると考えられている。しかしながら上記に挙げた脳損傷メカニズムに対する有効な治療法は存在しない。

2. 研究の目的

くも膜下出血後の早期脳機能障害のメカニズムを解明し新たな治療法を確立することを目的に研究を行う。特に早期脳機能障害の機序のうち CSD はくも膜下出血患者のモニタリングで実際に検出され、その頻回な発生は予後不良と関連することが報告されており、新たな治療ターゲットとして大きな注目を集めている。本研究ではその機序や脳循環代謝への影響などについて詳細に検討し患者治療へ応用することを目的とする。

3. 研究の方法

Sprague-Dawley ラットの大槽に人工脳脊髄液リザーバーを挿入し脳圧 (Intracranial pressure: ICP) を調整した。脳表面に 1M KCl を滴下することで CSD を誘発した。CSD は皮質脳波を用いて検出した。脳血流はレーザードップラー血流計を用いて記録し、脳内グルコース/ラクテート濃度および脳組織酸素分圧はバイオセンサーを用いて測定した。くも膜下出血患者は発症早期において ICP が上昇することが多いため、ICP 上昇 (ICP 50mmHg) 時の CSD 発生状況や CSD 発生時の反応性脳循環代謝変化についてコントロール群 (ICP 10mmHg/Cerebral perfusion pressure: CPP 70mmHg) と比較した。また ICP 上昇に伴い CPP は低下するが、血圧をあげることで CPP を維持した条件 (ICP 50mmHg/ CPP 70mmHg) における脳循環代謝についても同様の項目を用い研究を行った。



- SD was triggered by application of 1M KCl through a cotton ball on the brain surface.
- [Glc]b, [Lac]b and PbtO2 was monitored by biosensors for [Glc]b and [Lac]b or a PbtO2 sensor.
- After initial SD was observed, triggering SD was stopped by wash the brain surface with saline.

4. 研究成果

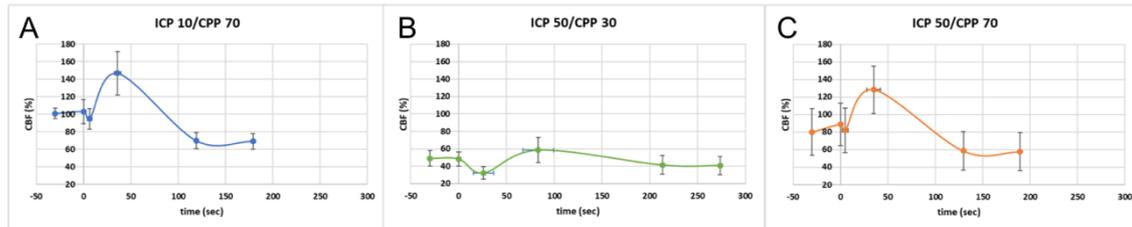
ICP 上昇群では CPP が平均 30mmHg に低下した。その結果コントロール群と比べ CSD の発生頻度に影響は無かったが、CSD の持続時間が有意に延長した (17.6 ± 2.4 秒 vs. 44.2 ± 10.2 秒, P < 0.01) (表 1)。同条件 (ICP 50mmHg/ CPP 30mmHg) 下では CSD 発生時の反応性脳循環代謝変化に大きな変動が生じ、通常見られる一過性脳血流上昇や脳内グルコース低下、ラクテートおよび脳組織酸素分圧の上昇などとは逆もしくは同様の変化パターンとしても低振幅かつ長時間の変動を示すようになった。しかしながらこれらの変動は、血圧を上昇させ CPP をコントロールと同等 (70mmHg) に上昇させることで、生理的パターンと同様の変化を示すようになった。(図 1-4) ICP 上昇、CPP 低下は SD の持続時間や反応性脳循環代謝に影響することを示した。このような状況で SD が発生すると SD による組織障害作用を増悪させる可能性がある。一方 CPP を維持することで、それらの作用を最小限に留める可能性がある。

表 1. 各 ICP、CPP における CSD の特性

	Control (ICP10/ CPP70)	ICP50/ CPP30	ICP50/ CPP70
Number of SD (/60m)	7.2 ± 2.8	5.2 ± 1.3	7.0 ± 0.7
Duration (sec)	24.8 ± 3.3	44.2 ± 10.2*	22.0 ± 5.2
Amplitude (mV)	493.3 ± 30.8	425.1 ± 47.4	475.0 ± 101.1
Spreading Speed (mm/min)	3.1 ± 0.3	2.9 ± 0.3	3.2 ± 0.3

ICP50mmHg/ CPP30mmHg ではそのほかの 2 群に比べ有意 (*P<0.01) に CSD の持続時間が延長した。しかしながらそのほか単位時間あたりの発生 CSD 数や振幅、拡散速度は各群間で統計学的有意な差を認めなかった。

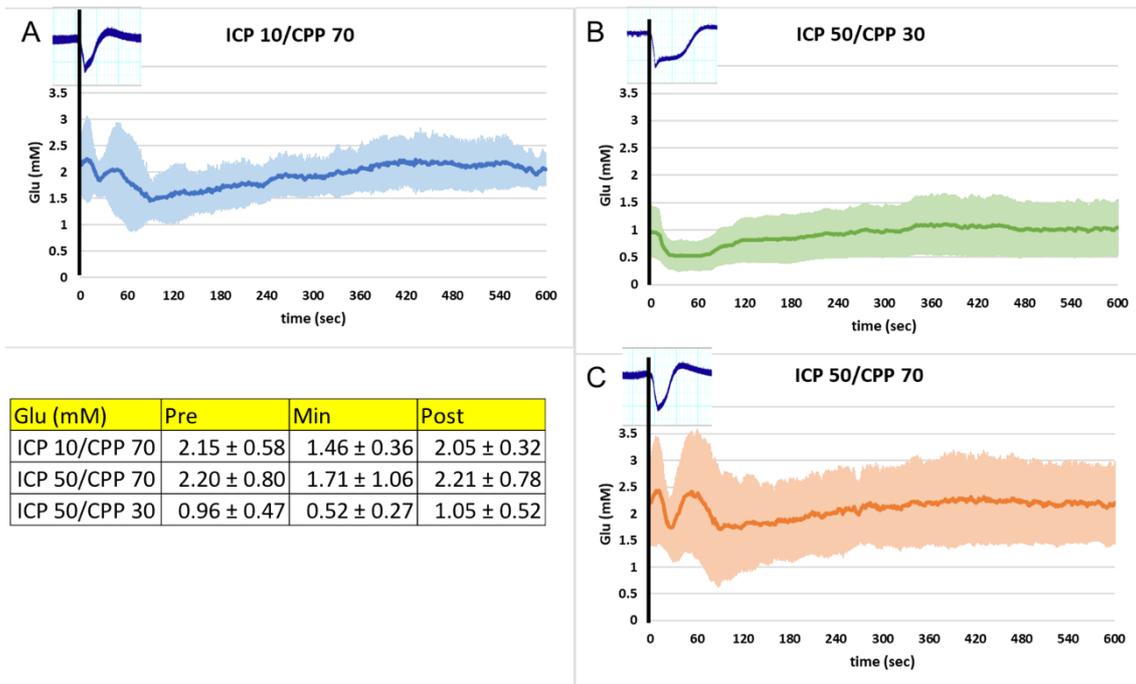
図 1. CSD 発生時の脳血流変化



A. コントロール、B. ICP50mmHg/ CPP30mmHg、C. ICP50mmHg/ CPP70mmHg

ICP を 50mmHg に上昇させ CPP が 30mmHg に低下すると、コントロールに見られる CSD 発生後の一過性脳血流上昇を認めなくなった。血圧を上昇させ CPP をコントロール同様の 70mmHg に上昇させたところ生理的のパターンと同様になった。

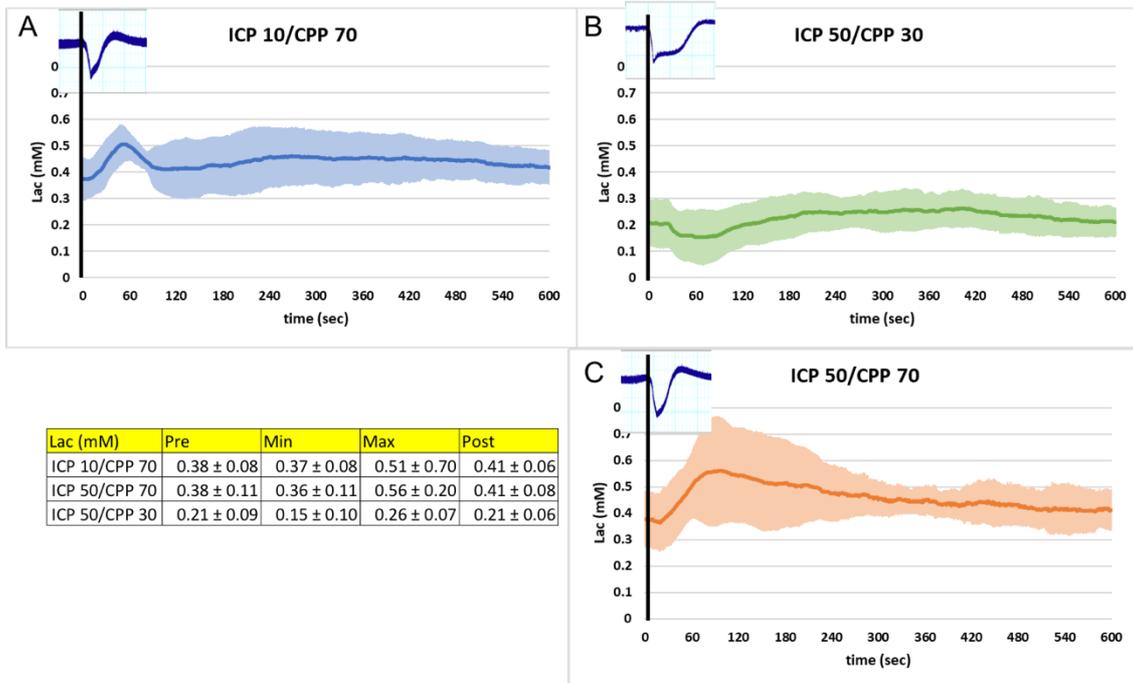
図 2. CSD 発生時の組織グルコース濃度の変化



A. コントロール、B. ICP50mmHg/ CPP30mmHg、C. ICP50mmHg/ CPP70mmHg

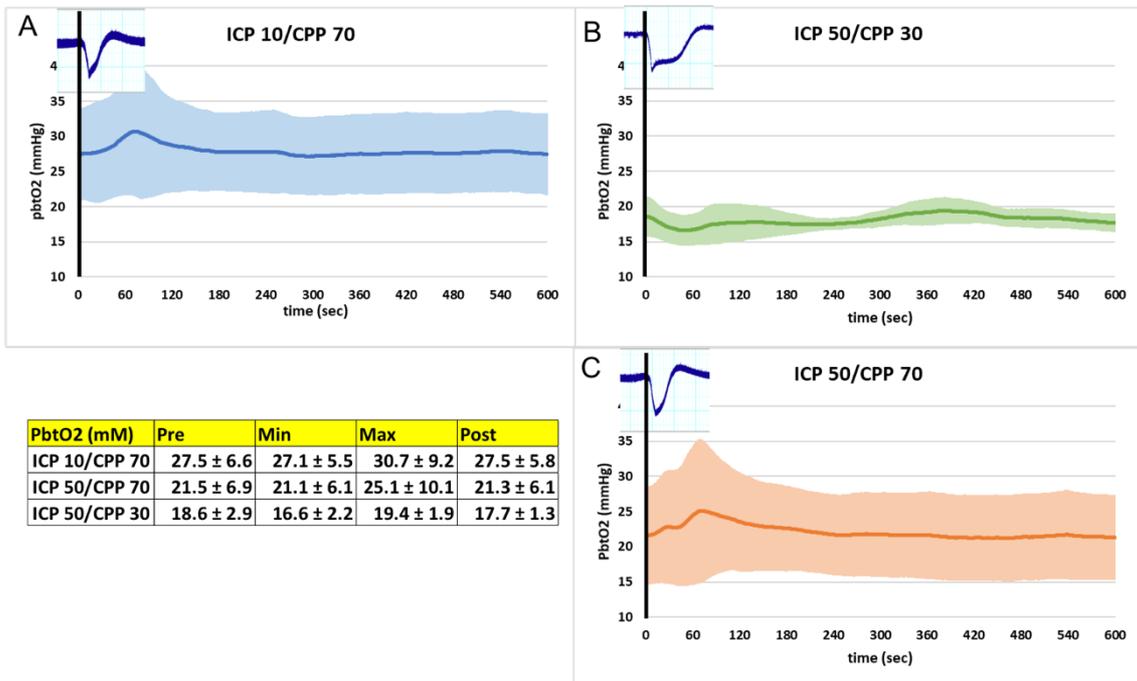
ICP を 50mmHg に上昇させ CPP が 30mmHg に低下すると、コントロールに見られる CSD 発生後の二峰性の変化を認めなくなった。血圧を上昇させ CPP をコントロール同様の 70mmHg に上昇させたところ生理的パターンと同様になった。

図 3. CSD 発生時の組織ラクテート濃度の変化



A. コントロール、B. ICP50mmHg/ CPP30mmHg、C. ICP50mmHg/ CPP70mmHg
 ICP を 50mmHg に上昇させ CPP が 30mmHg に低下すると、コントロールに見られる CSD 発生後の一過性の上昇パターンを認めずむしろ低下を示した。血圧を上昇させ CPP をコントロール同様の 70mmHg に上昇させたところコントロールと類似したパターンを示した。

図 4. CSD 発生時の組織酸素分圧の変化



A. コントロール、B. ICP50mmHg/ CPP30mmHg、C. ICP50mmHg/ CPP70mmHg
 ICP を 50mmHg に上昇させ CPP が 30mmHg に低下すると、コントロールに見られる CSD 発生後の一過性の上昇パターンを認めずむしろ低下を示した。血圧を上昇させ CPP をコントロール同様の 70mmHg に上昇させたところコントロールと類似したパターンを示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 2 件)

- ① Oka F, Chung DY, Suzuki M, Ayata C. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid

hemorrhage: Experimental-Clinical disconnect and unmet need. Neurocrit Care. 2019 Jan 22. Epub ahead. doi: 10.1007/s12028-018-0650-5. 査読あり

- ② Oka F, Hoffmann U, Lee JH, Shin HK, et al. Requisite ischemia for spreading depolarization occurrence after subarachnoid hemorrhage in rodents. J Cereb Blood Flow Metab. 2017 May;37(5): 1829-1840. doi: 10.1177/0271678X16659303. 査読あり

〔学会発表〕 (計 7 件)

- ① 岡史朗、くも膜下出血後 cortical spreading depolarization の発生リスク因子、スパズムシンポジウム、2019 年
- ② Fumiaki Oka. Regional temperature, cerebral blood flow and metabolism responses to cortical spreading depolarization in human. International conference on spreading depolarization. 2018 年
- ③ 岡史朗、マウスを用いたくも膜下出血後認知機能障害モデルの開発、日本脳循環代謝学会、2017 年
- ④ 岡史朗、一過性頭蓋内圧上昇は Peri-Infarct Depolarization (PID) を誘発する。PID 発生機序の新たな知見、脳卒中学会、2017 年
- ⑤ 岡史朗、くも膜下出血後遅発性脳虚血研究における動物モデルの現状と問題、スパズムシンポジウム、2017 年
- ⑥ 岡史朗、くも膜下出血後 Cortical spreading depolarization の発生機序と遅発性脳虚血との関連、スパズムシンポジウム、2016 年
- ⑦ Fumiaki Oka. High Intracranial Pressure Triggers Peri-infarct Depolarizations and Worsens Outcome after Focal Cerebral Ischemia. International symposium on intracranial pressure and neuromonitoring. 2016 年

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名 : Cenk Ayata

ローマ字氏名 : Cenk Ayata

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。