

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10843

研究課題名(和文) くも膜下出血急性期の病態形成を制御する炎症性サイトカインの機能解明と治療法の開発

研究課題名(英文) Elucidation of the inflammatory cytokines that control the pathogenesis on acute phase of subarachnoid hemorrhage

研究代表者

阿南 光洋 (Anan, Mitsuhiro)

大分大学・医学部・客員研究員

研究者番号：50381033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：脳梗塞の病態に関与する炎症性サイトカインをターゲットとして、遺伝子改変マウスを用いた動物実験により、くも膜下出血後の病態への関与を研究してきた。研究は未だ途中の段階だが、得られた結果から、幾つかの炎症性サイトカインが、くも膜下出血後の急性期脳浮腫に関与していることが判明した。今後の研究で、さらにくも膜下出血の病態を解明し、治療法に繋げていくことを目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

くも膜下出血は、約半数の患者が初回の出血で死亡する重篤な疾患で、出血や頭蓋内圧亢進による急性期の直接的な脳障害、2-3週間内に生じる脳虚血などの遅発性脳障害、などにより機能予後をも悪くする疾患である。近年、炎症病態が脳虚血に関与している事が解明され、当研究代表者はくも膜下出血や遅発性脳障害においても同様な炎症のメカニズムが関与しているのではないかとこの着想を得て、特に脳梗塞での関与が明らかとなった炎症性サイトカインをターゲットとして、研究を行ってきた。治療法までも見据えた本研究は未だ途上であり、今後の研究でくも膜下出血後の病態解明と治療法の開発に貢献したい。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have studied the pathophysiology after subarachnoid hemorrhage by animal experiments using genetically modified mice, especially targeting the inflammatory cytokines. Though, the study is still in progress, one of the results show that some inflammatory cytokines affect on the mechanism of acute cerebral edema after subarachnoid hemorrhage.

In future research, we aim to elucidate the mechanism that inflammatory cytokines affect the pathophysiology of subarachnoid hemorrhage and to demonstrate some options of effective treatment.

研究分野：脳神経外科

キーワード：くも膜下出血 炎症性サイトカイン 急性脳損傷 遅発性脳損傷

1. 研究開始当初の背景

くも膜下出血は、約半数の患者が初回の出血で死亡し、3割が後遺症を残す重篤な疾患である。出血による急性期の直接的な脳障害を免れた患者でも、2-3週間の内に遅発性脳虚血を生じて生命・機能予後を更に悪くするが、その病態の解明は十分ではない。

近年進歩した免疫システムの研究は、アレルギーや自己免疫疾患のみならず脳虚血においても炎症病態が関与している事を解明した。代表的なメカニズムとして、脳梗塞巣内に浸潤したマクロファージにより発症24時間でIL-23が産生され、さらにIL-23から誘導された $\gamma\delta$ T細胞によって発症3日目にIL-17が産生され、組織障害性に働くことが示されている(Shichita 2009)。

2. 研究の目的

研究代表者は、くも膜下出血とその後の遅発性脳虚血においても同じような炎症のメカニズムが関与しているのではないかとこの着想を得て、本研究を行った。

3. 研究の方法

- (1) IL-23がくも膜下出血急性期の脳浮腫に対する増悪因子であることを明確にし、その分子機構を明らかにする。

予備研究からはIL-23欠損マウスのくも膜下出血超急性期の脳浮腫が軽減する傾向を得ており、更にデータを増やしてこれを明確にしたうえ、その分子機構を明らかにする。また、IL-23産生に関与する細胞を明らかにし、炎症性細胞の中枢神経系への浸潤を制御するケモカインの発現に注目し解析する。

- (2) IL-23が、遅発性脳虚血にも関与しているかどうかを検討する。

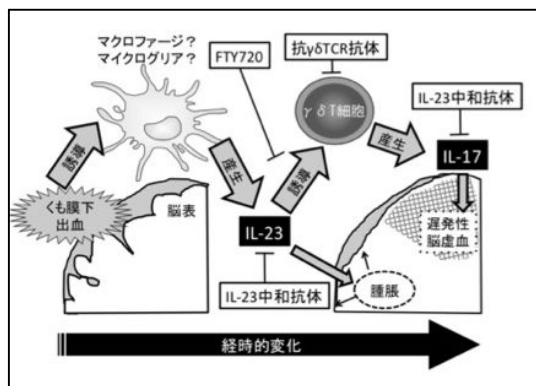
くも膜下出血後の病態として重要な遅発性脳虚血に対してのIL-23の関与を評価するため、24時間以降の一定時間(2週間まで)に生じる神経障害・神経学的所見を評価する。

- (3) IL-17が、くも膜下出血後の脳浮腫やその後の遅発性脳虚血に関与しているか検討する。

予備研究ではくも膜下出血24時間後の脳浮腫は、IL-17欠損マウスでは野生型と変わらない傾向にあった。

- (4) くも膜下出血と遅発性脳虚血の新たな分子標的治療法の効果を検証する。

上記の結果より中和抗体の効果、T細胞系の浸潤を阻害するFTY720の効果、を検証する。



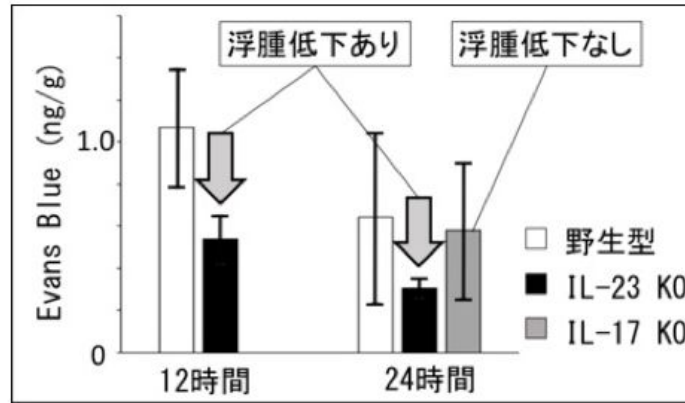
(図：くも膜下出血急性期脳浮腫と遅発性脳虚血における、炎症細胞の誘導と炎症性サイトカインIL-23・IL-17産生の想定メカニズムと、治療ターゲット)

4. 研究成果

本研究で得られた結果の一部は、以下の通りであった。

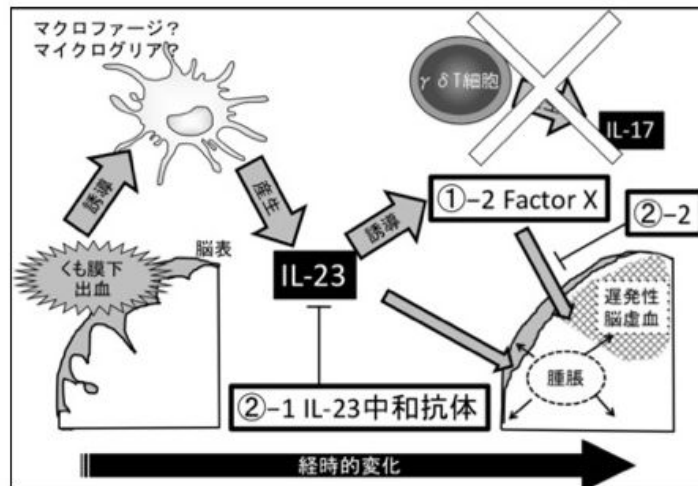
- (1) 野生型マウス、各遺伝子欠損マウスに対して、頭蓋内動脈穿通法によりくも膜下出血モデルを作製した。くも膜下出血発症後の定時にエバンスブルー静脈内投与を行い、漏出した色素を定量評価した。

その結果、IL-23 遺伝子欠損マウスにおいて、くも膜下出血発症 24 時間後の脳浮腫が野生型よりも少ないことが判明した。また、IL-17 遺伝子欠損マウスにおいては、くも膜下出血発症 24 時間後の脳浮腫は野生型と有意差が無かった。



(図：くも膜下出血急性期脳浮腫)

この結果からは、従来脳梗塞モデルで示されてきた IL-23 に端を発する T 細胞・IL-17 までの経路とは別の、IL-23 が脳浮腫を軽減するまでの経路が存在することが示唆された。



(図：研究結果から想定される、くも膜下出血発症超急性期のメカニズムと、今後の研究の方向性)

今後の一つの方向性として、IL-23 をターゲットとした分子機構の解明 と、超急性期の治療法の開発 につなげることを目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	小林 隆志 (Kobayashi Takashi) (30380520)	大分大学・医学部・教授 (17501)	

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