

2022年12月14日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

## くも膜下出血の予後を決定する急性期の広範な大脳皮質の神経炎症を発見

### —くも膜下出血による神経細胞死を防ぐ治療としての応用に期待—

慶應義塾大学医学部脳神経外科学教室の山田浩貴助教、戸田正博教授、同生理学教室の加瀬義高助教、岡野栄之教授らの共同研究グループは、くも膜下出血の発症早期に大脳皮質（注1）全体に神経炎症が及ぶことにより、神経細胞死が引き起こされ、重症となることを明らかにしました。

くも膜下出血は、脳動脈瘤の破裂によって発症し、現代でも死亡率が高い疾患であり、完全に社会復帰できるのは全患者の約 1/4 に過ぎないという重篤な疾患です。また、破裂した動脈瘤が再破裂しないようにするための外科手術は確立していますが、神経細胞に障害が生じないように保護をするような治療法は確立していません。

本研究グループは、重症度別のくも膜下出血のモデルマウスを作成し、発症 24 時間後に大脳皮質全体に広範な神経炎症、並びに神経細胞死が生じていることを発見しました。これまで、くも膜下出血の発症 72 時間以内の早期の障害が重要であることは注目されていましたが、障害部位は出血が起きた部位に限定されず、脳全体に神経炎症が波及して、神経細胞死が起きていることはわかっていませんでした。

大脳皮質は運動機能や長期記憶などの高次脳機能を担っているため、その保護は非常に重要であり、本研究結果は、くも膜下出血発症後の超急性期での大脳皮質全体の炎症抑制が効果的であることを示唆する結果です。また、大脳皮質が広範囲に傷害されることが、くも膜下出血後の社会復帰を妨げる重篤な症状を説明できる病態の一つと言えることがわかりました。

将来的には超急性期における神経炎症抑制がくも膜下出血の治療戦略として臨床応用されることが期待され、研究グループはどのように神経炎症を抑えれば効果的な治療なのか、検討を始めています。本研究成果は、2022年12月14日（日本時間）に国際学術雑誌 *Inflammation and Regeneration* に掲載されました。

#### 1. 研究の背景と概要

脳動脈瘤の破裂により生じるくも膜下出血（Subarachnoid hemorrhage : SAH）は、死亡率が高く重篤な疾患です。近年、SAH の予後因子として、SAH 発症後 72 時間以内に生じる早期脳損傷（Early brain injury : EBI）が注目されてきましたが、EBI の病態は完全には解

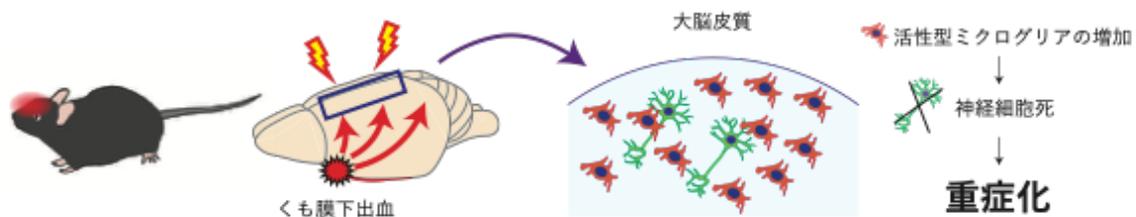
明に至っておらず、有効な治療法は未確立でした。

これまでに、EBIにより神経細胞死を招く主な原因として神経炎症が報告されてきましたが、研究の多くは、出血で生じる血腫の影響が強い特定の領域のみを検証したものであり、傷害部位が局所に止まるのか、あるいは早期に広範囲に及ぶのかはわかっていませんでした。

加えて、SAHは軽症から重症までさまざまな臨床像を呈しますが、重症度によりその障害の程度にどのような差異が脳組織レベルで生じるのかの検証はされていませんでした。そこで、本研究では重症度別SAHモデルマウスを作成し、脳全体を網羅的に組織レベルで解析しました。

SAH受傷24時間後に、脳の前方、中間、後方の3点の大脳皮質で、SAHの重症度別に解析しました。大脳皮質は浅層と深層に分けて解析し、大脳皮質より深部にある海馬(注2)も解析対象とし、網羅的に組織学的検討を行いました。その結果、大脳皮質において、重症SAHでは脳の広範囲にミクログリア(注3)が有意に増加しており、浅層を中心に神経細胞死が引き起こされていました。これとは対照的に海馬においては神経細胞死の有意な上昇は認めませんでした。

本研究により、SAH受傷後24時間での早期に、出血が起きている場所に限定されずに脳全体の大脳皮質に炎症が波及して神経細胞死が起きていることを初めて明らかにしました。



【研究の概念図】くも膜下出血発症24時間後の急性期に広範囲に及ぶ炎症が大脳皮質に波及していることがわかった。

## 2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究は、SAH受傷後24時間という急性期に、出血箇所限定されずに脳の前方から後方に至る大脳皮質で炎症が波及し、さらに神経細胞死が生じていることを明らかにしました。

大脳皮質は運動、長期記憶などの高次脳機能を司っており、これが広範囲に傷害されることが、くも膜下出血の社会復帰を妨げる重篤な症状を説明できる病態の一つと言えることがわかりました。神経細胞を保護するという観点で有効な治療法が未だに無いSAHにおいて脳全体の炎症抑制が効果的であることを示しています。

今後は、発症後何時間以内にどの程度神経炎症を抑えれば、神経細胞が守られて症状が緩和するのか、また炎症を抑制する薬剤は何が最善なのか、基礎研究での成果を実際の臨床につなぐ、トランスレーショナルリサーチの検討を始めています。

## 3. 特記事項

本研究は、文部科学省最先端研究開発支援プログラム(FIRST)、日本研究開発機構(AMED)(JP20bm0204001)、JSPS 科研費(19K09516)、日本損害保険協会、武田科学振興財団の支援によって行われました。

#### 4. 論文

英文タイトル : Subarachnoid hemorrhage triggers neuroinflammation of the entire cerebral cortex, leading to neuronal cell death

タイトル和訳 : くも膜下出血による神経炎症は脳皮質全体に及んで神経細胞死を引き起こす

著者名 : 山田浩貴<sup>1)</sup>、加瀬義高<sup>2)</sup>、岡野雄士、金度潤、後藤真楽、高橋里史、岡野栄之<sup>3)</sup>、戸田正博<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> First author (筆頭著者) : 山田浩貴

<sup>2)</sup> Senior author (指導医) : 加瀬義高

<sup>3)</sup> Corresponding author (責任著者) : 岡野栄之、戸田正博

掲載誌 : *Inflammation and Regeneration*

DOI : 10.1186/s41232-022-00236-4

#### 【用語解説】

(注1) 大脳皮質 : 脳の表面の部位を指す。灰白質と呼ばれる神経細胞が多く存在する層。

(注2) 海馬 : 短期記憶を司る脳の部位。大脳皮質より深いところに位置する。

(注3) ミクログリア : 中枢神経系細胞の一種で、脳内で免疫を担当する唯一の細胞。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

---

#### 【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 生理学教室

教授 岡野 栄之 (おかの ひでゆき)

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3747 FAX : 03-3357-5445 E-mail : hidokano@keio.jp

慶應義塾大学医学部 脳神経外科教室

教授 戸田 正博(とだ まさひろ)

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3808 FAX : 03-3354-8053 E-mail : todam@keio.jp

#### 【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 : 山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>