



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ加盟各社
文部科学記者会
科学記者会

御中

平成 28 年 11 月 22 日
岡 山 大 学

くも膜下出血後の脳血管^{れんしゆく}攣縮のメカニズムを解明 治療法開発に向けた大きな一歩に

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の西堀正洋教授（薬理学）と伊達勲教授（脳神経外科学）の研究グループは、くも膜下出血*後に脳血管で生じる遅発性脳血管攣縮*のメカニズムを明らかにしました。本研究成果は 11 月 24 日（英国時間午前 10 時）、英国の科学雑誌「Scientific Reports」に掲載されます。

本研究グループは、ラットで作製されたくも膜下出血モデルで、脳血管の収縮メカニズムに、収縮を誘発する受容体グループの発現上昇が関与すること、それらの上昇が、血管壁の平滑筋細胞*から放出される細胞内タンパク質 High Mobility Group Box-1 (HMGB1)*の働きによることを明らかにしました。また、出血 2 日後に生じる血管攣縮は、HMGB1 の働きを中和する抗 HMGB1 抗体の投与によって強く抑制され、随伴する神経症状も劇的に改善させることが分かりました。

本研究グループは、ヒトの治療に使えるヒト化抗 HMGB1 抗体の作製に成功しており、臨床での応用に向けて治療薬開発を加速させる計画です。くも膜下出血の患者では、遅発性脳血管攣縮が重大な後遺症の原因となることが多く、その治療法開発が待たれています。

<背 景>

脳卒中には、脳梗塞、脳内出血、脳動脈瘤の破裂によるくも膜下出血の 3 種類があります。くも膜下出血は、突然の脳動脈瘤の破裂によって激しい頭痛と意識障害によって発症し、急性期に亡くなる場合もありますが、手術によって破裂した脳動脈瘤を処理した後、1 週間から 10 日をピークとして生じる脳血管攣縮によって重篤な後遺症を残したり、死に至ることもまれではありません。したがって、半世紀の間、脳血管攣縮に働く薬物の開発が進められてきました。

最近の臨床研究で、遅発性脳血管攣縮の抑制のみでは患者の予後を改善するのに必ずしも十分ではないという新たな問題提起も加わり、くも膜下出血の治療法開発は混沌とした状況になっています。

<業 績>

今回の研究では、血管攣縮を起こしている血管壁の平滑筋細胞*から HMGB1 が細胞外へ放出されており、その HMGB1 の働きで血管の収縮を誘導する受容体の発現量が上昇することを突き止めました。したがって、抗 HMGB1 抗体を投与することによってその上昇を



PRESS RELEASE

抑制すると、結果として脳血管の収縮性が抑制されます。同時に、抗 HMGB1 抗体の投与は、攣縮血管と脳内全体で生じる炎症応答を抑えることが分かったため、急性脳障害につながる悪化因子の制御にも貢献していると推測されました。

<見込まれる成果>

クモ膜下出血の治療に向けての研究は今後も継続する必要がありますが、抗 HMGB1 抗体治療は有望な治療法として期待されます。

<論文情報等>

タイトル : Anti-high mobility group box-1 (HMGB1) antibody attenuates delayed cerebral vasospasm and brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats.

著者 : Haruma, J., Teshigawara, K., Hishikawa, T., Wang, D., Liu, K., Wake, H., Mori, S., Takahashi, H.K., Sugi, K., Date, I. and Nishibori, M.

掲載誌 : *Scientific Reports*

DOI : 10.1038/srep37755

<研究資金>

平成 27 年度医療研究開発推進事業補助金（橋渡し研究加速ネットワークプログラム事業

研究代表者：西堀 正洋

セコム科学技術振興財団（平成 27～28 年度）

研究代表者：西堀 正洋

<特許>

「脳血管攣縮抑制剤」特許第 3882090 号;PCT/JP2007/060231; WO2007/135992 A1

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）

薬理学 教授 西堀 正洋

（電話番号）086-235-7140

（FAX番号）086-235-7140

（メール）mbori@md.okayama-u.ac.jp

脳神経外科学 教授 伊達 勲

（電話番号）086-235-7332

（メール）idate333@md.okayama-u.ac.jp



PRESS RELEASE

<補足・用語説明>

1) くも膜下出血

脳動脈の壁にできた瘤状のふくらみ（動脈瘤）が破裂すると、破裂部位からの出血が脳表面を覆うくも膜下腔と脳室内に出て、髄膜刺激や脳圧亢進で、激しい頭痛や意識消失をきたす。これをくも膜下出血と通常呼ぶ。脳内出血がくも膜下腔や脳室に達する場合もある。

2) 脳血管攣縮

持続的に脳動脈血管が一定の範囲で収縮する現象。脳動脈瘤の破裂後、1週間～10日をピークとして生じることがよく知られている。動脈血管の収縮により、その支配領域の脳血流が低下し、種々の脳障害を生じる。

3) 平滑筋細胞

血管壁には、収縮あるいは弛緩能を持つ細胞があり、血管平滑筋細胞と呼ばれる。自律神経や血管作用物質の働きで平滑筋の収縮が起こると内腔が狭まり、逆に弛緩が起こると血管は拡張する。

4) HMGB1

High mobility group box-1（HMGB1）は、細胞の核内にある染色体DNAと結合して存在するタンパク質で、DNAの構造維持、遺伝子の転写調節やDNAの修復等で重要な役割を果たす。一方、細胞・組織障害に応じて細胞外に放出されたHMGB1は、多様な炎症惹起作用を発揮すると考えられている。