

課題番号 1

Neurovascular Unit に着目したくも膜下出血の遅発性脳血管 攣縮の解明と新規治療法の開発

[1] 組織

代表者：石川 達哉
(秋田県立脳血管研究センター)
対応者：武藤 達士、瀧 靖之
(東北大学加齢医学研究所)
分担者：中村 和浩
(秋田県立脳血管研究センター)
局 博一
(東京大学大学院農学生命科学研究科)

研究費：物件費20万円

[2] 研究経過

破裂動脈瘤によるくも膜下出血(subarachnoid hemorrhage; SAH)は、脳卒中による突然死の最大の要因として知られている。中でも発症から2週以内に約4割の患者で起こる遅発性脳虚血(delayed cerebral ischemia; DCI)は、有効な治療法が確立されておらず、約半数が重度後遺症や死亡に至る最大の予後因子として知られる。

本共同研究では、微小脳循環環境(Neuro-Vascular Unit)に着目し、SAHのin vivo マウスモデルを用いた生体イメージングの導入により、DCIの病態解明と治療法の洗練化を目的として研究を行った。

Endovascular perforation 法によりマウス SAH モデルの作成の後、小動物用 MRI を用いた SAH の重症度分類、Continuous arterial spin labelling (CASL)法による脳血流(cerebral blood flow; CBF)定量(図1)を行い、Hyperdynamic 療法の治療効果を解析した。

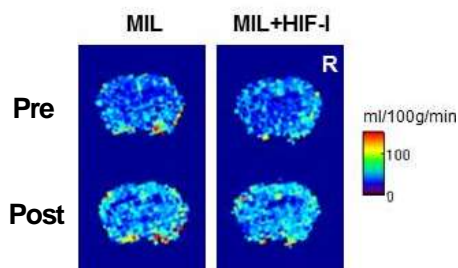


図1. CASL 法によるミルリノン(MIL)の CBF 増強効果 (Pre: 投与前、Post: 最大投与量)

[3] 成果

(3-1) 研究成果

前年度からの継続課題として、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、3D-T2*強調像により、マウスの SAH モデルの重症度分類が可能となった。このことにより、適正な病態モデルにおける治療効果判定が可能となった。第2に、CASL 法による MRI-CBF と行動評価を加えることで、ヒトでの機能予後に関連したモデル作成が可能となった。本年度は DCI に対する Hyperdynamic 療法の治療機序について、ドブタミンとミルリノンによる CBF 測定を行った (図2)。

最終的に、hypoxia-inducible factor inhibitor (HIF-I) の機能予後に及ぼす関与を示すことができた。

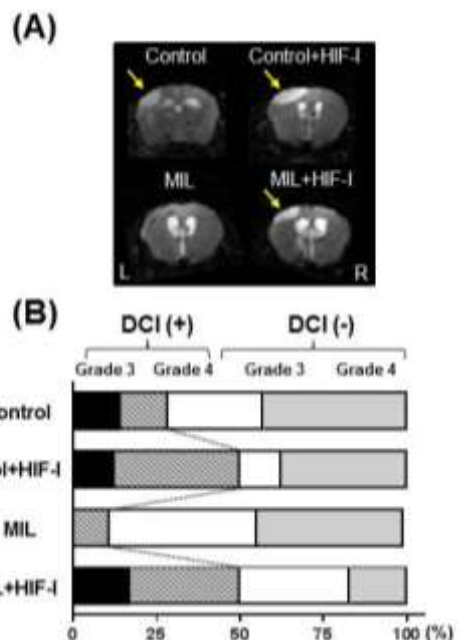


図2. MIL の DCI 改善効果と HIF-I を介した機序。 (A) MRI, (B) SAH grade と DCI 発生頻度。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、学外研究者との交流が飛躍的に活性化した。本研究のアピールに加え、新研究領域の開拓を期待できる貴重な機会を増やしていきたい。

[4] 成果資料

- (1) Mutoh T, Mutoh T, Nakamura K, Yamamoto Y, Tsuru Y, Tsubone H, Ishikawa T, Taki Y. Acute cardiac support with intravenous milrinone promotes recovery from early brain injury in a murine model of severe subarachnoid hemorrhage. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2017, in press.
- (2) Mutoh T, Mutoh T, Sasaki K, Nakamura K, Tatewaki Y, Ishikawa T, Taki Y. Neurocardiac protection with milrinone for restoring acute cerebral hypoperfusion and delayed ischemic injury after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience Letters*. 640:70-75, 2017.
- (3) Mutoh T, Mutoh T, Sasaki K, Nakamura K, Taki Y, Ishikawa T. Value of three-dimensional maximum intensity projection display to assist in MRI-based grading in a mouse model of subarachnoid hemorrhage. *Medical Science Monitor*. 22:2050-2055, 2016.
- (4) Mutoh T, Mutoh T, Sasaki K, Yamamoto Y, Tsuru Y, Tsubone H, Ishikawa T, Taki Y. Isoflurane postconditioning with cardiac support promotes recovery from early brain injury in mice after severe subarachnoid hemorrhage. *Life Sciences*. 153:35-40, 2016.
- (5) Mutoh T, Mutoh T, Nakamura K, Sasaki K, Tatewaki Y, Ishikawa T, Taki Y. Inotropic support against early brain injury improves cerebral hypoperfusion and outcomes in a murine model of subarachnoid hemorrhage. *Brain Research Bulletin*. 130:18-26, 2016.
- (6) Mutoh T, Mutoh T, Sasaki K, Taki Y, Ishikawa T. Detection of early brain injury and risk for DCI using 3D-SSP CBF analysis in patients after SAH. 46th Critical Care Congress, Honolulu, HI, Jan 22, 2016 (Poster: SCCM Bronze Snapshot Award).
- (7) Sasaki K, Mutoh T, Nakamura K, Taki Y, Kawashima R, Ishikawa T. MRI-based non-invasive assessment of early brain injury and cerebral blood flow for functional grading of murine experimental subarachnoid hemorrhage. 10th FENS Forum of Neuroscience 2016, Copenhagen, Denmark, July 2, 2016 (Poster: Young Investigator Training Award).
- (8) Nakamura K, Mutoh T, Sasaki K, Kinoshita T, Taki Y, Ishikawa T. Vasodilatory regulation failure in transient postischemic hyperperfusion in rats. Society for Neuroscience, Neuroscience 2016, San Diego, CA, USA, Nov.16 (Poster).