

三重医学若手研究者賞（医学研究部門）

氏名（年齢） 中野 美美（39歳）

所属・職名 三重大学医学部附属病院 脳神経外科 診療等従事者

○受賞の感想と今後の抱負

この度は若手研究者賞という名誉ある賞を頂き、大変光栄に存じます。本学脳神経外科学教授の鈴木秀謙先生をはじめ、研究にあたってご指導頂いた多くの先生方に深く御礼申し上げます。今回の受賞を励みに今後もより一層研究に精進したいと考えておりますので、引き続きご指導ご鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。

受賞テーマ

「くも膜下出血後早期脳損傷における上皮成長因子受容体-nuclear factor-kappa B 経路の働きに関する研究」

研究の概要と将来展望

くも膜下出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)は脳卒中の病型の中で比較的若年が罹患しかつ予後不良な疾患であり、約半数の症例が死亡する。救命し得ても遅発性神経脱落症状が認められ不良な転帰を辿ることが多い。SAHの治療成績は近年向上しているが、重症例においては依然として予後は不良である。遅発性脳障害の原因として60年以上前より脳血管攣縮が挙げられ研究されてきたが、近年、それに加え早期脳損傷(early brain injury, EBI)の概念が提唱され盛んに研究されている。これは脳動脈瘤破裂による頭蓋内圧の急激な上昇、それに引き続く脳灌流圧低下により起こると想定されている。微小循環障害、血液脳関門の破綻などの病態が含まれ最終的に神経細胞死を招くと考えられている。現在では脳血管攣縮およびEBIはともに遅発性脳障害の原因と見なされている。動物モデルを用いてEBIに関わる様々な機序が報告されてきたが全貌は解明されておらず、有効な治療法が存在しない。研究代表者は以前よりSAH後の病態に様々な受容体やそのリガンドが関与することを報告してきた。その中で上皮成長因子受容体(epidermal growth factor receptor, EGFR)に着目し、EGFRがEBI発生に関与するという仮説を立てた。本研究ではマウスSAHモデルを用いてEGFRがSAH後のEBIの中でも特に神経細胞アポトーシス発生に関与するかどうかを検討する。EBIの発生機序として、凝固活性化、炎症、神経細胞アポトーシスなどが想定されており、これらにより微小血栓形成、血液脳関門の破綻、神経細胞死に至り(Budohoski, et al. J Neurosurg Psychiatry 85:1343-1353, 2014)、臨床上の問題となる遅発性脳虚血障害(delayed cerebral ischemia, DCI)につながると考えられている。SAH患者の30-40%でDCIが生じ、これが脳梗塞へと発展すると転帰不良の原因となる。脳血管攣縮を伴わない脳梗塞症例の存在が広く知られるようになり、EBIとDCIあるいは転帰不良との因果関係が着目されるよ

うになってきた(Vergouwen, et al. Stroke 42:924-929, 2011)。このような流れにおいて、EBI の主要病態である神経細胞アポトーシスの発生機序を解明することは重要と考えられる。神経細胞アポトーシスの発生機序は caspase-3 経路が中心になると考えられているが、caspase-independent 経路やミトコンドリア経路(Cahill, et al. J Cereb Blood Flow Metab 26:1341-1353, 2006)、nuclear factor-kappa B(NF-kB)経路(Clemens, et al. Stroke 28:1073-1080, 1997)の関与も報告されてきた。しかし様々な受容体、細胞内伝達経路と EBI との関連が報告される中で、未だ確立された治療法はないのが現状である。EBI の発症は複雑なメカニズムによると考えられ全貌は解明されていない。これまで研究代表者は特殊な細胞外マトリックス蛋白であるマトリセルラー蛋白に属するテネイシン C に着目した検討を行ってきた。テネイシン C は EGFR のリガンドの一つであり、ヘパリン結合性上皮成長因子(epidermal growth factor, EGF)などと共に SAH 後に発現増強し、EGFR を活性化することで炎症様の作用を示し神経所見の増悪につながると考えられる。研究代表者や研究代表者が属する研究グループでは EGFR 活性化による脳血管攣縮の増悪(Nakano, et al. Mol Neurobiol 56:4730-4740, 2019)、テネイシン C の発現増強による SAH 後の血液脳関門障害(Fujimoto, et al. J Neurosurg 124:1693-1702, 2016)、NF-kB 活性化を介した神経細胞アポトーシスや神経炎症(Liu, et al. Mol Neurobiol 55:8346-8354, 2018)の発生に関する多くの報告を行ってきた。これらの知見より、EGFR の活性化が NF-kB 経路を介して EBI の病態に寄与しているという仮説を立てた。この仮説が証明された場合、EGFR が新たな EBI 治療の標的分子になり得ると考え、本研究を計画した。

関連分野における本研究の特筆すべき点

本研究の目的は SAH 後の EGFR 活性化により神経細胞アポトーシスが誘発されることを示すことである。EBI と EGFR の関連については、研究代表者が知る限り今までに 1 報のみ報告がある(Peng, et al. Exp Neurol 320:113008, 2019)。この論文では選択的 G 蛋白質共役受容体 30 作動薬である G1 が SAH 後の神経細胞アポトーシスを抑制することを報告しており、その作用機序の一部として EGFR の活性化が関与する可能性を示していることから、本研究の趣旨とは正反対の結果であった。しかし、この選択的 G 蛋白質共役受容体 30 作動薬 G1 の神経保護効果はオスのラットでのみ認められ、メスのラットでは認められなかったことや、SAH 患者は女性が多いことなどを考えると、Peng らの論文(Exp Neurol 320:113008, 2019)の内容はさらに検証する必要があると考えられる。一方で、EGFR の活性化に伴う有害事象については、SAH 動物モデルにおいては細動脈の血管攣縮の発生(Koide, et al. Acta Neurochir Suppl 115:179-184, 2013)、脊髄損傷モデルにおいてはグリア細胞を介する神経損傷の発生機序への関与(Ju, et al. Glia 60:1801-1814, 2012)など、多くの報告がある。EGFR の下流の細胞内情報伝達機構に関わる因子として細胞外シグナル調節キナーゼ 1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)があり、この分子は脳虚血モデルにおいて 2 面性、すなわち軽度・一過性の脳虚血刺激では神経保護、重度・持続性の脳虚血刺激では神経損傷の方向

に働くことが報告されている(Zhou, et al. ASN Neurol 7:1-16, 2015)。したがって、実験条件(SAHの重症度など)によりEGFRの活性化が神経保護あるいは神経損傷のどちらかに寄与するのかが異なる可能性も考えられる。本研究では、臨床でみられるSAH状態を最も再現すると考えられ、急性期SAHモデルとして確立している血管内穿孔法によるSAHモデルを用いて、EGFRがSAH後のEBI発生にどのように関与するのかに関し明らかにすることを目的とする。各分子の発現量変化をウエスタンブロット法で、脳内局在を免疫染色法で検討する。過去にEGFRそのものがEBI発生に関与するか否かを直接、検討した研究はないこと、またこれまでにSAHモデルにおけるNF- κ Bの脳内局在を検討した研究はないことより、本研究の独創性は高いと考える。

本研究の将来期待される点

研究代表者や研究代表者が属する研究グループはEGFRのリガンドの一つであるテネイシンCとSAH後のEBIについての豊富な研究業績を有することから、本研究により予想通り、EGFRの活性化がEBIの重要病態の一つである神経細胞アポトーシス発生に重要な役割を果たすことを証明できると考えている。予想通りの成果が得られた場合、本研究成果は将来的にはEGFRを分子標的とした初のSAH後のEBI治療薬の開発へと発展していく可能性がある。

本研究に関連する代表的な原書学術論文(1編)

Nakano F, Kanamaru H, Kawakita F, Liu L, Nakatsuka Y, Nishikawa H, Okada T, Suzuki H. Epidermal growth factor receptor mediates neuronal apoptosis after subarachnoid hemorrhage in mice. Stroke. 54:1616-1626, 2023.

略歴

学歴

2011年 旭川医科大学 医学部医学科 卒業

2019年 三重大学大学院医学系研究科 脳神経外科学講座 博士課程 卒業

職歴

2012年 深川市立病院 初期研修医

2014年 三重大学医学部附属病院 医員

2016年 三重大学医学部附属病院 医員

2018年 三重中央医療センター 脳神経外科医師

2020年 鈴鹿中央総合病院 脳神経外科医師

2018年-現在 三重大学医学部附属病院 診療等従事者

専門分野

脳神経外科学

医学博士、専門医資格など

三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 医学博士

日本脳神経超音波学会認定 脳神経超音波検査士