氏名 (年齢) 中島 英貴 (34歳)
所属・職名 松阪中央総合病院 脳神経外科 医長

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、引き続き御指導御鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。

受賞テーマ

「くも膜下出血後の遅発性脳虚血と血漿 Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) 濃度に関する研究」

研究の概要と将来展望

【背景】

脳動脈瘤の破裂によるくも膜下出血 (SAH) は依然として予後不良の疾患であり、遅発性脳虚血 (DCI) は治療介入が可能な重要な予後因子である。しかしながら、DCI に有効な治療は限られており、早期診断や治療ターゲットについての研究が盛んに行われている (Macdonald RL, Schweizer TA. Lancet. 2017;389:655-66)。研究代表者や研究代表者が属するグループでは以前から SAH 後の病態にはマトリセルラープロテインが関与していることを報告してきた (Kawakita F, et al. Exp Neurol. 2019;322:113057)。マトリセルラープロテインは非構造的細胞外マトリックスタンパク質で、ターンオーバーが早く、細胞間相互作用に関与している。Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) はマトリセルラープロテインの1つで剖検例の動脈瘤壁に発現していることが報告されている (Li B, et al. PLoS ONE. 2013;8:e58490)。また、ラット SAH モデルでは SPARC は早期脳損傷 (EBI) への関与が報告されている (Okada T, et al. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:9739977)。しかし、SAH 後の DCI と SPARC の関連についてはこれまで報告されていない。SPARC が炎症を誘導することが様々な実験モデルで示されており、炎症は DCI の重要な原因である微小循環障害を引き起こすことから、我々は SPARC が微小循環障害を惹起し DCI 発症に関与すると仮定した。本研究の目的は SPARC の血漿濃度を測定し、DCI との関係性を明らかにすることとした。

【対象と方法】

2013年9月から2016年12月の間に三重県内の一次脳卒中センター9施設で登録された SAH 患者 305 例のうち、48 時間以内に止血処置を行なった入院時 World Federation of Neurological Surgeons grade I-III の囊状動脈瘤破裂による SAH 患者 117 例を解析した。SPARC の上昇が報告されている重症感染症の患者は除外した。また、対照群として未破裂動脈瘤患者 10 例から術前に血液検体を採取した。

前向きに登録された臨床データを後ろ向きに解析し、血液検体は SAH 発症後 1-3 日目、4-6 日目、7-9 日目、10-12 日目の 4 期に分けて末梢血から採取した。血漿 SPARC 濃度測定には enzyme-linked immunosorbent assay kit for human full-length SPARC (Code No. DSP00; R&D Systems, Minneapolis, USA) を使用した。

まず SAH 症例と未破裂脳動脈瘤症例で血漿 SPARC 濃度を比較し、次に DCI 発症の有無に関し臨床的特徴と血漿 SPARC 濃度を単変量解析で比較した。また、DCI 発症に関連する独立因子を明らかにするために多変量解析を行なった。

【結果】

血漿 SPARC 濃度は SAH 後に上昇し (4-12 日目で有意差あり、 $p < 0.01$)、7-9 日目では DCI の発症しなかった患者より DCI を発症した患者で有意に高かった ($p < 0.05$)。しかし、血漿 SPARC 濃度と脳血管攣縮との間に相関は認めなかった。

DCI 発症の有無と血漿 SPARC 濃度で ROC 曲線を作成し、cut-off 値を算出すると、7-9 日目の血漿 SPARC 濃度 ≥ 82.1 ng/ml であり、これは多変量解析の結果、独立した DCI 発生因子だった。

関連分野における本研究の特筆すべき点

本研究は血漿 SPARC 濃度が SAH 後に上昇し、DCI が最も発症しやすい 7-9 日目に DCI を発症した症例で上昇することを初めて報告した。

SPARC は 43kDa のコラーゲン結合糖タンパク質で、内皮細胞機能不全、炎症の過程と白血球の動員、血小板の活性化と凝集を含む微小環境または微小血管炎を反映して、多くの悪性腫瘍、糖尿病、全身性硬化症で血漿 SPARC 濃度の上昇が報告されている (Bradshaw AD. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012;44:480-484)。成人の中枢神経系では SPARC はアストロサイトとミクログリアに発現し、細胞外マトリックスの結合、シナプスの安定、皮質の積層化を維持している (Chen S, et al. *Brain Res Bull.* 2020;163:178-189)。剖検例を用いた Li らの研究では SPARC は動脈瘤壁で発現していたものの、脳動脈では発現しておらず、SAH の重症度とも無関係であり、SPARC が動脈瘤形成に関与している可能性が示唆された (Li B, et al. *PLoS ONE.* 2013;8:e58490)。一方、SAH 後の病態と SPARC の関連については報告がほとんどない。最近、研究代表者の属するグループからラット SAH モデルにおいて SPARC が SAH 後の EBI に関連して血液脳関門 (BBB) の破綻を引き起こすことを報告した (Okada T, et al. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:9739977)。DCI は EBI に続発して発生することが分かってきており、SPARC は脳動脈での発現が乏しいことから、脳血管攣縮によらない機序で DCI を引き起こす可能性が示唆された。

また、SPARC は様々な機序で炎症性サイトカインである IL-1 β 、IL-6、TNF- α などを誘導し、これらは SPARC の発現を上昇させることが報告されている (Ryu S, et al. *Immunity.* 2022;55:1609-1629)。さらに、DCI は EBI に続発して発生し、この両者の重要なメディエーターとして炎症性サイトカインが関与することが繰り返し報告されている。炎症性サイトカインは微小血管攣縮、微小血栓形成、および BBB の破綻を誘発し、その結果、微小循環障害を引き起こして DCI を発症する可能性がある (Suzuki H, et al. *Histol Histopathol.* 2021;36:143-158)。本研究の結果から SPARC は SAH 後に炎症を惹起して微小循環障害を来し、DCI 発症に関与する可能性が考えられた。

本研究の将来期待される点

DCI の原因病態として脳血管攣縮に加えて、脳微小循環障害が重要であることが近年報告されてきている。脳微小循環障害は BBB の破綻、神経細胞のアポトーシス、神経炎症、微小血管攣縮、微小血栓、静脈灌流障害など様々な要因が複合的に関連し発生してくる (Suzuki H, et al. *Int J Mol Sci.* 2022;23:3102)。SAH 患者の予後を改善するためには DCI の病態をより深く理解し、バイオマーカーや治療ターゲットの探索が必要である。本研究の結果から SPARC は SAH 後の DCI 発生のバイオマーカーとして有用である可能性が考えられた。さらに先行研究の結果とあわせて考えると、SPARC は DCI 発症を抑制するための治療ターゲットとなりうる可能性が考えられた。動物実験では SPARC は SAH 後に脳 (とくに astrocyte) で発現が上昇し、integrin $\alpha V\beta 3$ を介して BBB 破綻に関連していることが報告されているが (Okada T, et al. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:9739977)、研究代表者は SAH 後の病態における SPARC と神経細胞のアポトーシス、神経炎症の関連性について現在研究している。SAH 後の病態において SPARC を介する EBI や DCI の発症機序が解明されていけば、SAH 後の脳損傷を軽減し、転帰を改善させる新しい治療法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)

Nakajima H, Kawakita F, Oinaka H, Suzuki Y, Nampei M, Kitano Y, Nishikawa H, Fujimoto M, Miura Y, Yasuda R, Toma N, Suzuki H; pSEED group. Plasma SPARC

Elevation in Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Neurotherapeutics. 2023 Apr;20(3):779-788.

略歴

・学歴（学部卒業以降）：

平26.3 三重大学医学部 卒業
令和2.4 三重大学大学院医学系研究科 入学
令和6.3 三重大学大学院医学系研究科 卒業

・職歴、研究歴：

平成26.4 鈴鹿中央総合病院 研修医
平成28.4 伊勢赤十字病院 脳神経外科 医師
平成30.4 三重大学医学部附属病院 脳神経外科 医員
平成31.4 鈴鹿中央総合病院 脳神経外科 医員
令和4.4 三重大学医学部附属病院 脳神経外科 嘱託医
令和6.4 三重大学大学院医学系研究科 リサーチアソシエイト（現職）
令和6.4 松阪中央総合病院 脳神経外科 医員
令和6.5 松阪中央総合病院 脳神経外科 医長（現職）

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

日本脳神経外科学会専門医、日本脳卒中学会専門医、日本脳神経血管内治療学会専門医、
日本脳神経外傷学会専門医