

2024年10月1日

金沢大学産学連携協力会 御中

第8回 若手研究者奨励賞 研究経過レポート

所 属 金沢大学附属病院
職 名 講師

ふりがな かみで ともや
氏 名 上出 智也

1. 研究の概要

(1) 採択研究テーマ名

脳動脈瘤破裂を予測するバイオマーカーの探索

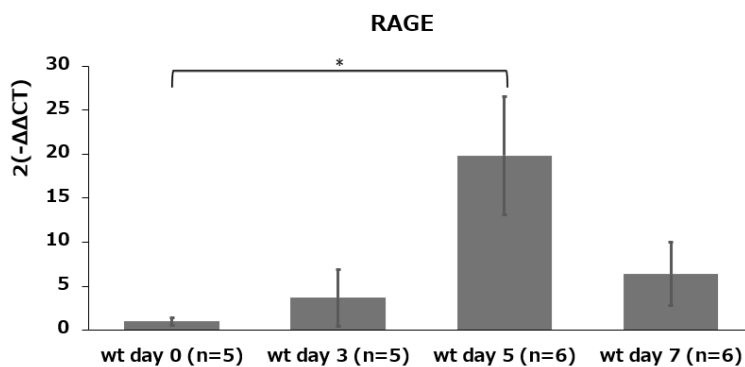
(2) 採択された研究の目的及び要旨

くも膜下出血は若年から高齢者まで幅広い世代で発症し、発症後半年以内に約半数が死亡、仮に救命し得たとしても、重度の後遺症が残存する場合も多く、脳卒中の中で最も重篤な疾患である。くも膜下出血の主な原因は脳動脈瘤の破裂であるため、くも膜下出血を予防すべく、実臨床では盛んに脳動脈瘤のスクリーニング検査が施行され、未破裂脳動脈瘤が発見される機会が増加している。その一方でくも膜下出血発症を確実に予防するためには、現状では外科治療（開頭術あるいは脳血管内手術）を行う必要があるが、手術自体に合併症が生じる危険性があることから、外科的治療以外の治療の開発、及び治療が必要と考えられる患者を適切に選択することが重要である。近年では造影 MRI による動脈瘤壁の評価 (vessel wall imaging : VWI) が注目され、瘤壁増強効果と慢性炎症や動脈瘤の増大、破裂との関連が示唆されている。本研究では酸化ストレスや炎症を惹起することが知られている終末糖化産物 (Advanced glycation end products : AGE) とその受容体 (Receptor for AGE : RAGE) に着目し、脳動脈瘤破裂との関連についてマウス脳動脈瘤モデルを用いて解析する。RAGE の活性化については採血で評価できるため、実臨床における予防的外科治療が必要な未破裂脳動脈瘤の選別化や、破裂を予想する客観的指標となるバイオマーカーとなりうるか検証する。

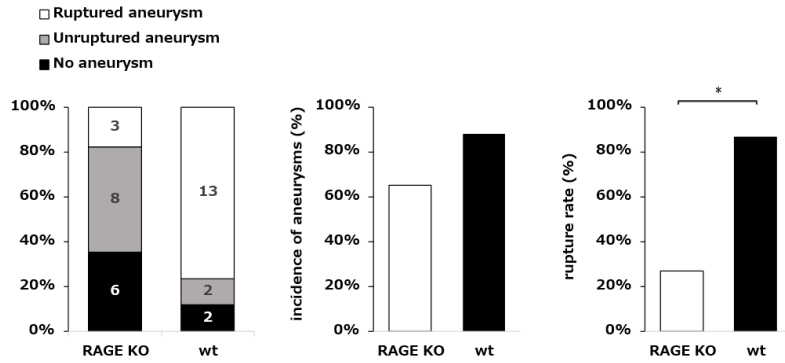
2. 研究の遂行

(1) 研究経過・成果

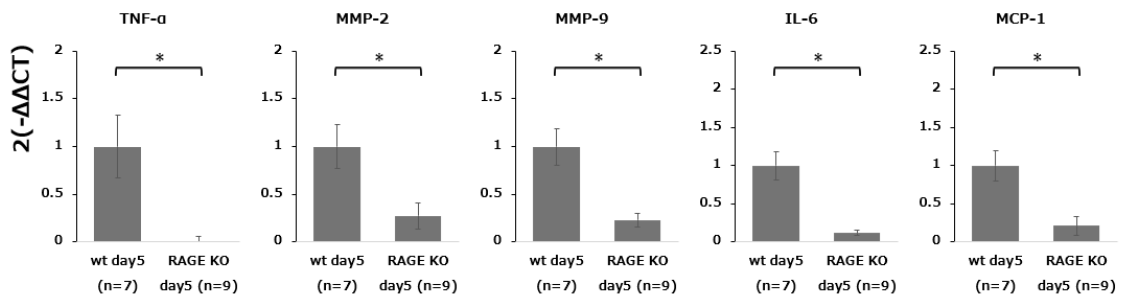
①マウス脳動脈瘤形成、破裂に RAGE が関与しているかについて検証した。野生型マウスに脳動脈瘤形成を誘導したところ、day5 を peak としてくも膜及び脳血管に RAGE が高発現していた。



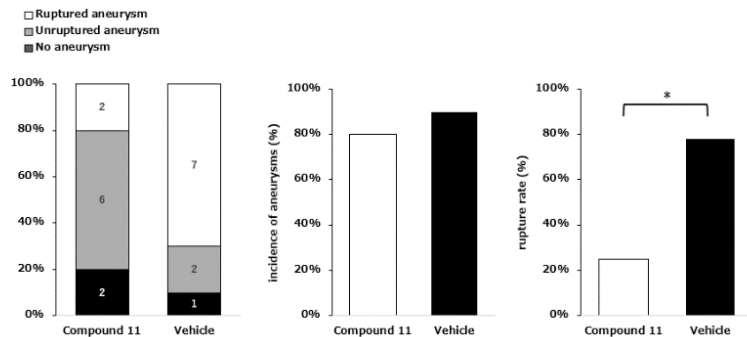
②続いて RAGE KO マウスに脳動脈瘤形成を誘導すると、野生型と比較して有意に破裂が抑制された。



③RAGE が動脈瘤破裂を抑制するメカニズムを解析したところ、各種炎症誘発性サイトカインが RAGE KO マウスで有意に発現が低下していた。



④RAGE 阻害剤 (Compound11) を動脈瘤誘発後 day0 より連日投与すると、動脈瘤の破裂が有意に抑制された。



(2) 今後の研究進展及び方向性

本研究により、**RAGE** が動脈瘤破裂に炎症を介して関与していること、及び **RAGE** を阻害することで動脈瘤破裂を予防できる可能性が示唆された。**RAGE** は動脈瘤治療における新たなターゲットとなりうると考えられる。今後はマウス脳動脈瘤モデルにおいて **RAGE** 阻害剤投与のタイミング、及び容量に依存して抑制効果が変化するかを検証する。

またマウスの採血で **RAGE** の活性化と動脈瘤破裂の関連が確認できれば、ヒトにおいても動脈瘤破裂を予測するバイオマーカーとなりうるか検証を行うことを計画している。

3. 発表論文一覧等

学会発表

・及川希望、上出智也、堀修、中田光俊：脳動脈瘤破裂に関わる **RAGE** の役割についての検証. 第 83 回日本脳神経外科学会総会、2024 年 10 月 16-18 日、横浜

上記内容について、令和 6 年度中の論文投稿を予定している。