



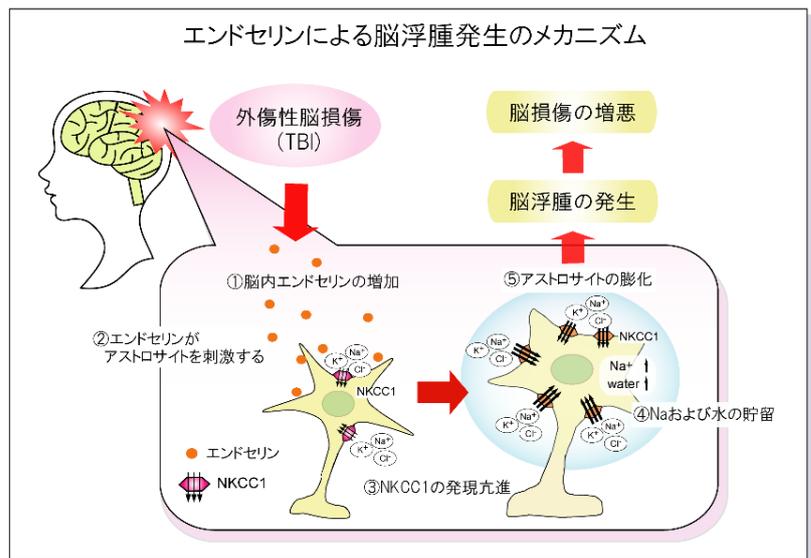
報道関係者 各位

2024年8月26日

外傷性脳損傷の急性期における脳浮腫発生メカニズムの解明  
～脳浮腫改善薬の新たな標的分子への期待～

神戸薬科大学 薬理学研究室の小山 豊 教授の研究グループは、これまで脳卒中や外傷性脳損傷 (Traumatic Brain Injury:TBI) など脳傷害の急性期に頻発し、ヒトを死に至らしめる脳浮腫の発生メカニズムに関する研究を行って来ました。今回、同グループは明治薬科大学 道永 昌太郎 講師らと共に TBI 急性期に脳内で増加したエンドセリン(ET)\*1 が、グリア細胞であるアストロサイト\*2 でのイオン輸送体 NKCC1\*3 の発現を亢進させること、そして増加した NKCC1 が脳浮腫発生の一因であるアストロサイトの水分貯留(膨化)を惹き起こすことを、マウス TBI モデルでの実験により明らかにしました。これまで TBI 時の脳浮腫発生のメカニズムは、充分には解明されていませんでしたが、今回明らかとなったメカニズムは、急性脳傷害時においてアストロサイトの ET 受容体の活性化が、大きな役割を持つことを示すものであります。また現在、脳浮腫に対する有効な薬物治療は、その臨床での重要性に関わらず確立されていません。そのため本研究結果を更に発展させることで、アストロサイトに発現する ET 受容体の遮断が、TBI 急性期での脳浮腫改善の新たな治療戦略となることが期待されます。

本研究成果は 2024年8月21日に神経科学分野の学術誌「GLIA」への掲載に先立ち、オンライン版で公開されました。



<研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学薬理学研究室  
教授 小山 豊  
〒658-8558  
神戸市東灘区本山北町4丁目19-1  
TEL: 078-441-7572  
FAX: 078-441-7572  
E-mail: koyama-y@kobepharmaceutical-u.ac.jp

<報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学企画・広報課  
〒658-8558  
神戸市東灘区本山北町4丁目19-1  
TEL: 078-441-7505  
FAX: 078-414-8081  
E-mail: kikaku@kobepharmaceutical-u.ac.jp  
URL: https://www.kobepharmaceutical-u.ac.jp



## 【研究の背景】

外傷的脳損傷(TBI)とは、交通事故や転倒など頭部に加わる物理的な衝撃が、脳組織を損傷する病態で、我が国での有病率は年齢を問わず 10 万人あたり 400~500 人と推定されています。TBI は単に致死的なだけでなく、存命した患者にも後遺症として運動機能障害の他、記憶・認知や気分など高次脳機能の障害が高頻度に生じるため、TBI の治療方法の確立は大きな社会的要請となっています。TBI の急性期(数時間から数日)では損傷された部位周辺に水が貯留し、脳内の圧力が増加します。急激な脳内圧力の増加は神経機能を著しく低下させ、これが患者の死や大きな後遺障害の原因となります。これが脳浮腫と呼ばれる病態です。そのため、TBI 患者の急性期における治療では、脳浮腫を軽減するために利尿薬投与や開頭術などが行われています。しかしながら、これらの処置は対症的治療であり、薬物により脳浮腫の発生自体を抑制する治療は確立していません。我々はこれまでに、脳損傷時に生じる病態生理反応の制御に関する研究を行い、アストロサイトの ET 受容体刺激が多くの病態関連遺伝子の発現を促進することを見出しています。そこで本研究では、脳浮腫発生のメカニズム解明のため、脳浮腫発生の原因分子であるアストロサイトの NKCC1 に対する ET の作用が検討されました。

## 【研究の方法】

マウスでの TBI 実験モデル作成には、流体打撃傷害(fluid percussion injury:FPI)モデルを用いました。FPI は、脳浮腫を含めたヒトの病態と類似した状態を高い再現性で再現できるため、頻用される TBI 実験モデルです。ET 拮抗薬(BQ788 および FR139317)は、FPI 直後からマウス脳室内へ15 nmol/day の用量で、2日間投与されました。脳浮腫の発生は脳水分含量の測定により評価しました。NKCC1 および低酸素誘導因子 1 $\alpha$ (Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$ :HIF1 $\alpha$ )\*<sup>4</sup>の発現量は、定量的 PCR およびイムノブロットで測定しました。また、ET-1 のアストロサイトへの直接の作用を検討するため、脳より単離したアストロサイトを初代培養し実験に用いました。

## 【研究成果の概要】

TBI モデルマウスでは、脳損傷後1~5日で NKCC1 の発現増加が観察されました。この NKCC1 増加に対してエンドセリン ET<sub>B</sub> 受容体の拮抗薬である BQ788 は、有意に NKCC1 発現を低下させました。一方、ET<sub>A</sub> 受容体拮抗薬 FR139317 の投与は、TBI モデルでの NKCC1 発現に大きな変化を与えませんでした。TBI モデルでの脳浮腫に対して、BQ788 の投与は NKCC1 阻害薬と同程度の改善効果を示しました。これらの結果は、脳内 ET<sub>B</sub> 受容体の NKCC1 発現への関与を示すものです。そこで、脳内で ET<sub>B</sub> 受容体を多く持つアストロサイトへの作用を、培養細胞を用いて検討しました。ET-1 による培養アストロサイトの処置は、NKCC1 発現を増加させ、この ET-1 の作用は BQ788 により認められなくなりました。また、培養アストロサイトの NKCC1 発現は、ET<sub>B</sub> 受容体刺激薬である Ala<sup>1,3,11,15</sup>-ET-1 の処置でも増加しました。これらの結果より、ET-1 はアストロサイトの ET<sub>B</sub> 受容体を介して NKCC1 発現を促進することが明らかとなりました。

転写因子 HIF1 $\alpha$ の活性化は、血管内皮増殖因子(VEGF)やマトリクスメタロプロテイナーゼなど、神経系での病態生理反応に関わるアストロサイトの遺伝子発現を促進します。そこで、ET による NKCC1 発現亢進への HIF1 $\alpha$ の関与を検討しました。TBI モデルマウスでは、HIF1 $\alpha$ の発現が増加し、免疫組織化学的観察により、この増加がアストロサイトに由来することが示されました。この TBI による HIF1 $\alpha$ の増加は ET<sub>B</sub> 拮抗薬 BQ788 の投与で減弱しました。培養細胞を用いた実験は、ET がアストロサイトの HIF1 $\alpha$ を活性化すること、ET による NKCC1 発現が HIF1 $\alpha$ 阻害薬および HIF1 $\alpha$  mRNA のノックダウンで抑制される





activation

著者名: Koyama Y, Hamada Y, Fukui Y, Hosogi N, Fujimoto R, Hishinuma S, Ogawa Y,  
Takahashi K, Izumi Y, Michinaga S

<https://doi.org/10.1002/glia.24609>