脳血管攣縮の原因と病態に関する研究

登 坂 雅 彦¹

はじめに

くも膜下出血 (SAH) を来した破裂脳動脈瘤患者の約 3-4 割に脳血管の異常な狭小化である脳血管攣縮が生じる。それによる脳虚血、脳梗塞は破裂脳動脈瘤術後患者の予後を大きく左右する。¹ 従って、治療医である脳神経外科医にとって極めて重大な関心事項であるが、その原因と病態については未だ未解明のままである。脳血管攣縮研究の最近の動向と我々の新しい知見について概説する。

脳血管攣縮と Rho シグナル伝達系

くも膜下腔に存在する血腫が脳血管平滑筋に対して何らかのシグナル伝達経路の変化を生じさせ脳血管攣縮を引き起こすのであるが、最近注目を集めているのが低分子量 G 蛋白質 Rho と Rho-kinase (ROCK) を中心とする平滑筋内シグナル伝達機構の活性の亢進である。² (図 1) 実は既に Rho-kinase の選択的阻害剤、塩酸ファスジル (エリル) は脳血管攣縮を抑制することが明らかとなり実際の SAH 症例で使用されている。塩酸ファスジルは当初ミオシンのリン酸化を抑制する MLCK 阻害剤として開発され認可に至ったが、近年この薬剤が幾つかの理由から MLCK 阻害剤でなく選択的 ROCK 阻害剤であることが判明した。塩酸ファスジルは SAH 患者に投与することで脳血管攣縮の程度、発生頻度、1ヶ月後の予後のいずれに於いても、有意な有効率を示し国内で広く用いられている。さらに脳血管攣縮実験モデルでも攣縮の発生している 7 日目の脳血管で Rho-kinase 活性の亢進が証明された。これらの要因から、ROCK の脳血管攣縮への関与がここに来て重要視されるに至った。²

くも膜下出血に於ける Rho シグナル伝達系の刺激因子

攣縮脳血管平滑筋に於いて Rho/ROCK 系の活性が上昇しているとすれば、Rho を動かす上流の刺激因子は何であろうか。(図 1) この Rho/ROCK に関連する血液中

図 1 脳血管攣縮発生機序の仮説と ROCK 阻害剤の作用ポイント

S1P: sphingosine-1-phosphate, LPA: lysophosphatidic acid, MLCK: myosin light chain kinase, MLCP: myosin light chain phosphatase, PLC: Phospholipase C, DG: diacylglycerol, PKC: protein kinase C, ROCK: Rho-kinase, GEFs: guanine-nucleotide exchange factors, CPI-17: C-kinase-potentiated inhibitory protein of myosin phosphatase

の刺激因子は幾つか存在するが、我々はこの中から、凝固に伴って血小板から放出される sphingosine-1-

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学医学部脳神経外科学
平成14年11月14日 受付

論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学医学部脳神経外科学 登坂雅彦

phosphate (S1P) に着目した。S1P は lysophospholipid の一種で、細胞膜に存在する EDG (endthelial differentiation gene) 受容体の選択的なリガンドとなり細胞外からこれらの受容体を介した生物学的効果を発揮させることが明らかとなった新しい脂質性 mediator である³。我々は犬脳血管リング標本を用いた等尺性収縮実験と犬大槽に S1P を投与する実験モデルに於いて S1P が脳血管を収縮させることなどから S1P が VS の全く新しい候補原因物質になりうることを初めて提唱した⁴。脳血管攣縮は他の例えば冠血管攣縮などの単独で生じる特発性の病態とは全く意味が異なり、あくまで SAH の合併症である。従ってくも膜下腔の血腫あるいはそれによって 2 次的に生じた因子が脳血管攣縮を引き起こしていることは明白である。また、脳血管攣縮をくも膜下腔に於ける自然創傷治癒機転の一種ととらえる考え方もある。従って血小板から凝固に伴って放出される S1P は極めて魅力的な原因因子である。今後 S1P や EDG 受容体を標的とした全く新しい脳血管攣縮の治療法の開発が可能になるかもしれない。

謝 辞

群馬大学生体調節研究所シグナル伝達部門 岡島史和教授、群馬大学医学部脳神経外科講座 齊藤延人現教授、佐々木富男前教授、さらに脳神経外科学、生体調節研究所シグナル伝達部門の諸先生方には格別のご指導とご協力を賜りました。深謝致します。

文 献

1. Tosaka M, Hashiba Y, Saito N, et al. Contractile Responses to Reactive Oxygen Species in the Canine Basilar Artery In Vitro: Selective Inhibitory Effect of MCI-186, a New Hydroxyl Radical Scavenger. *Acta Neurochir (Wien)* 2002; 144: 1305-1310.
2. 佐々木富男, 橋場康弘, 登坂雅彦, 脳血管攣縮の分子生物学 脳と循環 2000; 5: 371-375
3. 岡島史和, リゾ脂質性メディエーターの機能と病態 実験医学 2002; 20 (2): 359-366
4. Tosaka M, Okajima F, Saito N, et al. Sphingosine-1-Phosphate Contracts Canine Basilar Arteries In Vitro and In Vivo: Possible Role in Pathogenesis of Cerebral Vasospasm. *Stroke* 2001; 32: 2913-2919.