

各報道機関文教担当記者 様

くも膜下出血後早期に進行する脳損傷の仕組みを解明

— 好中球 RAGE が脳血管攣縮と脳循環障害を引き起こす —

金沢大学医薬保健研究域医学系神経解剖学の石井宏史助教、堀修教授、血管分子生物学の山本靖彦教授、脳神経外科学の中田光俊教授を中心とした日米国際共同研究チームは、くも膜下出血（subarachnoid hemorrhage: SAH）後の早期に、免疫細胞の一種である好中球（※1）の RAGE（※2）が脳血管周囲への好中球集積を促し、その結果として脳血管攣縮（※3）や脳循環障害、神経機能障害につながることを明らかにしました。

くも膜下出血（SAH）は、脳動脈瘤の破裂によって起こる重篤な脳卒中です。発症時の出血に加え、その後に生じる脳血流低下や脳血管攣縮（れんしゅく）、炎症反応が患者さんの予後を悪化させ、死亡や重い後遺症、高次脳機能障害につながることで知られています。しかし、これらの病態が発症後具体的にどのような機序で進行し、脳損傷へ至るのかは十分に解明されていませんでした。

本研究グループは 2023 年に、SAH 発症直後の交感神経の過活動が脳血流低下を引き起こし、神経障害につながることを報告しました（Demura, Ishii et al., *Stroke* 2023）。本研究では、その後に続く炎症性の血管障害に着目し、好中球が発現する RAGE が脳血管攣縮および脳循環障害の誘導因子であることを明らかにしました。

RAGE を欠損させたマウスでは、SAH 後に来す神経症状の悪化、ならびに主幹脳動脈の攣縮、そして大脳皮質の微小循環障害がいずれも顕著に改善しました。また、通常の野生型マウスでは SAH 後早期から多数の好中球が脳動脈周囲に集積した一方、RAGE 欠損マウスではこの集積が著しく抑えられました。これらの結果から、SAH に伴って生じる炎症性シグナルを受容する好中球 RAGE が、SAH 後早期の脳血管障害を促進する重要な病態因子であることが示されました。

以上の結果から、SAH 発症直後の交感神経過活動による脳動脈収縮に続き、好中球 RAGE による炎症性脳血管障害が進行するという、新たな「脳損傷病態シーケンス」が示されました（図 1）。

今後、これらの応答がいかに脳損傷へ進展するのかを解明することで、SAH 発症後早期から介入可能な新しい治療法開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2026 年 6 月 1 日に国際学術誌『*Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*』オンライン版に掲載されました（2026 年 10 月 1 日よりオープンアクセスとして公開）。

【研究の背景】

くも膜下出血は、脳動脈瘤の破裂によって発症し、脳卒中の中でも致死率が高く、比較的若い年齢層にもみられる重篤な疾患です。現在の治療では、破裂した脳動脈瘤に対するクリッピング術やコイル塞栓術などによって再出血を防ぐことができますが、その後も脳血流低下や脳血管攣縮、炎症、脳浮腫などが進行し、高次脳機能障害など重い後遺症につながる事が多いです。

近年、SAH 発症後の早い段階に生じるこれらの病態は、「早期脳損傷」として注目されています。しかし、発症直後からどのような反応が順次起こり、これらが最終的な脳損傷へ至るのかは、十分に解明されていませんでした。

本研究グループはこれまで、金沢大学附属病院で治療を受けた SAH 患者さんのデータと SAH マウスモデルを用いることで、発症直後の交感神経系の過活動が脳血流を低下させ、神経障害を悪化させることを報告しました (Demura, Ishii et al., *Stroke* 2023)。さらに、SAH マウスモデルでは、頸部交感神経節の除去によって脳血流と神経症状が改善することも確認され、交感神経系が SAH 発症直後の脳循環障害に重要な役割を果たすことが示されました。

一方、RAGE は組織損傷に伴って放出される HMGB1 などの damage-associated molecular patterns (DAMPs) (※4) を認識し、炎症反応を促進する受容体として知られています。本研究グループは、SAH 後の脳血管障害に RAGE が関与する可能性に着目し、特に免疫細胞の一種である好中球に発現する RAGE の役割を詳しく解析しました。

【研究成果の概要】

1. RAGE を欠損すると神経障害、脳血管攣縮、脳循環障害が改善

まず、通常のマウスと RAGE を欠損させた (RAGE-KO) マウスに SAH を誘発し、その後の神経症状や主幹脳動脈径、大脳皮質血管への灌流 (かんりゅう) を比較しました。

野生型マウスでは、SAH 後 12~24 時間に神経学スコア (神経機能の指標) が低下し、内頸動脈、前大脳動脈、中大脳動脈などの主幹脳動脈に強い攣縮が認められました。また、大脳皮質では血液が十分に流れる血管の長さが大きく減少し、広範な微小循環障害が生じました。

これに対して RAGE-KO マウスでは、神経症状の悪化が抑制されるとともに、主幹脳動脈の攣縮も抑制され、大脳皮質の微小循環が顕著に改善しました (図 2)。

これらの結果から、RAGE は SAH 後早期の脳血管障害と神経障害の進行に重要な役割を果たすことが示されました。

2. SAH 後早期に好中球が脳動脈周囲へ集積し、その反応は RAGE に依存する

次に、RAGE がどの細胞を介して脳血管障害を引き起こしているのかを調べました。SAH 後の脳血管周囲を観察したところ、野生型マウスでは発症後早期から好中球が脳動脈周囲に集積していました。特に、好中球を示す MPO 陽性細胞は、SAH 発症後 6 時間をピークに多数集積しました。一方、RAGE-KO マウスでは、脳動脈周囲に集積する好中球の数が著しく減少しました (図 3)。さらに、骨髓由来細胞を用いた解析や、骨髓系細胞で RAGE を欠損させた解析からも、SAH 後の脳血管障害には好中球の RAGE が重要であることが示されました。

3. 好中球 RAGE を介した炎症反応が脳血管攣縮へつながる

本研究では SAH 後に血腫や損傷組織から放出される HMGB1 などの DAMPs が RAGE を介して好中球を活性化し、好中球の遊走や炎症反応を促進することを示しました。

また、RAGE シグナルや好中球由来の炎症反応を抑制する薬理的介入によって、SAH 後の脳血管攣縮や神経症状が改善することも確認されました。

以上の結果から、

血腫由来 DAMPs

- 好中球 RAGE 活性化
- 好中球の脳血管周囲への集積
- 主幹脳動脈攣縮・脳循環障害
- 脳損傷

という新しい病態経路が明らかになりました。

ここで、本研究グループが 2023 年の研究で報告した、SAH 発症直後の交感神経系の過活動による脳循環障害と今回の成果を総合することで、SAH 後には、

超急性期：交感神経刺激 → $\alpha 1$ 受容体を介した脳動脈収縮・脳循環障害

超急性期～急性期：好中球 RAGE → 脳血管攣縮・脳循環障害

という、時間的に進行する病態シーケンスが存在することが示唆されました（図 1）。

なお、交感神経系の反応と好中球 RAGE 反応がどのように相互に関係しているかについては、今後さらに検討する必要があります。

【今後の展開】

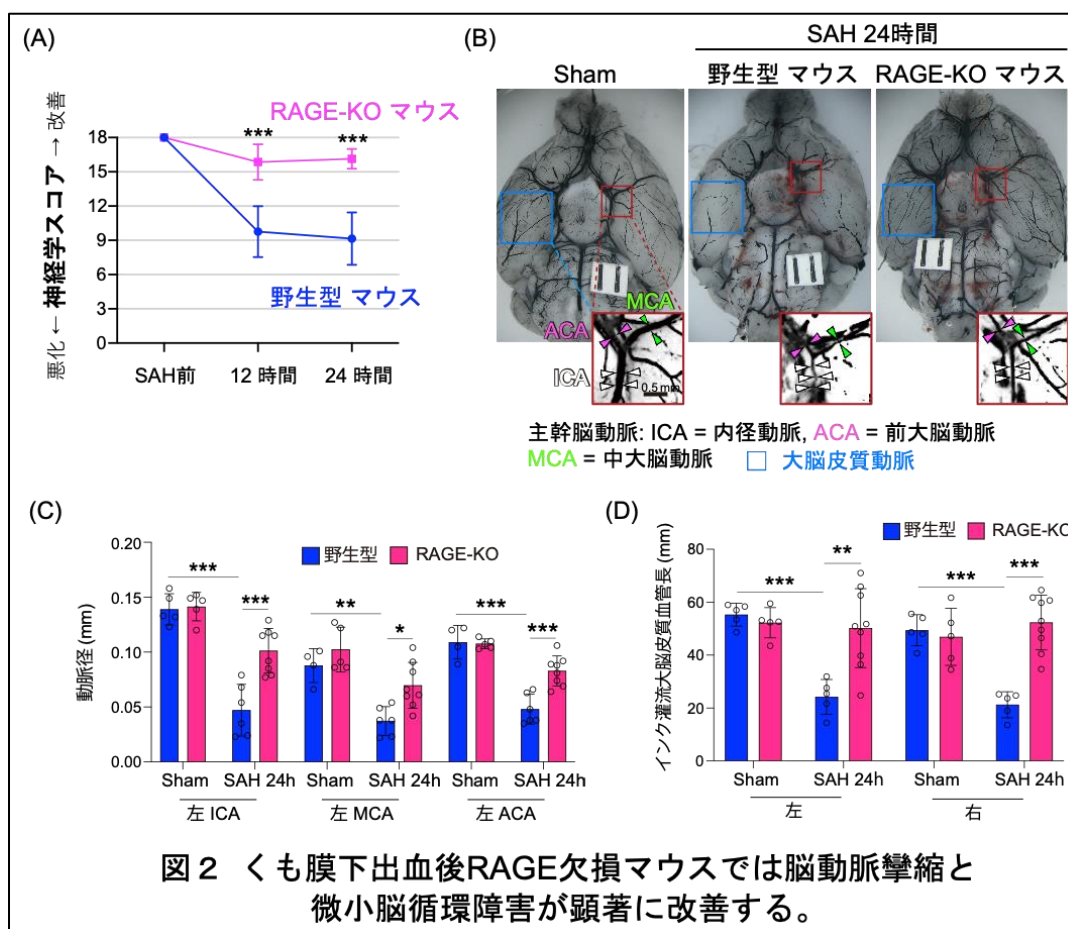
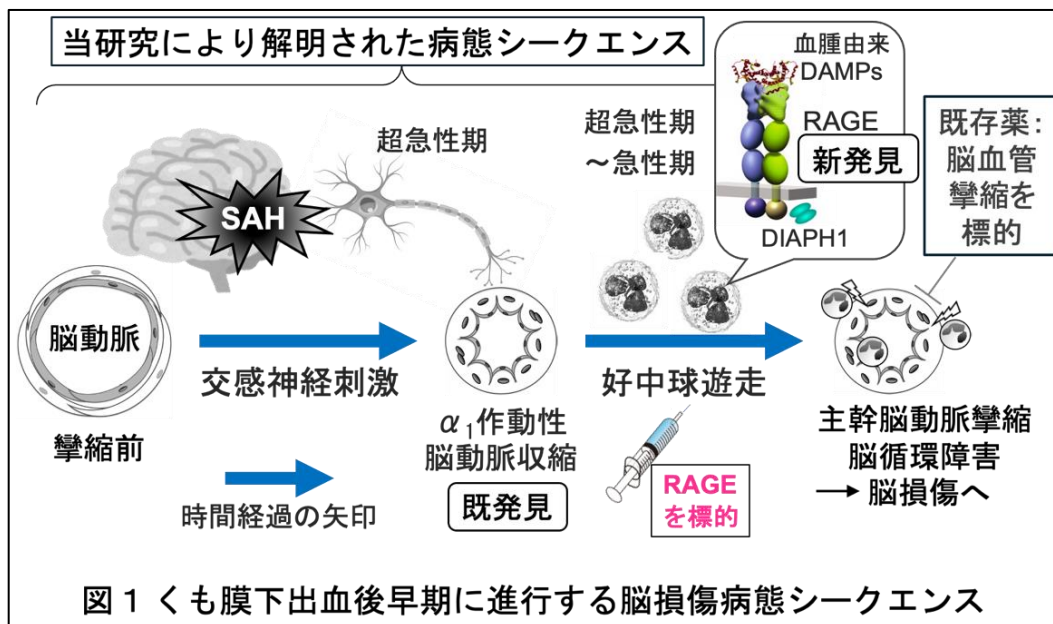
現在の SAH 治療では、再出血の防止に加え、脳血管攣縮や脳血流障害を抑えることが重要な治療目標となっています。しかし、発症後早期から始まる脳損傷を十分に抑制できる治療法はまだ確立されていません。

本研究によって、従来主に「結果」として捉えられてきた脳血管攣縮や脳循環障害のさらに上流に、好中球 RAGE という新たな病態機構が存在することが示されました。

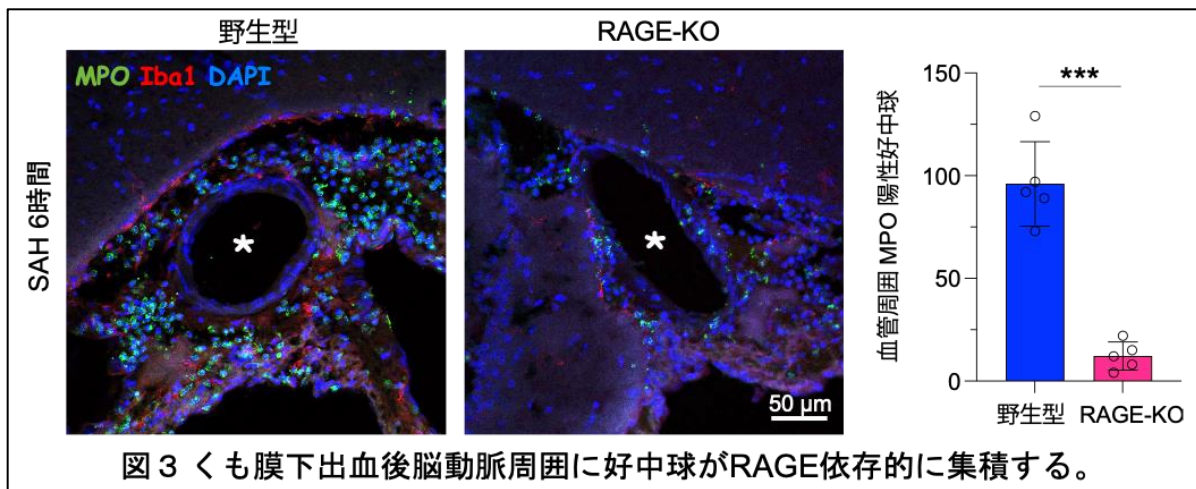
今後は、SAH 発症直後に起こる交感神経の反応と、その後に続く好中球 RAGE による脳血管炎症がどのように時間的・空間的に進行し、脳循環障害や神経障害へつながるのかを明らかにする必要があります。

本成果は、SAH 後の脳損傷を単一の現象ではなく、「神経系—血管系—免疫系」が時間的に連続して進行する病態シーケンスとして捉える新しい枠組みを提供するものです。将来的には、RAGE を含む病態上流の分子を標的とした新たな治療戦略の開発につながることが期待されます。

本研究は、日本学術振興会 科研費：挑戦的研究（萌芽）、国際共同研究強化（A）、国際共同研究強化（B）、基盤研究（C）（JP26K23560, JP18KK0459, JP18KK0255, JP23K08562, JP20K09343, JP17K10821）の支援を受けて実施されました。



出典: Ishii et al., *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2026) を改変。CC BY-NC 4.0



写真内 * : 血管内腔を示す。

出典 : Ishii et al., *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* (2026) を改変。CC BY-NC 4.0

【掲載論文】

雑誌名 : *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*

論文名 : RAGE in neutrophils triggers cerebral vasospasm in the hyperacute phase after subarachnoid hemorrhage

(好中球 RAGE はくも膜下出血超急性期の脳血管攣縮を引き起こす)

著者名 : Hiroshi Ishii, Munehiro Demura, Tsuyoshi Hattori, Yasuhiro Aida, Mika Takarada-Iemata, Qiyang Fan, Kosuke Okuma, Seiichi Munesue, Hiroshi Yamamoto, Ann Marie Schmidt, Mitsutoshi Nakada, Yasuhiko Yamamoto, and Osamu Hori

(石井宏史 1*, 出村宗大 1[§]、服部剛志 1^{§§}、会田泰裕 1、宝田美佳 1、範啓琰 1、大熊康祐 1、棟居聖一 1、山本博 2、Ann Marie Schmidt 3、中田光俊 1、山本靖彦 1、堀修 1)

1 金沢大学医薬保健研究域医学系

2 公立小松大学

3 New York University Grossman School of Medicine

[§] Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School (現所属)

^{§§} 奈良県立医科大学 (現所属)

* 責任著者

掲載日 : 2026 年 6 月 1 日 オンライン掲載

2026 年 10 月 1 日よりオープンアクセスとして公開

DOI : 10.1177/0271678X261454113

【用語解説】

※1 好中球

白血球の一種で、感染や組織損傷が起こった際に早期に集まり、炎症反応を引き起こす免疫細胞。

※2 RAGE (receptor for advanced glycation end products)

細胞表面に存在する受容体の一つ。HMGB1 などの炎症関連分子を認識し、細胞内に炎症性シグナルを伝達する。

※3 脳血管攣縮 (れんしゅく)

SAH 後に脳動脈が異常に細くなる病態。脳への血流を低下させ、脳虚血や神経障害につながる。

※4 damage-associated molecular patterns (DAMPs)

細胞や組織が損傷した際に放出され、免疫反応を活性化する分子群。HMGB1 などが含まれる。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること

金沢大学医薬保健研究域医学系 神経解剖学 助教

石井 宏史 (いしい ひろし)

TEL : 076-265-2162

E-mail : hirish0518@staff.kanazawa-u.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係

山田 里奈 (やまだ りな)

TEL : 076-265-2109

E-mail : t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp