News Release

金沢大学
KANAZAWA UNIVERSITY

令和８年１０月１５日

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が知られています。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「脳損傷病態シークエンス」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が期待されます。**

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ことが多いです。

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、頚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、内頚動脈、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、骨髄由来細胞を用いた解析や、骨髄系細胞で 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学的介入によって、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 → α1 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クエ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クエ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。

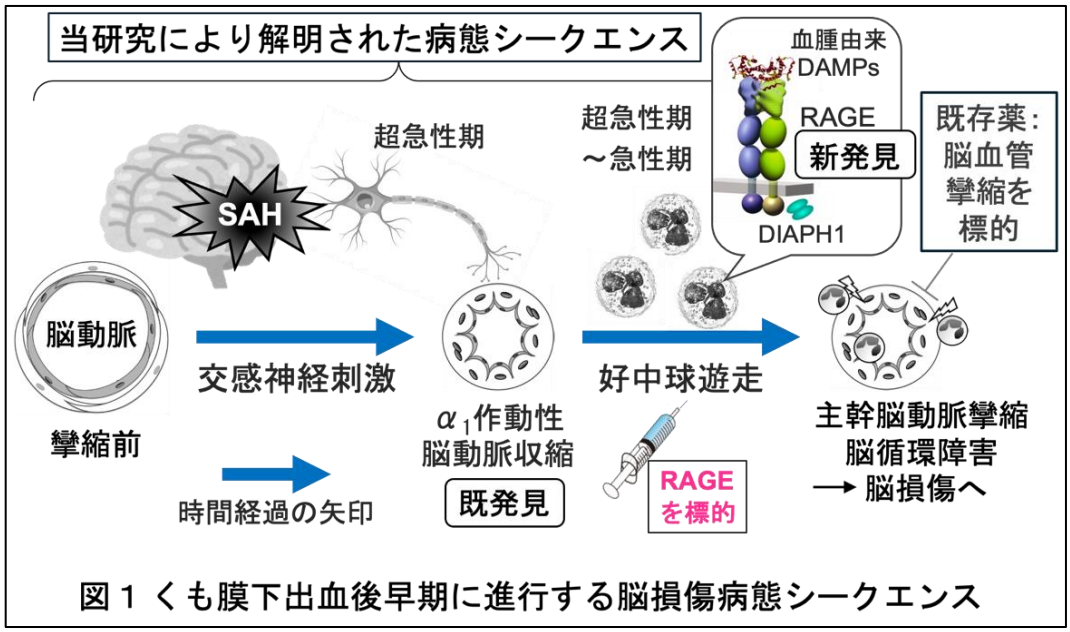


図１ くも膜下出血後早期に進行する脳損傷病態シークエンス

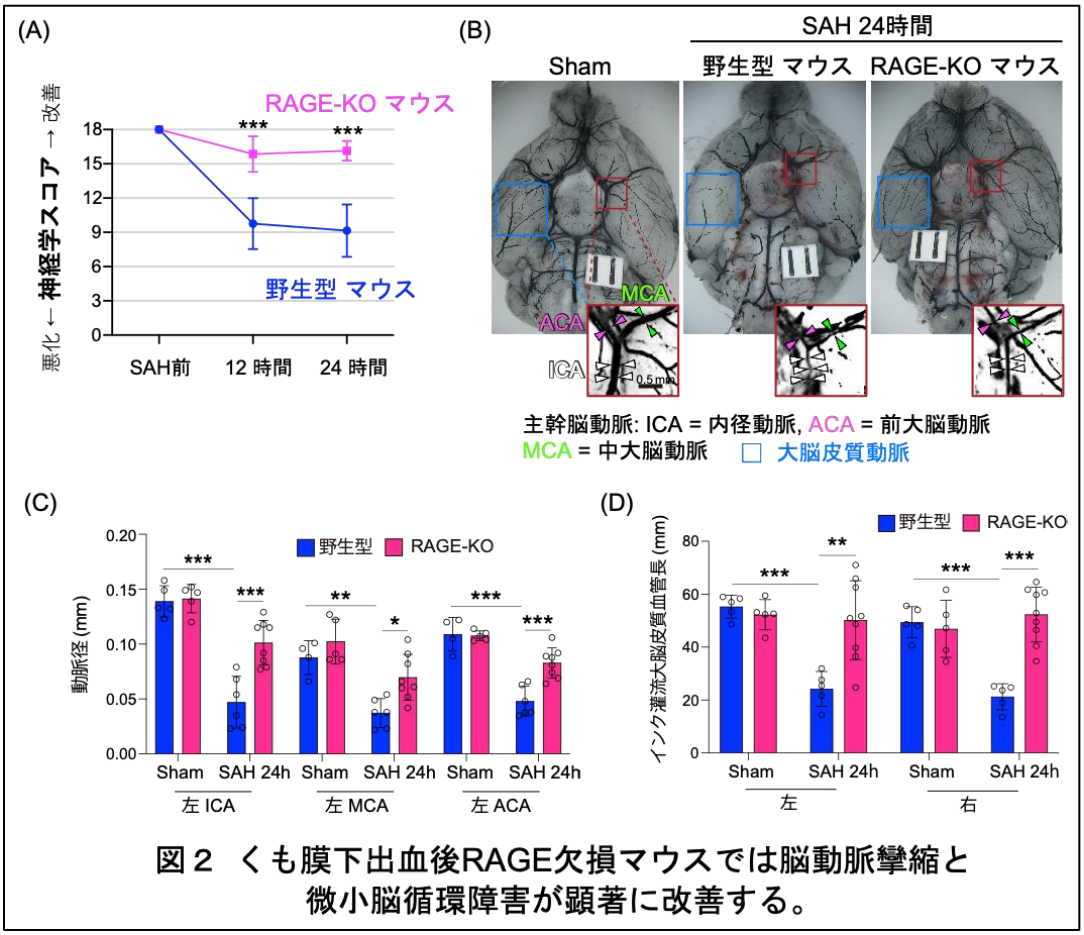


図２ くも膜下出血後RAGE欠損マウスでは脳動脈攣縮と
微小脳循環障害が顕著に改善する。

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

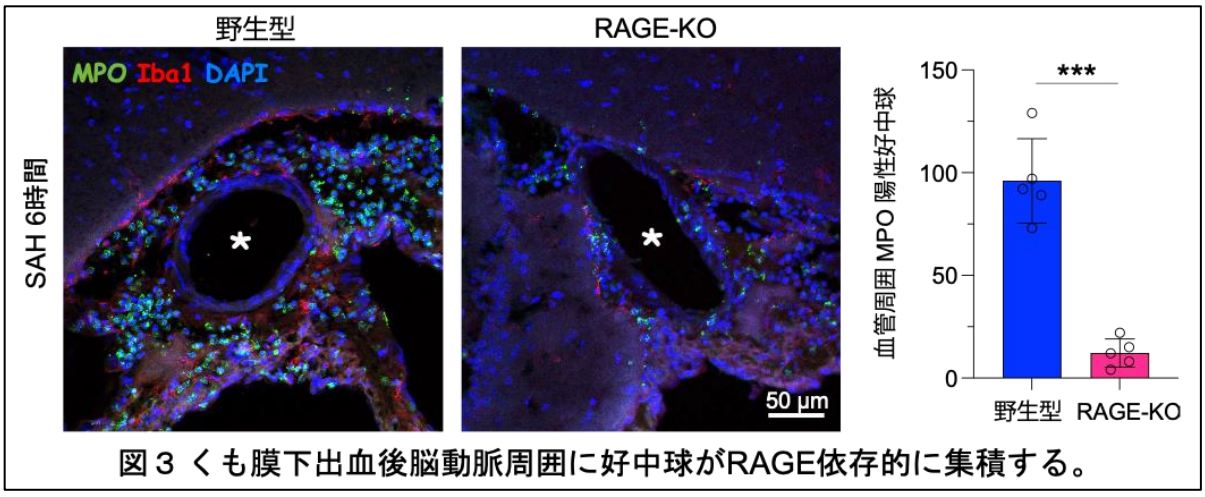


図３ くも膜下出血後脳動脈周囲に好中球がRAGE依存的に集積する。

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, Qiyan 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

News Release

金沢大学
KANAZAWA UNIVERSITY

October 15, 2026

To Members of the Press

Mechanism Underlying Progressive Brain Injury in the Early Phase After Subarachnoid Hemorrhage Elucidated

– Neutrophil RAGE Drives Cerebral Vasospasm and Impaired Cerebral Circulation –

A research group led by Assistant Professor Hiroshi Ishii and Professor Osamu Hori of the Department of Neuroanatomy, Kanazawa University, has revealed that RAGE (receptor for advanced glycation end products), expressed by the inflammatory cell type known as neutrophils, promotes neutrophil accumulation around cerebral arteries during the early phase after subarachnoid hemorrhage (SAH), thereby inducing cerebral vasospasm, impaired cerebral circulation, and neurological dysfunction.

SAH is a severe form of stroke caused by rupture of a cerebral aneurysm. In addition to the initial injury by bleeding itself, subsequent reductions in cerebral blood flow, cerebral vasospasm, and inflammation act together to worsen patient outcomes. However, the detailed mechanisms have remained unclear.

In 2023, using clinical data from patients with SAH together with an SAH mouse model, our group reported that sympathetic hyperactivity immediately after SAH causes a reduction in cerebral blood flow and worsens neurological outcome (Demura, Ishii et al., ***Stroke*** 2023). In the present study, we further focused on the inflammatory vascular injury that follows this early response and identified neutrophil RAGE as a driver of cerebral vasospasm and cerebral microcirculatory impairment after SAH.

In RAGE-deficient mice, neurological impairment after SAH was attenuated, and both vasospasm of major cerebral arteries and cortical microcirculatory impairment were markedly improved. In wild-type mice, numerous neutrophils accumulated around cerebral arteries during the early phase after SAH, whereas this accumulation was strongly reduced in RAGE-deficient mice.

These results indicate a newly recognized pathological sequence after SAH in which an immediate sympathetic cerebrovascular response is followed by neutrophil RAGE-mediated inflammatory cerebrovascular injury (**Fig.1**). This work provides a basis for understanding early SAH pathology as a continuous interaction among the nervous, vascular, and immune systems and for identifying new therapeutic targets.

This study was published online in the ***Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*** on June 1, 2026. The article is now available open access as of October 1, 2026.

[Research Background]

Subarachnoid hemorrhage is a severe form of stroke caused by rupture of a cerebral aneurysm and frequently affects relatively young individuals. Current treatment can prevent rebleeding from a ruptured aneurysm by clipping or endovascular coiling; however, reductions in cerebral blood flow, cerebral vasospasm, inflammation, and cerebral edema can continue to progress thereafter and often result in severe sequelae, including higher cognitive dysfunction.

These pathological changes arising soon after SAH have attracted increasing attention under the concept of early brain injury. However, it has remained unclear which responses occur sequentially immediately after onset and how they ultimately lead to brain injury.

Our group previously used clinical data from patients treated for SAH at Kanazawa University Hospital together with an SAH mouse model to show that sympathetic hyperactivity immediately after SAH reduces cerebral blood flow and worsens neurological injury (Demura, Ishii et al., ***Stroke*** 2023). In that study, removal of the cervical sympathetic ganglion in SAH mice improved cerebral blood flow and neurological deficits, demonstrating an important role for the sympathetic nervous system in circulatory impairment immediately after SAH.

RAGE, in contrast, is a receptor that recognizes damage-associated molecular patterns (DAMPs), including HMGB1, released during tissue injury, and promotes inflammatory responses. We therefore investigated the possibility that RAGE contributes to cerebrovascular injury after SAH, with particular focus on RAGE expressed by neutrophils.

[Summary of Research Findings]

1. RAGE deficiency attenuates neurological deficits, reduces cerebral vasospasm, and improves cerebral circulation

We first induced SAH in wild-type mice and mice lacking RAGE (RAGE-KO) and compared neurological deficits, the diameters of major cerebral arteries, and perfusion of cortical vessels.

In wild-type mice, neurological scores deteriorated 12-24 hours after SAH, and marked vasospasm was observed in major cerebral arteries, including the internal carotid artery, anterior cerebral artery, and middle cerebral artery. In the cerebral cortex, the total length of vessels adequately perfused with blood was markedly reduced, indicating widespread microcirculatory impairment.

In contrast, RAGE-KO mice showed attenuated neurological deficits, reduced vasospasm of major cerebral arteries, and marked improvement in cortical microcirculation (**Fig.2**). In the original study, neurological findings, major cerebral artery diameters, and the length of ink-perfused cortical vessels were all improved by RAGE deficiency.

These results demonstrate that RAGE plays an important role in the progression of early cerebrovascular and neurological injury after SAH.

2. Neutrophils accumulate around cerebral arteries early after SAH in a RAGE-dependent manner

We next investigated the cell type through which RAGE contributes to cerebrovascular injury.

Examination of perivascular regions after SAH showed that neutrophils accumulated around cerebral arteries from an early stage in wild-type mice. MPO-positive neutrophils were most abundant around 6 h after SAH.

In RAGE-KO mice, the number of neutrophils accumulating around cerebral arteries was markedly reduced (**Fig.3**). Analyses using bone-marrow-derived cells and mice lacking RAGE in

myeloid cells further demonstrated that neutrophil RAGE is important for cerebrovascular injury after SAH.

3. Inflammatory responses mediated by neutrophil RAGE contribute to cerebral vasospasm

Neutrophils are immune cells that migrate to sites of inflammation and release a variety of inflammatory mediators. We further showed that DAMPs such as HMGB1, released from hematoma and injured tissue after SAH, activate neutrophils through RAGE and promote neutrophil migration and inflammatory responses.

Pharmacological interventions that suppress RAGE signaling or neutrophil-derived inflammatory responses also improved cerebral vasospasm and neurological deficits after SAH.

Together, these findings identify the following new pathological pathway:

Hematoma-derived DAMPs
→ **Activation of neutrophil RAGE**
→ **Neutrophil accumulation around cerebral arteries**
→ **Vasospasm of major cerebral arteries and impaired cerebral circulation**
→ **Brain injury**

This pathway defines a previously unrecognized mechanism of cerebrovascular injury after SAH.

[Relationship to Our Previous Research]

In our 2023 study, we reported that sympathetic hyperactivity immediately after SAH causes cerebral arterial constriction and circulatory impairment (Demura, Ishii et al., Stroke, 2023).

The present study demonstrates that, during the subsequent phase, neutrophil RAGE-mediated inflammatory cerebrovascular injury develops.

Together, these findings suggest a time-dependent pathological sequence after SAH:

Hyperacute phase: sympathetic stimulation -> alpha1 receptor-mediated cerebral arterial constriction and impaired cerebral circulation
Hyperacute to acute phase: neutrophil RAGE -> cerebral vasospasm and impaired cerebral circulation

These findings suggest the existence of a temporally progressive pathophysiological sequence after SAH (**Fig.1**).

How sympathetic nervous system responses and neutrophil RAGE responses interact with each other remains to be determined.

[Future Directions]

Current SAH treatment aims not only to prevent rebleeding but also to suppress cerebral vasospasm and cerebral blood-flow impairment. Nevertheless, no treatment has yet been established that can sufficiently prevent the brain injury that begins during the early phase after SAH.

The present study demonstrates that neutrophil RAGE represents a previously unrecognized pathological mechanism upstream of cerebral vasospasm and impaired cerebral circulation, which have traditionally been regarded primarily as downstream manifestations of SAH.

Future studies will clarify how the sympathetic response immediately after SAH and the subsequent neutrophil RAGE-dependent inflammatory response evolve spatially and temporally and how they lead to impaired cerebral circulation and neurological injury.

Furthermore, targeting upstream pathological molecules, including RAGE, may lead to therapeutic strategies that differ from current approaches directed primarily at cerebral vasospasm.

These findings provide a new framework for viewing post-SAH brain injury not as a single event, but as a temporally evolving pathological sequence involving the nervous, vascular, and immune systems.

This study was supported by Grants-in-Aid for Scientific Research (KAKENHI) from the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS), including **Challenging Research (Exploratory)**, **Fostering Joint International Research (A and B)**, and **Scientific Research (C)** (JP26K23560, JP18KK0459, JP18KK0255, JP23K08562, JP20K09343, and JP17K10821).

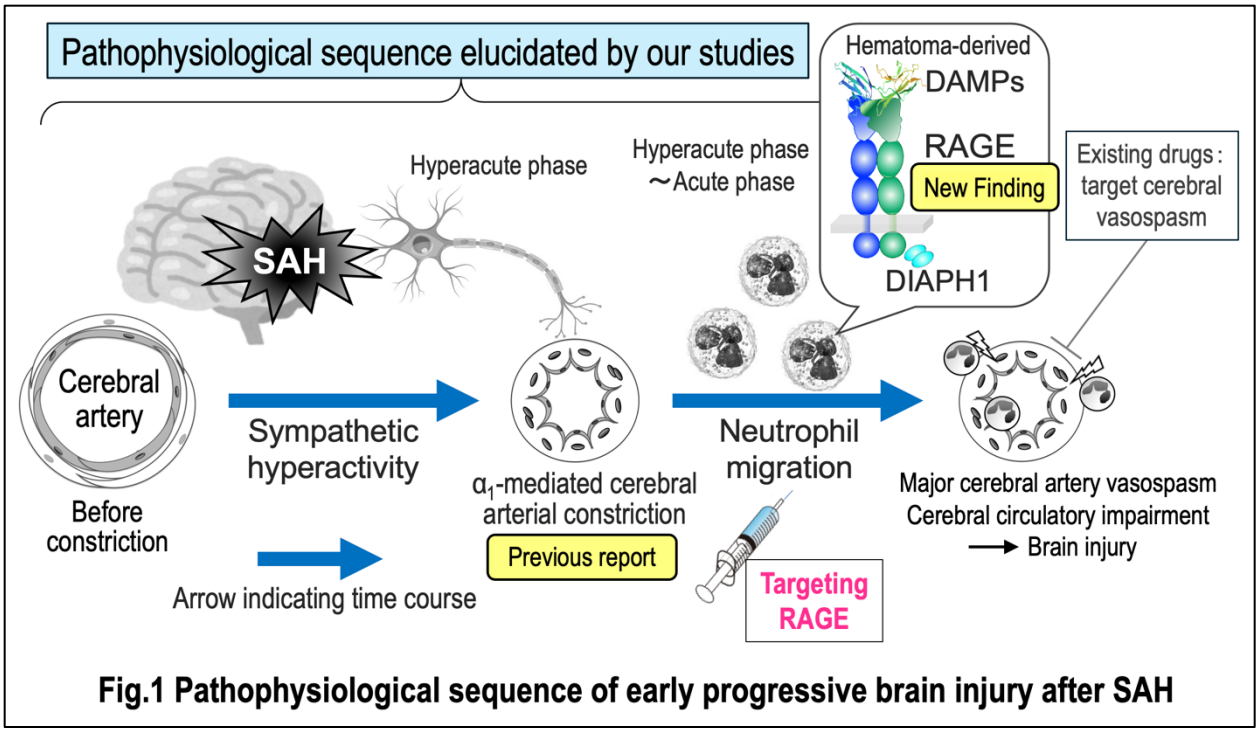


Fig.1 Pathophysiological sequence of early progressive brain injury after SAH

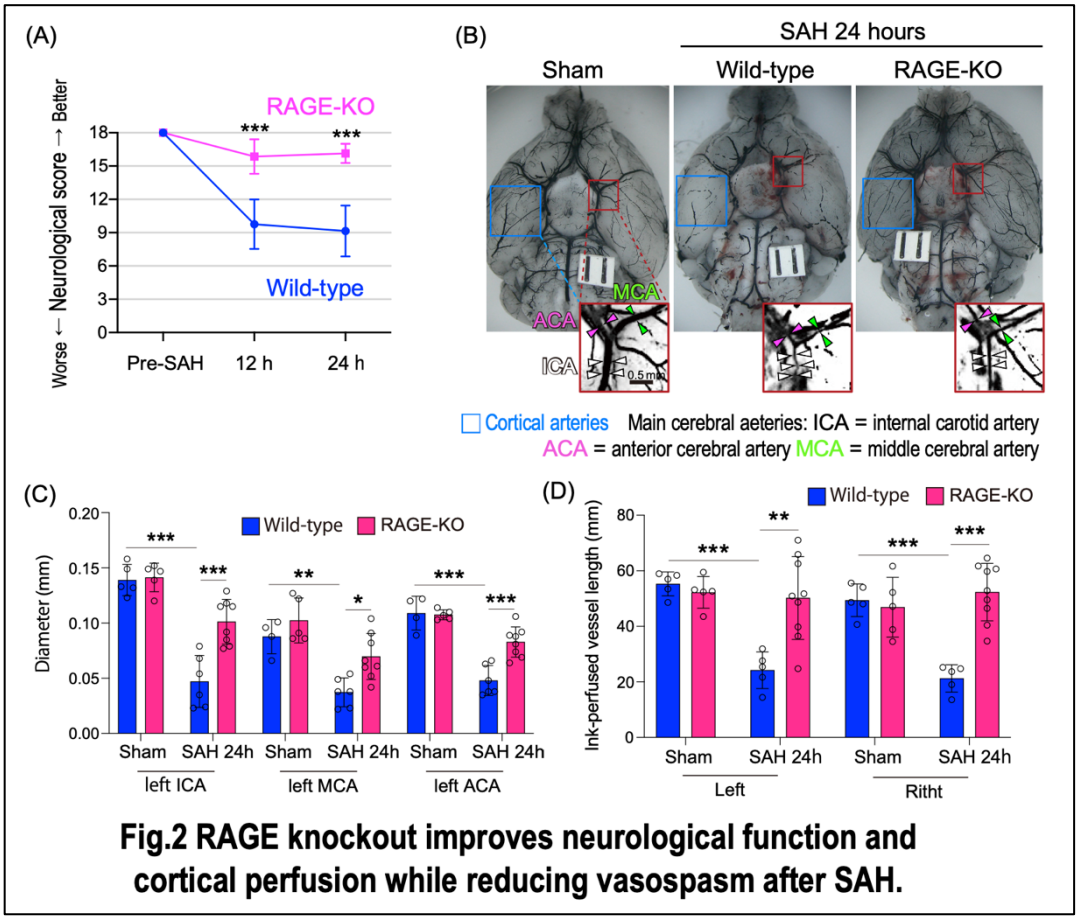


Fig.2 RAGE knockout improves neurological function and cortical perfusion while reducing vasospasm after SAH.

Credit: Modified from Ishii et al., *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2026. License: CC BY-NC 4.0.

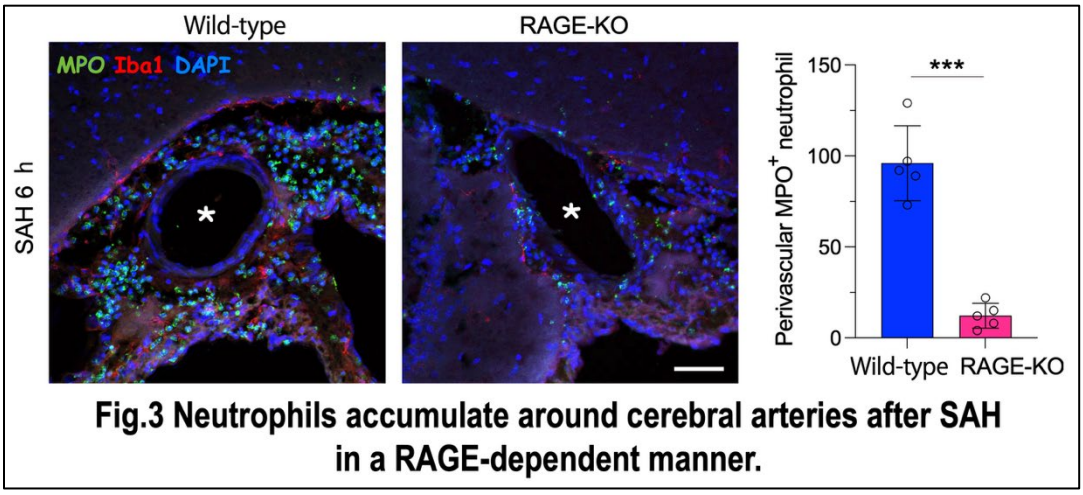


Fig.3 Neutrophils accumulate around cerebral arteries after SAH in a RAGE-dependent manner.

* indicates arterial lumen

Credit: Modified from Ishii et al., *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2026. License: CC BY-NC 4.0.

[Publication Details]

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

Article title:
RAGE in neutrophils triggers cerebral vasospasm in the hyperacute phase after subarachnoid hemorrhage

Hiroshi Ishii1*, Munehiro Demura1†, Tsuyoshi Hattori1‡, Yasuhiro Aida1, Mika Takarada-Iemata1, Qiyan Fan1, Kosuke Okuma1, Seiichi Munesue1, Hiroshi Yamamoto2, Ann Marie Schmidt3, Mitsutoshi Nakada1, Yasuhiko Yamamoto1, Osamu Hori1
1 Kanazawa University Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences
2 Komatsu University
3 New York University Grossman School of Medicine
† Current affiliation: Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School
‡ Current affiliation: Nara Medical University
* Corresponding author

Publication date: Published online June 1, 2026 (**open access from October 1, 2026**)

DOI: 10.1177/0271678X261454113

[Glossary]

*1 RAGE (receptor for advanced glycation end products)
A cell-surface receptor that recognizes inflammatory mediators such as HMGB1 and transduces intracellular inflammatory signals.

*2 Neutrophils
A type of white blood cell that rapidly accumulates at sites of infection or tissue injury and contributes to inflammatory responses.

*3 DAMPs (damage-associated molecular patterns)
Molecules released from damaged cells or tissues that activate immune responses. HMGB1 is one example.

*4 Cerebral vasospasm
Abnormal narrowing of cerebral arteries after SAH, which can reduce blood flow to the brain and contribute to cerebral ischemia and neurological injury.

[Contact Information]

Research inquiries
Assistant Professor, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University
ISHII, Hiroshi
TEL: +81-76-265-2162
E-mail: hirish0518@staff.kanazawa-u.ac.jp

Public relations
General Affairs Section, Medical, Pharmaceutical and Health Administration Department, Kanazawa University
YAMADA, Rina
TEL: +81-76-265-2109
E-mail: t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp