

## 27) 出血後水頭症の分子病態の理解と治療戦略への応用

研究代表者 岡本 年男

### [研究背景と目的]

出血後水頭症 (posthemorrhagic hydrocephalus: PHH) は、脳室内出血 (intraventricular hemorrhage: IVH) に引き続き起こる交通性水頭症で、早産児の生命予後や神経学的予後を左右する最も重篤な合併症の一つである。現在、脳室-腹腔内シャント術が唯一の確立された治療法であるが、早産児は外科的侵襲に耐えられないため、より侵襲の少ない治療法の開発が望まれている。

そこで我々が注目したのは、PHH を発症した新生児には、脳室拡大の進行が停止・軽快する症例と、脳室拡大が進行しシャント術に至る症例とが存在することである。この違いを明らかにしえれば新たな治療法の開発につながると考えた。

近年 PHH の発症機序として、IVH 後に炎症性サイトカインである transforming growth factor (TGF) -  $\beta$ 1 が髄液中に放出され、その作用で細胞外マトリックス (extracellular matrix: ECM) が増殖し、髄液吸収障害が生じることが報告されている。一方、増殖した ECM 分解の中心的役割を果たすのが、matrix metalloproteinases (MMPs) である。MMPs の中で代表的な MMP-9 は TGF-  $\beta$ 1 によって誘導される ECM 蛋白の分解作用を有している。以前我々は、正常新生児 3 名、クモ膜下出血 2 名および PHH 3 名の髄液中 MMP-9 活性を検討し、髄液中 MMP-9 活性が高いのは PHH 児のみであり、その中でも脳室拡大が軽快した 2 症例の方がシャント術に至った 1 症例に比べて MMP-9 活性が高かったことを報告した。一方、hepatocyte growth factor (HGF) は MMP-9 の発現を誘導することによって ECM の分解促進作用を有することが知られている。したがって、PHH の軽快例では髄液中 MMP-9 及び HGF が上昇していると考えられる。本研究では、PHH の症例数を増やして髄液中 MMP-9 および HGF 濃度を測定し、PHH の病態の相違によってこれらの濃度に違いがないかどうかを検討することで、先行研究の結果を検証するとともに、MMP-9 および HGF が PHH の病態にどのような役割を果たすのかを解明すること

を目的とした。

[研究方法]

PHH を発症し、治療目的で反復腰椎穿刺または脳室外ドレナージを施行した 13 例を対象とした。髄液一般検査、細菌検査を行った残検体を  $-80^{\circ}\text{C}$  で保存し、髄液中 MMP-9 濃度を sandwich-enzyme immunoassay

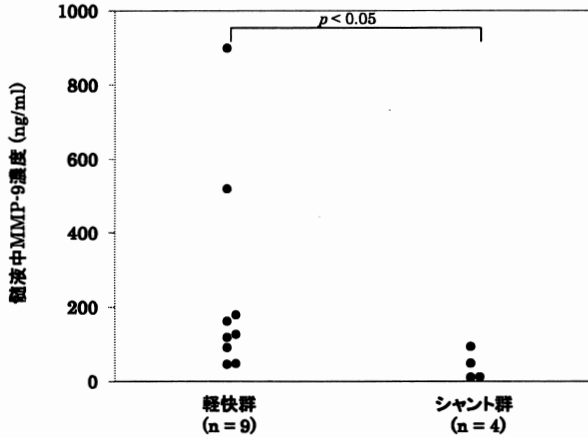


図 1 髄液中 MMP-9 濃度

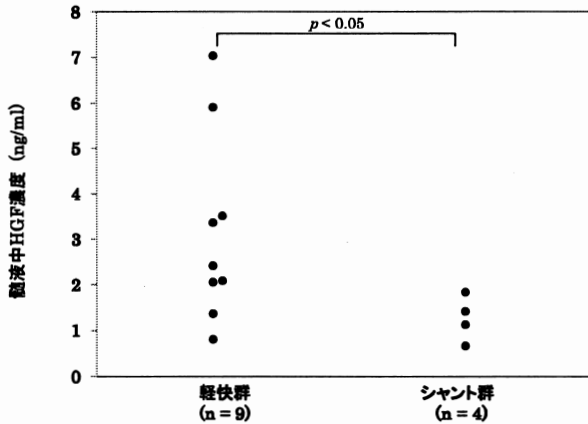


図 2 髄液中 HGF 濃度

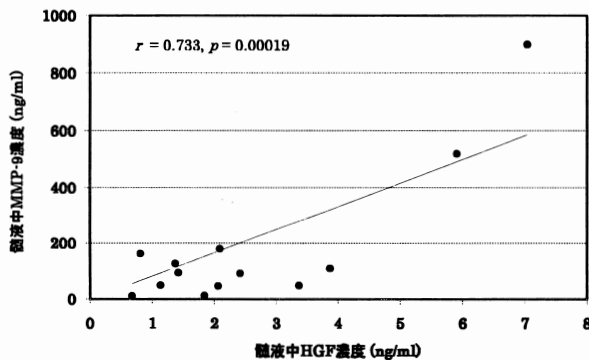


図 3 髄液中 MMP-9 濃度と HGF 濃度の関係

(EIA) 法で、HGF 濃度を enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) 法で測定した。経過中に脳室拡大が停止し軽快するものを軽快群、脳室拡大が軽快せずシャント手術に至るものをシャント群とし、病態の相違による MMP-9 および HGF 濃度の違いを Mann-Whitney *U* test にて検討した。また、髄液中 MMP-9 濃度と HGF 濃度の相関について Spearman's correlation coefficient by rank test にて検討した。本研究にあたっては患者家族に十分な説明を行い、同意を得た。

[結果]

PHH 13 例中、軽快群 9 例、シャント群 4 例であった。髄液中 MMP-9 及び HGF 濃度は、いずれも軽快群の方がシャント群に比べ有意に高値であり、軽快例の MMP-9 中央値は 128 ng/ml (47-900)、HGF 中央値は 3.37 ng/ml (0.81-7.04) で、シャント例の MMP-9 中央値は 50 ng/ml (13-110)、HGF 中央値は 1.42 ng/ml (0.67-3.87) であった。(図 1、2)。また、髄液中 MMP-9 濃度と HGF 濃度は有意な正の相関を示した ( $r = 0.733, p < 0.001$ ) (図 3)。

[考察]

本研究の結果より、PHH の病態において髄液中 MMP-9 および HGF は脳室拡大停止・軽快に重要な役割を果たしていると考えられた。また、MMP-9 と HGF は有意な正の相関を示し、過去に報告されているように HGF が MMP-9 を誘導している可能性が示唆された。今回の研究成果を元に今後更に PHH 軽快例の病態解明が進めば、HGF や MMP-9 を用いたシャント手術に代わる新たな治療法の開発に繋がる可能性がある。

[発表論文]

Okamoto T, Takahashi S, Nakamura E, Nagaya K, Hayashi T, Shirai M, Fujieda K. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 and hepatocyte growth factor in the cerebrospinal fluid of infants with posthemorrhagic hydrocephalus. *Early Human Development* 2010; 86: 251-54.