

(様式 3-2)

氏名

青山 正寛

【背景】

慢性硬膜下血腫の増大には、様々な炎症やサイトカインなどが関与していることは周知である。一方でそのメカニズムについては完全には解明されていない。今回、われわれは Mitogen-activated protein Kinase (MAPK)のうち extracellular signal-regulated kinase kinase (MEK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK)、p38、c-Jun N-terminal kinase (JNK)の慢性硬膜下血腫外膜における発現について検討し、更に培養細胞と慢性硬膜下血腫内溶液ならびに阻害剤を用いて作用機序につき検討を加えた。

【方法】

慢性硬膜下血腫 8 症例を対象とした。穿頭血腫除去術時に採取した血腫外膜を直ちに Laemmli sample buffer にて攪拌後、遠心分離した。上清を用いて Western blot 法によってそれぞれの MAPK と phosphorylated(p)-MAPK の発現について検討を行った。また、免疫染色を用いてそれぞれの MAPK と p-MAPK の発現部位についても検討した。

更に fibroblast ならびに血管内皮の培養細胞に、medium または手術時に採取した血腫内溶液(血腫群)を添加した。medium 群を control とし、血腫群における添加 5、15、60 分後での MAPK ならびに p-MAPK の発現について Western blot 法で検討した。また、それぞれの培養細胞に血腫内溶液のみを control とし、血腫内溶液と共に IL-6 の阻害剤あるいは VEGF の阻害剤を添加して、5 分後における ERK kinase (MEK)、p-MEK の発現を同様に比較検討した。

【結果】

Western blot 法において、ERK は全 8 症例で活性化が見られた。一方、p38 と JNK も症例によりばらつきこそあるものの活性化が見られた。免疫染色ではすべての MAPK は血管内皮ならびに fibroblast での発現が認められたが、p-MAPK に関しては血管内皮では p-ERK、p-p38、p-JNK すべて発現していたが、fibroblast では p-ERK が主に発現していた。

培養細胞を用いた検討においては、p-MEK、p-ERK は fibroblast と血管内皮いずれにおいても血腫添加 5 分後で有意な発現を認めた。一方、p-p38、p-JNK は血管内皮においてのみ、血腫添加 60 分後で有意な発現を認めた。阻害剤を用いた検討では、血管内皮では IL-6 阻害剤群と VEGF 阻害剤群ともに p-MEK の発現の抑制が有意にみられたが、fibroblast においてはいずれの群でも抑制効果は見られなかった。

【考察】

慢性硬膜下血腫外膜の fibroblast と血管内皮において、それぞれ異なる機序で MAPK の活性化が起こっていることが判明した。特に慢性硬膜下血腫内溶液中の IL-6 と VEGF が、血管内皮における MEK/ERK の活性化に関与していると考えられ、慢性硬膜下血腫外膜における血管新生に深く関わっていることが示唆された。一方で、今回は検討しなかった他の因子も血腫外膜における MAPK の活性化に関係していると考えられ、今後の更なる検討が必要であると考えられた。

【結論】

慢性硬膜下血腫の増大において、MAPK が大きな役割を果たしていると考えられた。今後、これらのシグナル伝達系を標的とした治療法の開発が期待される。