



メチル水銀は血管内皮増殖因子の発現亢進により 血液脳関門の障害を来すことが明らかに！

—水俣病の病態解明と治療開発につながる発見—

水銀による健康被害は今なお世界中で発生していますが、本学脳研究所神経内科の高橋哲哉助教及び下畑享良准教授らは、メチル水銀中毒の動物モデルを用いて、血管内皮増殖因子（VEGF）が、水俣病で侵される小脳や後頭葉に強く発現し、脳血管を破綻することを初めて発見しました。また、VEGFを中和する抗体療法は、モデル動物の症状を改善しました。これらは、水俣病の病態解明と治療開発につながる発見となります。

本研究は、2011年より新潟大学神経内科主導で、国立水俣病総合研究センターとの共同研究として行い、平成29年1月25日（水）、PLOS ONE 誌（2014年IF3.234）に掲載されました。

なお、本研究は、新潟県より「水俣病研究委託事業」として委託されています。

【本研究成果のポイント】

- メチル水銀による脳血管への影響について、動物レベルで初めて明らかにした。
- メチル水銀により、ふらつきや視野の狭窄といった症状が生じるメカニズムを明らかにした。
- メチル水銀中毒の急性期治療は、メチル水銀を体内から排泄するキレート剤しかなかったが、今回の研究は新たな治療薬の開発につながる画期的なものと言える。

I. 研究の背景

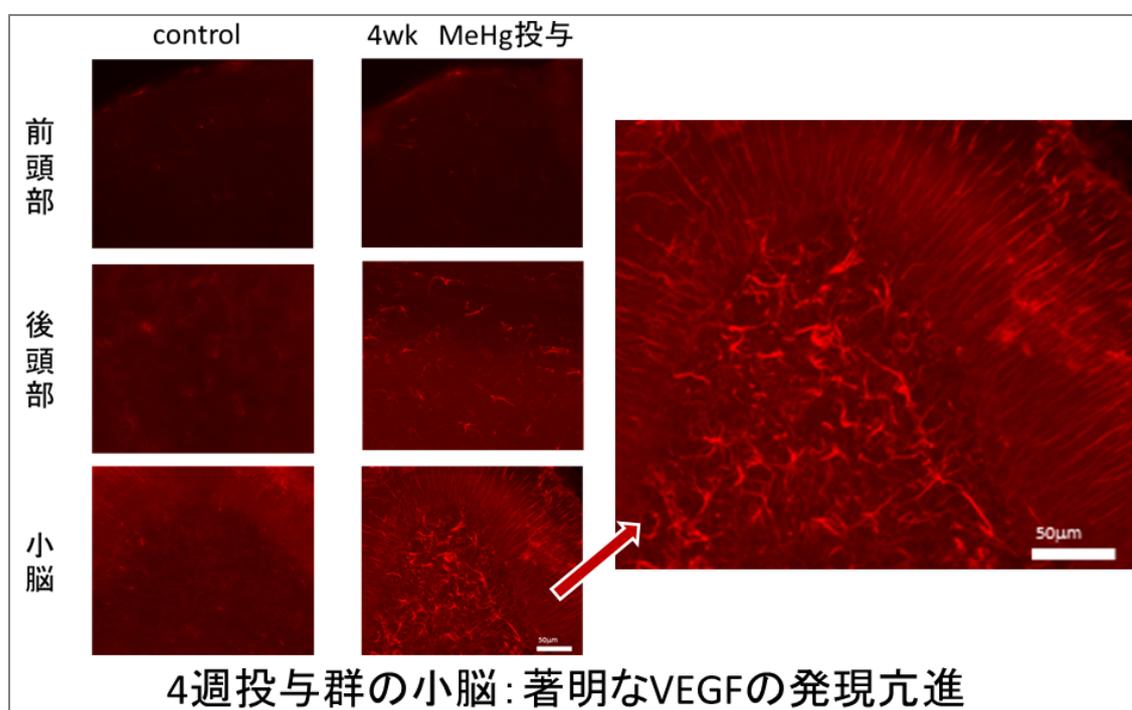
メチル水銀中毒は本邦においては、水俣病や新潟水俣病として知られていますが、水銀による健康被害は、発展途上国を中心に金の採掘などに関連して、今なお散発的に発生しています。メチル水銀中毒の治療は大きく、急性期治療と慢性期治療に分けられます。前者は発症早期の治療で、後者は後遺症に対する緩和療法とも言えます。急性期治療は、メチル水銀を体内から排泄するキレート剤しかなく、かつその効果は不十分で、ふらつきや視野狭窄などの後遺症をもたらすため、急性期治療薬を開発する必要があります。

しかしながら、水俣病、新潟水俣病では、小脳、後頭葉、中心後回が障害されやすいものの、なぜこれらの部位が障害されやすいのかは不明で、水俣病最大の謎でした。このメカニズムを解明することは、新たな治療法の発見につながる可能性が示唆されていたこともあり、本学脳研究所神経内科ではこれらの解明に積極的に取り組みました。過去には、水俣病重症例の患者剖検脳において、脳のむくみや出血がみられることが報告されていますが、我々はこの点に着目し、メチル水銀が従来報告されてきた神経細胞だけではなく、血液脳関門（血管のバリア機能）も障害するという仮説を立て、ラット急性期メチル水銀中毒モデルを用いた検討を行ってきました。

II. 研究の概要

ラットを5グループに分け、メチル水銀を投与しないグループと、1, 2, 3, 4週間投与し、中毒症状を示すグループの、脳のさまざまな部位における血管内皮増殖因子（VEGF）の発現を確認しました。

その結果、VEGFは水俣病で障害のみられる小脳・後頭葉で増加し、特に小脳における顕著な発現が認められました（図）。VEGFは血管バリア機能の破綻を起こしますが、実際に小脳では血管内の物質が、脳組織へ漏れ出していることを確認できました。このためにメチル水銀中毒に伴う血管内の有害物質が脳内に漏れ出して神経障害が生じると考えられました。VEGFの作用を中和する抗VEGF抗体を、メチル水銀中毒ラットに投与したところ、運動機能の障害（後肢交叉現象）に改善がみられました。



III. 研究の成果

- メチル水銀中毒の神経障害メカニズムとして、血管のバリア機能の障害が重要であることを初めて明らかにしました。
- なぜメチル水銀中毒で、小脳や後頭葉が侵され、ふらつきや視野の狭窄といった障害が出現するのかを初めて明らかにしました。
- 従来有効な治療法がなかったメチル水銀中毒に対し、新たな治療法として、VEGFを標的とする抗体療法を見出しました。

IV. 今後の展開

VEGFを抑制するさまざまな方法を検討し、メチル水銀中毒に対する治療の効果と安全性を確認し、臨床応用につなげていきます。



V. 研究成果の公表

これらの研究成果は、本学神経内科主導で、国立水俣病総合研究センターとの共同研究で得られたもので、平成 29 年 1 月 25 日(水) 4 時(米国東部時間 2017 年 1 月 24 日 14:00)の PLOS ONE 誌 (IMPACT FACTOR 3.234) に掲載されました。

論文タイトル : Methylmercury causes blood-brain barrier damage in rats via upregulation of vascular endothelial growth factor expression

著者 : Tetsuya Takahashi¹, Masatake Fujimura², Misaki Koyama¹, Masato Kanazawa¹, Fusako Usuki³, Masatoyo Nishizawa¹ and Takayoshi Shimohata¹

1)Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Niigata, Japan

2)Department of Basic Medical Sciences, National Institute for Minamata Disease, Minamata, Kumamoto, Japan

3)Department of Clinical Medicine, National Institute for Minamata Disease, Minamata, Kumamoto, Japan

高橋哲哉¹、藤村成剛²、小山美咲¹、金澤雅人¹、臼杵扶佐子³、西澤正豊¹、下畑享良¹

1)新潟大学脳研究所神経内科

2)環境省 国立水俣病総合研究センター・基礎研究部病理室

3)同センター・臨床部

doi: 10.1371/journal.pone.0170623

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学脳研究所神経内科

下畑 享良 (しもはただかよし) 准教授

E-mail : t-shimo@bri.niigata-u.ac.jp