

論 文 内 容 要 旨

題 目 Site-specific elevation of interleukin-1  $\beta$  and matrix metalloproteinase-9 in the Willis circle by hemodynamic changes is associated with rupture in a novel rat cerebral aneurysm model

(新規脳動脈瘤ラットモデルにおける血行力学的変化によるウィリス動脈輪内の部位特異的な IL-1  $\beta$  と MMP-9 の上昇は破裂に関連する)

著者 Takeshi Miyamoto, David K. Kung, Keiko T. Kitazato, Kenji Yagi, Kenji Shimada, Yoshiteru Tada, Masaaki Korai, Yoshitaka Kurashiki, Tomoya Kinouchi, Yasuhisa Kanematsu, Junichiro Satomi, Tomoki Hashimoto, Shinji Nagahiro  
平成 28 年発行 Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism  
誌に掲載予定

内容要旨

【背景】くも膜下出血予防のために脳動脈瘤増大・破裂の病因を明らかにする必要がある。我々は脳動脈瘤の発生頻度が閉経後女性に多いとする疫学的データに基づき、独自にエストロゲン欠乏ラット脳動脈瘤モデルを開発した。本モデルでは前大脳動脈-嗅動脈 (ACA-OA) 分岐部に未破裂動脈瘤が高率に発生する一方、前交通動脈 (AW) と後大脳動脈 (PW) の脳動脈瘤は破裂をきたす。従って未破裂動脈瘤と破裂動脈瘤の好発部位では異なる病態が考えられる。破裂と血行動態や炎症との関連が示唆されており、血行力学的負荷による部位特異的な血管壁の炎症や崩壊機構が脳動脈瘤増大・破裂に関与すると仮定し、検証を行った。

【方法】10 週齢雌性 Sprague-Dawley ラットに脳動脈瘤を誘導した；卵巣を摘出し、①左総頸動脈結紮群 (group 1) および②さらに右翼口蓋動脈、右外頸動脈、左総頸動脈の結紮を加えた群 (group 2) の 2 群に分け、両側後腎動脈結紮を行い、高血圧を誘導した。破裂発生頻度、破裂率と血行力学的負荷の関係を経頭蓋超音波検査で解析した。脳血管の炎症関連分子と細胞外マトリックス崩壊分子の mRNA 発現量を qRT-PCR で解析した。

【結果】脳動脈瘤誘導後 30-90 日目までの破裂動脈瘤は AW および PW で観察

## 様式(8)

され、発生頻度は group 1 の 11% と比べて group 2 で 50% と有意な増加が認められた。ACA-OA 分岐部では両群ともに未破裂動脈瘤が約 80% と高頻度で認められた。脳動脈瘤モデル群 (group 1 および 2) は sham 群と比較して破裂頻度の増加に関連した頭蓋内血流量の増加が認められた。破裂頻度の増加に伴って、脳血管壁では炎症性サイトカインや MMP-9 の遺伝子レベルでの発現上昇に対して TIMP2 の低下がみられ、MMP-9/TIMP2 比の不均衡が認められた。特に、脳動脈瘤破裂を来たしやすい group 2 では MMP-9 の著明な上昇が認められた。次に、group 2 において、ウィリス動脈輪内での脳動脈瘤非形成部位、未破裂脳動脈瘤好発部位、破裂脳動脈瘤好発部位の脳血管壁を比較した。破裂脳動脈瘤好発部位では MMP-9 の遺伝子レベルでの発現上昇と TIMP2 の低下がみられ、MMP-9/TIMP2 比の不均衡が悪化していた。血行力学的負荷増大と関連して、ウィリス動脈輪内の部位特異的に炎症性変化と脳血管壁崩壊が生じやすく、血行動態変化と破裂脳動脈瘤発生との関連が示唆された。

**【結論】** モデル動物において、初めて部位特異的な破裂脳動脈瘤発生を示した。血行動態変化や高血圧管理に加えて、新たな治療ターゲットとして部位特異的な炎症や血管壁崩壊分子の抑制が示唆される。本モデルを用いた脳動脈瘤破裂予防効果の評価が期待される。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1309</b> 号	氏名	宮本 健志
審査委員	主査 佐田 政隆 副査 安倍 正博 副査 片桐 豊雅		

題目 Site-specific elevation of interleukin-1 $\beta$  and matrix metalloproteinase-9 in the Willis circle by hemodynamic changes is associated with rupture in a novel rat cerebral aneurysm model

(新規脳動脈瘤ラットモデルにおける血行力学的変化によるウィリス動脈輪内の部位特異的な IL-1 $\beta$  と MMP-9 の上昇は破裂に関連する)

著者 Takeshi Miyamoto, David K Kung, Keiko T Kitazato, Kenji Yagi, Kenji Shimada, Yoshiteru Tada, Masaaki Korai, Yoshitaka Kurashiki, Tomoya Kinouchi, Yasuhisa Kanematsu, Junichiro Satomi, Tomoki Hashimoto, Shinji Nagahiro

平成 28 年発行 Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 誌に掲載予定

(主任教授 永廣 信治)

要旨 くも膜下出血予防のために脳動脈瘤破裂の病因を明らかにする必要があるが、確立された脳動脈瘤破裂モデルはない。申請者らは、脳動脈瘤の発生頻度が閉経後女性に多いとする疫学的データに基づき、独自にエストロゲン欠乏ラット脳動脈瘤モデルを開発した。本モデルでは前大脳動脈-嗅動脈分岐部に未破裂脳動脈瘤が高率に発生する一方、前交通動脈と後大脳動脈には低率ではあるが破裂脳動脈瘤をきたす。従って、脳動脈瘤の発生と破裂機序は部位によって病態が異なっている可能性がある。申請者らは、血行力学的負荷による部位特異的な血管壁の炎症や崩壊機構が脳動

脈瘤破裂に関与すると仮定し、本研究を行った。

10週齢 Sprague-Dawley ラットを用い、従来のように左頸動脈結紮、卵巣摘出、両側後腎動脈結紮により脳動脈瘤を誘導した群 (group 1) と、従来操作に右翼口蓋動脈、右外頸動脈の結紮を加えた群 (group 2) の2群に分け、経時的に破裂率を観察した。また、血管の血流量や血管壁における interleukin (IL)-1 $\beta$ , matrix metalloproteinase (MMP)-9 やその阻害因子である tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-2 の発現を調べた。

得られた結果は以下の如くである。

1. 破裂脳動脈瘤はヒトに類似した部位の前交通動脈と後大脳動脈で観察され、発生頻度は group 1 の 11% と比べて group 2 では 50% と有意な増加が認められた。前大脳動脈-嗅動脈分岐部の未破裂脳動脈瘤は両群ともに約 80% と高頻度に認められた。
2. 破裂脳動脈瘤の病理組織学的所見は、内弾性板の欠如などヒトの所見と類似していた。
3. 頭蓋内血管の血流量の増加は破裂頻度の増加と関連していた。
4. 破裂をきたしやすい血管壁では IL-1 $\beta$  や MMP-9 の発現上昇がみられた。一方 TIMP-2 は低下し、MMP-9/TIMP-2 比の不均衡が認められた。

以上から、血行力学的負荷増大は、ウィリス動脈輪内に部位特異的な炎症性変化や脳血管壁崩壊をきたし、脳動脈瘤破裂をもたらす可能性が示唆された。本研究は、モデル動物において初めてヒトに類似した破裂脳動脈瘤を誘発し、破裂部位特異的な分子機構を明らかにしており、脳動脈瘤破裂予防法の開発に寄与するところが大きく、学位授与に値すると判定した。