

論 文 内 容 要 旨

題目 An imbalance between RAGE/MR/HMGB1 and ATP1 α 3 is associated with inflammatory changes in rat brain harboring cerebral aneurysms prone to rupture
(破裂脳動脈瘤モデルにおける RAGE/MR/HMGB1 と ATP1 α 3 の不均衡は脳組織の炎症と関連する)

著者 Eiji Shikata, Takeshi Miyamoto, Tadashi Yamaguchi, Izumi Yamaguchi, Hiroshi Kagusa, Daiki Gotoh, Kenji Shimada, Yoshiteru Tada, Kenji Yagi, Keiko T. Kitazato, Yasuhisa Kanematsu, Yasushi Takagi

令和 4 年発行 Journal of Neuroinflammation に掲載予定

内容要旨

背景：脳動脈瘤は未破裂の状態では無症状の場合が多いが、一旦破裂によるくも膜下出血をおこすと重篤な経過をたどる。

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血の急激な炎症反応は、早期の脳損傷や脳虚血あるいは死亡や重篤な後遺症をきたすことから、破裂早期の脳損傷発生の病態解明は予後改善に向けて不可欠であるが、脳動脈瘤における脳組織への影響についての検討は殆ど行われていない。

本研究では、未破裂・破裂脳動脈瘤の病態と脳組織損傷との関連性について、初めて脳動脈瘤モデルを用いて検討を行った。脳動脈瘤は閉経期女性に多いことから、卵巣摘出、血行動態変化に加えて、両側後腎動脈結紮により高血圧を誘導したラットにおいて、ヒト脳動脈瘤好発部位と類似した後大脳動脈に脳動脈瘤が誘導され、未破裂から破裂脳動脈瘤の観察が可能なモデルを独自に確立している。そこで、未破裂脳動脈瘤は無症状でも脳組織に何らかの炎症反応が存在し、破裂後早期の脳損傷に影響する可能性があるかと仮定し、検討を進めた。

脳組織内および血管壁の炎症性変化については damage associated molecular pattern molecules (DAMPs) の一つである High mobility group box1 (HMGB1) とその受容体である Receptor for advanced glycation end-products (RAGE)、および Mineralocorticoid receptor (MR) に着目し、脳神経細胞に発現する Na⁺/K⁺-ATPase (ATP1 α 3) の役割と脳組織

様式(8)

内 water-free sodium の蓄積との関係についても解析した。さらにこれらの変化が MR 阻害剤によって制御され、脳動脈瘤破裂や脳損傷抑制に寄与する可能性も調べ、以下の結果を得た。

1. 脳動脈瘤破裂をきたしやすい後大脳動脈では脳動脈瘤誘導 6 週間までに約 20% の脳動脈瘤破裂をきたし、sham ラットに較べて脳血管径および血管壁の拡大が観察された。
2. 後大脳動脈近傍の脳実質では未破裂の状態でも RAGE、MR、HMGB1、Iba-1 および S100B タンパクの発現および RAGE、MR の mRNA レベルの増加に反し、ATP の加水分解エネルギーにより Na/K イオンの調節を担う ATP1 α 3 の蛋白および mRNA レベルの低下が見られた。
3. 未破裂状態の脳動脈瘤モデルラットにおいて water-free sodium の蓄積が Sham ラットより増加し、RAGE mRNA レベルの増加と正の相関性を認めたが、ATP1 α 2、ATP1 α 3 とは負の相関を示した。
4. 脳動脈瘤モデルに対し、MR blocker である esaxerenone の 6 週間投与により、溶媒対照と較べたところ、体重や血圧に影響なく、SAH-free survival の有意な延長を認めた。また拡張血管径や血管壁が正常化し、増加した RAGE、MR、NF- κ B の発現の改善が認められた。
5. esaxerenone による脳組織内 RAGE、MR、HMGB1 mRNA レベルおよび蛋白発現の低下作用とは逆に ATP1 α 3 が増加し、Iba-1、S100B の低下による炎症抑制効果が示唆された。

以上、エストロゲン欠乏・高血圧状態の脳動脈瘤ラットモデルにおいて未破裂・破裂脳動脈瘤およびその近傍脳組織の RAGE/MR/HMGB1 経路の活性化による炎症性変化と water-free sodium の蓄積による ATP1 α 3 の低下作用との不均衡が生じ、脳損傷に至る可能性が示唆された。今後 MR blocker の有効性について臨床での評価が必要と思われる。