

Title	Exacerbation of Intracranial Aneurysm and Aortic Dissection in Hypertensive Rat Treated With the Prostaglandin F-Receptor Antagonist AS604872( Abstract_要旨 )
Author(s)	Fukuda, Miyuki
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2016-01-25
URL	<a href="http://dx.doi.org/10.14989/doctor.k19397">http://dx.doi.org/10.14989/doctor.k19397</a>
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士 (医学)	氏名	福田 美雪
題目	<b>Exacerbation of intracranial aneurysm and aortic dissection in hypertensive rat treated with the prostaglandin F<sub>2</sub>-receptor antagonist AS604872</b> (プロスタグランジン F 受容体選択的阻害薬 AS604872 は高血圧ラットにおいて脳動脈瘤と大動脈解離を増悪させる)		
(論文内容の要旨) 脳動脈瘤と大動脈解離はともに高血圧と関連のある疾患である。脳動脈瘤破裂によって生じるくも膜下出血や大動脈解離はいずれも致命的な疾患であるが、有効な薬剤治療は未だ開発されていない。両者は共に、組織学的に中膜の退行性変化という特徴をもつ。退行性変化をきたす分子メカニズムには不明なものが多く、安全な薬剤治療を確立するために分子メカニズムの解明が切望されている。 これまでの研究によって、脳動脈瘤においてその形成に炎症が強くかかわっている事が明らかとなっている。MCP-1が関与する血管壁へのマクロファージの浸潤、転写因子であるNuclear Factor- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)の活性化、MCP-1やCOX-2, TNF- $\alpha$ といった炎症関連遺伝子の発現が確認されており、炎症の主要なメディエーターであるプロスタグランジンに関しては、プロスタグランジンE <sub>2</sub> -EP <sub>2</sub> -NF- $\kappa$ B-COX-2を介した経路が炎症を増悪させている事が確認されている。 プロスタグランジンは炎症の他にも様々な働きをもち、プロスタグランジンF <sub>2</sub> $\alpha$ とその受容体であるFPは、肺線維症のモデルマウスにおいて細胞外器質のリモデリングに関わっている。この知見をもとに、今研究では高血圧・脳動脈瘤誘発モデルラットに対してFPの選択的阻害薬であるAS604872を投与し、脳動脈瘤や大動脈解離に与える影響を検討した。 高血圧は片側の腎動脈結紮処置と処置後の高塩分負荷により誘導した。また、同時に片側頸動脈結紮を行い対側の頭蓋内血流を増加させ、脳血管分岐部における局所の血行力学的負荷を増加させて脳動脈瘤を誘発した。この高血圧・脳動脈瘤誘発モデルラットのAS604872投与群と非投与群において、経時的に脳動脈と大動脈を採取して組織学的・分子生物学的検討を行った。 AS604872群では脳動脈壁および大動脈壁において、血管中膜のひばく化と弾性板の断裂といった血管壁の退行性変化が著明に増悪し、AS604872投与群では大動脈解離による死亡例が多発した。血圧に対するAS604872の影響は認めなかった。 電子顕微鏡を用いて血管壁の微小構造を比較すると、AS604872投与群では脳血管中膜と外膜において、細胞外基質の主要な成分であるコラーゲンの顕著な変性が認められた。さらに同様のコラーゲン変性は、ヒト脳動脈瘤においても確認された。 また、脳動脈瘤および大動脈においてAS604872投与群では血管壁へのマクロファージを主とする炎症細胞浸潤が増加し、活性型NF- $\kappa$ Bであるp65や、COX-2の発現が亢進していた。またRT-PCRを行うとNF- $\kappa$ Bのtarget geneであるTNF- $\alpha$ , COX-2, IL-1 $\beta$ のような炎症誘発遺伝子の増加が認められ、AS604872により脳動脈瘤壁や大動脈壁において血管炎症が増悪したと示唆された。 脳動脈瘤壁および大動脈壁においてAS604872群では炎症細胞の浸潤に関わるMCP-1の発現が非投与群より亢進していたが、加えて大動脈壁では細胞接着因子である			

E-selectinの発現が亢進していた。E-selectinの細胞表面における発現を抑制する効果のあるシメチジンをAS604872群に投与したところ、大動脈解離による死亡を抑制でき、大動脈壁のE-selectin発現とマクロファージ浸潤、血管壁の炎症が抑制された。この結果から大動脈壁においてはE-selectinがAS604872による炎症に関与している可能性が考えられた。

以上の結果から、脳動脈瘤および大動脈解離における血管壁の炎症はAS604872によって増悪すると考えられた。AS604872はこのような血管病の退行性変化を増悪させるモデル作成に有用であると考えられる。また、他のFP阻害薬にも同様の、血管の恒常性に対する有害な作用が期待される。

(論文審査の結果の要旨)  
 脳動脈瘤および大動脈解離はいずれも致命的な疾患であるが、その形成や病態の進展の分子生物学的機序には未だ不明な点が多い。  
 本研究では、血行力学的負荷による脳動脈瘤 高血圧ラットモデルを用いて、プロスタグランジン F 受容体選択的阻害薬 AS604872 による脳動脈瘤・大動脈に対する作用が検討された。  
 脳動脈瘤・大動脈において血管壁の退行性変化が AS604872 によって増悪し、大動脈では解離による死亡が多発した。またマクロファージを主とする炎症細胞浸潤や、炎症関連分子の発現が AS604872 によって有意に増悪する事が示された。  
 さらに電子顕微鏡を用いた組織学的検討により、AS604872 による脳動脈瘤での細胞外基質の変性が認められ、同様の所見がヒトの脳動脈瘤でも認められた。  
 また AS604872 による大動脈解離や血管壁へのマクロファージ浸潤は E-selectin の抑制によって優位に低下し、AS604872 による大動脈の炎症に E-selectin が関与している可能性が示された。

以上の結果から、プロスタグランジン F 受容体選択的阻害薬 AS604872 は血行力学的負荷下において血管壁の炎症と細胞外基質の変性をきたし、脳動脈瘤や大動脈解離を進行させると考えられた。

以上の研究は、脳動脈瘤および大動脈解離において、その病態や分子メカニズムの解明に貢献し、今後の脳動脈瘤や大動脈解離に対する薬物治療へ寄与するところが大きい。  
 従って、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。  
 なお、本学位授与申請者、平成 27 年 1 月 16 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

