

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1548 号	氏名	四方 英二
審査委員	主査 佐田 政隆 副査 和泉 唯信 副査 片桐 豊雅		

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
(主任教授 高木 康志)

要旨 脳動脈瘤は未破裂の状態では無症状の場合が多いが、破裂によるくも膜下出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)をきたすと死亡や重篤な後遺症をきたす。しかし、破裂脳動脈瘤における脳組織損傷の病態の多くは不明である。

申請者らは、未破裂脳動脈瘤の状態から破裂後の脳損傷に影響する可能性があるかと仮定し、雌性 Sprague-Dawley rat に卵巣摘出後、両側後腎動脈結紮に加えて高塩分食負荷により、ヒト脳動脈瘤好発部位と類似した左後大脳動脈に破裂脳動脈瘤が誘導されるモデルを用いて検討を行った。得られた結果は以下の通りである。

1. sham ラットに比べて、脳動脈瘤破裂をきたしやすいため後大脳動脈では脳血管径拡大および血管壁肥厚を全ラットで認め、6週間後までに約20%の脳動脈瘤破裂を観察した。

2. 左後大脳動脈近傍の脳実質では、未破裂状態でも mineralocorticoid Receptor (MR)、receptor for advanced glycation end-products (RAGE)、high mobility group box 1 (HMGB1)、Iba-1 および S100B の発現増加を認める一方、ATP1 α 3 の発現低下を認めた。
3. 未破裂脳動脈瘤を有する脳組織では water-free sodium の蓄積、RAGE および MR の発現増加を認める一方、ATP1 α 2 および ATP1 α 3 の発現低下を認めた。
4. MR blocker の esaxerenone を 6 週間投与すると、体重や血圧に影響なく、SAH-free survival の有意な延長が認められ、血管径や血管壁厚も正常化し、RAGE、MR、NF- κ B の発現も軽減した。
5. esaxerenone により、脳組織内の RAGE、MR、HMGB1、Iba-1、S100B の発現が低下する一方、ATP1 α 3 の上昇が認められた。

以上の結果より、未破裂・破裂脳動脈瘤血管壁および脳組織において RAGE/MR/HMGB1 経路の活性化による炎症性変化と脳内 water-free sodium の蓄積による ATP1 α 3 の低下作用は、未破裂脳動脈瘤でも脳損傷をきたす可能性がある一方、治療薬によりこれらを制御できる可能性が示唆された。脳動脈瘤破裂の予防および予後改善に向けて大きく寄与するものであり、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。