

論文内容要旨

題目 Hyperhomocysteinemia induced by excessive methionine intake promotes rupture of cerebral aneurysms in ovariectomized rats
(メチオニン過剰摂取により誘導された高ホモシステイン血症は卵巣摘出ラットにおける脳動脈瘤破裂を促進する)

著者 Masaaki Korai, Keiko T. Kitazato, Yoshiteru Tada, Takeshi Miyamoto, Kenji Shimada, Nobuhisa Matsushita, Yasuhisa Kanematsu, Junichiro Satomi, Tomoki Hashimoto and Shinji Nagahiro

平成28年6月発行 Journal of Neuroinflammation 第13巻第1号
165に発表済

内容要旨

高ホモシステイン血症は血管壁における酸化ストレス、炎症およびMMP-9の発現に関与する。しかし、脳動脈瘤の増大・破裂への関与は明らかにされていない。我々は脳動脈瘤の発生頻度が閉経期以後の女性に多いとする疫学的データに基づき、エストロゲン欠乏状態での脳動脈瘤モデルを独自に開発し、脳動脈瘤形成初期における酸化ストレスによる内皮障害や、タイトジャンクションの崩壊がマクロファージの血管壁への浸潤を促進し、慢性炎症から脳動脈瘤形成に至ることを報告している。本モデルでは未破裂脳動脈瘤は前大脳動脈-嗅動脈分岐部に約80%と高頻度に発生し、破裂動脈瘤がウィリス動脈輪に約30%発生する。我々の研究グループは高ホモシステイン血症による炎症および血管壁崩壊の増強が脳動脈瘤の増大や破裂に影響すると仮定し、検討を行った。

本研究では13週齢雌性Wisterラットを用いて脳動脈瘤を誘導した。両側卵巣摘出を行い、エストロゲン欠乏状態とし、血行力学的負荷を与えるために右総頸動脈を結紮し、高食塩食投与と両側後腎動脈結紮により高血圧状態とした。実験①では、メチオニン(4mg/ml)の給水によりメチオニン過剰摂取による高ホモシステイン血症を誘導し(メチオニン群)、通常の給水を行った非メチオニン群と比較した。実験②では別途にメチオニン群を用意し、メチオニン給水開始時から葉酸(4mg/kg)のメイロン溶解液を連日経口投与した群(葉酸群)と比較し、葉酸による高ホモシステイン血症の改善に伴う効果を評価した。結果は以下の如くである。

1) メチオニン群では高ホモシステイン血症が認められたが($P < 0.01$)、メチオ

ニン投与による血圧や体重への影響はみられなかった。メチオニン群では動脈瘤誘導 6、8 週後に非メチオニン群と比べて破裂発生頻度が有意に増加した ($p < 0.05$)。12 週間の観察において、両群ともに前交通動脈近傍及びウィリス動脈輪後部のみに脳動脈瘤破裂が認められたが、前大脳動脈-嗅動脈分岐部での破裂は認めなかった。

- 2) メチオニン群の前交通動脈では、脳動脈瘤の増大が確認され、さらに前交通動脈血管壁内への M1-マクロファージ及び血管崩壊分子 MMP-9 の浸潤の増加が観察された。メチオニン群では同部位における MMP-9, MMP-9/TIMP2 比および IL-6 の mRNA レベルの有意な上昇も認められ、炎症反応による血管壁崩壊の亢進が推察された。一方、酸化ストレス関連及びレニンアンギオテンシン関連分子は二群間で有意差はなく、脳動脈瘤の増大・破裂には直接関与していないことが示唆された。
- 3) メチオニン群に葉酸を投与すると、高ホモシステイン血症が改善され、脳動脈瘤誘導 12 週後の脳動脈瘤破裂発生頻度の低下を認めた ($p < 0.05$)。さらに葉酸群では血管崩壊分子の減少が認められた。高ホモシステイン血症は特定脳血管壁の炎症反応や崩壊を増強する可能性が示唆された。

以上から、メチオニン過剰摂取による高ホモシステイン血症が破裂しやすい脳動脈壁特異的に脆弱性を増強することを初めて実証した。高ホモシステイン血症や炎症反応の制御は、脳動脈瘤破裂予防に向けての治療標的の候補の一つと考えられた。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1310 号	氏名	高麗 雅章
審査委員	主査 佐田 政隆 副査 西良 浩一 副査 片桐 豊雅		

題目 **Hyperhomocysteinemia induced by excessive methionine intake promotes rupture of cerebral aneurysms in ovariectomized rats**
 (メチオニン過剰摂取により誘導された高ホモシステイン血症は卵巣摘出ラットにおける脳動脈瘤破裂を促進する)

著者 Masaaki Korai, Keiko T. Kitazato, Yoshiteru Tada, Takeshi Miyamoto, Kenji Shimada, Nobuhisa Matsushita, Yasuhisa Kanematsu, Junichiro Satomi, Tomoki Hashimoto and Shinji Nagahiro
 平成 28 年 6 月発行 Journal of Neuroinflammation 第 13 巻第 1 号 165 に発表済
 (主任教授 永廣 信治)

要旨 高ホモシステイン血症は血管壁における酸化ストレス、炎症および matrix metalloproteinase (MMP)-9 の発現に関与するが、脳動脈瘤の増大・破裂への影響は不明である。

申請者らは脳動脈瘤の発生頻度が閉経期以後の女性に多いとする疫学的データに基づき、エストロゲン欠乏状態での脳動脈瘤モデルを独自に開発し、脳動脈瘤形成初期における酸化ストレスによる内皮障害やタイトジャンクションの崩壊が、マクロファージの血管壁への浸潤を促進し、慢性炎症から脳動脈瘤形成に至ることを報告している。本研究では、高ホモシステイン血症による炎症および血管壁崩壊の増強が脳動脈瘤の増大や破裂に影響すると仮定し、検討を行った。

まず、13 週齢雌性 Sprague-Dawley ラットを用い、左総頸動脈

結紮、卵巣摘出、両側後腎動脈結紮、高食塩食給餌により脳動脈瘤を誘導し、メチオニン過剰摂取による高ホモシステイン血症の影響を調べた。さらに、葉酸投与による高ホモシステイン血症改善に伴う脳動脈瘤への効果を評価した。

得られた結果は以下の如くである。

- 1) メチオニン過剰摂取による高ホモシステイン血症は脳動脈瘤の破裂発生頻度を有意に増加させた。
- 2) 脳動脈瘤破裂は前交通動脈近傍およびウィリス動脈輪後部に認められ、前大脳動脈-嗅動脈分岐部には認めなかった。
- 3) 破裂部位の前交通動脈では、脳動脈瘤の増大や血管壁内へのM1様マクローファージの浸潤が見られ、MMP-9, MMP-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-2 比および interleukin-6 の mRNA レベルが有意に上昇していたが、酸化ストレスやレニンアンジオテンシン関連分子への影響は認めなかった。
- 4) 葉酸をメチオニンと同時投与すると、高ホモシステイン血症が改善され、脳動脈瘤破裂発生頻度が低下し、MMP-9 の減少が認められた。

これらの結果は高ホモシステイン血症が脳動脈瘤破裂と関連し、高ホモシステイン血症や炎症反応の制御が、脳動脈瘤破裂予防の治療標的となりうることを示唆しており、臨床的にも意義が深く、学位授与に値すると判定した。