

論 文 内 容 要 旨

題 目 Activation of the NLRP3/IL-1 β /MMP-9 pathway and intracranial aneurysm rupture associated with the depletion of ER α and Sirt1 in oophorectomized rats

(卵巣摘出ラットにおける ER α および Sirt1 の減少に伴う NLRP3/IL-1 β /MMP-9 経路の活性化と脳動脈瘤破裂の関連)

著 者 Tadashi Yamaguchi, Takeshi Miyamoto, Eiji Shikata, Izumi Yamaguchi, Kenji Shimada, Kenji Yagi, Yoshiteru Tada, Masaaki Korai, Keiko T. Kitazato, Yasuhisa Kanematsu, Yasushi Takagi

令和4年発行 Journal of Neurosurgery に掲載予定

内容要旨

背景：脳動脈瘤有病率は人口の約5%であり、破裂によるくも膜下出血は死亡あるいは重篤な後遺症を残すことが多い。特に女性の閉経期にくも膜下出血の頻度が増加することから、エストロゲン欠乏が一つの要因と考えられる。

エストロゲン欠乏状態に高血圧や頸動脈結紮による血行力学的変化を誘導する独自で開発した脳動脈瘤破裂ラットモデルを用いて、脳動脈瘤破裂の病態を明らかにすることとした。本モデルはヒト脳動脈瘤好発部位と類似血管に動脈瘤破裂が発生するモデルであり、脳動脈瘤血管壁のインターロイキン (interleukin-1 β : IL-1 β) やマトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase 9: MMP-9) の上昇を認めるが、これらの上昇機序は不明である。

本研究では Nod-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) インフラマゾームおよび NAD⁺依存性脱アセチル化酵素遺伝子 sirtuin 1 (Sirt1) に着目し、エストロゲン欠乏によるエストロゲン受容体の低下は、Sirt1 の低下をきたし、NLRP3 の活性化による炎症性反応を誘導し、脳動脈瘤破裂に関与すると仮説をたて、脳動脈瘤破裂モデル及びヒト脳血管内皮細胞および平滑筋細胞を用いた培養細胞系での検討を行った。

得られた結果は以下のごとくである。

1. 卵 巣 摘 出 に よ り 脳 動 脈 瘤 を 誘 導 し た ラ ッ ト

様式(8)

(oophorectomy+/hypertension: OVX+/HT) における動脈瘤破裂頻度 (47%) は卵巣非摘出ラット (OVX-/HT) (16%) より有意に高く, 破裂好発血管において ER α および Sirt1 の減少がみられ, 逆に NLRP3, IL-1 β , MMP-9 の上昇を認めたが, ER β に影響はなかった.

2. エストロゲン欠乏状態のヒト脳血管内皮細胞 (human brain vascular endothelial cells: HBECs) と平滑筋細胞 (human brain vascular smooth muscle cells: HBSMCs) における ER α と Sirt1 の低下に対し, NLRP3 の上昇を認めたが, Angiotensin II 添加による NLRP3 への影響はなく, 高血圧より エストロゲン欠乏の影響が大きいと思われた.
3. エストロゲン欠乏状態の HBECs における ER α の減少は内皮型一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase: eNOS) の低下と NADPH oxidase 4 (NOX4) の上昇に関連したことから, 酸化ストレスの関与が示唆された.
4. エストロゲン欠乏状態のヒト脳血管細胞において, ER α および Sirt1 の減少に対し, NLRP3, IL-1 β , MMP-9 の上昇がみられたが, これらはエストラジオール添加により抑制されたことから, Sirt1 および ER α の減少が酸化ストレスを生じ, NLRP3/IL-1 β /MMP-9 経路の活性化に至ると考えられた.
5. エストロゲン欠乏状態のヒト脳血管細胞における ER α および Sirt1 の減少と NLRP3 の上昇は, ER α -agonist (propyl-pyrazole triol: PPT) の添加により正常化した, ER β -agonist (diarylpropionitrile: DPN) による影響は見られなかった.
6. ラットにエストロゲン受容体モジュレーターである bazedoxifene を投与すると, エストロゲン欠乏状態での ER α と Sirt1 の低下および NLRP3 の上昇は正常化し, くも膜下出血発生抑制による生存期間の有意な改善が見られたことから, ER α モジュレーターによる ER α と Sirt1 の改善を介した脳動脈瘤破裂に対する抑制効果が示唆された.

以上より, エストロゲン欠乏状態の脳動脈瘤モデルにおいて, ER α および Sirt1 の減少による NLRP3/IL-1 β /MMP-9 経路の活性化が, 脳動脈瘤破裂に寄与すると考えられた. 本研究の知見から, 閉経後早期の ER α の賦活化は, 脳動脈瘤破裂予防に寄与すると考えられる.