

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 <b>1547</b> 号	氏 名	山口 真司
審査委員	主査 佐田 正隆 副査 片桐 豊雅 副査 石澤 啓介		

題目      Activation of the NLRP3/IL-1  $\beta$  /MMP-9 pathway and intracranial aneurysm rupture associated with the depletion of ER $\alpha$  and Sirt1 in oophorectomized rats

(卵巣摘出ラットにおける ER $\alpha$  および Sirt1 の減少に伴う NLRP3/IL-1  $\beta$  /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  
(主任教授 高木 康志)

要旨      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を来すと半数以上が転帰不良となる。閉経後の女性に発生頻度が高いことから、エストロゲン欠乏脳動脈瘤破裂モデルを独自に開発し、破裂好発血管壁におけるインターロイキン-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) やマトリックスメタロプロテアーゼ9 (MMP-9) の上昇を認め、また、臨床において脳動脈瘤破裂例の血中でも、同様な変化を見出している。しかし、この上昇機序については不明である。

本研究では血管壁の炎症性変化と Nod-like receptor family

pyrin domain containing 3 (NLRP3) インフラマゾームおよび NAD<sup>+</sup>依存性脱アセチル化酵素遺伝子サーチュイン 1 (Sirt1) の役割に着目し、エストロゲン欠乏によるエストロゲン受容体 (ER $\alpha$ ) の発現低下に関連して Sirt1 が低下することで NLRP3/IL-1 $\beta$ /MMP-9 経路が活性化され、脳動脈瘤破裂をきたすと仮定し、エストロゲン欠乏ラット脳動脈瘤破裂モデル、ヒト脳血管内皮細胞および平滑筋細胞を用いて検討を行い、以下の結果を得ている。

1. 脳動脈瘤破裂モデルの破裂頻度は卵巣非摘出ラットより高く、破裂好発血管では ER $\alpha$ 、Sirt1 の低下と NLRP3、IL-1 $\beta$ 、MMP-9 の発現増加を認めた。
2. エストロゲン欠乏状態のヒト脳血管平滑筋細胞や内皮細胞において、ER $\alpha$  および Sirt1 の発現が減少し、NLRP3、IL-1 $\beta$ 、MMP-9 の上昇を認めた。
3. 同じ状態の細胞にエストラジオールや ER $\alpha$  賦活剤を添加すると、NLRP3、IL-1 $\beta$ 、MMP-9 の発現を抑制したが、ER $\beta$  賦活剤は無効であった。
4. 脳動脈瘤破裂モデルにおいて ER $\alpha$  特異的作用薬バセドキシフェンによる治療は、ER $\alpha$  と Sirt1 の発現増加と NLRP3 の発現低下を認め、くも膜下出血抑制による生存期間の延長を示した。

以上から、ラット脳動脈瘤破裂モデルおよびヒト脳血管細胞系において、エストロゲン欠乏状態の ER $\alpha$  および Sirt1 の減少による NLRP3/IL-1 $\beta$ /MMP-9 経路の活性化による脳動脈瘤破裂への関与とこれらの制御の可能性を示唆している。

本研究は、脳動脈瘤破裂抑制における新たな治療法の可能性と治療標的を示唆しており、治療法改善に寄与する可能性が大きく、学位授与に値すると判定した。