

令和元年6月18日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19994

研究課題名(和文)血管新生因子に基づいた硬膜動静脈瘻新規治療の確立

研究課題名(英文) Establishment of a new treatment for dural arteriovenous fistula based on angiogenic factors

研究代表者

伊藤 嘉朗 (Ito, Yoshiro)

筑波大学・附属病院・病院講師

研究者番号：90733014

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：頸静脈と内頸動脈を吻合して静脈洞を閉塞することで動物モデル作成を行ったが、動物実験では内科治療の可能性を検索することは困難であった。硬膜動静脈瘻症例の病変部の血液を採取して血管新生因子の発現を検証した。病変部における血管新生因子の発現を抗体アレイキットを用いて血管新生因子を網羅的に測定した。海綿静脈洞部病変においてはAggressive typeではBenign typeと比べてVEGF-R3、IL1、MMP9、uPARの発現が抑制されていた。Aggressive type、Benign typeのいずれでも発現が亢進している因子は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

硬膜動静脈瘻の疾患発生と病態進行には従来考えられていた血管新生因子の高発現だけが関与するのではなく、血管新生因子の発現抑制や抑制系因子の発現が関与することを明らかにした。関連した血管新生因子を定量的解析することで、硬膜動静脈瘻の発生や進行に関与している血管新生因子を同定することができる。さらには関与している血管新生因子に対する治療を行うことでこれまでは血管内治療では難治であった症例に対しても内科治療が奏功する可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Although the animal model was constructed by anastomizing the jugular vein and the internal carotid artery and occluding the sinus, it was difficult to find out the possibility of medical treatment in animal experiments. The blood of the lesion in the case of dural arteriovenous fistula was collected to verify the expression of angiogenic factors. The expression of angiogenic factors in the lesion was comprehensively measured using the antibody array kit. In the cavernous sinus lesions, the expression of VEGF-R3, IL1, MMP9, and uPAR was suppressed in Aggressive type compared to Benign type. No factor was found to be upregulated in either Aggressive type or Benign type.

研究分野：脳血管障害

キーワード：血管新生因子 硬膜動静脈瘻

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

硬膜動静脈瘻は認知症やパーキンソン症候群、てんかん、脳出血やくも膜下出血の原因となり、生命の危険も生じうる重要な疾患である。本疾患は人口 10 万人当たり 0.29 人/年とまれな疾患とされているが、画像診断の進歩によってその疾患検知率はさらに多いと考えられている。

何らかの要因(感染症、外傷など)で硬膜静脈洞の血栓閉塞が生じると、脳環流圧が低下して病変周囲で血管新生誘導因子(特に Vascular endothelial growth factor: VEGF)が発現するために血管新生が誘導されて硬膜動静脈瘻が発生するとされている。最近では、病態の進行した症例では血管新生誘導因子がより強く発現しているという報告も見られる。治療は、脳血管内治療(カテーテル治療)もしくは開頭手術を行うが、本疾患は病態の進行度合いによっては治療困難例や再発例も存在するため、本疾患の新たな治療法の開発が期待されている。

我々は血管新生因子が疾患の発生や病態の進行度に関与しているという仮説を立てた。硬膜動静脈瘻の病態を血管新生因子に基づいて解明するために、臨床例における血管新生因子の発現を解析した。脳血管内治療の際に、病変から超選択的に血液サンプリングを行い、DNA マイクロアレイを用いて血管新生因子の網羅的解析を行った。これまでの結果では、病変付近では血管新生誘導と抑制の両因子が発現しており、病的な不均衡が病態の進行度に関与している可能性が示唆された。

2. 研究の目的

血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor: VEGF) の中和抗体である Bevacizumab は、臨床でも既に血管新生抑制療法として悪性脳腫瘍などの悪性腫瘍の治療に臨床利用されており、劇的な腫瘍抑制効果を示す。腫瘍以外にも血管新生が関与している加齢黄斑変性症や糖尿病性網膜症の治療薬としても期待されている。硬膜動静脈瘻に関しては、モデル作製において血管新生抑制薬の使用によって硬膜動静脈瘻の発生が抑制されたという報告があり、硬膜動静脈瘻に対しても治療効果は期待できる。そこで今回、硬膜動静脈瘻に対して血管新生因子(血管新生誘導因子・血管新生抑制因子)のコントロールによる新規治療の開発を目指して本研究を企画した。

3. 研究の方法

A) 適切な治療効果判定のための硬膜動静脈瘻モデルの作製

硬膜動静脈瘻モデルは外科的に動脈と静脈をつなぎ合わせ、流出静脈を閉塞させる作製方法が報告されている。動物モデルは高い確率では作成できず、治療効果を検証しうる動物モデルの作成は困難であった。

B) 硬膜動静脈瘻症例の血管新生因子の検証

硬膜動静脈瘻症例の病変部の血液を採取して血管新生因子の発現を検証した。病変部まで誘導したマイクロカテーテルからの血液と大腿静脈の血液を採取して、病変部における血管新生因子の発現を抗体アレイキットを用いて 42 種類の血管新生因子を網羅的に測定して、対照との比較を行って病変部の血管新生の半定量値を算出した。算出されたデータは病変部位、病期によって分類した。

4. 研究成果

症例は 20 例、海綿静脈洞部 10 例、横静脈洞/S 状静脈洞部 7 例、そのほか 3 例であった。海綿静脈洞部においては皮質静脈逆流を有する Aggressive type では皮質静脈逆流を有していない Benign type と比べて VEGF-R3、IL1 β 、MMP9、uPAR の発現が抑制されていた。Aggressive type、Benign type のいずれでも発現が亢進している因子は認めなかった。

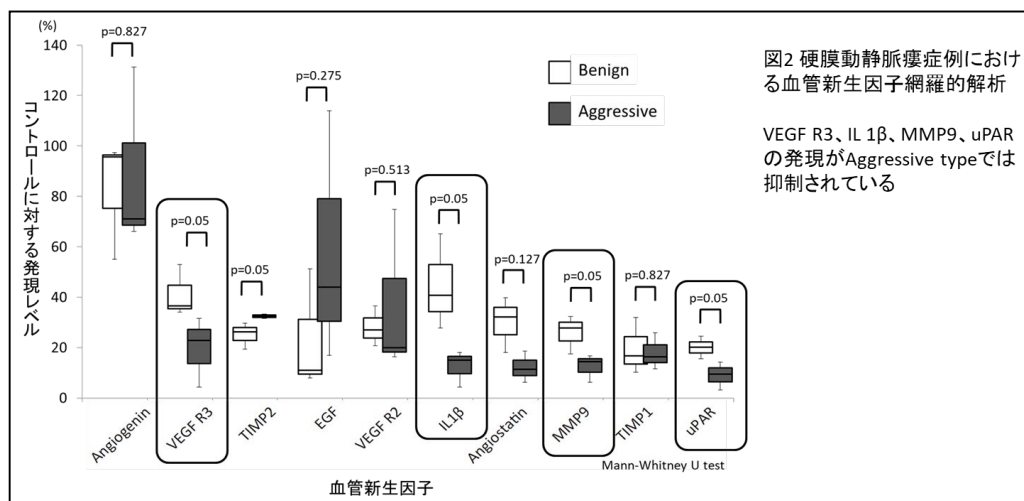


図2 硬膜動静脈瘻症例における血管新生因子網羅的解析

VEGF R3、IL1 β 、MMP9、uPAR の発現が Aggressive type では抑制されている

現在はそのほか採取した検体の計測を行っており、今後は病変ごとや病期ごとに血管新生因子の発現の評価を行う。硬膜動静脈瘻の発生や進行に關与する血管新生因子を同定する。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1)Ono I, Satow T, Ito Y, Hamano E, Matsubara H, Kataoka H, Takahashi JC. Case of Iatrogenic Vertebro-Vertebral Arteriovenous Fistula Treated by Combination of Double-Catheter and Balloon Anchoring Techniques. World Neurosurg 2019 (in press)(査読有)

2)Ito Y, Satow T, Matsubara H, Kataoka H, Takahashi JC. Selective Shunt Occlusion of Direct Carotid-Cavernous Fistula with Vascular Ehlers-Danlos Syndrome by Multidevice Technique: A Case Report and Technical Note. World Neurosurg 122: 123-128, 2019.(査読有)

〔学会発表〕(計 4 件)

1)山下将太、丸島愛樹、日野天祐、南本新也、佐藤允之、伊藤嘉朗、早川幹人、石川栄一、松丸祐司、松村明「Onyx を用いた経動脈的塞栓術で完全閉塞に至ったテント部硬膜動静脈瘻の一例」第 137 回脳神経外科関東地方会、2018/12/8

2)丸島愛樹、松丸祐司、鶴田和太郎、佐藤允之、細尾久幸、早川幹人、伊藤嘉朗、日野天祐、南本新也、渡部大輔、石川栄一、松村明「脊椎髄動静脈シャント疾患に対する治療戦略と成績」第 34 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会、2018/11/22-24、仙台

3)渡部大輔、伊藤嘉朗、滝川知司、丸島愛樹、鶴田和太郎、早川幹人、高野晋吾、石川栄一、松丸祐司、松村明「海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻における血管新生関連因子の解析」、第 33 回日本脳神経血管内治療学会学術総会、2017/11/23-25(東京)、口演

4)平田浩二、伊藤嘉朗、鶴田和太郎、滝川知司、木村泰、小松洋治、伴野悠士、小野幸雄、山本哲哉、松村明「脳ドックから見た健常者における硬膜動静脈瘻の疾患保有率」Stroke2016(第 41 回日本脳卒中学会総会)、2016/4/14-16(札幌)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：渡部大輔、滝川知司、佐藤允之、丸島愛樹、鶴田和太郎、早川幹人、高野晋吾、石川栄一、松丸祐司、松村明

ローマ字氏名：Daisuke Watanabe, Tomoji Takigawa, Masayuki Sato, Aiki Marushima, Wataro Tsuruta, Mikito Hayakawa, Shingo Takano, Eiichi Ishikawa, Yuji Matsumaru, Akira Matsumura

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。