

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10849

研究課題名(和文) 質量顕微鏡によるヒト脳動脈瘤組織解析：増大・破裂に関与する特異な分子局在の同定

研究課題名(英文) Pathological examination of human intracranial aneurysm walls

研究代表者

竹田 理々子 (TAKEDA, RIRIKO)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：70649847

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトの脳動脈瘤壁において網羅的な脂質解析が行われたことはまだない。今回我々はイメージング質量分析法(IMS)の中でも最近新たに発展し、従来よりも簡便なdesorption electrospray ionization (DESI)法を用い、脳動脈瘤クリッピング術後に切除したヒト未破裂脳動脈瘤壁5例を対象とし解析を行った。未破裂瘤では全例でアラキドン酸(AA)が検出されなかった。AA合成の前駆物質である、リノレイン酸とオレイン酸、更にはAA含有リン脂質もノイズレベルでしか認められなかった。免疫染色と比較してもAA、その前駆物質ともに全く検出されていなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、脳動脈瘤の形成や破裂に関与する炎症性メディエーターとしてCOX-2が注目されている。COX-2はAAからプロスタグランジンH2を合成するが、COX-2を阻害するNSAIDsのうちアスピリン投与により脳動脈瘤形成・破裂が減じたという報告が多くなされているが、これは未破裂瘤壁にAAが検出されなかったという本結果とは一見相容れないように思える。このため同未破裂検体のCOX-2免疫染色を施行したが、残念ながら有意な結果を得ることはできなかった。本結果の解釈にはまだ不明な点があるものの、COX-2抑制と脳動脈瘤形成・破裂抑制効果の関連を更に検討する際に新しい知見となりうるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：No study has yet investigated fatty acid composition in aneurysmal walls in humans. In this study, we aimed to elucidate the distribution of fatty acids in unruptured IA walls in humans. Samples from 5 unruptured IAs were surgically resected after the aneurysmal clipping and analyzed using desorption electrospray ionization imaging mass spectrometry. Arachidonic acid (AA) was not detected in the unruptured IA walls owing to low levels. Additionally, the levels of linoleic acid (LA), the precursor of AA synthesis, were not detected in the unruptured IA wall. Prostaglandin E2, which is formatted from AA by cyclooxygenase 2, has been reported to be related to the mechanism of growth of AAs. Nevertheless, AA and the precursors of AA were not detected in this study. This result may offer new insights regarding the association of AA with IA wall rupture in humans.

研究分野：脳血管障害

キーワード：ヒト脳動脈瘤壁 慢性炎症 質量分析 DESI-IMS法 アラキドン酸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、脳動脈瘤は脳血管壁の慢性炎症性疾患であると理解されてきているが、動脈瘤形成や破裂の機構にはまだ依然不明な点が多い。これまでに幾つかの脂質メディエーターの関与の可能性が示唆されているが、ヒトの脳動脈瘤壁において網羅的な脂質解析が行われたことは殆どない

2. 研究の目的

今回我々はイメージング質量分析法(IMS)の中でも最近新たに発展し、従来よりも簡便な desorption electrospray ionization (DESI)法を用いて、ヒトの脳動脈瘤壁における脂質の可視化を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

脳動脈瘤クリッピング術後に切除したヒト脳動脈瘤壁(破裂6, 未破裂5例)を対象とし、DESI-IMSで解析を行った。また同時に同一検体で免疫染色を行った。

4. 研究成果

イオンイメージでは破裂瘤壁ではアラキドン酸(AA)を有意に認めしたが、未破裂瘤壁では全例で検出されなかった。未破裂瘤でのノイズレベルの検出強度に比べると、破裂瘤では約300倍のAAが検出された。更にアラキドン酸合成の前駆物質であるリノール酸と、オレイン酸も未破裂瘤に比べて破裂瘤で有意に認められた(図1)。更にAA含有リン脂質であるフォスファチジルエタノールアミン(18:0/20:4)、フォスファチジルエタノールアミン(20:0/20:4)、フォスファチジレイノシトール(18:0/20:4)、フォスファチジルセリン(18:0/20:4)も破裂瘤壁にのみ認められた(図2)。しかし破裂検体におけるAAとその前駆物質の空間分布を免疫染色で比較したところそれらの主体は血栓上であった。一方、未破裂脳動脈瘤検体では免疫染色と比較して血管壁であるにも関わらず、AA、その前駆物質ともに全く検出されていなかった。

近年、脳動脈瘤の形成や破裂に関与する炎症性メディエーターとして cyclooxygenase 2 (COX-2)が注目されている。COX-2はAAからプロスタグランジン H₂を合成するが、COX-2を阻害するNSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)のうちのアスピリン投与により脳動脈瘤形成・破裂が減じたという報告が多々なされている¹。しかしこれは未破裂瘤壁上に全くAAが検出されなかったという本結果とは一見相容れない。この乖離を説明するため、同未破裂検体のCOX-2免疫染色に加え、比較としてCOX-1、またCOX-2の転写を活性化し慢性炎症に関与しているNF- κ Bでの免疫染色を追加検査として施行したが、残念ながら有意な結果を得ることはできなかった。

本結果の解釈にはまだ不明な点があるものの、COX-2抑制と脳動脈瘤形成・破裂抑制効果の関連を更に検討する際に新しい知見となりうるかもしれない。

<引用文献>

1. Robert M. Starke, et al. Potential Role of Aspirin in the Prevention of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2015 ; 39(0): 332-342. doi:10.1159/000381137.

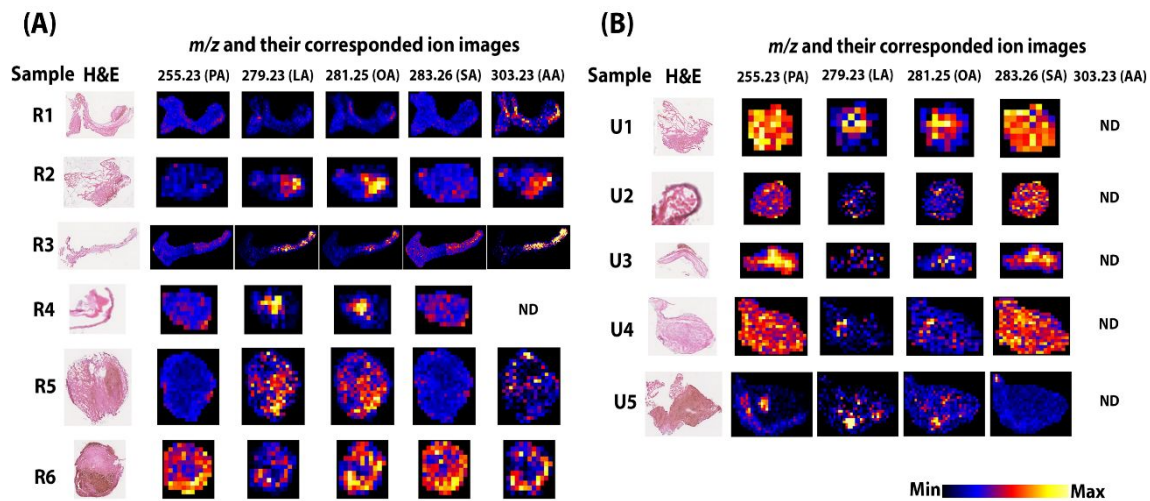


図 1: ヒト脳動脈瘤壁における遊離脂肪酸の分布。(A) 破裂、(B) 未破裂。

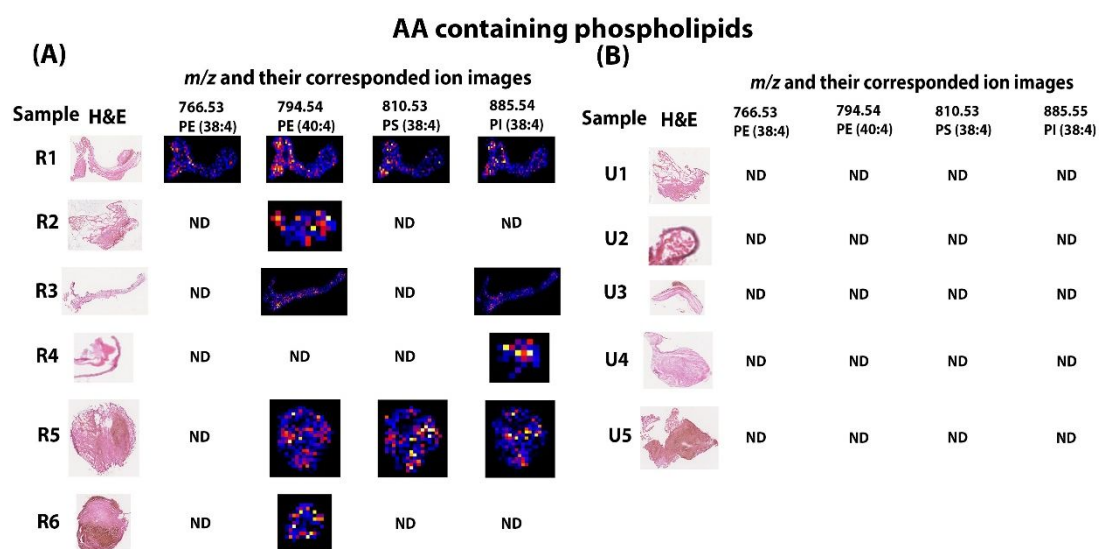


図 2: ヒト脳動脈瘤壁におけるアラキドン酸含有リン脂質の分布。(A) 破裂、(B) 未破裂。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Ariful Islam, Ririko Takeda |
| 2. 発表標題 DESI-IMS Revealed the Association of Linoleic Acid, Oleic Acid and Arachidonic Acid in the Rupture of Cerebral Aneurysm |
| 3. 学会等名 67TH ASMS Conference on Mass spectrometry and allied topics (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 田中 宏樹 (TANAKA HIROKI) (50456563) | 浜松医科大学・医学部・助教 (13802) | |
| 研究分担者 | 佐藤 智仁 (SATOH TOMOHITO) (00799166) | 浜松医科大学・医学部・特任助教 (13802) | |
| 研究分担者 | 栗田 浩樹 (KURITA HIROKI) (70262003) | 埼玉医科大学・医学部・教授 (32409) | |