

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09524

研究課題名(和文) 脳動脈瘤モデルサル樹立による脳動脈瘤新規治療法開発基盤整備

研究課題名(英文) The groundwork for the development of new treatments for cerebral aneurysms by establishing cerebral aneurysm model monkeys.

研究代表者

辻 敬一 (Tsuji, Keiichi)

滋賀医科大学・医学部・客員助教

研究者番号：80838045

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、当施設で飼育されているメスカニクイザルを用いて霊長類脳動脈瘤モデルの作成を試みた。また霊長類の脳血管解剖についての文献報告は少なく、カニクイザルの脳血管解剖についての文献は狩猟した限り確認できなかったため、カニクイザル屍体脳から採取した脳血管を用いて脳血管解剖についての解析も並行して行った。カニクイザル脳血管解剖の詳細を明らかにし、その成果を雑誌「Experimental Animals」に投稿、発表した。カニクイザル脳動脈瘤モデルについては今後その研究成果を投稿予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳動脈瘤の病態解明については、霊長類脳動脈瘤モデルが確立されておらず、げっ歯類脳動脈瘤モデルがその病態解明に主に使用されてきた。今回我々の研究ではカニクイザルの脳動脈構造を明らかにし、モデル動物での動脈瘤形成が確認できた。今後本モデルを用いて更に研究を積み重ねることで、脳動脈瘤の病態解析や新規治療の開発、その安全性や治療効果の確認が可能となり、脳動脈瘤研究の発展が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we attempted to create a primate cerebral aneurysm model using female cynomolgus monkeys bred at our institution. In addition, there are few literature reports on cerebral vascular anatomy in primates, and the literature on cerebral vascular anatomy in cynomolgus monkeys could not be confirmed as long as they were hunted. We clarified the details of the cerebrovascular dissection of cynomolgus monkeys and submitted the results to the journal "Experimental Animals". Regarding the cynomolgus monkey aneurysm model, we plan to submit the research results in the future.

研究分野：霊長類脳動脈瘤モデル

キーワード：cynomolgus monkey vascular anatomy cerebral aneurysm

1. 研究開始当初の背景

脳動脈瘤は一般人口の中で2-3%が保有しており、年間破裂率は本邦ではおよそ1%前後と言われており欧米に比べると数倍高い。ひとたび脳動脈瘤が破裂すると、くも膜下出血となり、治療介入を行っても死亡あるいは重篤な後遺症が残る可能性が高く、生産年齢層に好発するため社会的損失も大きい。動脈瘤の治療手段としては破裂防止のための外科的治療(クリッピング術・コイル塞栓術)があるのみでそれ以外の内科的治療は現時点では開発されていない。脳動脈瘤が増大し破裂に至る病態やそれを制御する因子が未だ不明であり、脳動脈瘤の病態についてはげっ歯類モデル(Hashimoto. Surg Neurol 10:3, 1978)を用い研究が行われているが、霊長類モデルは未だ確立されていない。当大学はおよそ700頭のカニクイザルを飼育しており、国内有数の医科学用サル研究施設である。サルを用いた研究を行うことができる施設は限られており、当研究ではカニクイザルを用いた脳動脈瘤モデルを確立させ、将来的にげっ歯類を用いた研究では解明できない脳動脈瘤の病態について解析し、創薬や新たな治療法の開発及びその有効性と安全性につき検討を行うことを狙いとした。

2. 研究の目的

本研究ではヒトに近い霊長類のカニクイザルを利用して研究を行うことから、霊長類モデルが確立できればその有用性は非常に高いものである。カニクイザルは寿命が20-30年と長いため、モデル動物を作成した後は、生存させたまま頭部MRIや3D-CT angiography、数値流体解析(CFD; computational fluid dynamics)を用い病態の経過観察を行うことができ、また創薬や新規治療法の効果や問題点を判定することができ非常に有用である。

霊長類の脳血管解剖に関する文献報告は少数で、カニクイザルの脳血管解剖に関する報告は狩猟した限り確認できなかった。今回の研究では脳動脈瘤モデル動物作成と並行してカニクイザルの脳血管解剖に関する解析も行うこととした。

3. 研究の方法

(1) カニクイザル脳血管解剖

48頭のマスカニクイザル(平均年齢9.7歳、平均体重3.3kg)の屍体脳から顕微鏡下に脳動脈を剥離し、その脳血管構造及び血管外径を解析した。

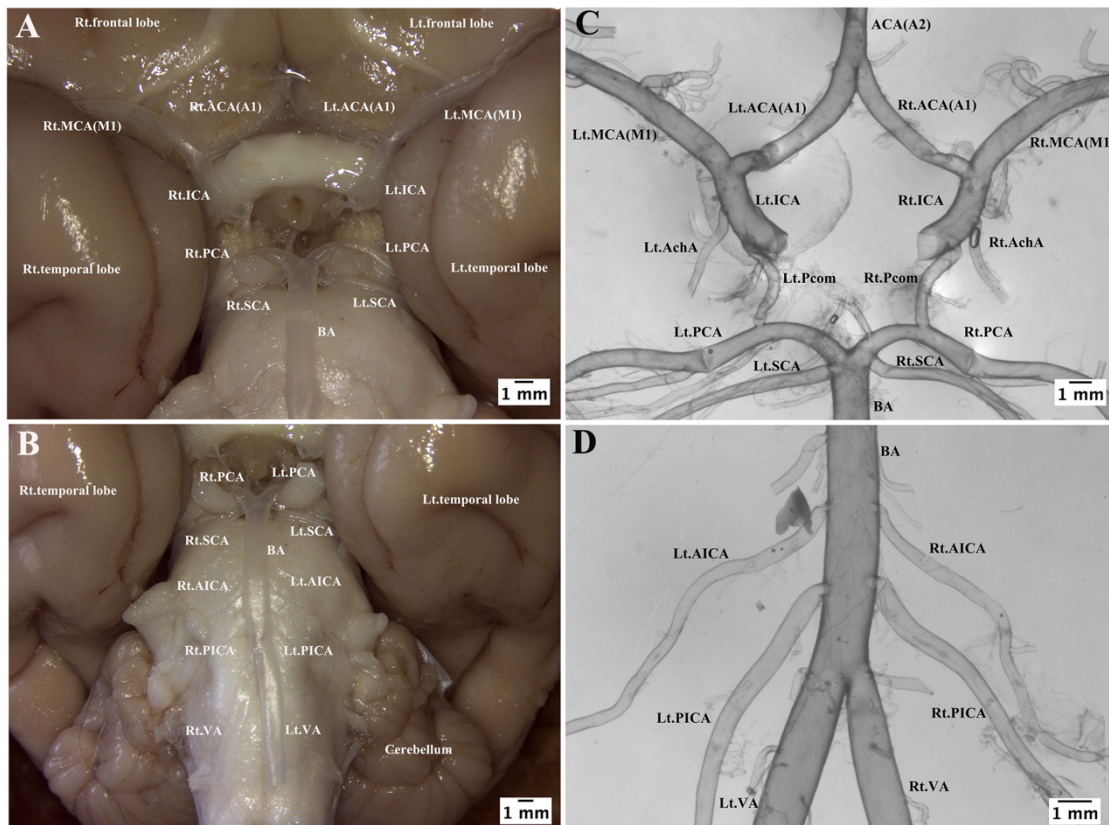


図1：カニクイザル脳（A・B）及びカニクイザル脳血管（C・D）

(2) カニクイザル脳動脈瘤モデル

両側卵巣摘出術を施行したカニクイザルに血圧上昇を期待して片側腎動脈狭窄手術を行い、脳動脈の血行力学的負荷を期待して両側総頸動脈結紮術を施行した。MRI で画像経過観察を継続し、A 群（n=4）は術後1年で、B 群（n=4）は術後2年で安楽死させ標本を採取し組織学的所見を検討した。

4. 研究成果

(1) カニクイザル脳血管解剖

ヒトでは前大脳動脈は左右1対（2本）存在し、後下小脳動脈は椎骨動脈から前下小脳動脈は脳底動脈から分岐する。多くの霊長類では前大脳動脈は1本であるが、カニクイザルも同様に1本である個体が93.7%を占めていた。カニクイザルでは前下小脳動脈・後下小脳動脈とも脳底動脈から分岐する個体が68.8%と最も多かった。血管径についてはヒトでは内頸動脈が最も大きいですが、カニクイザルでは脳底動脈の血管径が最も大きかった。年齢、体重の間に相関関係は認めなかった。これらの成果は Experimental animals に発表、掲載された。

(2) カニクイザル脳動脈瘤モデル

MRI では頸動脈結紮により、脳底動脈に血行負荷が増大し脳底動脈径が徐々に拡大した。A 群、B 群それぞれ1頭ずつ死亡し、3頭ずつの比較となった。ウサギ脳動脈瘤モデルでは脳底動脈先端部に動脈瘤が形成されるが、カニクイザルでは後交通動脈に動脈瘤が形成された。

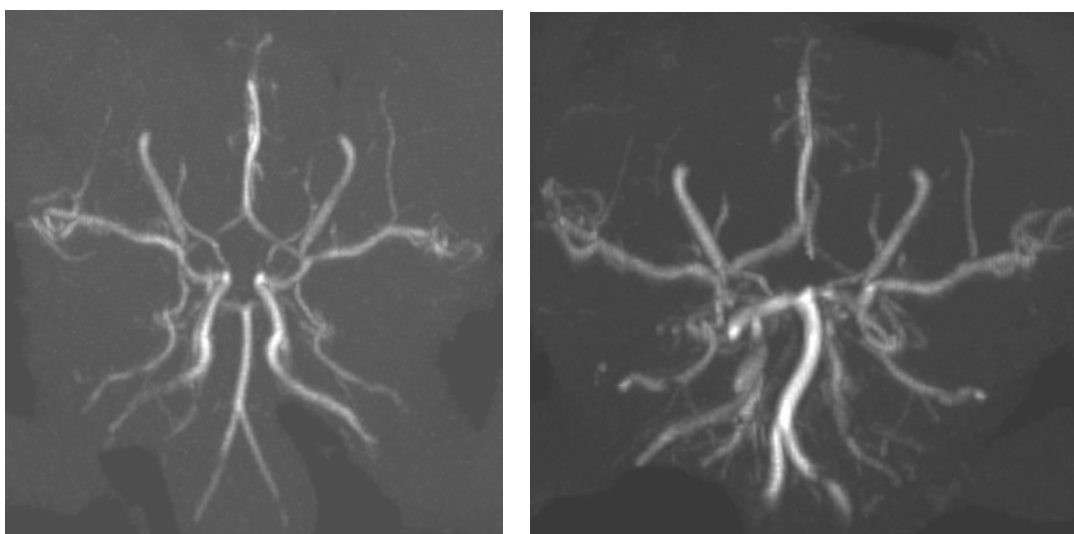


図2：術前MRI（左）及び術後1年時MRI（右）脳底動脈の拡張・蛇行を認める



図3：顕微鏡下の脳動脈瘤（左）及び組織学的所見（左）

カニクイザル脳動脈瘤モデルについては論文化を進めており、今後投稿予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 TSUJI Keiichi, NAKAMURA Shinichiro, AOKI Tomohiro, NOZAKI Kazuhiko	4. 巻 -
2. 論文標題 The cerebral artery in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1538/expanim.22-0002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 辻敬一 中村紳一郎 野崎和彦
2. 発表標題 当施設における霊長類脳動脈瘤モデルと今後の展望
3. 学会等名 第45回日本脳卒中学会総会
4. 発表年 2020年～2021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	野崎 和彦  (Nozaki Kazuhiko)  (90252452)	滋賀医科大学・医学部・客員教授   (14202)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------