

令和 6 年 6 月 28 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09188

研究課題名(和文) 質量分析による脳動脈瘤組織解析：アラキドン酸を中心とした破裂関連因子の同定

研究課題名(英文) Mass spectrometry analysis of cerebral aneurysm tissue: Identification of rupture-related factors, mainly arachidonic acid

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) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：アラキドン酸と脳動脈瘤破裂との関係性を解明すべく、マウス脳動脈瘤壁の質量分析を行った。脳動脈瘤はエラスターゼの脳槽内注入とその後の人為的高血圧により脳動脈瘤が発生し自然経過で破裂するというモデルを用いた。30個体のうち明らかに動脈瘤を形成していた3個体(破裂2, 未破裂1)を質量分析Desorption electrospray ionization Mass spectrometry imaging (DESI-MSI)で解析した。その結果3個体ともに瘤とその周囲にアラキドン酸は描出されなかった。一方で3個体とも瘤とその周囲にリノール酸, オレイン酸, ドコサヘキサエン酸の集積を強く認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳動脈瘤が破裂するメカニズムは証明されていない。特に脂質との関連は不明な点が多い。研究者はヒト脳動脈瘤検体を用いた先行実験から、脂肪酸のうちアラキドン酸の蓄積が未破裂瘤から破裂へのトリガーになるという仮説のもと、マウスの脳動脈瘤モデルを用いて破裂瘤壁上の脂肪酸の分布を研究した。ヒト検体と異なりマウスモデルでは破裂瘤周囲にアラキドン酸は描出されなかった一方、ヒトと同様にアラキドン酸の前駆物質であるリノール酸の集積は認められた。アラキドン酸の蓄積に違いがある理由は本研究内では解明できなかったが、今回手術侵襲の加わっていない動物モデルで瘤壁の脂質解析を施行できたことでヒトで新たな知見が進む可能性がある。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the relationship between arachidonic acid and cerebral aneurysm rupture, we conducted mass spectrometry analysis of mouse cerebral aneurysm walls. Using a model where cerebral aneurysms were induced by elastase injection into the subarachnoid space, followed by artificially induced hypertension, we analyzed three individuals out of 30 that clearly formed aneurysms (2 ruptured, 1 unruptured) using Desorption electrospray ionization Mass spectrometry imaging (DESI-MSI). Interestingly, arachidonic acid was not detected in the aneurysm or its surrounding tissue in any of the three cases. However, we observed strong accumulation of linoleic acid, oleic acid, and docosahexaenoic acid around the aneurysms.

研究分野：脳血管障害

キーワード：脳動脈瘤 リノレイン酸 オレイン酸 ドコサヘキサエン酸 アラキドン酸 くも膜下出血

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

我々は先行実験として、ヒト脳動脈瘤壁を検体で質量分析を行い、未破裂瘤壁ではアラキドン酸がノイズレベルでしか検出されないのに対し、破裂瘤では未破裂瘤に比べてアラキドン酸が約300倍上昇していることを明らかにした。同時にアラキドン酸の前駆物質であるリノール酸も破裂例では未破裂例に加えて有意な上昇を認め、この所見は脳動脈瘤の破裂メカニズムにアラキドン酸が関与していることを示唆していた。しかし、先行実験ではヒトサンプルであるがために実験手法に限界があり、アラキドン酸が関与する詳細な機序に関しては不明であった。

### 2. 研究の目的

上記の背景のもと、脳動脈瘤モデルを用いてアラキドン酸と脳動脈瘤破裂との関係性の解明を解明すべく、マウス脳動脈瘤壁の質量分析を行うことを今回の研究の具体的な目的とした。

### 3. 研究の方法

マウス脳動脈瘤の作成は、エラスターゼの脳槽内注入とその後の人為的高血圧により脳動脈瘤が発生し自然経過で破裂するというモデルを用いた。

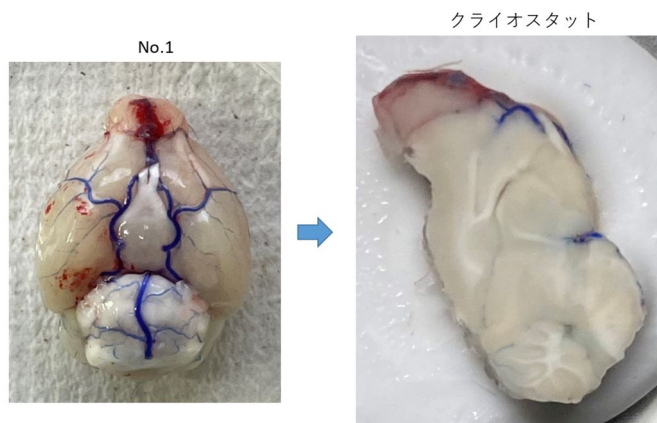
30個体のうち明らかに動脈瘤を形成していた3個体(破裂2, 未破裂1)を質量分析 Desorption electrospray ionization Mass spectrometry imaging (DESI-MSI) で解析した。

### 4. 研究成果

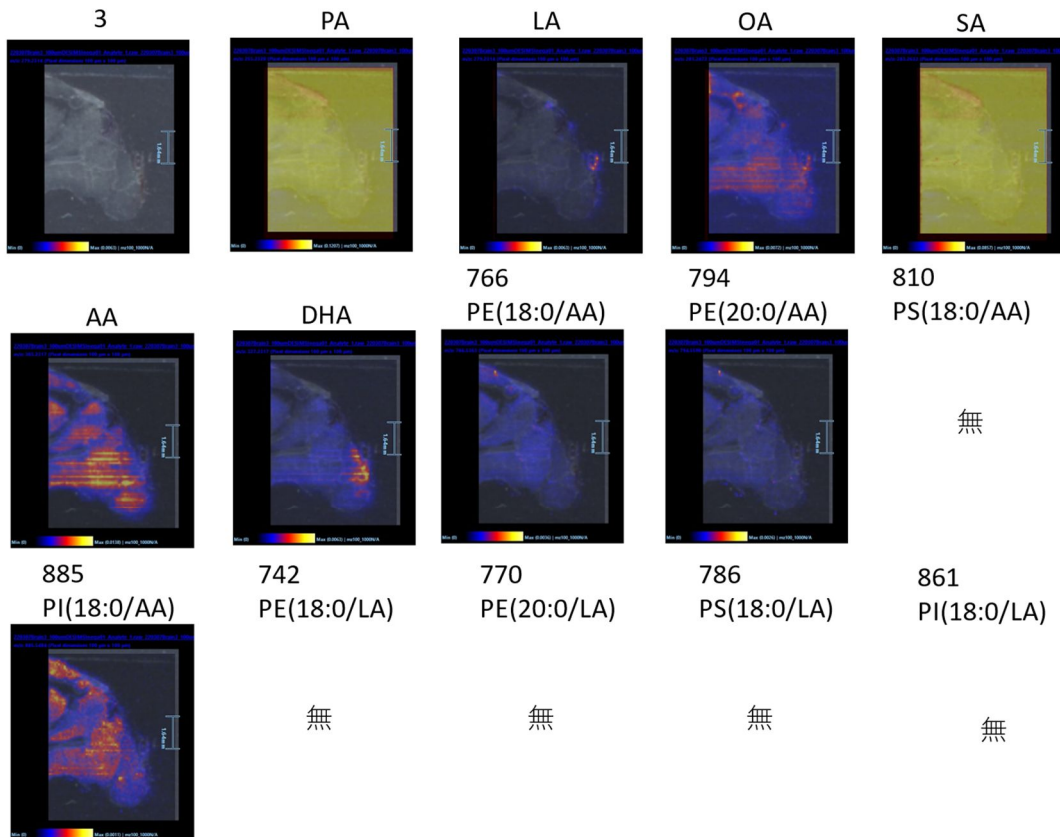
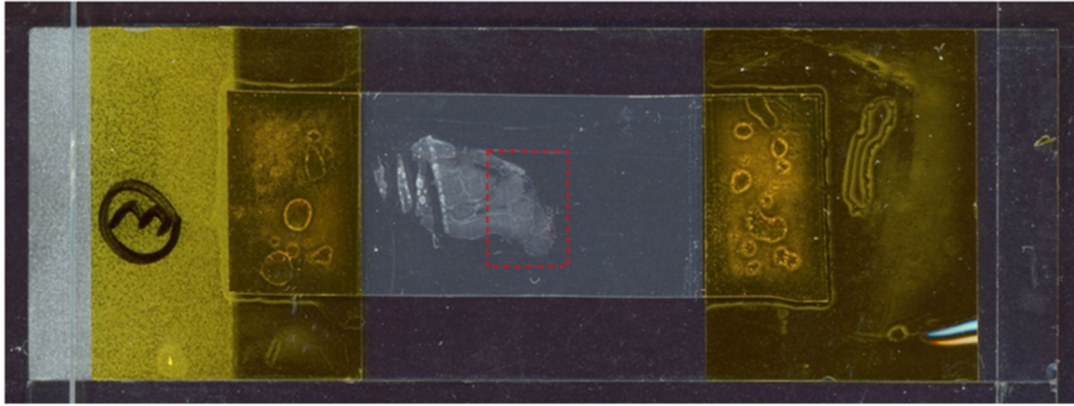
3個体ともに瘤とその周囲にアラキドン酸は描出されなかった。一方で3個体とも瘤とその周囲にリノール酸、オレイン酸、ドコサヘキサエン酸の集積を強く認めた。

ヒトとマウスモデルでアラキドン酸の蓄積に違いがある理由は本研究内では解明できなかったが、今回手術侵襲の加わっていない動物モデルで瘤壁の脂質解析を施行できたことはヒト脳動脈瘤で新たな知見が進む可能性がある。

### 代表例



測定エリア



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 Ririko Takeda
2. 発表標題 The stability of the metabolic turnover of arachidonic acid in human unruptured intracranial aneurysmal walls is sustained
3. 学会等名 EANS 2023 Barcelona (国際学会)
4. 発表年 2023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	佐藤 大樹 (Sato Hiroki) (80922608)	埼玉医科大学・医学部・講師  (32409)	
研究分担者	栗田 浩樹 (Kurita Hiroki) (70262003)	埼玉医科大学・医学部・教授  (32409)	
研究分担者	榎元 廣文 (Enomoto Hirofumi) (30609392)	帝京大学・理工学部・准教授  (32643)	

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
---------	---------