

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10823

研究課題名(和文) 口腔細菌による出血性脳疾患の病態生理解明

研究課題名(英文) Elucidation of the pathophysiology of hemorrhagic brain diseases by oral bacteria

研究代表者

外村 和也 (Hokamura, Kazuya)

浜松医科大学・医学部・特任助教

研究者番号：90436965

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：マウス脳動脈瘤を作製し、MRIを用いて動脈瘤の進展が可視化できるかを試みた。その結果経時的に動脈瘤が進展し、破裂後における出血の状態まで可視化することが出来た。また、この動脈瘤モデルに口腔内細菌を投与する前に、生活習慣病を前提としたモデルとするために、LDL受容体欠損にApobec 1欠損をかけた高脂血症マウスを用いて脳動脈瘤進展の検討を行うこととした。その結果野生型のマウスと比べ高脂血症マウスは脳動脈瘤発症および破裂の率が極めて低く、高脂血症マウス群は脳動脈瘤に対し保護的に働くことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中は3大死亡原因の一つであり、そのうちアテローム血栓性梗塞は日本人で20%を占めている。脳梗塞の主な原因は動脈硬化や血栓であると思われるが、その詳細なメカニズムについては不明な点が多い。本研究においては脳動脈瘤モデルを作製し、MRIによる観察によって病態生理を検証を行うことができた。また脳梗塞や脳動脈瘤など、脳循環において患者とされてきた高脂血症マウスが脳動脈瘤の形成および破裂において保護的に作用するということが明らかになり、このメカニズムを解明することで脳動脈瘤の治療においてブレイクスルーができるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：It was attempted to establish a mouse cerebral aneurysm and tried to visualize the development of the aneurysm using clinical 3T MRI.

It was succeeded visualize the aneurysm developed over time and even the bleeding state after rupture. Moreover, before administering to mice, oral bacteria from aneurysm patients, in order to make it a model for lifestyle-related diseases, it was used as a hyperlipidemic mouse in which the LDL receptor deficiency and Apobec 1 deficiency were crossed. As a result, hyperlipidemic mice had a significantly lower rate of cerebral aneurysm onset and rupture than wild-type mice. The rupture rate of the hyperlipidemic mice group was only 3.5%, but the control group was 58.8% (P=0.0037). These results suggest that the hyperlipidemic mice protect against cerebral aneurysms.

研究分野：脳循環代謝

キーワード：脳血管 脳動脈瘤 破裂 高脂血症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

抜歯などの歯科治療に伴って *S. mutans* はじめとする口腔細菌が血管内に侵入し、全身に影響をおよぼす可能性は十分に考えられるが、細菌による感染者の全てが心血管病変を発症するわけではない。*S. mutans* をはじめとする口腔細菌と心血管病変などの全身疾患発症を引き起こすその詳細な病態発症メカニズムについては不明である。脳卒中は3大死亡原因の一つであり、そのうちアテローム血栓性梗塞は日本人で20%を占めている。脳梗塞の主な原因は動脈硬化や血栓であると思われるが、口腔細菌が直接的に脳梗塞後の脳出血を発症させたり悪化させたりする可能性はないのであろうか。動脈硬化発症を通じて間接的に脳出血に関与している可能性はあるが、これまで口腔細菌が直接的に脳出血を発症し、悪化させるという報告は世界的に全くないのが現状である。

2. 研究の目的

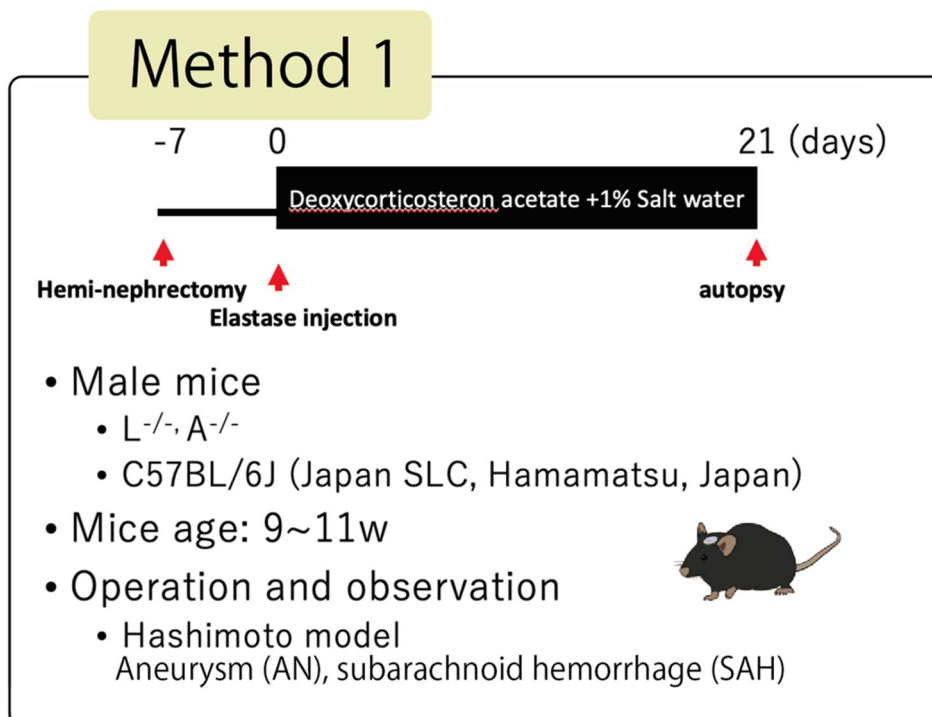
口腔細菌の感染によって直接的に脳出血を発症・悪化するかどうかについて動物モデルを作製し、MRIによる観察によって病態生理を検証し、*in vitro* 培養細胞を用いた系で分子メカニズムを明らかにすることを目的とする

3. 研究の方法

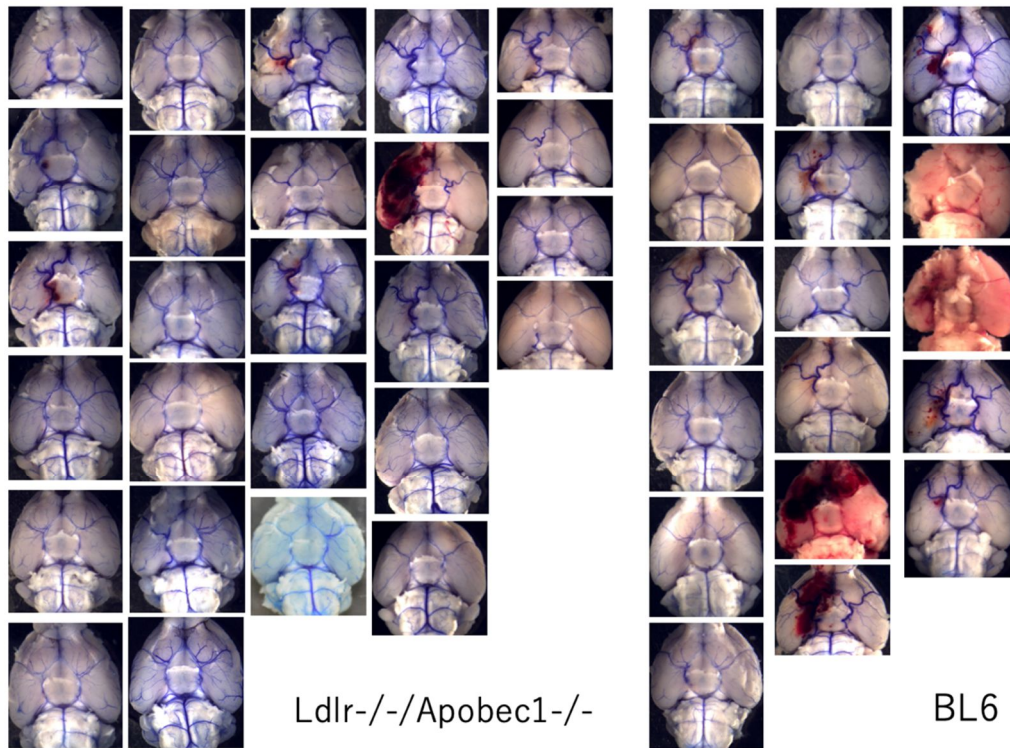
出血性脳疾患の動物モデルは University of California, San Francisco Hashimoto 教授との共同研究で確立されたものを用いた。マウスの髄液内へエラスターゼを投与することと、片腎摘出、1%食塩水およびステロイド剤による誘発により高血圧を発症させ、脳血管において中膜弾性板の破壊を引き起こさせる。また、マウス専用のヘッドコイルを用いて頭部の血管を3T MRIにて撮像し、脳血管の経時変化および頭蓋内の出血を非侵襲的に観察した。

4. 研究成果

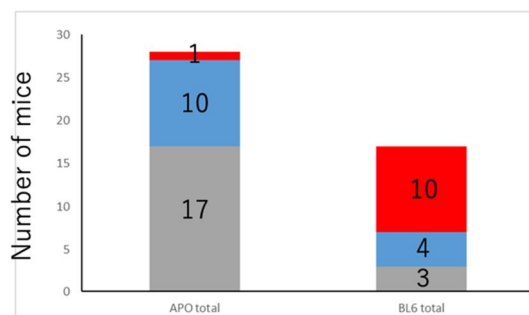
マウス脳動脈瘤を作製し、MRIを用いて動脈瘤の進展が可視化できるかを試みた。その結果経時的に動脈瘤が進展し、破裂後における出血の状態まで可視化することが出来た。また、この動脈瘤モデルに口腔内細菌を投与する前に、生活習慣病を前提としたモデルとするために、LDL受容体欠損に Apobec 1 欠損をかけた高脂血症マウスを用いて脳動脈瘤進展の検討を行うこととした。その結果野生型のマウスと比べ高脂血症マウスは脳動脈瘤発症および破裂の率が極めて低く、高脂血症マウス群の破裂率は約3.5%であるのに対し、コントロールマウス群の破裂率は約58.8%であった ($p=0.0037$)。また、高脂血症マウスの脳動脈瘤形成率は約39.3%、一方コントロール群は約82.4%であった ($p=0.0062$)。これらの結果より、高脂血症マウス群は脳動脈瘤に対し保護的に働くことが示唆された。



Represented photos of all the cerebral hemorrhage



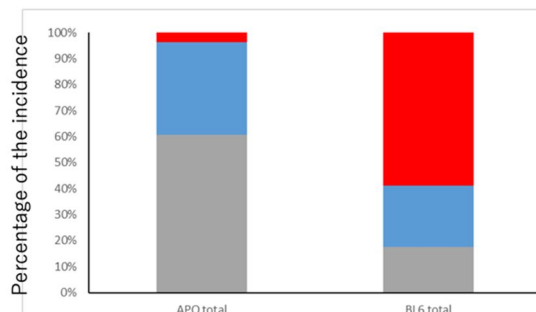
Ldlr-/-/Apobec1-/- mice had low incidence of aneurysm formation and rupture



Aneurysm formation $p=0.0062$

Aneurysm rupture $p=0.0037$

By Fisher's exact test



■ AN+SAH+

■ AN+SAH-

■ AN-SAH-

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 外村和也、牧野洋、鈴木智、岩城孝行、中島芳樹、難波宏樹、梅村和夫 |
| 2. 発表標題 血中脂質レベルと脳動脈瘤発生および破裂の関係性 |
| 3. 学会等名 脳循環代謝学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kazuya Hokamura, Hiroshi Makino, Tomo Suzuki, Takayuki Iwaki, Ryou Imai, Yoshiki Nakajima, Hiroki Namba, Kazuo Umemura. |
| 2. 発表標題 Association with blood cholesterol and cerebral aneurysm. |
| 3. 学会等名 日本薬理学会年会 |
| 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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|