

平成 21 年 6 月 19 日現在

研究種目：基礎研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19390377
 研究課題名 (和文) 脳動脈瘤発生増大破裂に関わる炎症の分子カスケードの解明と
 予防的治療法の開発
 研究課題名 (英文) Clarification of mechanisms and role of inflammation cascade
 during cerebral aneurysm formation and development
 研究代表者
 橋本 信夫 (HASHIMOTO NOBUO)
 国立循環器病センター研究所・総長
 研究者番号：40135570

研究成果の概要：

クモ膜下出血は脳動脈瘤の破裂によって生じ、約半数が死亡する重篤な疾患であるが、今なお外科的治療以外に予防的治療はない。我々は脳動脈瘤の発生と増大において NF- κ B を中心とした慢性炎症反応がかかわっていることを解明した。臨床的にもスタチンが NF- κ B を抑制することにより動脈瘤の進展を抑制さらには動脈瘤壁の変性抑制作用を示すことを報告し、動脈瘤の新たな内服による治療の可能性を発見、証明した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	8,300,000	2,490,000	10,790,000
2008年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学 (細目番号:7304)

キーワード：脳血管障害学 (脳動脈瘤 クモ膜下出血 炎症)

1. 研究開始当初の背景

くも膜下出血は脳動脈瘤の突然の破裂により生じ、現在においても、約半数が死亡する予後不良の疾患であり、予防的治療を含めた治療の進歩が急務の課題である。現段階においては、外科的な脳動脈瘤クリッピング術もしくは血管内手術によるコイル塞栓術が唯一の治療であり、脳動脈瘤の増大・破裂を予防するより低侵襲な治療法の開発が望まれる。そのためには、脳動脈瘤の発生、増大、破裂に至る分子メカニズムを明らかにして、その過程を阻害する方法を見出す必要がある。

2. 研究の目的

我々はラット、サル、マウスの自然誘発型脳動脈瘤モデルを確立し、以降このモデルを用いた分子生物学的解析を進め、実験的脳動脈瘤にマクロファージを中心とした炎症細胞が多数浸潤しており、マクロファージから放出される MMP-2、MMP-9 が脳動脈瘤の増大に関与していることなどを明らかにしてきた。我々は脳動脈瘤発生、増大、破裂に至る一連の過程の中で、血管壁の炎症反応が大きな役割を果たしているという仮説に至っており、本研究においてその詳細な分子メカニズムをさらに明らかにしていく。

3. 研究の方法

ラットおよびマウスの脳動脈瘤モデルを使用し、組織標本から発現蛋白および遺伝子の解析を行う。

またノックアウトマウス、デコイ、阻害剤を使用し脳動脈瘤の発生率及び増大に対する効果を判定する

4. 研究成果

血行力学的ストレスにより炎症性転写因子である NF- κ B が主に脳血管分岐部の内皮細胞層で活性化され、その下流の matrix metalloproteinase, iNOS, IL-1 β , MCP-1 といった脳動脈瘤に関連する炎症関連遺伝子群を転写レベルで制御していることを免疫組織学的に確認した。NF- κ B p50 欠損マウスを用いたモデル動物では脳動脈瘤発生が有意かつ著明に抑制された。NF- κ B を任意に阻害するため decoy oligonucleotide (デコイ) を使用した。ラットモデルに髄腔投与したデコイは効果的に炎症関連遺伝子群の発現を抑制し結果、脳動脈瘤形成を有意に抑制した。これらの結果より脳動脈瘤形成に NF- κ B が炎症関連遺伝子群の発現亢進を介し中心的な役割を果たす事が明らかとなった。

また、さらに NF- κ B の標的の一つである Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) に注目して解析した。MCP-1 は、マクロファージが病変部に遊走してくる際に必須の因子であるが、動脈瘤モデルにおいて、MCP-1 は、脳動脈瘤壁では NF- κ B により転写レベルで制御され、脳動脈瘤形成の初期では内皮細胞層で、後期にはサイトカインとして血管壁全層から分泌されていた。MCP-1 ノックアウトマウスないしはドミナントネガティブ蛋白投与により MCP-1 の機能を抑制するとマクロファージ浸潤が有意に抑制され、結果として脳動脈瘤形成は著明に抑制された (Stroke 2009;40(3): 942-951)。これらの結果は、脳動脈瘤形成に対する MCP-1 とマクロファージ浸潤の重要性を示している。臨床応用については、これまでの結果から NF- κ B を抑制する薬剤が脳動脈瘤の治療薬として有効であると考え実験を行った。高脂血症治療薬であるスタチン製剤は、強力なコレステロール低下作用と共に pleiotrophic effect と呼ばれる NF- κ B 抑制作用を有する。ラット脳動脈瘤モデルでスタチン製剤は、その強力な NF- κ B 抑制効果を通じ脳動脈瘤壁の慢性炎症性変化を抑制することにより脳動脈瘤形成を抑制し、さらに既存の脳動脈瘤に対してもスタチン製剤は優れた増大抑制効果と脳動脈瘤壁の変性抑制作用を示すことを報告した (Stroke 2008;39(4): 1276-1285、Neurosurgery 2009;64(2):357-366)。近い将来、スタチン製剤など脳動脈瘤の内服による治療薬が登場する事が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

T. Aoki, H. Kataoka, R Ishibashi, K. Nozaki, N. Hashimoto NF- κ B is a key mediator of cerebral aneurysm formation Circulation 116 2007 2830-2840

T. Aoki, H. Kataoka, R Ishibashi, K. Nozaki, N. Hashimoto Nifedipine inhibits the progression of an experimentally induced cerebral aneurysm in rats with associated down-regulation of NF- κ B transcriptional activity Curr Neurovasc Res 5 2008 37-45

T. Aoki, H. Kataoka, R Ishibashi, K. Nozaki, N. Hashimoto Simvastatin suppresses the progression of experimentally induced cerebral aneurysms in rats Stroke 39 2008 1276-1285

T. Aoki, H. Kataoka, R Ishibashi, K. Nozaki, N. Hashimoto Impact of monocyte chemoattractant protein-1 deficiency on cerebral aneurysm formation. Stroke 40 2009 942-951

T. Aoki, H. Kataoka, R. Ishibashi, H. Nakagami, K. Nozaki, R. Morishita, N. Hashimoto Pitavastatin suppresses the formation and progression of cerebral aneurysms through the inhibition of nuclear factor kappa B pathway. Neurosurgery 64 2009 357-366

[学会発表] (計 5 件)

青木友浩 動脈瘤形成に対する転写因子 NF- κ B の役割 第 8 回日本分子脳神経外科学会 2007 年 8 月 31 日 兵庫

青木友浩 動脈瘤形成に対する転写因子 NF- κ B の役割 第 66 回日本脳神経外科学会総会 2007 年 10 月 5 日 東京

青木友浩 動脈瘤形成に対する転写因子 NF- κ B の役割 第 15 回日本血管細胞生物学会総会 2007 年 11 月 30 日 福岡

青木友浩 動脈瘤形成に対する転写因子 NF- κ B の役割 第 33 回日本脳卒中学会総会 2008 年 3 月 20 日 京都

青木友浩 NF- κ B 活性化を中心とした脳動脈瘤形成の分子機序の解明と臨床応用への展望 第 34 回日本脳卒中学会総会 2009 年 3 月 20 日 松江

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

カテプシン阻害薬による脳血管障害の治療 橋本信夫、片岡大治、青木友浩 京都大学 2007-152910 2008 年 6 月 8 日 国内

Edaravone による脳動脈瘤進展抑制効果 橋本信夫、片岡大治、青木友浩 京都大学

2007-280160 2008年10月29日 国内

○取得状況 (計0件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋本 信夫 (HASHIMOTO NOBUO)

国立循環器病センター 総長

研究者番号: 40135570

(2) 研究分担者

野崎 和彦 (NOZAKI KAZUHIKO)

滋賀医科大学 医学部 教授

研究者番号 90252452

西村 真樹 (NISHIMURA MASAKI)

京都大学医学研究科 助教

研究者番号 60452348