

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09412

研究課題名(和文) ビタミンD欠乏が脳動脈瘤の破裂に及ぼす影響とメカニズムの検討

研究課題名(英文) The effects and mechanism of vitamin D deficiency on rupture of cerebral aneurysms

研究代表者

鈴木 興太 (Suzuki, Kota)

浜松医科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40751631

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：【目的】VD欠乏は脳動脈瘤破裂を増加させるという仮説を立て、マウス脳動脈瘤モデルを用いて検証した【方法】(実験1)対照食群またはVD欠乏食群に割り付けた各マウスに脳動脈瘤を誘導し、脳動脈瘤発生と破裂の有無を確認した。(実験2)血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、骨髄球の各特異的ビタミンD受容体(VDR)欠損マウスとそれぞれの同腹表現型正常マウスを用い、脳動脈瘤の発生率と破裂率を検証した。【結果】(実験1)対照食群に比べてVD欠乏食群で脳動脈瘤破裂率が高かった。(実験2)血管内皮細胞、血管平滑筋細胞の特異的VDR欠損マウスで脳動脈瘤破裂率が高かった。骨髄球の特異的VDR欠損マウスでは差はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マウス脳動脈瘤に置いて、ビタミンD欠乏は脳動脈瘤破裂を増加させた。脳動脈瘤の破裂増加には炎症が関与し、血管内皮細胞と血管平滑筋細胞のビタミンD受容体が重要であることが示唆された。マウス脳動脈瘤に置いて、ビタミンD欠乏は脳動脈瘤破裂を増加させた。脳動脈瘤の破裂増加には炎症が関与し、血管内皮細胞と血管平滑筋細胞のビタミンD受容体が重要であることが示唆された。マウス脳動脈瘤に置いて、ビタミンD欠乏は脳動脈瘤破裂を増加させた。脳動脈瘤の破裂増加には炎症が関与し、血管内皮細胞と血管平滑筋細胞のビタミンD受容体が重要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：[Purpose] We hypothesized that VD deficiency increases cerebral aneurysm rupture, and tested it using a mouse cerebral aneurysm model.[Method] (Experiment 1) A cerebral aneurysm was induced in each mouse assigned to the control diet group or the VD-deficient diet group, and the presence or absence of cerebral aneurysm development and rupture was confirmed. (Experiment 2) Verification of the incidence and rupture rate of cerebral aneurysms using vascular endothelial cells, vascular smooth muscle cells, myelocytes-specific vitamin D receptor (VDR)-deficient mice and their littermate normal mice. did.[Results] (Experiment 1) The cerebral aneurysm rupture rate was higher in the VD-deficient diet group than in the control diet group. (Experiment 2) The rupture rate of cerebral aneurysm was high in specific VDR-deficient mice of vascular endothelial cells and vascular smooth muscle cells. There was no difference in myelocyte-specific VDR-deficient mice.

研究分野：麻酔科学、救急医学

キーワード：脳動脈瘤 くも膜下出血 ビタミンD マウスモデル

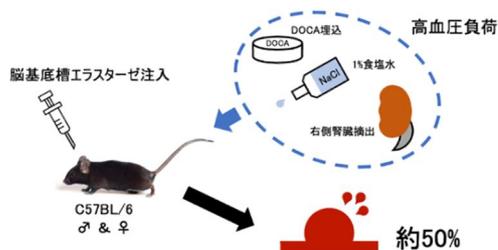
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

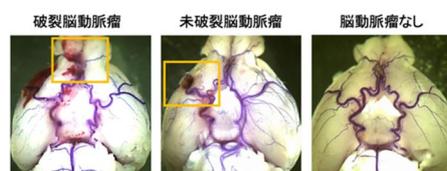
近年、画像診断の進歩により未破裂脳動脈瘤の発見が増加している。脳動脈瘤の破裂は社会復帰率が約3割という悲惨な結末を招くため、脳動脈瘤の病態解明を推進することは、喫緊の課題である。ビタミンDは筋骨格代謝、電解質調整において重要な役割を果たすが、その他にも多くの生理学的な役割を有し、免疫疾患、癌、糖尿病、血管病変など様々な慢性疾患と関連することが明らかとなってきた。

2. 研究の目的

我々は、ビタミンD欠乏が脳動脈瘤の破裂を増加させるという仮説をたて、先行実験でこれを明らかとした。本研究では、細胞特異的なビタミンD受容体(VDR)欠損マウスをマウス脳動脈瘤モデルに応用し、ビタミンD欠乏が脳動脈瘤破裂に及ぼすメカニズムを検証した。

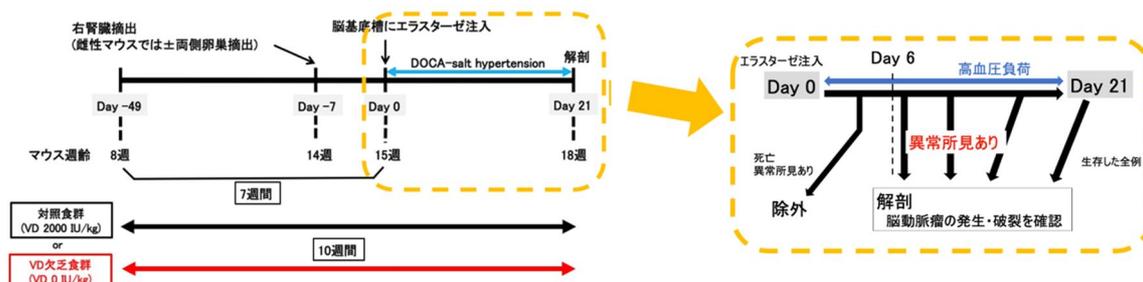


代表的な脳血管像



3. 研究の方法

(実験1) 15週齢のC57BL/6雄性マウスを、対照食群(VD 2000 IU/kg)またはVD欠乏食群(VD 0 IU/kg)に割り付けた。実験的高血圧と脳基底槽内への豚膀胱エラストラーゼ注入により脳動脈瘤を誘導した。脳動脈瘤誘導後は、神経学的所見を連日観察した。異常を示した個体は安楽死させ、脳動脈瘤の発生と破裂の有無を確認した。

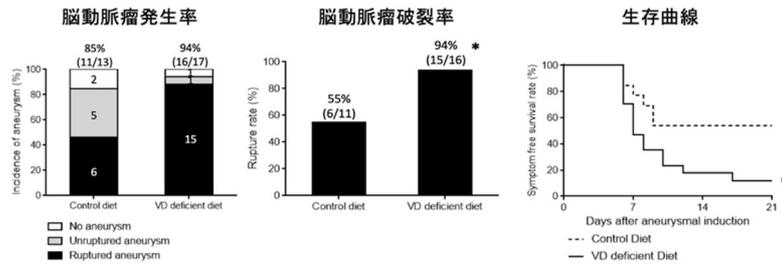


(実験2) 血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、骨髓球の各特異的なビタミンD受容体(VDR)欠損マウス(VDR^{f/f} Tie2Cre+, VDR^{f/f} SM22Cre+, VDR^{f/f} LysMCre+)とそれぞれの同腹表現型正常マウス(VDR^{f/f})を用いた。実験1と同様に脳動脈瘤の誘導を行い、脳動脈瘤の発生率と破裂率を検証した。

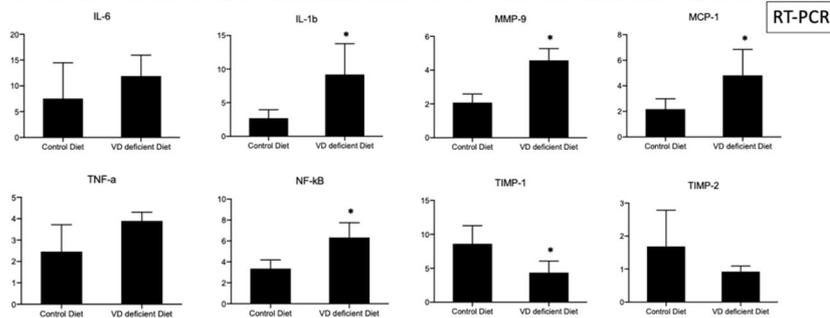
4. 研究成果

(実験1) 対照食群に比べてVD欠乏食群で有意に脳動脈瘤破裂率が高かった(55% vs 94%; $P < 0.01$)。両群における脳動脈瘤形成率に差はなかった。VD欠乏食群で脳血管における炎症性サイトカインの発現が増加していた。

<実験1> VD欠乏で脳動脈瘤破裂が増加

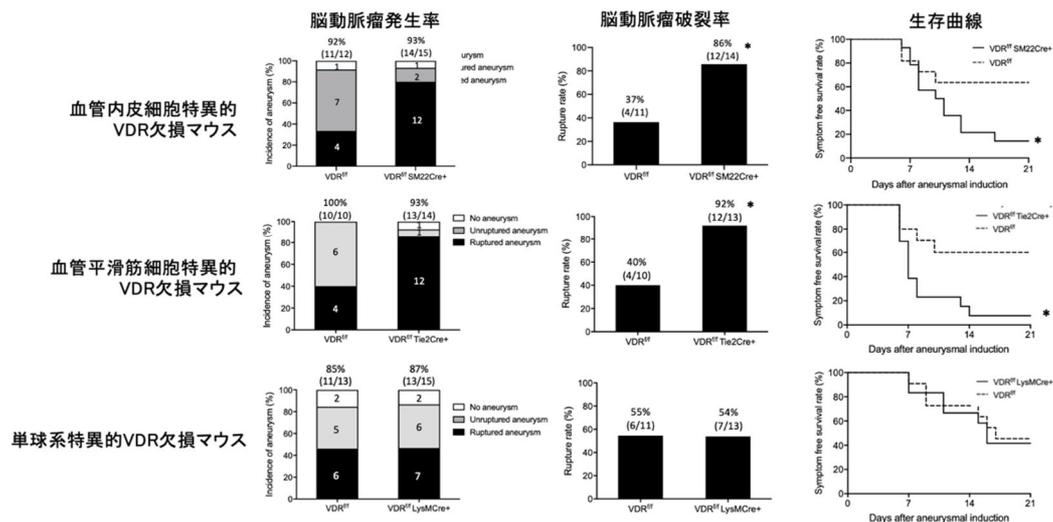


VD欠乏で脳血管での炎症性サイトカイン発現が増加



(実験2) $VDR^{f/f}$ に比べて、 $VDR^{f/f} Tie2Cre^{+}$ (40% vs 92%; $P < 0.01$) と $VDR^{f/f} SM22Cre^{+}$ (37% vs 86%; $P < 0.01$) で脳動脈瘤破裂率が高かった。 $VDR^{f/f} LysMCre^{+}$ では差はなかった。いずれの細胞特異的 VDR 欠損マウスと $VDR^{f/f}$ でも脳動脈瘤形成率に差はなかった。

<実験2> 血管内皮細胞、平滑筋細胞特異的VDR欠損マウスで脳動脈瘤破裂が増加



【研究成果の学術的意義や社会的意義】

マウス脳動脈瘤に置いて、ビタミンD欠乏は脳動脈瘤破裂を増加させた。脳動脈瘤の破裂増加には炎症が関与し、血管内皮細胞と血管平滑筋細胞のビタミンD受容体が重要であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 木村哲朗、牧野洋、外村和也、今井亮、鈴木興太、中島芳樹
2. 発表標題 ビタミンD欠乏が脳動脈瘤破裂に及ぼす影響の検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村哲朗、牧野洋、外村和也、今井亮、鈴木智、鈴木興太、中島芳樹、梅村和夫
2. 発表標題 ビタミンD欠乏が脳動脈瘤破裂に及ぼす影響 - マウス脳動脈瘤モデルでの検討
3. 学会等名 第62回日本脳循環 代謝学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村哲朗、鈴木興太、今井亮、杉村翔、牧野洋、中島芳樹
2. 発表標題 ビタミンD欠乏はマウス脳動脈瘤破裂を増加させる：血管内皮・平滑筋細胞ビタミンD受容体の重要性
3. 学会等名 第24回日本神経麻酔集中治療学会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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