

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17958

研究課題名（和文）脳動脈瘤破裂における脳動脈瘤壁への鉄集積の役割

研究課題名（英文）Dietary Iron Restriction Protects Against Aneurysm Rupture in a Mouse Model of Intracranial Aneurysm

研究代表者

神尾 佳宣 (Kamio, Yoshinobu)

浜松医科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10829716

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：2020年から2023年までの研究において、マウス脳動脈瘤モデルを用いて脳動脈瘤壁へ鉄イオンおよび酸化ストレスが集積していることを示した。さらに鉄制限食による鉄の供給を抑制することで脳動脈瘤破裂を抑制し、マウス脳血管への鉄イオン集積や酸化ストレスの集積を抑制することを示した。以上より鉄イオンはこれら炎症を引き起こす重要な触媒であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生活習慣病である高血圧、脂質異常、糖尿病により過剰な鉄イオンが血管壁に集積されることが知られている。本研究では高血圧誘導をすることで全身性炎症性変化を起こしたことで、鉄イオンが脳血管および脳動脈瘤壁に集積していることが示された。鉄イオンを介した組織障害に関して鉄制限をすることで抑制することを示したことで、将来的に鉄制限が治療へのアプローチとなることが期待される。

研究成果の概要（英文）：This study used a mouse model of intracranial aneurysm to evaluate the effect of dietary iron restriction on aneurysm formation and rupture. The aneurysmal rupture rate was significantly lower in iron-restricted diet mice (37%) compared with normal diet mice (76%; $p < 0.05$). Serum oxidative stress, iron accumulation, macrophage infiltration, and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the vascular wall were lower in iron-restricted diet mice ($p < 0.01$). The areas of iron positivity were similar to the areas of CD68 positivity and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in both normal diet and iron-restricted diet mice aneurysms. These findings suggest that iron is involved in intracranial aneurysm rupture via vascular inflammation and oxidative stress. Dietary iron restriction may have a promising role in preventing intracranial aneurysm rupture.

研究分野：脳卒中

キーワード：Dietary iron restriction Intracranial aneurysm Iron accumulation

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血の社会復帰率は約 3 割であり、脳動脈瘤の発生および破裂の予防は非常に重要な課題とされている。脳動脈瘤の形成、破裂の研究において、血管壁に生じる炎症性変化の重要性を報告している。高血圧などに伴う慢性炎症により、血管壁に鉄集積を引き起こすことに注目した。

2. 研究の目的

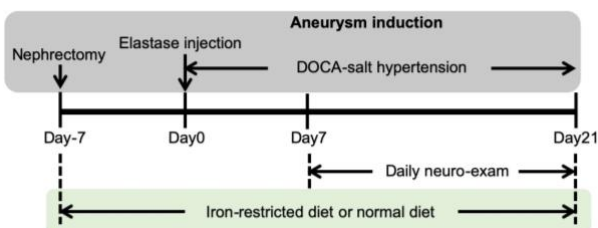
鉄の摂取を制限する、あるいは鉄キレート剤を投与することで鉄の組織内への取り込みを抑制することで組織内への鉄沈着を阻害し、脳動脈瘤組織障害を抑制するか検証を行う。

3. 研究の方法

<実験 1 鉄制限食による比較試験>

目的：鉄制限食による食餌を摂取することで脳動脈瘤組織への鉄沈着を減らし、脳動脈瘤破裂を抑制する効果を検証する。

方法：左腎臓摘出後より食餌を鉄制限食 (IRD, iron 0.3mg/100g) 群と normal の食餌 (ND, 600mg/100g) 群による 2 群比較試験を行う。



<実験 2 血清酸化ストレスの比較試験>

目的：鉄制限食群と通常食群において酸化ストレスの比較を行う。

方法：脳動脈瘤誘発後 1 週間後に血液採取を行い、血清を用いて酸化ストレス代謝産物である d-ROMs および抗酸化力 (biological antioxidant potential, BAP) を測定した。

<実験 3 脳動脈瘤組織を用いた酸化ストレス、炎症細胞集積の評価>

目的：鉄イオン、酸化ストレス、および炎症細胞が脳動脈瘤壁においての関連を組織学的に検証する。

方法：脳動脈瘤誘発後 1 週間後に脳動脈瘤を採取し、鉄染色、酸化ストレス (8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)、および炎症細胞 (CD68) を染色した。

4. 研究成果

(1) 鉄制限食による脳動脈瘤形成および破裂抑制効果の検証

鉄制限食群 (n=23) と通常食群 (n=25) で比較を行った。脳動脈瘤形成については 2 群間で有意差は認めなかった (図 1A)。一方で脳動脈瘤破裂については鉄制限食群で有意に抑制を示した (図 1B)。

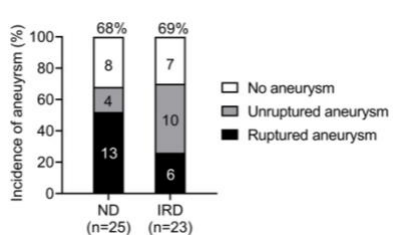


図 1A 脳動脈瘤形成率

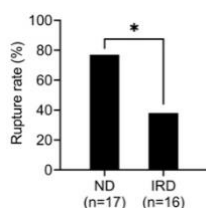


図 1B 脳動脈瘤破裂率

(2) 酸化ストレスの測定

下記 4 群のマウス血清を用いて、酸化ストレス代謝産物 (d-ROMs) および還元作用を示す biological antioxidant potential (BAP) で測定を行った。

a) ND+PBS, b) IRD+PBS, c) ND+elastase injection, d) IRD+elastase injection

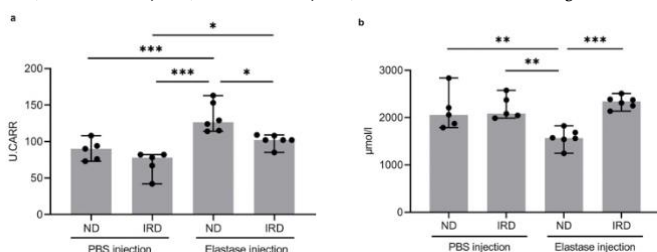


図 2a. d-ROMs, 2b. BAP

鉄制限食群は酸化ストレス代謝産物の生成を有意に抑制することを示した (2a)。また抗酸化作用に関して鉄制限食群において有意に上昇を示した (2b)。

(3) 脳動脈瘤破裂における鉄集積と鉄制限の効果

鉄制限食群において鉄集積は有意に減少し、炎症細胞の浸潤も同様に抑制された (図 3a; $P < 0.01$)。さらに鉄集積と炎症細胞浸潤および酸化ストレスには相関関係を認めた (図 3b; $P < 0.01$)。また酸化ストレス (8-OHdG) に関して鉄集積、炎症細胞集積部に多く認められた。

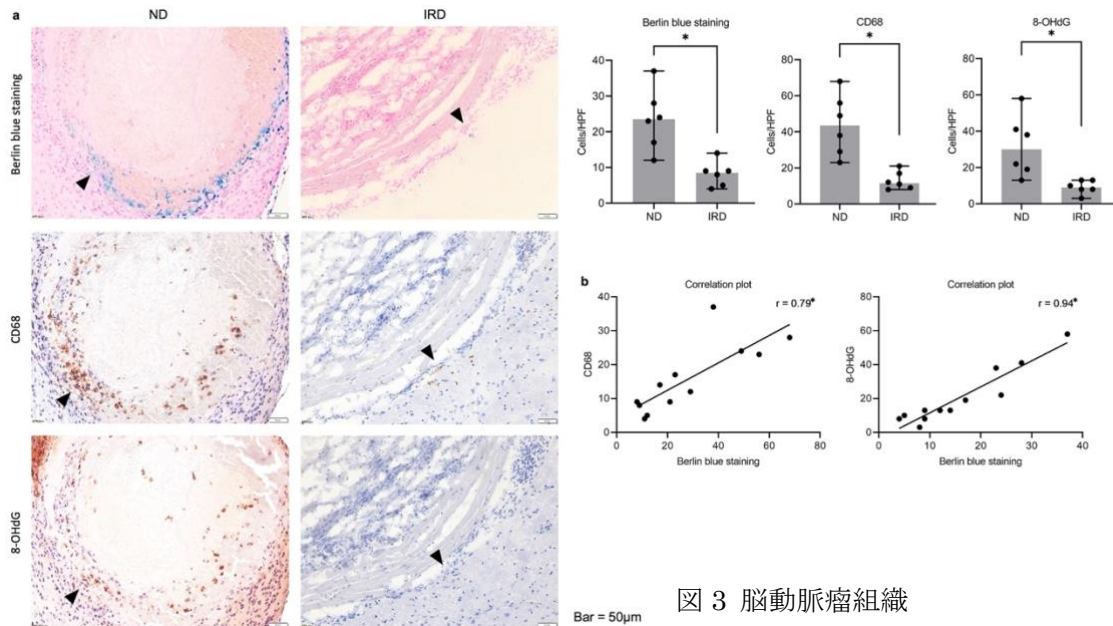


図 3 脳動脈瘤組織

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 0件）

1. 著者名 Kawakatsu Toru, Kamio Yoshinobu, Makino Hiroshi, Hokamura Kazuya, Imai Ryo, Sugimura Sho, Kimura Tetsuro, Hiramatsu Hisaya, Umemura Kazuo, Hashimoto Tomoki, Kurozumi Kazuhiko	4. 巻 53
2. 論文標題 Dietary Iron Restriction Protects against Aneurysm Rupture in a Mouse Model of Intracranial Aneurysm	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 191 ~ 197
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000531431	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 神尾佳宣
2. 発表標題 脳動脈瘤壁の鉄集積による脳動脈瘤破裂メカニズムの解明と鉄制限による破裂抑制効果の検証
3. 学会等名 日本分子脳神経外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神尾佳宣
2. 発表標題 脳動脈瘤壁の鉄集積による脳動脈瘤破裂メカニズムの解明と鉄制限による破裂抑制効果の検証
3. 学会等名 STROKE2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshinobu Kamio
2. 発表標題 Dietary Iron Restriction Reduces Intracranial Aneurysm Rupture in Mice Model
3. 学会等名 International Stroke Conference 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神尾 佳宣
2. 発表標題 脳動脈瘤壁の鉄集積による脳動脈瘤破裂メカニズムの解明と鉄制限による抑制効果の検証
3. 学会等名 STROKE 2022
4. 発表年 2022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
---------	---------