

氏名	きむらなおと 木村尚人
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成 21年 3月 25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	脳動脈瘤形成におけるアンジオテンシン受容体拮抗剤およびスタチンの効果 :ラット脳動脈瘤モデルを用いた検討
論文審査委員	主査 教授 高橋 明 教授 富永 悌二 教授 糸山 泰人 教授 高橋 昭喜

論文内容要旨

背景: くも膜下出血の原因である脳動脈瘤の発生機序は十分明らかにされていないが、動物実験等により血行力学的ストレス、高血圧が動脈瘤形成に深くかかわることが報告されている。血管分岐部に血行力学的ストレスが生じると、内皮傷害、血管壁炎症が生じる。血管壁構造を崩壊させるプロテアーゼや血管平滑筋の増殖・遊送・アポトーシスなどをきたす様々な因子が形成され、一方では動脈硬化の原因となり、他方では壁脆弱化をもたらす瘤形成につながると考えられる。臨床で広く使われているアンジオテンシン受容体拮抗剤(Angiotensin II type 1 receptor blocker; ARB)、hydroxymethylglutaryl (HMG)-CoA 還元酵素阻害剤(スタチン)は近年、本来の降圧あるいはコレステロール低下作用の他にも多面的な作用を有し、炎症を軽減して血管保護的に働くことが報告されている。したがって、脳動脈瘤形成に対しても抑制的に働く可能性があるが、スタチンに関する最近の報告以外、十分な検討はなされておらず、ARBと脳動脈瘤形成の関係を検討した報告はない。そこで今回、ARBやスタチンの脳動脈瘤形成におよぼす効果を検討した。また、瘤好発部位における血行力学的な要因に関する動物実験での報告は少ないため、流体力学的検討も行った。

方法: 1) 正常ラットの vascular corrosion cast からマイクロ CT を用いて三次元的血管構築データを抽出し数値流体計算モデルを適用した。右総頸動脈(Common carotid artery; CCA)の閉塞前後シミュレーションで血行力学的負荷が生じやすい部位を流体力学的に検討した。2) ARB やスタチンの検討には、Hany らが作成したラット脳動脈瘤改変モデルを用いた。すなわち Sprague-Dawley (S/D)ラットの両側腎動脈後枝結紮術と両側卵巣摘出術を、一期的に施行後、3ヶ月間、1%食塩水を飲水として腎性高血圧を導入することにより脳動脈瘤を形成した。オルメサルタン低・高用量(OL群、OH群: 各々3、10 mg/kg)、プラバスタチン低・高用量(PL群、PH群: 各々50、100 mg/kg)、両薬剤低用量の混合投与群(M群)、ヒドララジン投与群(H群: 3 mg/kg)を作成し、薬剤非投与のコントロール群(C群)と比較した。脳動脈の vascular corrosion cast を走査電子顕微鏡で観察して動脈瘤性変化を評価した。動脈瘤性病変は、軽度の動脈内皮変化(ステージ I)から嚢状動脈瘤(ステージ III)まで分類し、好発部位と頻度、ステージごとの頻度などを検討した。

結果: 1) 流体力学的検討では、正常ラットの左前大脳(anterior cerebral artery; ACA)-嗅動脈(olfactory artery; OA)分岐部に軽度高壁剪断応力部分がみられた。右 CCA 閉塞に伴って左 CCA 等の血流が増加し頭蓋内血流が一定にたもたれるというシミュレーションを行うと同部の壁剪断応力は約2倍に著明上昇した。2) ACA-OA 分岐部の動脈瘤性病変を各群で検討した。ステージ I - III すべてを含めた病変総数は、C群 14 個/14 ラットに対し、いずれの群でも 9-12 個/10-13 ラットであり群間差を認めなかった。ステージ分布パターンは統計学的に有意な群間差を認め、C群と比較

すると OH 群, PH 群は有意にステージ III が少なかった (それぞれ $P=0.031$, 0.028)。M 群も同様の傾向を認めたが有意差はなかった。なお、収縮期血圧は PH、PL 群では 180-200 mmHg と C 群と同程度に上昇したが、OH、OL、M 群では H 群同様 140-150 mmHg と中等度にとどまった。

結論： コンピューター血流解析により脳動脈瘤好発部位 (左 ACA-OA) において右 CCA 結紮を行うと行う前の約 2 倍に血流負荷が増大することが確認できた。今後の血行力学的要因と生化学的病態との関連の解明等に応用が期待される。オルメサルタン・プラバスタチンいずれも病変総数を減らさなかったが、ステージ III の割合が減少し、プラバスタチンの多面的作用に伴う動脈瘤成長抑制作用が確認できたと考える。一方オルメサルタン投与では血圧上昇が不十分であることやヒドララジン投与でも同程度にステージ III の割合が減少したことから ARB の多面的作用と血圧低下に伴う効果とを分離することは困難と思われた。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題名 脳動脈瘤形成におけるアンジオテンシン受容体拮抗剤およびスタチンの効果
:ラット脳動脈瘤モデルを用いた検討

所属専攻・分野名 医科学専攻・神経病態制御学 分野

氏名 木村尚人

本研究は臨床で広く使用されているアンジオテンシン受容体拮抗剤及びスタチンを実験的ラット脳動脈瘤モデルを用いてその多面的作用による脳動脈瘤の発生・成長を抑制した論文である。脳動脈瘤の発生・成長は未解明な部分が多く、近年血管の局所の炎症が関与しているという報告が散見される。本研究も血管の局所の炎症、血行力学的ストレスが動脈瘤の成因であると仮定し、検討を行い、世界で初めての知見を得たものである。

血行力学的ストレスに関しては正常ラット動脈を用いて実験的動脈瘤の好発部位にかかる壁剪断応力を検討し、壁剪断応力の変化率が高い傾向にあるという結論を得ており、今後の研究の発展が動脈瘤の成長のメカニズムを解明する可能性が期待できる内容となっている。

アンジオテンシン受容体拮抗剤の（オルメサルタン）の投与においてはラットの脳動脈瘤の増大（ステージIIからステージIII）を抑制しており、スタチンはラット脳動脈瘤のステージIからステージIIIを非投与群と比べて有意差を持って抑制し、それぞれ動脈瘤に対して別の機序が働いていることが示唆された。アンジオテンシン受容体拮抗剤の投与群においてラットの実験終了時点での収縮期血圧が薬剤非投与群に比べ有意差を持っていたこと、ヒドララジン投与群と比べて有意差を持たなかったことからアンジオテンシン受容体拮抗剤の多面的作用までは言及できなかったことが、今後の研究課題として残された。スタチンはプラバスタチンを用いていたが、他のスタチンでNF- κ Bなどの炎症の初期段階が関与していることが報告されており、プラバスタチンも同様の作用が考えられる結果となった。両薬剤の相加的作用、動脈瘤の発生の抑制は本研究では認められなかった。しかしながら成長を抑制したという点は臨床的にも意義ある研究結果である。

本研究は広く臨床で使用されている薬剤を用いて検討されており、未破裂脳動脈瘤の患者に対して成長の抑制の一端を担える可能性があり、今後の臨床応用が期待される。

本研究は論旨も論理・科学的であり、適切な考察もなされていることから、東北大学大学院の医学博士学位論文として十分値するものである。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。