

京都大学	博士（医学）	氏名	清水寛平
論文題目	Hemodynamic Force as a Potential Regulator of Inflammation-Mediated Focal Growth of Saccular Aneurysms in a Rat Model (炎症依存的な嚢状動脈瘤の局所増大を制御する因子としての血行力学応力)		
(論文内容の要旨) ヒトの未破裂脳動脈瘤では、経過観察中に増大する病変は、非増大病変と比べて将来の破裂リスクが高いこと知られている。過去の齧歯類脳動脈瘤モデルを用いた研究から、脳動脈瘤病変の増大は、マクロファージ依存的な炎症反応により生じること示唆されてきた。一方で、血流が血管壁に及ぼす血行力学応力もまた、脳動脈瘤の病態形成に重要と考えられてきたが、増大を制御する炎症反応との関わりは未だ明らかにされていない。これは主に、ヒトの脳動脈瘤病変の増大が年間数%と低頻度であり増大を評価する臨床研究が実施困難であったことと、既存の齧歯類脳動脈瘤モデルを用いた研究ではその脳血管が細く画像診断技術を用いた形態評価と血行力学応力の解析が困難であることに起因している。 このような背景を踏まえ、MRI 画像を用いて動脈瘤病変における炎症反応と数値流体力学による血行力学応力シミュレーションを行うことのできる動物モデルを樹立し、炎症依存的な動脈瘤病変の増大と血行力学応力の関わりを検証を計画した。まず、ラットの総頸動脈の直径が約 1mm と脳血管と比べて大幅に太く、MRI の空間解像度にて精度の高い形態評価が可能であることに着目した。嚢状動脈瘤病変は動脈の分岐部に発生し、細胞外基質の脆弱化と、分岐部へ流入する血流量の増加により誘導されることが明らかとなっている。そこで、オスの7週令SDラットを用いて、片側総頸動脈を反対側総頸動脈へ端側吻合することで分岐部を作成した。そして、高塩分食と片側腎動脈結紮を加えることで循環血液量の増加を図り、作成した総頸動脈分岐部へ流入する血流量を増加させた。さらに、膠原線維と弾性線維の架橋を阻害する3-アミノプロピオニトリルを含んだ特殊飼料を給餌した。画像評価には7テスラMRIを用い、形態評価は三次元MR血管撮影法、炎症反応の評価は超常磁性酸化鉄ナノ粒子のフェルモキシトールを造影剤として用いたマクロファージイメージング法で行った。動脈瘤は、作成した総頸動脈分岐部に発生した最大径1mm以上の膨隆病変と定義した。数値流体力学では必ずり応力(wall shear stress (WSS))、乱流パラメーターの一つとして必ずり応力の一心周期におけるベクトル変化量(oscillatory shear index (OSI))等々を評価した。 本モデル動物で、44% (20/45) の個体で外科的に作成した分岐部に、嚢状動脈瘤が発生した。病理学的検証では、病変部での内弾性板の断裂やマクロファージの集積などのヒト脳動脈瘤病変の特徴が再現された。また、誘導された動脈瘤病変は、術後5-10日に急速に増大し、術後10-17日の期間中には局所的な増大を来し、最大径で3.2mm(中央値)に至った。そして、各血行力学応力パラメーターの空間分布は、定性的には低いWSS領域、高いOSI領域が動脈瘤の増大領域とよく一致していた。さらに、動脈瘤病変を増大領域と非増大領域に分割し、各領域の血行力学応力パラメーターの空間平均を定量比較すると、増大領域ではWSSが有意に低値であった。引き続きマクロファージ集積を炎症反応の指標として評価した。マクロファージイメージングでは増大局所に限局してフェルモキシトールを貪食しMRI T2*画像で低信号域として描出されるマクロファージの集積が認められた。 本動物モデルによる検証は、低いWSSや高いOSIがマクロファージ依存的な嚢状動脈瘤の増大を制御している可能性を示唆する。			

(論文審査の結果の要旨)

脳動脈瘤の増大は、マクロファージ依存的な炎症反応と血行力学的応力により生じること示唆されてきたが、増大を制御する炎症反応と血行力学応力との関係は明らかでなかった。

本研究では、ラットの総頸動脈の直径が約1mmと脳血管と比べて大幅に太く、7 Tesla MRIにて精度の高い形態評価が可能であることに着目した。動脈瘤は動脈分岐部に発生し、細胞外基質の脆弱化と、分岐部へ流入する血流量の増加により誘導される。そこで、ラットの片側総頸動脈を反対側総頸動脈へ端側吻合することで分岐部を作成し、高塩分食と片側腎動脈結紮を加えて高血圧を誘導した。さらに膠原線維と弾性線維の架橋を阻害する3-アミノプロピオニトリルを含んだ特殊飼料を給餌すると、外科的に作成した総頸動脈分岐部に病理学的にヒトの脳動脈瘤に類似した嚢状動脈瘤が発生した。その発生率は44%で、誘導された動脈瘤は、術後10-17日の期間に増大性変化を来し、38.9%で破裂した。血行力学応力パラメーターの空間分布は、低い必ずり応力(wall shear stress (WSS))領域、WSSの一心周期におけるベクトル変化量(oscillatory shear index (OSI))の大きい領域が動脈瘤の増大領域とよく一致していた。マクロファージイメージングでは増大領域に限局してマクロファージの集積が認められた。本動物モデルによる検証は、低いWSSや高いOSIが動脈瘤壁へのマクロファージの集積を促し、嚢状動脈瘤の増大を促進している可能性を示唆する。

以上の研究は脳動脈瘤増大のメカニズムの解明に貢献し、将来的に同疾患の予後改善に寄与することが期待される。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、令和3年3月15日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降