

# 脳動脈瘤発生における血行力学の役割(ラット誘発脳動脈瘤モデルによる検討)

## Role of Hemodynamics in Initiation of Cerebral Aneurysm

### (Study with Induced Cerebral Aneurysm Models in Rats)

80815438 大森一平(Ippei Omori) Supervisor 谷下一夫(Kazuo Tanishita)

#### 1. 緒論

脳動脈瘤の成因について、血管壁の退行変性として内弾性板 (IEL) や中膜 (Media) の欠落<sup>[1]</sup>, Matrix Metalloproteinase (MMP)-2,-9 の発現<sup>[2]</sup>などの要因が報告されてきた。壁面せん断応力 (WSS) とその勾配 (WSSG) が血管内皮細胞を介して血管壁に退行変性を生じさせるという血行力学仮説が提唱されている。脳動脈瘤発生のメカニズムを解明するためには本研究では脳動脈瘤誘発動物モデルを用いて、IEL, Media の厚さおよび MMP-2, -9 の発現と WSS 分布を比較することにより、発生段階での血行力学仮説を検証した。

#### 2. 実験方法

##### 2-1 動物と脳動脈瘤誘発

SD ラット(オス, 7 週齢)に左側総頸動脈結紮を施し, 0.2% beta-aminopropionitrile と 8% NaCl を添加した飼料を与えた。誘発期間は術後 2, 4, 6 週とした。

##### 2-2 流体実験

micro CT で ACA - OA 分岐部を撮影し, 血管の 3 次元形状を STL データで構築した。STL データを用いて数値計算を行った。また実形状拡大モデルを作製し, PIV を用いて分岐部の血行動態を解析した。

##### 2-3 病理標本の作製

micro CT 撮影後, ACA - OA 分岐部を切り取り, 血管を長軸方向に 3 μm の厚さでスライスした。Elastica van Gieson (EVG) 染色, Hematoxylin-Eosin (HE) 染色を施し, 光学顕微鏡の画像から ACA - OA 分岐部の IEL と Media の厚さを計測した。

##### 2-4 MMP-2, -9 の遺伝子発現解析

誘発術施行後, 両側の ACA - OA 分岐部を Y 字型に摘出し, 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) 法を用いて MMP-2, -9 の挙動を解析した。

#### 3. 結果および考察

瘤状の膨隆は 2 週ではほとんど見られず, Fig.1 に示すように 4 週では分岐部頂点の ACA 側にて僅かに膨隆が確認された。術後 6 週では膨隆がより顕著であった。また MMP-2 は誘発前より定常的に, MMP-9 は術後 4 週より発現が確認された。Fig.3 に示すように IEL の欠落・菲薄化は分岐部頂点の ACA 側にて確認され, そこでは WSS は低く, かつ WSSG は正であった。Media については明らかな欠落・菲薄化は確認されなかった。低 WSS かつ高 WSSG の領域では血管内皮細胞の透過性が増加し, 炎症細胞の浸潤が促され, 炎症反応が生じて内皮細胞が機能不全を起こしやすくなることが報告されている<sup>[3]</sup>。分岐部頂点の ACA 側でも同様の現象が起こっていると推測され, 内皮細胞を裏打ちする基底膜中のコラーゲンを分解する MMP-2, -9 の存在もそれを裏付けており, MMP-2 と-9 の相互作用によりその分解が進行すると考えられる。Media の菲薄化および欠落に関しては, より脳動脈瘤が発達した状態で生じると考えられる。

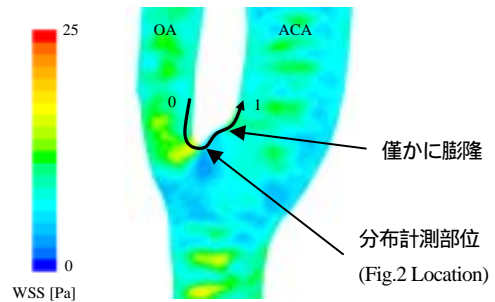


Fig. 1 Contour of WSS (4w).

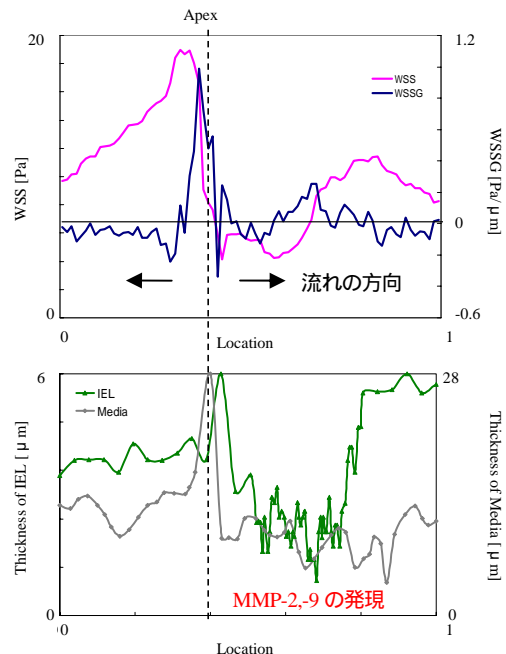


Fig. 2 Distribution of WSS, WSSG, IEL and Media (4w)

#### 4. 結論

- WSS が低く, かつ正の WSSG により内皮細胞の透過性が増加し, それによる炎症反応によって機能不全が進行し, 脳動脈瘤の退行変性が生じると考えられる。
- MMP-2 は誘発術の有無にかかわらず定常的に, MMP-9 は 4 週から発現が確認された。MMP-2 と MMP-9 が同時に存在することにより, 基底膜中のコラーゲン分解が進み, 内皮細胞機能不全をさらに促進すると考えられる。
- Media の菲薄化は, より脳動脈瘤が成長した段階で生じると考えられる。

#### 参考文献

- [1] Hazama F, et al. *Am J Pathol*, 1986;124:399-404
- [2] Aoki T, et al. *Stroke*, 2007;38:162-169
- [3] LaMack JA, et al. *Ann Biomed Eng*, 2005;33:457-464