Osaka University Knowledge Archive

Title	Chronic Elevation of Tumor Necrosis Factor-α Mediates the Impairment of Leptomeningeal Arteriogenesis in db/db Mice
Author(s)	由上, 登志郎
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53905
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

論　文　内　容　の　要　旨

Synopsis of Thesis

氏　名 Name	由上　登志郎
論文題名 Title	Chronic Elevation of Tumor Necrosis Factor-α Mediates the Impairment of Leptomeningeal Arteriogenesis in db/db Mice （Tumor Necrosis Factor-αの慢性的な上昇がdb/dbマウスにおける脳軟膜動脈吻合発達障害を介在する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

虚血性脳血管障害において、脳側副血管の発達(arteriogenesis)は非常に重要である。特に中大脳動脈閉塞後のようにwillis動脈輪が側副血管とならない時に、脳軟膜動脈吻合は最も重要な側副血行路となり、その重症度、機能予後を規定する要因となる。そこで我々は、中大脳動脈を徐々に閉塞するかわりに、前もって同側総頸動脈を閉塞し脳灌流圧を慢性的に低下させることにより、総頸動脈閉塞14日後には中大脳動脈閉塞による脳梗塞体積が縮小し、脳軟膜動脈吻合が発達することを示し、慢性低灌流に対する脳軟膜動脈吻合の発達を検討するのに適したマウスモデルを確立した。我々はこのモデルを用いて、正常齧歯類においてみられる脳慢性低灌流状態での脳軟膜動脈吻合の発達が、自然発症高血圧ラットでは不良であることを示し、高血圧が側副血行路発達不全に関与している可能性について報告した。実臨床において、脳側副血行の発達が望まれるような狭窄や閉塞をもつ患者は、血管危険因子を有することがほとんどであり、その中でも糖尿病は、高血圧と同様に重要な血管危険因子である。糖尿病において、冠動脈や末梢血管でのarteriogenesisが障害されることは報告されているが、脳血管のarteriogenesisのついては十分に検討されていない。そこで本研究では2型糖尿病のモデルマウス（db/dbマウス）を用いて、脳慢性低灌流状態における脳軟膜動脈吻合のarteriogenesisを評価し、2型糖尿病が脳血管のarteriogenesisにどのような影響を与えるのか検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

雄性12－13週齢のdb/dbマウス、db/+マウス、streptozotocin(STZ）誘発高血糖マウスを用いた。それぞれのマウスに対し、左総頸動脈(CCA)閉塞に対する左側脳軟膜動脈吻合の発達程度をLatex Perfusion法により脳軟膜動脈吻合を可視化することによって評価し、別のセットのマウスではCCA閉塞14日後の左中大脳動脈閉塞術に対する梗塞体積を評価した。次に、db/+マウスとdb/dbマウスを用い、免疫染色およびreal-time PCRにて脳軟膜動脈吻合を含む大脳皮質におけるマクロファージおよびその関連因子（NOS2, TNF-α,IL-1β,Arg1,Tek,MMP2）の発現の動態を検討した。結果として、db/+マウス、STZ誘発高血糖マウスでは、正常マウスと同様に、左CCA閉塞14日後の左側脳軟膜動脈吻合血管径は有意に増加し梗塞体積縮小効果も認めたが、db/dbマウスでは血管径、梗塞体積とも有意差を認めず、arteriogenesisは障害されていた。CCA閉塞7日後の脳表Mac-2陽性細胞は、db/+マウスでは正常マウスでの報告と同様に増加していたが、この反応性の増加はdb/dbマウスでは認めなかった。また、TNF-αのmRNA発現は、ベースラインではdb/dbマウスにて有意差を持って上昇していたが、継時的変化をみると、正常なarteiogenesisを呈したdb/+マウスではCCA閉塞7日後に有意差を持ったTNF-αのmRNA発現の上昇を認めたのに対し、arteriogenesisが障害されているdb/dbマウスでは変化を認めなかった。そこで、TNF-αに注目し、db/dbマウスにTNFα阻害薬であるエタネルセプトをCCA閉塞に先駆けて投与し、慢性的に上昇していると考えられるTNF-αをあらかじめ低下させておくことによって、その後に誘導される脳慢性低灌流に対する脳軟膜動脈吻合の発達が改善するかどうかを検討した。結果、エタネルセプトを前もって投与した後に総頸動脈閉塞術を行ったdb/dbマウスでは、脳慢性低灌流に対する脳軟膜動脈吻合の血管径が有意差をもって増加しており、arteriogenesisを回復することができた。また、別のセットのマウスでの総頸動脈閉塞14日後の中大脳動脈閉塞に対する梗塞体積は、総頸動脈閉塞に先駆けてエタネルセプトを投与したdb/dbマウス群にて、脳軟膜動脈吻合の発達によると考えられる梗塞体積の縮小効果を示し、機能予後も改善した。

〔総　括(Conclusion)〕

2型糖尿病モデルマウスでは一側総頸動脈閉塞による慢性低灌流に対する脳軟膜動脈吻合の発達が障害されていた。これは、単に脳慢性低灌流状態の間に高血糖であることのみが原因ではなく、慢性的なTNFαの上昇によってTNFαシグナルに対する反応性が低下していることが主要な原因と考えられた。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　由上　登志郎

		（職）	氏　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	望月秀樹
	副　査	大阪大学教授	下村伊一郎
	副　査	大阪大学教授	山下俊英

論文審査の結果の要旨

虚血性脳血管障害において脳軟膜動脈吻合の発達(arteriogenesis)は重症度を規定する重要な因子である。申請者は、慢性低灌流に対する脳軟膜動脈吻合の発達に対する糖尿病に影響について、2型糖尿病モデルマウス（db/dbマウス）を用いて検討した。その結果、慢性低灌流に対する脳軟膜動脈吻合の発達は2型糖尿病モデルマウスで障害されており、その障害にはTNF-αシグナルに対する反応性の低下が関連すること世界で初めて示した。さらに、広く臨床使用されているエタネルセプトを用いてTNF-αを前もって低下させておくことにより、2型糖尿病モデルマウスにて障害されていた脳軟膜動脈吻合のarteriogenesisを回復させることが可能であることも併せて報告しており、今後の臨床への応用の可能性も含め、価値ある内容であり、学位論文に値する。