



Dietary iron restriction protects against aneurysm rupture in a mouse model of intracranial aneurysm

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-05-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 川勝, 暢 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000401

博士（医学）川勝 暢

論文題目

Dietary iron restriction protects against aneurysm rupture in a mouse model of intracranial aneurysm

（鉄制限食はマウス脳動脈瘤モデルにおいて動脈瘤の破裂を防ぐ）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血の予後は不良である。開頭クリッピング術や血管内コイル塞栓術は確立された治療法であるが、それ以外の非侵襲的な治療法の開発が求められている。このために脳動脈瘤の病態生理を解明することは極めて重要である。これまで申請者らのグループでは抗血小板薬であるアスピリンが抗炎症作用によって脳動脈瘤破裂を抑制することを報告した。

鉄は生体に必須の元素であるが、血管壁への過剰な沈着により酸化ストレスを与え、組織傷害を引き起こすことが知られている。近年では高血圧、脂質異常症、糖尿病に伴う慢性炎症と鉄の組織への集積の関連が注目されている。また脳動脈瘤壁への鉄沈着は炎症や血管変性を引き起こす可能性も指摘されているが、鉄沈着と脳動脈瘤の形成、増大、破裂の関係についての詳細は明らかになっていない。今回申請者らは鉄沈着により引き起こされる酸化ストレスおよび血管壁の炎症が脳動脈瘤の形成や破裂に関与していると仮説を立て、マウス脳動脈瘤モデルを用いて検討した。

〔材料ならびに方法〕

本研究は本学動物実験委員会の承認を得たプロトコールに則って実施した（承認番号 2021018）。8 週齢雄 C57BL/6J マウスを用い、片腎摘出 1 週間後に deoxycorticosterone acetate と食塩負荷により全身性の高血圧を誘導し、脳底槽へのエラスターゼ単回投与により脳動脈瘤を誘発した。マウスの食餌を通常食（3.9 mg Fe/100 g food）と鉄制限食（0.3 mg Fe/100 g food）の 2 群に分け、脳動脈瘤誘発 1 週間前から実験終了まで継続した。血圧に関しては、エラスターゼ投与 1 週間前、投与 1 週間後、投与 2 週間後、投与 3 週間後にそれぞれ測定した。脳動脈瘤誘発後に連日の体重測定、神経学的観察を行い、事前に定めた脳動脈瘤破裂を示唆する所見を認めた場合、安楽死させ脳標本を作成した。摘出した脳標本は、ベルリンブルー染色、免疫染色（CD68 ならびに 8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG）を行い鉄沈着や炎症細胞、酸化ストレスの評価を行った。また統計学的手法に関しては、脳動脈瘤形成率および破裂率についてはフィッシャーの正確検定、無症状生存率についてはカプランマイヤー法ならびにログランク検定、ベルリンブルー染色ならびに免疫染色、血圧についてはマンホイットニーの U 検定、相関関係についてはスピアマンの順位相関係数を用いた。

〔結果〕

脳動脈瘤の形成率は、通常食群（68%）と鉄制限食群（69%）で有意差を認めなかった。一方で破裂率は鉄制限食群で有意に低値であった（通常食群 76%、鉄制限食群 37%）。また、無症状生存率は鉄制限食群で統計学的有意差をもって高値であった。血圧に関しては全期間を通じて両群で差を認めなかった。血中酸化ストレスを評価する **reactive oxygen metabolites test** を行くと、血中酸化ストレスは、通常食＋エラスターゼ注入群よりも鉄制限食＋エラスターゼ注入群で有意に低値であった。ベルリンブルー染色を行うと動脈瘤壁への鉄沈着が観察され、陽性となる細胞数は通常食群に比べて鉄制限食群では有意に減少していた。また CD68 および 8-OHdG 免疫染色で陽性となる細胞はいずれも鉄制限食で有意に抑制されていた。さらに、動脈瘤壁内の鉄を含む細胞数と CD68 および 8-OHdG 陽性細胞の数との間には正の相関関係を認めた。

〔考察〕

本研究においては、鉄摂取を制限することで脳動脈瘤破裂が減少し、組織学的には脳動脈瘤壁への鉄沈着、炎症細胞浸潤、酸化ストレスが減少することが示された。さらに鉄沈着部位と炎症細胞浸潤の分布が類似しており、これらの間には相関関係を認めた。

最近になり鉄の調整に関わる重要な機構が明らかとなった(Hower V, Molecular BioSystems, 2009)。高血圧や高脂血症、糖尿病などによって引き起こされる全身性の慢性炎症下においては、ヘプシジンや **transferrin receptor 1** の働きが異常をきたし、動脈瘤壁への鉄の過剰負荷を引き起こす。さらに鉄沈着はリン脂質膜の過酸化にも関与しており、フェロトシスや細胞死にも関与していると考えられる。これらの機構を介し過剰負荷となった鉄が酸化ストレスを引き起こし、血管壁の傷害を進行させ、血管壁のリモデリングの原因となっていることが考えられる。

マクロファージは鉄を豊富に含む赤血球を貪食して除去する上で重要な働きを持つ。血管組織において微小出血や微小血栓、鉄の調整機構の異常によって引き起こされる鉄の沈着はマクロファージを活性化させ、炎症カスケードを誘導する。また CD68 陽性のマクロファージは **matrix metalloproteinases 2** と **9** を発現しており、動脈瘤壁の変質を引き起こす。これらの局所的な反応が動脈瘤の形成と破裂に関与しているものと考えられる。

本研究の **limitation** としては、ヒトの脳動脈瘤を完全に再現できていない可能性があること、雄マウスのみを使用していること、動脈瘤壁で観察できた鉄に血栓由来のものが含まれる可能性があること等が挙げられる。

〔結論〕

鉄制限食により動脈瘤壁への鉄沈着が抑制され脳動脈瘤破裂も抑制された。鉄は破裂を抑制するための治療ターゲットとなりうる。