



Roles of nicotine in the development of intracranial aneurysm rupture

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2019-11-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 神尾, 佳宣 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003662

論文審査の結果の要旨

喫煙は脳動脈瘤破裂の危険因子であり、ニコチンはタバコの主要な生物学的活性成分である。ニコチン性アセチルコリン受容体の中で $\alpha 7$ subunit ($\alpha 7nAChR$) は血管内皮細胞や血管平滑筋細胞に多く発現しており、炎症や血管新生を促進する。申請者はマウス脳動脈瘤モデルを用いて、ニコチンおよび $\alpha 7nAChR$ 活性化が脳動脈瘤破裂を促進するか、ニコチンは脳動脈瘤組織中炎症性サイトカインや成長因子の発現量を増加させるか、さらに細胞特異的 $\alpha 7nAChR$ ノックアウトマウスを用いて、ニコチンのこれらの効果に関与する細胞は何かを検討した。

研究には C57BL/6J マウス、 $\alpha 7nAChR$ ノックアウトマウス ($\alpha 7nAChR$ KO) に加え、単球・マクロファージ系、血管内皮細胞、血管平滑筋それぞれに特異的な $\alpha 7nAChR$ コンディショナルノックアウトマウス ($\alpha 7nAChRcKO$) を作成し用いた。脳動脈瘤は高血圧誘導と脳底槽内エラストラーゼ投与で誘発した。ニコチンや $\alpha 7nAChR$ アゴニスト投与は脳動脈瘤破裂を増加させた。このニコチンの効果は $\alpha 7nAChR$ アンタゴニスト投与群や $\alpha 7nAChR$ KO、血管平滑筋特異的 $\alpha 7nAChRcKO$ では消失したが、単球・マクロファージ系や血管内皮細胞特異的 $\alpha 7nAChRcKO$ では認められた。ニコチン投与により、脳動脈瘤組織中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MMP-9 及び VEGF、PDGF-B は増加したが、 $\alpha 7nAChR$ アンタゴニスト投与群では増加せず、血管平滑筋特異的 $\alpha 7nAChRcKO$ でも VEGF、PDGF-B は増加しなかった。

以上より申請者は、ニコチンが血管平滑筋 $\alpha 7nAChR$ を介して脳動脈瘤破裂を増加させ、炎症性サイトカインおよび成長因子の発現がここに関与している可能性があり、 $\alpha 7nAChR$ は脳動脈瘤破裂予防治療のターゲットになりうると結論した。審査委員会では、本研究が脳動脈瘤破裂予防の新しいターゲットを提唱し、臨床的にも発展性が高い事を高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 椎谷 紀彦

副査 梅村 和夫

副査 宮嶋 裕明