研究・調査報告書

分類番号		報告書番号	担当
B-180	B-740	21-250	元高崎健康福祉大学　八田愼一

題名（原題／訳）

Cronic low-dose alcohol consumption promotes cerebral angiogenesis in mice.
マウスで慢性低用量アルコール消費は大脳血管新生を促進する

執筆者

Li J, Li C, Loreno EG, Miriyala S, Panchatcharam M, Lu X, Sun H.

掲載誌

Front Cardiovasc Med. 2021; 8:681627. doi: 10.3389/fcvm.2021.681627.

キーワード	PMID:
アルコール、血管新生 angiogenesis、虚血性脳卒中、VEGF-A、VEGFR2	34869620

要　旨

目的：虚血性脳卒中は主要な死亡原因であり、長期に持続する身体的障害を生じる。虚血性の脳障害を軽減するためには速やかな再疎通/再灌流が重要になる。しかし、再疎通/再灌流は逆説的に脳障害を誘発し、悪化させることがあり、再灌流脳障害と呼ばれている。このことから、虚血前血管形成が、側副循環を増加して脳虚血/再灌流（I/R）障害を軽減する効果的な方策になると考えられる。慢性的アルコール消費は用量依存性に、虚血性脳卒中の発生や予後に影響を与える。我々は、少量の慢性的アルコール消費（LAC）が、虚血後炎症とアポトーシスを抑制し、そして、血液−脳関門を安定化することで脳 I/R 障害を防御することを示した。一方、大量の慢性的アルコール消費（HAC）では脳 I/R 障害が悪化する。本研究は、生理的条件下と虚血性脳卒中後での大脳血管形成に与える少量および大量の慢性的アルコール消費の影響について検討した。

方法：*In vitro* の実験にはマウス脳微小血管内皮細胞（MBMVEC）を使用した。内皮細胞の血管形成はマトリゲル基底膜マトリックスを用いて、内皮細胞遊走はスクラッチ創傷治癒アッセイで、細胞増殖は CCK-8 アッセイで測定した。*In vivo* の実験には C57BL/6J マウスを使用し、エタノールを 0.7 g/kg（LAC）あるいは 2.8 g/kg（HAC）を 1 回/日、8 週間、強制経口投与した。エタノール処置後、一過性中大脳動脈閉塞［片側中大脳動脈（MCA）の 60 分間の閉塞］と 72 時間の再灌流を行い、各項目について解析した。脳血管新生は脳組織 CD31 を免疫組織化学法で測定して評価した。局所血管反応性は MCA、動脈吻合部、大脳動脈の末端枝の血管径の変化から評価し、局所脳血流（rCBF）は Laser Speckle Contrast Imaging System を使って測定した。タンパク質はウエスタンブロット法で測定した。

結果：MBMVEC で、低濃度エタノール（5 mM）急性曝露で MBMVEC の血管形成能が上昇し、血管内皮細胞増殖因子 A（VEGF-A）と VEGF 受容体 2（VEGFR2）の発現が増加した。血管形成能の増加は、VEGFR2 阻害剤の処置で消失した。また、血管形成能の上昇と VEGF-A および VEGFR2 の発現増加は、MBMVEC の低濃度エタノール慢性曝露（7 日間）でも持続して認められた。マウスの LAC は、生理的条件下での大脳皮質の血管密度や血管枝を増加し、VEGF-A と VEGFR2 の発現を増加した。さらに、LAC マウスの虚血後再灌流 72 時間の時点で、梗塞周囲皮質の血管密度、血管枝、VEGF-A と VEGFR2 の発現は増大していた。LAC は虚血前あるいは虚血後での脳の血管反応性や rCBF を変化させなかったが、再灌流時の虚血後過灌流（充血）を増大させた。対照的に、高濃度エタノール曝露（50 mM）あるいは HAC は、血管形成能や脳血管新生に対して軽度の抑制効果しか示さなかった。

結論：本研究の結果は、HAC の脳血管新生への影響は少ないが、一方、LAC は脳血管新生を促進することを示し、VEGF-A と VEGFR2 の発現増加が LAC による脳血管新生に関与していることを示唆している。また、脳 I/R 障害に対する LAC の防御効果は、虚血時の脳血管反応性/局所血流量の変化には関連していないと考えられる。