

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861279

研究課題名(和文)未破裂脳動脈瘤の破裂予防に関する基礎研究

研究課題名(英文)Development of new treatments to prevent rupture of intracranial aneurysms

研究代表者

多田 恵曜(TADA, YOSHITERU)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・助教

研究者番号：30547964

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：脳動脈瘤破裂の病態を解明し、脳動脈瘤破裂予防の薬物治療評価を行うことを目的とし、脳動脈瘤破裂モデルを確立し、薬物を用いて脳動脈瘤破裂を抑制できるか検討した。我々は高血圧、血行力学的負荷に加え、卵巣摘出によるエストロゲン欠乏状態を誘導した雌性ラットに脳動脈瘤を誘導している。高ホモシステイン血症を誘導すると脳動脈瘤破裂を促進することができた。このモデルをさらに改良して、薬剤を投与せず脳動脈瘤の破裂率を上昇させるモデル作製に至った。このモデルを用いて、脳動脈瘤破裂の機序解明および薬剤を投与して脳動脈瘤破裂を抑制できるか検討を行っている。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to establish pharmacological treatments for prevention of rupture of intracranial aneurysms. To test pharmacological therapy, we established a rat model of intracranial aneurysms in which spontaneous aneurysm rupture occurred. Female rats were subjected to estrogen deficiency, hemodynamic stress, inflammation, and high salt intake were associated with the formation of intracranial aneurysms. Various types of drugs prevent the formation of intracranial aneurysms. Furthermore, to examine the mechanisms of aneurysmal rupture, we modified this model. In modified model, rats had a higher incidence of aneurysmal rupture. In the future study, we will examine the mechanisms of aneurysmal rupture and test the pharmacological therapy for prevention of aneurysmal rupture.

研究分野：医歯薬学

キーワード：脳動脈瘤破裂 エストロゲン くも膜下出血

1. 研究開始当初の背景

未破裂脳動脈瘤が発見された場合、現在有効な薬物治療はない。また、脳動脈瘤の形成と破裂の病態は異なる可能性がある。脳動脈瘤破裂を予防するには、開頭脳動脈瘤ネッククリッピング術あるいはコイル塞栓術のみであるが侵襲を伴う。我々は雌性ラットに卵巣摘出によるエストロゲン欠乏状態で脳動脈瘤を誘導しており、オリジナリティが高い。この動物モデルを用いて、脳動脈瘤形成には血管内皮障害、タイトジャンクション障害、血管壁のマクロファージ浸潤を中心とした炎症、酸化ストレス、体内の塩分貯留、脳血管壁の Na 貯留が関与していることを示した。また、血管内皮保護作用、抗炎症、抗酸化作用を有するさまざまな薬剤(17 β -estradiol, angiotensin type 1 受容体拮抗薬、meneralocorticoid 受容体拮抗薬、phosphodiesterase 阻害薬)を用いて、脳動脈瘤形成予防に有効であることを示した。一方でスタチンは雌性ラットにおいて用量によっては効果は認められず、臨床応用においては性差や投与量を検討する必要があることを警告した。しかし、脳動脈瘤破裂と脳動脈瘤形成の機序は異なる可能性が考えられる。したがって、実験脳動脈瘤モデルを用いて、脳動脈瘤破裂の機序解明や薬物治療の効果を検討する必要がある。

2. 研究の目的

再現性良く、高頻度に脳動脈瘤破裂をきたす動物モデルを確立すること、脳動脈瘤破裂の病態を解明し、脳動脈瘤破裂予防の薬物治療評価を行うことを目的とし研究を行った。

3. 研究の方法

従来の脳動脈瘤モデルでは脳動脈瘤を誘導後、6ヶ月经過を観察しても脳動脈瘤の破裂率は0%であった。

(1) 脳動脈瘤破裂モデルの確立

13週齢の雌性ラットに卵巣摘出、腎性高血圧(両側後腎動脈結紮)、高食塩食負荷、血行

力学的負荷(右総頸動脈結紮)を加えることにより脳動脈瘤を誘導した。

そこに高ホモシステイン血症を誘導するためにメチオニン食を投与した
肥満細胞脱顆粒剤の compound 48/80 (C48/80)を投与した。

血行力学的負荷をさらに増強し、脳動脈瘤破裂が誘導されるか検討を行った。

(2) 脳血管壁の renin-angiotensin system の活性化、Na 貯留、炎症、酸化ストレスの影響について検討する。

(3) 脳動脈瘤破裂予防のために有効性が期待できる薬物を用いて治療効果を評価する。

4. 研究成果

メチオニン食の投与あるいは肥満細胞脱顆粒剤を投与することによって脳動脈瘤破裂率は向上した。しかし、薬物を使用しているため、他の薬剤による脳動脈瘤破裂抑制効果の検討は難しいと考えられた。

さらに血行力学的負荷をさらに加えることによって、脳動脈瘤誘導後3ヶ月で50%の脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血が観察され、脳動脈瘤破裂モデルが確立された。本モデルでは脳血管に侵襲を加えていない点、より臨床における脳動脈瘤破裂モデルに類似しており、今後の脳動脈瘤破裂の機序解明、薬物治療の検討を行うにあたり有用であると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

- 1) Shimada K, Furukawa H, Wada K, Korai M, Wei Y, Tada Y, Kuwabara A, Shikata F, Kitazato KT, Nagahiro S, Lawton MT, Hashimoto. Protective role of peroxisome proliferator-activated receptor- in the development of intracranial aneurysm rupture. Stroke. 2015; 46: 1664-1672、査読有

- 2) Shimada K, Furukawa H, Wada K, Wei Y, Tada Y, Kuwabara A, Shikata F, Kanematsu Y, Lawton MT, Kitazato KT, Nagahiro S, Hashimoto T. Angiotensin-(1-7) protects against the development of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in mice. J Cereb Blood Flow Metab. in press, 2015、査読有
- 3) Tada Y, Makino H, Furukawa H, Shimada K, Wada K, Liang EI, Murakami S, Kudo M, Kung DK, Hasan DM, Kitazato KT, Nagahiro S, Lawton MT, Hashimoto T. Roles of estrogen in the formation of intracranial aneurysms in ovariectomized female mice. Neurosurgery. 2014; 75: 690-695、査読有
- 4) Tada Y, Wada K, Shimada K, Makino H, Liang EI, Murakami S, Kudo M, Kitazato KT, Nagahiro S, Hashimoto T, Roles of hypertension in the rupture of intracranial aneurysms. Stroke. 2014; 45: 579-586、査読有
- 5) Tada Y, Wada K, Shimada K, Makino H, Liang EI, Murakami S, Kudo M, Shikata F, Silva RAP, Kitazato KT, Hasan DM, Kanematsu Y, Nagahiro S, Hashimoto T, Estrogen protects against intracranial aneurysm rupture in ovariectomized mice. Hypertension. 2014; 63: 1339-1344、査読有

〔学会発表〕(計6件)

- 1) Kurashiki Y, Kitazato KT, Shimada K, Yaji K, Tada Y, Sumiyoshi M, Takeshi M, Satomi J, Kageji T, Nagahiro S. Predominant activation of M2 macrophage by Group-specific component protein-derived macrophage activating factor in the late phase of cerebral ischemia may contribute to neurogenesis. International stroke conference, 2015.2.11-13, Nashville, USA
- 2) Korai M, Shimada K, Furukawa H, Wada K,

Wei Y, Tada Y, Kuwabara A, Shikata F, Kitazato KT, Nagahiro S, Hashimoto T. Roles of macrophage PPAR on intracranial aneurysmal rupture. International stroke conference, 2015.2.11-13, Nashville, USA

- 3) Miyamoto T, Kohrai M, Kung D, Kitazato KT, Shimada K, Yaji K, Tada Y, Kurashiki Y, Kuwayama K, Satomi J, Nagahiro S. Hemodynamic changes may be partly attributable to the formation and rupture of aneurysms in a rat model. International stroke conference, 2015.2.11-13, Nashville, USA
- 4) Tada Y, Makino H, Wada K, Shimada K, Liang EI, Murakami S, Kudo M, Kitazato KT, Nagahiro S, Hashimoto T. Protective effects of estrogen receptor-beta against the formation of intracranial aneurysms in mice. World stroke congress, 2014.10.22-25, Istanbul, Turkey
- 5) Shimada K, Wada K, Tada Y, Wei Y, Kuwabara A, Shikata F, Furukawa H, Kitazato KT, Nagahiro S, Hashimoto T. Role of angiotensin (1-7) and angiotensin type 2 receptor on intracranial aneurysmal rupture. International stroke conference 2014.2.12-2.14, San Diego, USA
- 6) Korai M, Kung D, Kitazato KT, Matsushita N, Tada Y, Yagi K, Shimada K, Kanematsu Y, Satomi J, Nagahiro S. Role of hyperhomocysteinemia in the development of intracranial aneurysms. Congress of Neurological Surgeons. 2013.10, San Francisco, USA

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

6. 研究組織
(1)研究代表者

多田 恵曜 (Tada, Yoshiteru)
徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究
部・助教
研究者番号：30547964